

# Máster Interuniversitario en Estadística e Investigación Operativa UPC-UB

**Título:** Métodos estadísticos para identificar hospitales con exceso de mortalidad: caso aplicado al registro de pacientes ingresados por infarto en el sistema público de hospitales en Catalunya.

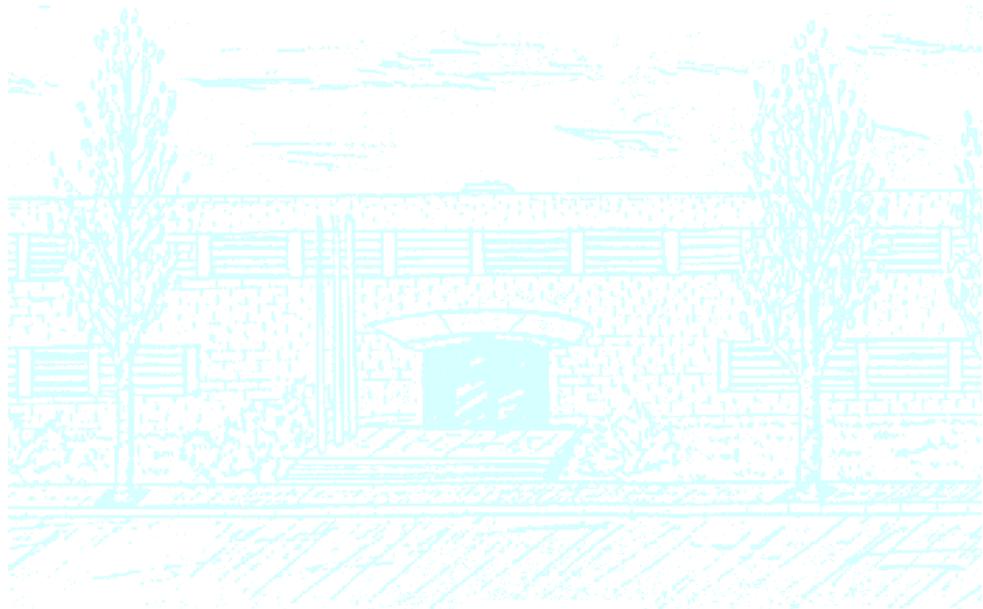
**Autor:** Virginia Munoa Urruticoechea

**Director:** Isaac Subirana Cachinero

**Co-Director:** Klaus Gerhard Langohr

**Departamento:** Estadística e Investigación Operativa

**Universidad:** Universitat Politècnica de Catalunya –  
Universitat de Barcelona



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA  
BARCELONATECH

Facultat de Matemàtiques i Estadística



UNIVERSITAT DE BARCELONA





# Resumen

**Conocimiento de base:** La medida más representativa del buen funcionamiento de un determinado hospital es la mortalidad. La estimación de dicha medida de evaluación se suele realizar mediante el modelo de regresión de Cox; no obstante, la inclusión de efectos aleatorios contribuye a aumentar la heterogeneidad, lo que lleva a una mayor variabilidad en los tiempos de supervivencia. En este proyecto nos centraremos en estudiar los efectos de los hospitales mediante un modelo estadístico apropiado para incorporar dichos efectos.

**Objetivo:** El objetivo principal es evaluar la mortalidad a largo plazo de los pacientes ingresados por infarto agudo de miocardio en los hospitales de Cataluña, y así poder comprobar si el funcionamiento de un determinado hospital es satisfactorio. Para ello se utilizarán y compararán dos herramientas de R, las cuales ajustarán modelos que incorporan efectos aleatorios.

**Métodos:** Este estudio incluye 51734 pacientes de entre 29-69 años ingresados entre 2007-2015 en alguno de los 40 hospitales de Cataluña que engloba la base de datos proveniente del Programa de Analítica de Datos para la Investigación y la Innovación en Salud (PADRIS). El seguimiento realizado es hasta 2016 y se identificaron 4345 muertes. Se ha aplicado el modelo de Cox con los hospitales como efectos aleatorios mediante dos funciones diferentes de R (`coxph` y `coxme`), y así ver cómo afecta el ingresar en un centro u otro en la mortalidad. En dichos modelos, se ha ajustado por sexo, edad, indicador de diabetes, hipertensión, fallo renal, elevación o descenso del segmento ST, antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM) y presencia de unidad coronaria y de cuidados intensivos; y se ha añadido el efecto aleatorio del hospital.

**Resultados:** El aumento de un año de edad del paciente (HR: 1,06, IC: 1,05-1,06), el sexo femenino (HR: 1,12, IC: 1,04-1,20) y la presencia de cinco de los seis factores de riesgo (la diabetes, el fallo renal, la elevación y el descenso de ST, y la existencia de antecedentes de IAM) aumentan el riesgo de mortalidad. En cuanto a los efectos aleatorios, se observa que están asociados con el riesgo instantáneo de mortalidad ( $p\text{-valor} = 1,3 \cdot e^{-10}$ ) y que hay una heterogeneidad en cuanto a la mortalidad entre los hospitales no explicada por sus características ni de los pacientes que ingresan.

**Conclusiones:** Las estimaciones obtenidas para el modelo de Cox con la función `coxph` con `frailty` son muy similares a aquellas obtenidas a través la función `coxme`. Esta última es

II

más rápida, más estable y más flexible, pero en ambas concluimos que hay mucha variabilidad entre hospitales a la hora de analizar el riesgo instantáneo de mortalidad.

**Palabras clave:** Efectos aleatorios, fragilidad, mortalidad, modelo de Cox.

# Abstract

**Background:** The most representative measure of the good performance of a certain hospital is mortality. The estimation of this evaluation measure is usually carried out using the Cox regression model; however, the inclusion of random effects contributes to increase the heterogeneity, leading to greater variability in survival times. In this project we will focus on studying the effects of hospitals using an appropriate statistical model to incorporate these effects.

**Objetivo:** The main objective is to evaluate the long-term mortality of patients admitted for acute myocardial infarction in the hospitals of Catalonia, and thus be able to check if the operation of a certain hospital is satisfactory. For this, they will be used and compared two tools of R to adjust models that incorporate random effects.

**Métodos:** This study includes 51734 patients aged 29-69 years admitted between 2007-2015 in one of the 40 hospitals in Catalonia that includes the database from the Data Analytics Program for Research and Innovation in Health (PADRIS). The follow-up carried out is until 2016 and 4345 deaths were identified. The Cox model has been applied with the hospitals as random effects using two different functions of R (`coxph` y `coxme`), and thus see how admission to one center or another affects mortality. These models have been adjusted by sex, age, indicator of diabetes, hypertension, kidney failure, elevation or depression of the ST segment, history of acute myocardial infarction (AMI) and presence of a coronary unit and intensive care unit; and the random effect of the hospital has been added.

**Resultados:** Increasing patient age (HR: 1.06, CI: 1.05-1.06), female gender (HR: 1.12, CI: 1.04-1.20), and the presence of five of the six risk factors (diabetes, renal failure, elevation and depression of ST, and the existence of a history of AMI) increase the risk of mortality. Regarding random effects, it is observed that they are associated with the instantaneous risk of mortality ( $p\text{-value} = 1.3 \cdot e^{-10}$ ) and that there is heterogeneity in terms of mortality between hospitals not explained by their characteristics or the ones of the patients.

**Conclusiones:** The estimates obtained for the Cox model with the function `coxph` with `frailty` are very similar to those obtained through the function `coxme`. The latter is faster, more stable and more flexible, but in both we conclude that there is a lot of variability between hospitals when analyzing the risk of mortality.

**Palabras clave:** Random effects, frailty, mortality, Cox model.



# Agradecimientos

Primero, quería agradecer a Isaac y Klaus por dirigirme y guiarme en este proyecto. Vuestras ideas y correcciones han hecho que este estudio haya salido adelante; y la gran disposición que habéis tenido siempre me ha facilitado muchísimo el proceso.

Otra persona a la que le estaré eternamente agradecida es a Andrea. Gracias por acompañarme durante el comienzo de mi vida laboral y por haberme ayudado tanto en ella. No he podido tener mejor compañera, eres una persona increíble y vales muchísimo. Estoy segura de que te va a ir genial en tu nueva etapa.

Infinitas gracias a mi familia de Barcelona. Gracias Rosa, Nuria, Olga, Antonio, Adri, Garazi, Irene y Pedro por hacerme sentir en casa desde el minuto uno, a pesar de que esta se nos caiga a pedazos. Gracias por vuestro apoyo siempre, por los consejos, las risas, los desahogos, las charlas y debates interminables; pero sobre todo, gracias por convertirnos en mi hogar. La felicidad que me ha dado este piso durante mi estancia en Barcelona es inmensa, y no os puedo querer más, con vuestras locuras incluidas.

Continúo agradeciendo a las tres personas con las que más horas he pasado fuera de casa, a mis tres mellizas. Naiara, Jona, Iker, gracias por hacerme arrepentirme cada día de haber escogido mal el idioma de la carrera. Aún así, está claro que os teníais que cruzar en mi camino y 4 años más tarde lo habéis hecho. Mi team vascos al que tanto quiero y con el que tanto he compartido, no sé que hubiera hecho sin vosotros. Eskerrik asko.

Tampoco podía faltar mi segunda familia, la que me ha dado este máster, mi cuadro. Marc, Cheto, Clara, Eric, Erik, Gerard, Idoia, Jordi, Leire (y de nuevo, Jona, Iker y Nai), creo que aún no soy consciente de la suerte que he tenido con vosotros. “Si das mucho es porque eres mucho, nadie da lo que no tiene” es una frase que me encanta y que no os puede representar más, vosotros me habéis dado la vida estos dos años. Moltes gràcies Koadroak, us estimo molt.

Por supuesto, también mil gracias a Nerea, Patri y Elenka por compartir conmigo esos 4 años de carrera nada fáciles pero que tantos momentos nos han dado.

Mi queridísima kuadrilla, mis amigas del alma, mis DVS. Diecisiete personitas incondicionales a las que adoro y me han acompañado durante una vida. Gracias por estar siempre, por crecer conmigo y no fallarme nunca. Hace poco leí sobre la importancia de apuntar bien en qué personas queremos que nos acompañen a la hora de saltar a nuevas etapas y al igual que la autora, yo tengo claro que he sabido escoger bien. Con este TFM cierro una fase y comienzo otra, y por supuesto, ellas se vienen conmigo.

Finalmente, termino agradeciendo a las personas que más quiero en el mundo entero: mi familia. Ama, Aita, primero, gracias por hacer posible mis estudios y mi estancia en Barcelona. Gracias por apoyarme siempre con todo, por empujarme a vivir esta experiencia y por darme absolutamente todo por nosotras. Sofi, mi hermana querida, gracias por ser la persona con la que más yo misma puedo ser y por enseñarme a que no hay que conformarse en la vida. No sé si tus alumnos saben la suerte de profesora que tienen, pero yo sí la suerte de hermana que me he tocado. Aitite, Amama, Cris, gracias por el cariño que me habéis dado siempre, os quiero mucho.

# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Base de datos: PADRIS</b>	<b>3</b>
2.1. Variables de la base de datos . . . . .	3
2.1.1. Variables referentes al paciente . . . . .	4
2.1.2. Variables referentes al hospital . . . . .	4
2.2. Criterio de inclusión de los pacientes . . . . .	5
2.3. Seguimiento ( <i>follow-up</i> ) . . . . .	6
<b>3. Métodos estadísticos</b>	<b>7</b>
3.1. Mortalidad . . . . .	7
3.2. Función de Supervivencia . . . . .	8
3.3. Funciones de riesgo y de riesgo acumulada . . . . .	8
3.4. Modelo de Cox . . . . .	9
3.4.1. Formulación del modelo . . . . .	10
3.4.2. Aplicación del modelo a los datos . . . . .	11
3.5. Modelo de Cox con efectos aleatorios . . . . .	12
3.5.1. Formulación del modelo . . . . .	13
3.5.2. Aplicación del modelo a los datos . . . . .	13
3.5.3. Algoritmo utilizado para estimar el modelo . . . . .	20
<b>4. Resultados</b>	<b>21</b>
4.1. Análisis descriptivo . . . . .	21
4.2. Regresión de Cox con efectos aleatorios . . . . .	25
4.2.1. Función <i>coxph</i> . . . . .	26
4.2.2. Función <i>coxme</i> . . . . .	29
<b>5. Conclusiones y discusión</b>	<b>33</b>



# Notación

<b>Término</b>	<b>Abreviación</b>
<i>Akaike's Information Criteria</i>	AIC
<i>Bayesian Information Criteria</i>	BIC
Coefficiente de correlación de concordancia	CCC
<i>Degrees of freedom</i>	<i>df</i>
Función de la densidad de la probabilidad	$f(t)$
Función de riesgo	$\lambda(t)$
Función de riesgo acumulada	$\Lambda(t)$
Función de supervivencia	$S(t)$
<i>Hazard ratio</i>	HR
<i>Hessian</i>	$H$
Hospital universitario	HU
Infarto agudo de miocardio	IAM
Intervalo de confianza	IC
Intervención coronaria percutanea	ICP
<i>Integrated partial likelihood</i>	<i>IPL</i>
<i>Maximum likelihood</i>	<i>ML</i>
<i>Maximum likelihood estimation</i>	<i>MLE</i>
Muertes esperadas	E
Muertes observadas	O
<i>Partial likelihood</i>	<i>PL</i>
Programa de Analítica de Datos para la Investigación y la Innovación en Salud	PADRIS
Razón de mortalidad estandarizada	RME
<i>Resticted maximum likelihood</i>	<i>REML</i>
Unidad coronaria	UC
Unidad de cuidados intensivos	UCI



# Capítulo 1

## Introducción

Evaluar el funcionamiento de los hospitales es crucial para la gestión de la salud pública. Por ello, en este trabajo se quiere estudiar cómo un hospital maneja a sus pacientes ingresados por una determinada enfermedad, como puede ser el infarto agudo de miocardio. Actualmente, se usan distintos criterios y estadísticos para modelar la mortalidad, y compararla con el valor esperado según las características de los pacientes que ingresan y según las cualidades de los hospitales (*benchmarking*). En dichos estudios de *benchmarking* realizados hasta la fecha (como por ejemplo, [1] y [2]), se ha analizado la mortalidad intrahospitalaria, ya que es un evento fácil de registrar. No obstante, nosotros innovaremos considerando la mortalidad más a largo plazo, siendo el análisis de esta medida el objetivo principal de este trabajo. Nuestro propósito es comprobar si el funcionamiento de cierto hospital es satisfactorio, comparando, por tanto, su rango de mortalidad con el de otros hospitales con las mismas características.

En este proyecto trabajaremos con una base de datos que describiremos más detalladamente el Capítulo 2. Dicha base de datos contiene información de los pacientes ingresados en la red de hospitales del sistema de salud pública de Cataluña entre 2007 y 2015. Primero, limpiaremos este conjunto de datos según los criterios de inclusión que comentaremos en el siguiente capítulo y haremos un análisis descriptivo. Después, evaluaremos la mortalidad a largo plazo, mediante modelos de supervivencia, tales como los modelos de Cox, donde se hará especial énfasis en la inclusión de efectos aleatorios para medir el efecto de los hospitales. Previamente a la realización de este trabajo, ya habremos preparado bien los datos considerando sólo el primer episodio para cada individuo y así, poder analizar la mortalidad a largo plazo.

No obstante, en este estudio lo que nos interesa no es comparar los distintos hospitales de nuestra muestra, sino poder situar un hospital cualquiera en un percentil u otro, comparando con una muestra hipotética de hospitales con sus mismas características tanto del hospital como de los pacientes ingresados. Por ello, nos centraremos en analizar el efecto de dichos hospitales mediante modelos de regresión con efectos fijos y aleatorios, haciendo uso de distintas funciones del lenguaje de programación R y barajando las distintas opciones que

existen dentro de cada una de las funciones.

En estadística, un modelo de efectos aleatorios, también conocido como modelo de componentes de la varianza, es un modelo que ayuda en el control de la heterogeneidad no observada [3]. Los efectos aleatorios generalmente se ven como variables categóricas que describen el exceso de riesgo o fragilidad en un individuo o grupo, siendo aquellos más frágiles los que teóricamente mueran antes que los demás [4]. La diferencia entre ambos efectos es que los fijos son aquellos en los cuales sus categorías no cambian, como pueden ser el sexo o el indicador de diabetes; mientras que los efectos aleatorios son aquellos cuyos niveles serían diferentes si se realizara de nuevo el estudio, como por ejemplo, los hospitales elegidos, dado que podrían ser otros. Cuando en la estructura de tratamientos de un experimento se tienen tanto factores fijos como aleatorios, el modelo que describe tales experimentos se llama modelo mixto. En este proyecto, se tendrán en cuenta los efectos de los hospitales como efectos aleatorios, ya que esto nos permitirá extrapolar los resultados a otros hospitales. Asimismo, es importante la interpretación de estos efectos aleatorios, donde la razón de riesgo de cierto hospital será respecto a otro hospital promedio de las mismas características y de los pacientes que ingresan.

Finalmente, resumiremos de manera breve la estructura del trabajo con el fin de facilitar la organización del mismo. Primero, en el Capítulo 2, como ya hemos comentado, describiremos detalladamente la base de datos utilizada en este proyecto, junto con los criterios de inclusión del paciente y el seguimiento de dichos individuos. Después, en el Capítulo 3, abordaremos conceptos básicos como las definiciones de la función de supervivencia, la función de riesgo y la función de riesgo acumulada. Investigaremos sobre el modelo de Cox y en especial, el modelo de Cox con efectos aleatorios. Para este último, profundizaremos en dos herramientas de R denominadas `coxph` y `coxme`, que nos servirán para ajustar modelos que incorporan efectos aleatorios. En el Capítulo 4 expondremos los resultados aplicados a nuestro conjunto de datos real mediante diferentes tablas y gráficos. Inicialmente, se presentarán los resultados del análisis descriptivo realizado y a continuación, aquellos obtenidos con el análisis de regresión de Cox, que dividiremos en 3 bloques. El primero será la interpretación de las salidas de R; el segundo, un gráfico con los efectos aleatorios y sus respectivos intervalos de confianza; y por último, una tabla con los hospitales, su efecto aleatorio estimado y el percentil donde se ubicarían. Para terminar, en el Capítulo 5 plantearemos nuestras conclusiones y una pequeña discusión.

## Capítulo 2

# Base de datos: PADRIS

En este trabajo se ha utilizado una base de datos proveniente del Programa de Analítica de Datos para la Investigación y la Innovación en Salud (PADRIS, siglas de *Programa d'Analítica de Dades per a la Recerca i la Innovació en Salut*), el cual tiene la misión de poner a disposición de la comunidad científica datos de salud para promover la investigación, la innovación y la evaluación a través del acceso a la reutilización y vinculación de los datos generados por el sistema sanitario público de Cataluña [5].

PADRIS es un programa público que está liderado y gestionado por el Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña. Este programa cuenta con los órganos de gobierno, y los medios tecnológicos y humanos necesarios para cumplir las funciones de dirección estratégica, vigilancia, asesoramiento y ejecución operativa, anonimización y relación de los datos para la investigación, innovación y evaluación biomédica. Actualmente, PADRIS incorpora datos de salud de más de 6.000.000 de personas residentes en Cataluña, quienes cubren más del 80 % de la población total.

La base de datos utilizada recoge información de los pacientes ingresados en distintos hospitales de Cataluña, así como características de dichos hospitales.

### 2.1. Variables de la base de datos

La base de datos PADRIS contiene muchas más variables, pero para este estudio solamente tendremos en cuenta aquellas más relevantes para los pacientes ingresados con síndrome coronario agudo. Estas ya fueron seleccionadas para el modelo del estudio EURHOBOP [6] que será explicado más adelante. Algunas de las variables más importantes son las siguientes:

- idCas: Identificador del individuo.

- `idEpisodi`: Identificador del episodio.
- `UP`: Código del hospital del ingreso.
- `mort`: Variable que indica si el individuo ha muerto o no.
- `Circunstancia_alta_nom`: Variable útil para saber si el individuo ha muerto durante el ingreso o si ha sido trasladado a otro hospital.
- `Data_defuncio`: Fecha de fallecimiento. Los individuos que tienen *missing* continúan vivos a fecha de 31-12-2016.

Además, se pueden distinguir, por un lado, las variables que hacen referencia al paciente, y por otro, las que nos dan información sobre el hospital.

### 2.1.1. Variables referentes al paciente

En este caso tendríamos las variables simplemente informativas, como pueden ser el sexo y la edad del sujeto en cuestión; y otros factores de riesgo cardiovascular:

- `diab2`: Indicador de la presencia de diabetes.
- `hta2`: Indicador de padecimiento de hipertensión.
- `elevst`: Elevación o descenso del segmento ST, el cual representa el período isoeléctrico cuando los ventrículos se encuentran entre la despolarización y la repolarización.
- `killip34`: Antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM).
- `renal2`: Indicador de fallo renal.
- `fibril`: Indicador de padecimiento de fibrilación auricular, es decir, de un ritmo cardíaco irregular que puede provocar coágulos de sangre en el corazón.
- `pci`: Antecedentes de intervención coronaria percutánea (ICP).
- `antcvd`: Indicador de haber sufrido un evento cardiovascular previamente al ingreso.

### 2.1.2. Variables referentes al hospital

A su vez existen variables propias del hospital. Estas últimas serían las siguientes cinco:

- `UCI`: Presencia de unidad de cuidados intensivos.
- `TERCIARIO`: Si son hospitales altamente especializados.
- `HEM`: Presencia de laboratorio de cateterismo (hemodinámica).
- `UC`: Presencia de unidad coronaria.

- ACREDOCENT: Si son hospitales universitarios.

Es conveniente mencionar que más adelante crearemos la variable UC\_UCI, la cual nos indica con un 1 si dicho hospital tiene tanto unidad de cuidados intensivos como unidad coronaria, y con un 0 si carece de alguna de las dos.

## 2.2. Criterio de inclusión de los pacientes

En este trabajo se han incluido mujeres y hombres mayores de edad, quienes han podido ser ingresados en un mismo hospital u otro varias veces. De hecho, este es el caso de algunos individuos que aparecen más de una vez con ingresos en distintos hospitales pero con pocos días de diferencia. Además, se ha decidido mantener únicamente a los hospitales donde haya habido un mínimo de 200 ingresos; considerando de esta forma una base de datos con 51734 pacientes, 56693 episodios, y 40 hospitales. En la Figura 2.1 se aprecia la diferencia en la cantidad de mujeres y de hombres en cada uno de los hospitales incluidos en el estudio.

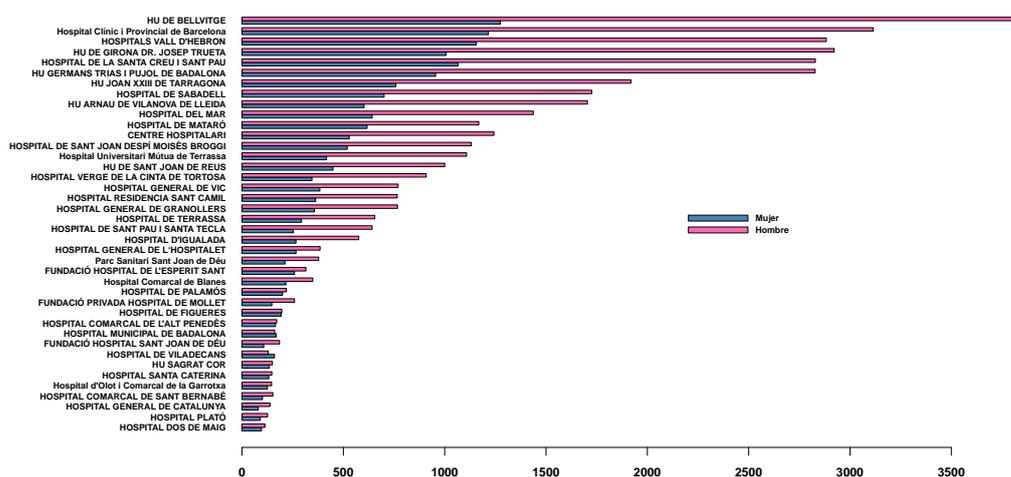


Figura 2.1: Número de mujeres y hombres ingresados en cada hospital.

Como se ha comentado anteriormente, la base de datos cuenta con varias dificultades, como la estancia de un sujeto en distintos hospitales durante un tiempo no muy extenso. En este caso, no nos interesa tener recogidos los datos de cada ingreso, ya que generaría imprecisiones. Por ejemplo, si una persona lleva semanas en un hospital y es derivada a otro donde muere al mismo día de la entrada, la muerte se registraría en el segundo centro; sin embargo, sería más lógico que el evento se anotase en el anterior. Por ello, inicialmente, antes de realizar el análisis descriptivo, se ha considerado una ventana de 28 días (4 semanas) como un mismo ingreso, donde sólo se ha tenido en cuenta el hospital donde el individuo ha permanecido más días. Por lo tanto, si un paciente ha sido ingresado en más de un hospital durante un periodo de 28 días, en la base de datos solo constará aquel donde haya estado más

tiempo. Más adelante, a la hora de analizar distintos modelos de Cox, se ha considerado sólo el primer episodio para cada individuo, para poder analizar de esta manera la mortalidad a largo plazo. En esta última base de datos, entonces, solo estará registrado un ingreso por paciente.

### 2.3. Seguimiento (*follow-up*)

Se analizarán los episodios de los individuos ingresados en 40 hospitales distintos de Cataluña durante el periodo entre 2007 hasta 2015. Se tendrá en cuenta si dichos pacientes han tenido antecedentes de ingresos previos a este periodo, mediante la variable `antcvd2`; sin embargo, los ingresos ocurridos posteriormente al 31 de diciembre de 2015 no se considerarán. El estudio de dichos pacientes se efectuará hasta el 31 de diciembre de 2016, es decir, tendremos un año de seguimiento como mínimo. De hecho, la última fecha de defunción es el mismo 31 de diciembre de 2016.

## Capítulo 3

# Métodos estadísticos

En este capítulo se abordarán conceptos básicos de supervivencia como las definiciones de la función de supervivencia, la función de riesgo y la función de riesgo acumulada. Se profundizará en el modelo de Cox y en especial, el modelo de Cox con efectos aleatorios, introduciendo las distintas funciones y paquetes del software **R** que nos permiten ajustar dichos modelos. La mayoría los conceptos de supervivencia que describiremos en esta sección son extraídos del libro “Análisis de supervivencia” [7].

Empezamos definiendo  $T$  como el tiempo desde un origen bien definido hasta el suceso de interés  $\epsilon$ . El suceso puede ser la muerte, como bien ocurre en nuestro estudio; la aparición de un tumor; el desarrollo de una enfermedad o infección, etc. Formalmente,  $T$  es una variable aleatoria no negativa correspondiente a una población homogénea. El modelo para  $T$  puede quedar caracterizado, entre otras, por la función de supervivencia ( $S(t)$ ), la función de riesgo ( $\lambda(t)$ ) y la función de riesgo acumulada ( $\Lambda(t)$ ), las cuales serán definidas en este capítulo.

### 3.1. Mortalidad

Ante la necesidad de explicar en qué consiste un mal funcionamiento de un determinado hospital, primero definiremos la razón de mortalidad estandarizada (RME), ya que la relación entre ambas es evidente. Esta es la razón entre el número de muertes observadas ( $O$ ) y el número de muertes esperadas ( $E$ ), tomando como base las tasas de mortalidad de una población de referencia:

$$RME = \frac{O}{E}$$

El exceso de mortalidad en un hospital, entonces, es un indicador del mal funcionamiento de dicho centro. Sin embargo, en la base de datos analizada, nos encontraremos con varias complicaciones, como por ejemplo, el traslado de un paciente a otro hospital, los reingresos, los fallecimientos a lo largo de un año, etc. En el Capítulo 2, entre otras cosas, se ha aclarado cómo hemos abordado dichos acontecimientos.

### 3.2. Función de Supervivencia

La función de supervivencia se denota por  $S$  y corresponde a la probabilidad de que un individuo sobreviva más de  $t$  unidades de tiempo (por ejemplo, años), es decir, la probabilidad de que el suceso  $\mathcal{E}$  ocurra después de  $t$  años. Por tanto, denotamos  $S(t) = \text{Prob}(T > t)$ , que está definida para  $t \geq 0$ . Algunas de las propiedades básicas son las siguientes:

- $S(0) = 1$  y  $S(\infty) = 0$
- $S(t)$  es una función monótona decreciente
- Si  $T$  es continua,  $S(t)$  es continua y estrictamente decreciente.

Con el fin de estimar la función de supervivencia, como en la mayoría de las ocasiones contenemos datos censurados en nuestros estudios, solemos proceder al cálculo de la curva de Kaplan-Meier, un método no paramétrico. Definimos  $t_1 < t_2 < \dots < t_k$  como tiempos de los eventos observados y  $n = n_0$  como el tamaño de la muestra al inicio, cuando aún no hay individuos fallecidos o censuras. Fijamos  $d_j$  como el número de individuos que han tenido un evento en el instante  $t_j$ , donde  $j = 1, \dots, k$ , y  $m_j$  como el número de individuos censurados en el intervalo  $[t_j, t_{j+1})$ . Entonces,  $n_j = (m_j + d_j) + \dots + (m_k + d_k)$  será el número de individuos en riesgo justo antes al instante  $t_j$ , definiendo de esta manera el estimador Kaplan-Meier de la función de supervivencia como:

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j < t} \frac{n_j - d_j}{n_j}.$$

### 3.3. Funciones de riesgo y de riesgo acumulada

La función de riesgo describe el comportamiento de la probabilidad condicionada de morir en un pequeño intervalo siendo que la persona está viva al inicio del mismo. Dicha función, cuando  $T$  es una variable aleatoria absolutamente continua, se define formalmente como

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \text{Prob}[t \leq T < t + \Delta t \mid T \geq t],$$

donde  $\lambda(t)\Delta t$  sería la probabilidad de que a un individuo de edad  $t$  le ocurra  $\mathcal{E}$  en  $(t, t + \Delta t]$ . Algunas de las propiedades básicas, siendo  $T$  una variable absolutamente continua, son las siguientes:

- $\lambda(t)$  es una función no negativa.
- $\int_0^s \lambda(u) du < \infty$  para algún  $s > 0$  y  $\int_0^\infty \lambda(u) du = \infty$ ,
- Sea  $f(t)$  la función de densidad de probabilidad, se puede estimar la función de riesgo a través de la función de supervivencia mediante la siguiente forma:

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{d}{dt}(\ln S(t)). \quad (3.1)$$

O lo que es lo mismo

$$S(t) = e^{-\int_0^t \lambda(u) du}.$$

Debido a la dificultad en estimar directamente la función de riesgo mediante la ecuación (3.1), definiremos también la **función de riesgo acumulada**  $\Lambda(t)$ . Esta función es muy útil gráficamente y, cuando  $T$  es absolutamente continua, se calcula de la siguiente manera:

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u) du.$$

El riesgo acumulativo podría ser interpretado como el número de eventos que se esperarían para cada individuo en el tiempo  $T$  siendo dicho evento un proceso repetible. Sin embargo, esta función generalmente sólo se usa como una medida intermedia para estimar  $\lambda(t)$  y como una herramienta de diagnóstico para evaluar la validez del modelo de supervivencia [8].

Por último, presentaremos el **estimador Nelson-Aalen**, un método no-paramétrico utilizado para estimar  $\Lambda(t)$  [9], el cual se puede definir como

$$\hat{\Lambda}(t) = \sum_{t_i < t} \frac{d_i}{n_i},$$

siendo  $d_i$  el número de eventos y  $n_i$  el número total de individuos en riesgo, ambos en el instante  $t_i$ .

### 3.4. Modelo de Cox

El modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox es un modelo de regresión de análisis de supervivencia que describe la relación entre la incidencia del evento, expresada por la función de riesgo, y un conjunto de covariables [10]. En dicho modelo, la medida del efecto es la tasa de riesgo, es decir, el riesgo o probabilidad de sufrir el evento de interés sabiendo que el individuo ha sobrevivido hasta un tiempo específico. Este riesgo representa el número esperado de eventos por unidad de tiempo.

Los modelos de riesgo proporcionales conocidos como modelos de Cox son los más utilizados en la investigación clínica para analizar datos de supervivencia, y por tanto los que más frecuentemente aparecen en la literatura médica. En estos modelos, el análisis de regresión se utiliza para procesar datos censurados. Una característica de los modelos de Cox es que no se especifica la distribución de los datos, es decir, puede tomar cualquier aspecto [11]. Por este motivo se dice que el modelo de Cox es de naturaleza semiparamétrica y podemos analizar cualquier variable que pueda influir en la ocurrencia del evento, a diferencia del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier [12]. Por tanto, los modelos de Cox son ventajosos cuando el objetivo es comparar grupos, valorar supervivencias relativas; ya que en ese caso lo que se

quiere es calcular cocientes de riesgo. Al dividir las dos funciones para dicho cálculo, como la función de riesgo base  $\lambda_0(t)$  interviene en ambas, este desaparece, por lo que daría realmente igual cuál pueda ser la forma de esta función.

### 3.4.1. Formulación del modelo

Sea  $T_i$  el tiempo de estudio para el  $i$ -ésimo paciente,  $\delta_i$  el indicador del evento para el  $i$ -ésimo paciente ( $\delta_i = 1$  si el evento ha ocurrido y  $\delta_i = 0$  si hay censura por la derecha) y  $\mathbf{Z}_i = (Z_{i1}, \dots, Z_{is})^t$  el vector de covariables o factores de riesgo para el  $i$ -ésimo individuo en el tiempo  $t$  que pueden afectar en la distribución de supervivencia de  $T$ . Los vectores  $Z_{ik}, k = 1, \dots, s$ , son covariantes fijas, es decir, variables explicativas recogidas en el origen del estudio, por ejemplo, el sexo, la edad, etc.

Sea  $\lambda(t | \mathbf{Z})$  la función de riesgo en el tiempo  $t$  para un individuo con vector de riesgo  $\mathbf{Z}$ , el modelo básico es el siguiente [13]:

$$\lambda(t | \mathbf{Z}) = \lambda_0(t) \phi(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{Z}),$$

donde  $\lambda_0(t)$  es función de riesgo basal,  $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_s)^t$  es un vector de parámetros, y  $\phi(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{Z})$  es una función conocida. Como  $\lambda(t | \mathbf{Z})$  debe ser positivo,  $\phi(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{Z})$  se define como

$$\phi(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{Z}) = \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{Z}) = \exp\left(\sum_{k=1}^s \beta_k Z_k\right),$$

de forma que el modelo toma la siguiente forma:

$$\lambda(t | \mathbf{Z}) = \lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{Z}) = \lambda_0(t) \exp\left(\sum_{k=1}^s \beta_k Z_k\right),$$

esto es,

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 Z_1) \exp(\beta_2 Z_2) \cdots \exp(\beta_s Z_s).$$

El análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox es una de las técnicas de regresión más populares para los resultados de supervivencia, pero hay varias suposiciones importantes para el uso apropiado del modelo y son las siguientes:

1. El logaritmo del cociente de las funciones de riesgo se relaciona linealmente con los factores pronósticos, lo cual puede ser verificado mediante un gráfico de los residuos.
2. La razón entre las funciones de riesgo es constante a lo largo del tiempo, ya que se verifica

$$\frac{\lambda(t | \mathbf{Z})}{\lambda_0(t)} = \exp\{\beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \dots + \beta_p Z_p\}, \quad (3.2)$$

en donde el término de la derecha sólo depende de los valores de las covariantes y no del tiempo  $t$ . Este es el motivo por el cual se conoce como modelo de riesgos proporcionales.

3. La función de supervivencia es una función exponencial, en otras palabras, se expresa como una función exponencial de la razón de riesgo en cualquier momento  $t$  ( $S(t) = S_0(t)^{HR}$ ) [12].

### 3.4.2. Aplicación del modelo a los datos

A la hora de analizar una sola muestra de datos de supervivencia, o comparar dos o más grupos de tiempos de supervivencia, existen otros métodos no paramétricos muy útiles. Sin embargo, en la mayoría de los estudios médicos que dan lugar a datos de supervivencia también se registra información complementaria de cada individuo [13]. Por ello, en este estudio hemos aplicado los modelos de Cox, ya que queremos comparar la supervivencia de los pacientes en los diferentes hospitales recogidos en nuestra base de datos. En este caso, las variables demográficas como la edad y el sexo del paciente, y los factores fisiológicos como la diabetes y la hipertensión, pueden tener un impacto en el tiempo en el que el paciente sobrevive. Como hemos comentado en la introducción, para realizar este trabajo anteriormente hemos preparado los datos, considerando sólo el primer episodio para cada individuo y así, poder analizar la mortalidad a largo plazo.

En este proyecto se va a trabajar con el modelo ya creado en el proyecto EURHOBOP [6], un estudio de cohorte fundado por la Comisión Europea y diseñado para proporcionar un sistema válido de evaluación comparativa (*benchmarking*) del síndrome coronario agudo (SCA) a la comunidad europea. El objetivo de dicho estudio fue derivar y validar un conjunto de modelos para comparar las tasas de mortalidad intra-hospitalaria en hospitales europeos, en infarto agudo del miocardio (IAM) e intervención coronaria percutánea (ICP), teniendo en cuenta el país, así como las características del hospital y del paciente. El ajuste del modelo se realiza seleccionando pacientes con IAM y SCA y las siguientes variables: `Sexe`, `Edat_agrupada`, `hta2`, `diab2`, `elevst`, `renal2`, `killip34` y `UC_UCI`. La selección de dichas variables fue mediante un procedimiento paso a paso que se basó en la maximización del coeficiente de correlación de concordancia (CCC). El CCC se calculó como la concordancia entre las tasas de mortalidad intrahospitalaria observadas y esperadas para cada hospital, ponderadas por el número de pacientes reclutados por dicho hospital. Este proceso se repitió hasta que se incluyeron todas las variables candidatas. Además, se realizó un paso adicional para eliminar las variables que no mejoraban el CCC y no se asociaban significativamente con el resultado [6].

Antes de comenzar con el análisis de supervivencia mediante las funciones de R que comentaremos a continuación, hemos limpiado la base de datos utilizada para el análisis descriptivo. Como ya se ha mencionado previamente, a la hora de analizar la mortalidad a largo plazo solamente consideraremos el primer episodio de cada paciente y solo entrarán

aquellos que no hayan tenido eventos cardiovasculares previos. Además, para evitar futuras malinterpretaciones, únicamente mantendremos los hospitales con más de doscientos ingresos. Por tanto, la nueva base de datos constará de 35460 registros y 30 hospitales.

Posteriormente, iniciaremos el análisis cargando el paquete de R, `survival` [14] para hacer uso de varias de las funciones que contiene. Primero, utilizaremos la función `Surv` para crear un objeto de supervivencia que se utilizará como variable de respuesta en la fórmula del modelo que generaremos. Para ello, solamente necesitaremos las variables que indican el tiempo de seguimiento y si ha ocurrido el evento, en nuestro caso, la muerte. Después, aplicaremos la función `coxph`, la cual trata de ajustar un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, en la cual se incorporan variables y subconjuntos de la población de la muestra dependientes del tiempo, múltiples eventos por sujeto, y otras extensiones, utilizando la formulación del proceso de conteo de Andersen y Gill [15]. En este caso, necesitaremos un objeto en forma de fórmula (`formula`), con el elemento de supervivencia recién mencionado a la izquierda de un operador “`~`” y los términos a la derecha; la base de datos correspondiente (`data`) y una cadena de caracteres que especifica el método para el manejo de empates (`ties`). Asimismo, existen otros argumentos posibles pero que no se han usado en este trabajo, como el subconjunto de los datos a utilizar (`subset`), una función de filtro para los datos faltantes (`na.action`), un vector de pesos (`weights`), un vector de valores iniciales de la iteración (`init`) o una lista de opciones de control (`control`).

Existen bastantes diferencias entre los hospitales de la base de datos. Como en alguno de ellos hay pocos ingresos (Hospital Municipal de Badalona, 204 ingresos) comparando con otros (Hospital Universitari de Bellvitge, 3516 ingresos), la estimación de la mortalidad para dichos centros puede ser poco fiable si se trata el hospital como un factor de efectos fijos. Por tanto, en este proyecto hemos optado por añadir los hospitales (variable `UP`) como efecto aleatorio, mitigando así el problema anterior. Además, de esta manera nos centraremos en lo que realmente nos interesa, esto es, en el efecto de los hospitales, en vez de proceder con una comparación entre los hospitales de la muestra.

### 3.5. Modelo de Cox con efectos aleatorios

En los últimos años se ha estado investigando bastante y de forma activa sobre el suplemento de los efectos aleatorios para los estudios de supervivencia. Los efectos aleatorios generalmente se ven como variables categóricas que describen el exceso de riesgo o fragilidad en un individuo o grupos de individuos. La idea es que los individuos o grupos tienen diferentes fragilidades y que aquellos que son más frágiles morirán antes que los demás [4]. La fragilidad es un componente aleatorio diseñado para tener en cuenta la variabilidad causada por factores de nivel individual no observados que, de otro modo, no se tendrían en cuenta para los otros predictores en el modelo. Entonces, si consideramos un modelo con algunas variables que recogen ciertas características de, en nuestro caso, grupos (hospitales) y añadimos un

componente de fragilidad, dos grupos con los mismos valores en las variables incluidas en el modelo pueden tener funciones de supervivencia diferentes. Lo que ocurre es que estos factores no observados (fragilidades) pueden aumentar la heterogeneidad, lo que lleva a una mayor variabilidad en los tiempos de supervivencia [16]. Existe cierta diferenciación en la terminología. Mediante el uso del término “modelo de fragilidad” nos referimos a un modelo de supervivencia con un solo efecto aleatorio, mientras el término “modelo de efectos mixtos” lo utilizamos para referirnos a un modelo con factores mixtos y factores aleatorios [17]. En este trabajo se incluirá un factor aleatorio (hospital) y algunos efectos fijos (sexo, diabetes, etc), además de variables continuas como la edad que no son efectos aleatorios y se considerarán, por lo tanto, también variables fijas.

### 3.5.1. Formulación del modelo

Definimos  $\lambda_0(t)$  como la función de riesgo basal y  $X$  y  $Z$  como las matrices para los efectos fijos y aleatorios, respectivamente. Asumimos un modelo de riesgos proporcionales con efectos aleatorios, con la siguiente función de riesgos:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp^{(X\beta + Z\omega)}, \quad (3.3)$$

donde  $\beta$  es el vector de los coeficientes de los efectos fijados y  $\omega$  el vector de los coeficientes de los efectos aleatorios. Para cualquier valor fijado de  $\beta$  y  $\omega$ , definimos el logaritmo de la función de verosimilitud parcial  $PL$  como [18]

$$\log[PL(\beta, \omega)] = \sum_{i=1}^n \int_0^{\infty} \left[ Y_i(t) \eta_i(t) - \log \left( \sum_j Y_j(t) e^{\eta_j(t)} \right) \right] d\omega, \quad (3.4)$$

donde  $\eta_i(t) = X_i(t)\beta + Z_i(t)\omega$  es la puntuación lineal para el sujeto  $i$  al instante  $t$  y  $Y_i(t)$  describe el conjunto de riesgos. Cuando el sujeto  $i$  está bajo observación al instante  $t$ ,  $Y_i(t) = 1$ , mientras que el caso contrario,  $Y_i(t) = 0$ .

Asimismo,  $\omega$  puede seguir distintas distribuciones, como por ejemplo, una distribución gaussiana, gamma o t, las cuales pueden ser escogidas en  $\mathbb{R}$  dependiendo de la función que utilicemos para ajustar nuestro modelo de Cox. A continuación, definiremos las funciones de  $\mathbb{R}$  estudiadas, comentando sus diferencias e igualdades.

### 3.5.2. Aplicación del modelo a los datos

En esta segunda parte, hemos vuelto a hacer uso de la función `coxph`, pero añadiendo a los términos de la derecha de la fórmula una función de fragilidad denominada `frailty` [14], la cual permite agregar un término simple de efectos aleatorios a un modelo de Cox. La forma de este objeto de  $\mathbb{R}$  es la siguiente [14]:

```
frailty(x, dist = "gamma", ..., sparse = ..., theta = ..., df = ..., method = ..., ...)
```

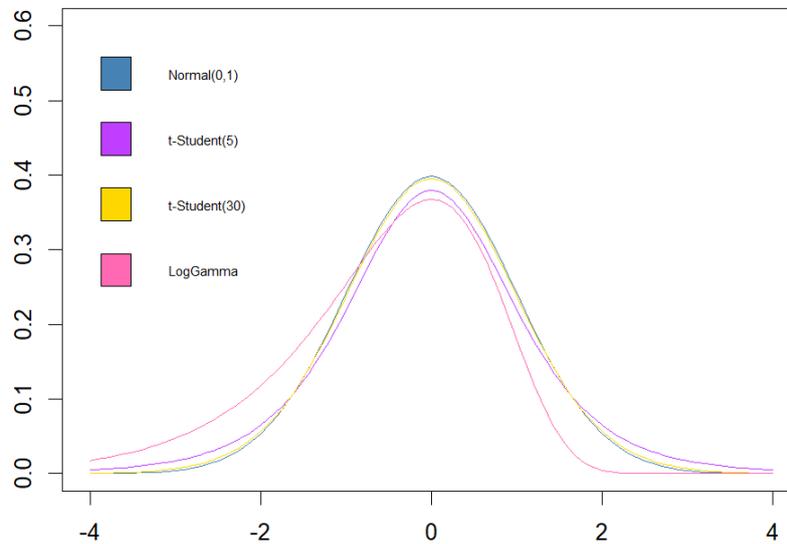
Primero, analizaremos las diferentes opciones existentes para `frailty` y explicaremos cómo escogemos una alternativa u otra. Estos son algunos de los argumentos para la función que estamos estudiando:

- `x`: La variable a introducir como efecto aleatorio, la cual es tratada como un factor.
- `distribution`: La distribución que siguen los efectos aleatorios. Tenemos tres opciones posibles: la distribución gamma, gaussiana o t de Student.
- `sparse`: El límite para usar una codificación dispersa. Si el número total de niveles de `x` es mayor que este valor, se utiliza una aproximación de matriz dispersa. El corte correcto aún es una cuestión que se sigue investigando: si la cantidad de niveles es muy grande (miles), entonces el cálculo no disperso puede no ser factible en términos de memoria y tiempo de cómputo. Asimismo, la precisión de la aproximación dispersa parece estar relacionada con la proporción máxima de sujetos en cualquier clase, siendo mejor cuando ninguna clase tiene una gran cantidad de factores.
- `theta`: Valor que fija la varianza del efecto aleatorio. Si no se especifica la varianza, esta es un parámetro y se busca la mejor estimación mediante el método indicado en el argumento `method`.
- `df`: Grados de libertad para el efecto aleatorio. Especificar este argumento implica `method = "df"`.
- `method`: El método utilizado para seleccionar una solución para la varianza del efecto aleatorio. Podemos utilizar varios métodos diferentes:
  - `fixed`: Este método se utiliza cuando el usuario da un valor de la varianza en el argumento `theta` y por tanto, esta no se estima, ni se realiza ninguna iteración.
  - `df`: Selecciona la varianza de modo que los grados de libertad para el efecto aleatorio coincidan con un valor especificado por el usuario.
  - `aic`: El método AIC busca maximizar el criterio de información de Akaike  $2 \cdot (\text{verosimilitud parcial} - \text{df})$ .
  - `em` y `reml`: Los métodos EM y REML son específicos de los modelos de Cox con efectos aleatorios gamma y gaussianos, respectivamente. Estos métodos estiman los parámetros “máximo verosímil” y “máximo verosímil restringido”.
- `tdf`: Los grados de libertad de la distribución t de Student.

Se ha de destacar que sólo se debe especificar uno de los argumentos, `theta` o `df`. Además, como se ha comentado previamente, la función `frailty` se conecta, en nuestro caso, al marco general de modelado penalizado proporcionado por la rutina `coxph`, el cual se ocupa de la probabilidad, las penalizaciones y los grados de libertad. La estructura extensible de los métodos penalizados es tal que la función de penalización, como `frailty`, está completamente separada de la rutina de modelado. Por tanto, una ventaja del uso de `coxph` es que podemos

conectar cualquier rutina de penalización que elijamos. Por otro lado, la desventaja es que es muy difícil para la rutina de modelado saber si se ha proporcionado una rutina de penalización razonable [14].

En cuanto a la distribución que siguen los efectos aleatorios, nos hemos preguntado qué criterio seguir para escoger una u otra. Por un lado, la distribución  $t$  de Student tiene las colas más pesadas, lo cual implica una mayor dispersión de los datos, obteniendo así unas estimaciones menos precisas y unos intervalos de confianza más amplios comparando con la distribución normal [19]. Por tanto, es adecuada si en nuestra base de datos hubiera algunos hospitales con mucha más o mucha menos mortalidad que el resto. En cambio, la distribución gaussiana tiene las colas cercanas a 0 y es acampanada, simulando así una situación ideal donde no entrarían casos extremos como excesos de mortalidad. Se ha de tener en cuenta que la distribución  $t$  de Student se aproxima a la distribución normal estándar a medida que aumentan los grados de libertad. Para terminar con las distribuciones, faltaría definir la gamma [20], una distribución de probabilidad que puede ser útil para el modelado de medidas de valor real que siempre son positivos. La distribución gamma surge naturalmente al considerar un cierto proceso aleatorio a lo largo del tiempo; en particular, se emplea en modelos de congestión. Sin embargo, hay que puntualizar que con la opción gamma, en este caso, se refiere a la distribución de  $\exp(\omega)$ , mientras que la normal o la  $t$  de Student se refiere a la distribución de  $\omega$ . Por lo tanto, para comparar las tres opciones se ha de tomar como una log-gamma. En la Figura 3.1 se aprecia que la distribución log-gamma no es del todo simétrica, a diferencia de la normal o la  $t$  de Student.



**Figura 3.1:** Distribuciones posibles para los efectos aleatorios.

En el trabajo, se han ajustado diferentes modelos escogiendo las diferentes distribuciones y

métodos para los efectos aleatorios. A la hora de elegir entre todos los modelos creados, nuestro objetivo es que este sea lo suficientemente complejo para que sea una buena descripción de nuestro sistema de estudio, pero no tan complejo como para que no tenga validez general [21]. Como criterio, hemos calculado el valor AIC [22], un indicador de información con el que medimos el balance entre capacidad predictiva y complejidad, ayudándonos así a elegir entre una serie de modelos estadísticos. Este indicador utiliza la máxima verosimilitud como criterio de bondad de ajuste y el número de parámetros como medida de complejidad. Por tanto, podremos asumir que, según este criterio, el modelo con el valor más bajo será nuestra mejor opción. De hecho, con el objetivo de escoger los mejores grados de libertad, también hemos ido probando varias opciones, quedándonos con los grados con los que obteníamos el modelo con menor AIC. Otra alternativa posible y combinable es fijarse en la varianza de los efectos aleatorios, ya que cuanto más baja sea la variación, menor será la dispersión de los datos.

Continuando con los comentarios sobre el código de R, la función `summary()` para los modelos de Cox con efectos aleatorios genera un informe más completo y los resultados de la salida de R, los cuales podemos contemplar en la Figura 3.2, se pueden interpretar de la siguiente manera [23]:

```
Call:
coxph(formula = myesurv ~ Sexe + Edat_agrupada + hta2 + diab2 +
      elevst + renal2 + killip34 + UC_UCI + frailty(UP, distribution = "gaussian",
      sparse = FALSE, method = "reml"), data = new_dades2)

n = 35460, number of events = 2703

              coef      se(coef) se2      Chisq  DF      p
SexeHome      -0.11059  0.041043 0.041022    7.26  1.00  7.1e-03
Edat_agrupada  0.05712  0.002165 0.002161   696.20  1.00  2.0e-153
hta21         -0.17874  0.043628 0.043407    16.79  1.00  4.2e-05
diab21         0.08040  0.046390 0.046322     3.00  1.00  8.3e-02
elevst1        0.77826  0.049709 0.049556   245.11  1.00  3.0e-55
elevst2        1.20195  0.062826 0.062477   366.01  1.00  1.4e-81
renal21        0.27345  0.063498 0.063440    18.55  1.00  1.7e-05
killip341      1.67517  0.040534 0.040382  1707.97  1.00  0.0e+00
UC_UCI1       -0.07705  0.108159 0.066934     0.51  1.00  4.8e-01
frailty(UP, distribution)
              89.23  20.33  1.3e-10

      (...)

Iterations: 5 outer, 16 Newton-Raphson
Variance of random effect= 0.04166667
Degrees of freedom for terms= 1.0 1.0 1.0 1.0 2.0 1.0 1.0 0.4 20.3
Concordance= 0.817 (se = 0.004 )
Likelihood ratio test= 3968 on 28.67 df, p=<2e-16
```

**Figura 3.2:** Parte de la salida de R de la función `coxph`.

- La significancia estadística. La columna de la tabla de la estimación de los parámetros marcada como “Chisq” da el valor estadístico de Wald. Corresponde a la razón de cada coeficiente de regresión a su error estándar ( $\text{coef}/\text{se}(\text{coef})$ ). El estadístico de Wald evalúa si el coeficiente( $\beta$ ) de una variable dada es diferente de 0.
- Los coeficientes de regresión. Otra característica importante de los resultados del modelo estudiado es el signo de los coeficientes de regresión. El signo positivo indica,

en nuestros datos, que el riesgo de muerte es mayor, y por lo tanto las personas con valores más altos en las variables con signos positivos tendrán un peor pronóstico. Se ha de tener en cuenta que la salida de R nos muestra la razón de riesgo de cada grupo respecto al grupo de referencia, que por defecto en R es el primero, para cada variable. Esto es, por ejemplo, en el caso de la variable `diab2`, el valor obtenido será el de un individuo diabético (valor 1) frente a uno no diabético (valor 0).

- Las razones de riesgo ( $HR = \exp(\beta)$ ). Los exponentes de los coeficientes, también conocidos como índices de riesgo, muestran el tamaño del efecto de las covariables. Dependiendo de su valor, se reduce o se incrementa el riesgo. En las variables continuas como la edad, el HR se interpreta como el incremento (si  $HR > 1$ ) o decremento (si  $HR < 1$ ) del riesgo instantáneo al incrementarse una unidad, mientras que en las variables categóricas se entendería como el incremento o decremento relativo del riesgo instantáneo de cada categoría respecto a la de referencia. Por otro lado, en el factor hospital, el HR representa el incremento o decremento relativo de cada hospital respecto al hospital promedio o esperado. Además, es conveniente mencionar que el HR de una variable se interpreta manteniendo constante el valor de las demás variables incluido el hospital. Así pues, para las variables a nivel de hospital, el HR no tiene una interpretación directa y sólo es válido si se trata de dos pacientes ingresados en el mismo hospital.
- Los intervalos de confianza de las razones de riesgo. El resultado del resumen también proporciona intervalos de confianza del 95 % para el índice de riesgo ( $\exp(\text{coef})$ ).
- La significación estadística global del modelo. La salida de R de `coxph` también nos proporciona los p-valores de las tres pruebas alternativas para el cálculo de la importancia general del modelo, cuya hipótesis nula es que todas las variables tienen un efecto nulo. Todas ellas, tanto la prueba de razón de verosimilitud como la prueba de Wald o las estadísticas de rango logarítmico de puntuación, son asintóticamente equivalentes; por tanto, con un tamaño de muestra suficientemente grande, los resultados serán similares. Sin embargo, si el tamaño muestra de nuestro estudio es pequeño, los valores pueden diferir un poco y en estos casos, la prueba de razón de verosimilitud suele tener un mejor comportamiento. No obstante, la salida de R cuando introducimos las fragilidades (`frailty`) sólo nos devuelve la prueba de razón de verosimilitud.

Más adelante, en 2009, se creó la función `coxme` (version 2.0) del paquete denominado con el mismo nombre, el cual ha reemplazado el método anterior, ya que es más rápido, más estable y más flexible. Esta función ajusta el modelo (3.3), pero asumiendo que el vector de coeficientes de los efectos aleatorios sigue una distribución gaussiana [18], esto es,

$$\begin{aligned}\lambda(t) &= \lambda_0(t)e^{X\beta + Z\omega} \\ \omega &\sim N(0, \Sigma(\theta))\end{aligned}\tag{3.5}$$

donde la distribución de efectos aleatorios  $N$  se modela como gaussiana con media cero y una matriz de varianza  $\Sigma$ , que a su vez depende de un vector de parámetros  $\theta$ . Además, a

diferencia de la función `coxph`, donde podíamos elegir entre varios métodos posibles para la estimación de los efectos fijos, la función `coxme` supuestamente solo realiza la prueba de razón de verosimilitud.

En R los efectos aleatorios se especifican en la fórmula mediante una expresión entre paréntesis que contiene una barra vertical. A la izquierda de dicha barra se encontrarán los efectos y a la derecha, las variables de agrupación, que en nuestro caso serán los hospitales. En cuanto a los efectos, nosotros pondremos un uno, de forma que la interpretación sea de un efecto (intercepto) por centro sanitario (grupo). A continuación, mostraremos un ejemplo de esta estructura para una mayor comprensión:

```
myesurv <- with(new_dades2, Surv(as.numeric(time2 - time1), mort))
coxme(myesurv ~ Sexe + Edat_agrupada + hta2 + diab2 + elevst +
      renal2 + killip34 + UC_UCI + (1|UP),
      data = new_dades2)
```

La función `Surv` crea el objeto de supervivencia utilizado después como variable respuesta en el modelos de Cox, donde `time1` es la fecha de ingreso al hospital y `time2` la fecha de defunción en el caso de que el paciente fallezca durante el periodo de seguimiento, o la fecha de finalización del estudio (31-12-2016) si este sigue vivo. La variable `mort` indica si el individuo en cuestión ha muerto y `new_dades2` es el nombre de la base de datos utilizada.

En cuanto a los otros argumentos de la función, también varían respecto a la función `coxph`. La función `coxme` permite al usuario crear sus propias rutinas de manejo de variaciones, siendo por ello una herramienta más flexible. Esto permite que el programa se extienda de maneras no visualizadas por el autor [24]. Algunos de las incorporaciones que podemos aplicar son las siguientes [25]:

- **varlist**: La familia de varianzas que se utilizará para cada término aleatorio. En el caso de que haya varios términos, esta será una lista de funciones de varianzas y el valor predeterminado es `coxmeFull`. Alternativamente, también puede ser una lista de matrices, en cuyo caso se utiliza la función `coxmeMlist`.
- **vfixed**: Lista opcional o vector utilizado para fijar el valor de uno o más términos de la varianza a una constante.
- **vinit**: Lista opcional o vector que sugiere unos valores iniciales para la varianza.
- **redefine.n**: Número de muestras que se utilizarán en la estimación de Monte-Carlo del posible error en la log-verosimilitud del modelo ajustado debido a la inadecuación de la aproximación de Laplace.

Entonces, aplicando esta nueva función, los componentes de la salida de R [18] son

- El número total de observaciones y el número total de eventos (muertes) en el conjunto de datos.
- El coste computacional, resumido como el número de iteraciones para la rutina óptima y las iteraciones de Newton-Raphson subyacentes utilizadas.
- La verosimilitud parcial logarítmica de un modelo sin covariables, ni efectos aleatorios; la probabilidad ajustada de la verosimilitud parcial y el valor con los efectos aleatorios integrados. Generalmente, estaremos interesados en los valores nulos e integrados. Los valores serán devueltos pero etiquetados como PL e IPL por brevedad.
- Las pruebas de razón de verosimilitud basadas en la vista integrada y penalizada del modelo, junto con valores penalizados. El AIC penaliza con el doble de grados de libertad efectivos, mientras que el BIC penaliza por  $\log(d)$  los grados de libertad efectivos, donde  $d$  es el número de eventos.
- Un resumen de los efectos fijos
- Un resumen de las varianzas de los efectos aleatorios

Asimismo, los principales componentes del modelo se pueden extraer a través de las siguientes funciones:

Componentes del modelo	Funciones
Coefficientes de los efectos fijos	<code>fixef</code>
Coefficientes de los efectos aleatorios	<code>ranef</code>
Matriz de varianzas de los efectos fijos	<code>vcov</code>
Varianzas de los efectos aleatorios	<code>VarCorr</code>

**Tabla 3.1:** Funciones para extraer los componentes del modelo con `coxme`  $\geq$  version 2.2 .

Se ha de tener en cuenta que a partir de la versión 2.2 estos siguen el mismo patrón que los modelos de efectos mixtos lineales; sin embargo, anteriormente el método `ranef` se asignaba incorrectamente. Otra extensión útil para observar los efectos de alguna variable aleatoria es la adición de un efecto anidado. Esto es posible escribiendo la fracción del centro sanitario (UP) entre dicha variable, a la derecha de la barra vertical anteriormente comentada. Un factor anidado sería que tuvieramos, por ejemplo, países o regiones elegidas al azar como factor de efectos aleatorios y dentro de cada región, al mismo tiempo, hospitales como factor de efectos aleatorios.

Las diferencias entre el uso de una función u otra están en que `coxme` es una rutina posterior, con una optimización más sofisticada y fiable. A la hora de realizar la búsqueda de los valores de los parámetros que maximizan la verosimilitud (3.4), con la función `frailty` existen conjuntos de datos con los que el algoritmo iterativo tiene problemas de convergencia, mientras que `coxme` no tiene problemas.

### 3.5.3. Algoritmo utilizado para estimar el modelo

Para cerrar este capítulo, queremos explicar de forma resumida en esta subsección el algoritmo que se usa para estimar el modelo con `coxme`. El reto cuando se introducen los efectos aleatorios en el modelo de Cox surge con la aparición de una integral para cada hospital, la cual se ha de resolver. Usualmente se utilizan métodos numéricos como la aproximación de Laplace, y una vez calculada la integral, métodos iterativos como Newton-Raphson para obtener así el siguiente valor de los parámetros.

El MLE para la varianza de los efectos aleatorios se basa en una probabilidad parcial integrada [26]:

$$\text{IPL}(\beta, \theta) = \frac{1}{(2\pi)^{q/2} |\Sigma(\theta)|^{1/2}} \int PL(\beta, \omega) e^{-\omega' \Sigma^{-1}(\theta) \omega / 2} d\omega$$

donde  $q$  es la dimensión de la densidad gaussiana, es decir, el número de efectos aleatorios. Cuando el la varianza del efecto aleatorio es cero, esto colapsa a la probabilidad parcial ordinaria de Cox. Se ha de mencionar también que esta fórmula se aplica porque la distribución de los efectos aleatorios en `coxme` sigue una normal, pero habría que cambiarla si siguiese una  $t$  de Student o una gamma.

La estrategia computacional central [26] para `coxme` es un bucle externo y otro interno. El bucle exterior busca sobre los parámetros  $\theta$  de la matriz de varianza un máximo de la verosimilitud parcial integrada. Para cada valor de  $\theta$  en esta búsqueda:

1. Calculamos  $A(\theta)$  y  $A^{-1}(\theta)$
2. Resolvemos el modelo de Cox penalizado  $\log[PL(\beta, \omega)] - (1/2)\omega' A^{-1} \omega$  para obtener el vector solución  $(\hat{\beta}, \hat{\omega})$ , donde  $PL$  es el logaritmo de verosimilitud parcial habitual de Cox. La solución iterativa de Newton-Raphson a este problema es el bucle interior.
3. Usamos la aproximación de Laplace para calcular el logaritmo de la verosimilitud parcial integrada, usando los resultados del paso 2.

Un componente necesario de la solución en el paso 2 es el cálculo de  $H$  y su descomposición de Cholesky generalizada  $H = LDL'$ , donde  $D$  es diagonal y  $L$  es triangular inferior con  $L_{ii} = 1$ . La aproximación de Laplace en el paso 3 es particularmente conveniente para este problema ya que todos los componentes ya están disponibles.

Finalmente, vemos interesannte comentar que los principales esfuerzos de eficiencia en la rutina `coxme` se han centrado en efectos discretos, es decir, las variables de agrupación [27].

## Capítulo 4

# Resultados

Los resultados del estudio se han dividido en dos apartados. La primera sección incluye un análisis descriptivo de los datos realizado inicialmente. La segunda sección incluye los resultados obtenidos con el modelo de Cox mediante la función `coxph` con `frailty` por un lado, y mediante la función `coxme` por otro lado. Interpretaremos de las salidas de R, proporcionaremos un gráfico con los efectos aleatorios y crearemos una tabla de los hospitales con el percentil donde se ubicarían.

### 4.1. Análisis descriptivo

Se ha realizado un análisis descriptivo teniendo en cuenta las distintas variables de la base de datos inicial formada por 56693 registros de ingresos y 33 variables. Dichos episodios se darán en 40 hospitales distintos y serán de 51734 pacientes, solo que varios de ellos ingresarán más de una vez. Como podemos observar en la siguiente tabla (Tabla 4.1) 3689 individuos reingresan en algún hospital durante el periodo del estudio:

Número de ingresos	1	2	3	4	5	6	7	8
Individuos	47614	3497	478	98	32	9	3	4

**Tabla 4.1:** Número de ingresos que han presentado los pacientes.

Primero, nos hemos centrado en las características de los pacientes. Esta descripción está resumida en la Tabla 4.2, donde podemos encontrar información de las variables referentes al paciente en función del género, además del número de ingresos y de muertes.

	Mujer	Hombre	Todos
Número de ingresos	17023	39670	56693
Sin elevación del segmento ST %	44.1 %	37.9 %	39.8 %
Elevación del segmento ST %	44.3 %	53.8 %	50.9 %
Descenso del segmento ST %	11.6 %	8.27 %	9.28 %
Antecedentes de infarto agudo de miocardio	17.7 %	11.7 %	13.5 %
Fibrilación auricular %	1.58 %	2.62 %	2.31 %
Hipertensión %	61.7 %	45.4 %	50.3 %
Diabetes %	33.8 %	27.1 %	29.1 %
Antecedentes de intervención coronaria percutánea %	37.2 %	55.1 %	49.7 %
Fallo renal %	12.9 %	8.32 %	9.69 %
Muertes	11.2 %	6.16 %	7.66 %

**Tabla 4.2:** Porcentajes de los factores de riesgo en hombres y en mujeres.

Después, también hemos querido analizar las variables referentes al centro sanitario. Por tanto, hemos resumido en la Tabla 4.3 el número de hospitales que hay para cada característica propia de dichos centros, junto al porcentaje correspondiente. Es llamativo ver como la gran mayoría de los hospitales que tuvieron más de 200 ingresos son universitarios (80 %) y muchos de ellos tienen UCI (70 %), mientras que la presencia de unidad coronaria en ellos es escasa.

	UCI	TERCIARIO	HEM	ACREDOCENT	UC	% Total
UCI	28	10	10	25	7	70 %
TERCIARIO	10	10	8	9	7	25 %
HEM	10	8	11	9	5	27.5 %
ACREDOCENT	25	9	9	32	7	80 %
UC	7	7	5	7	7	17.5 %

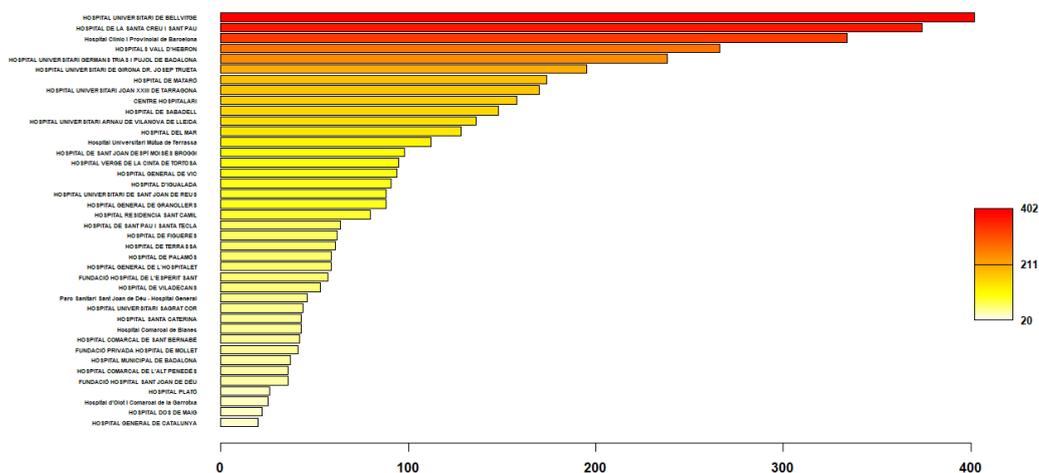
**Tabla 4.3:** El número de hospitales y su porcentaje para cada una de las características.

Por otro lado, en la Tabla 4.4 mostraremos las características de los 10 hospitales con más pacientes ingresados en el periodo de tiempo del estudio. Observamos como todos ellos tienen UCI y son universitarios, lo cual tiene sentido, ya que, como ya hemos comentado, la gran mayoría de ellos cumplen estas características. Asimismo, es interesante como justamente los únicos 7 hospitales con presencia de unidad coronaria y 9 de los 10 hospitales terciarios entran dentro de los 10 hospitales con más ingresos. Analizando la diferencia de ingresos entre hombres y mujeres, en la Figura 2.1 se aprecia claramente una gran mayoría en el caso de los hombres. De hecho, solamente 2 hospitales han tenido más ingresos de mujeres: el Hospital de Viladecans y el Hospital de Badalona.

Hospital	UCI	Terciario	Hem	Acredocent	UC
Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Hospital Universitari de Bellvitge	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Hospital de Sabadell	Sí	No	No	Sí	No
Hospital del Mar	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Hospitals Vall d'Hebron	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

**Tabla 4.4:** Los 10 hospitales con más ingresos y sus características.

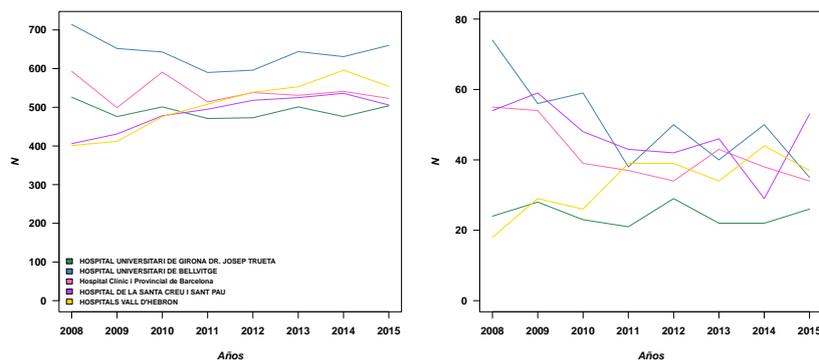
Más adelante, se ha analizado el número de fallecimientos que ha habido en cada hospital (Figura 4.1). El Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, el Hospital Universitari de Bellvitge y el Hospital Clínic i Provincial de Barcelona son los que más fallecimientos han sufrido, como se puede apreciar en color rojo en la Figura 4.1. Los tres hospitales superan las trescientas muertes; sin embargo, también se ha de tener en cuenta que dichas clínicas son las que más registros tienen junto con Hospital Vall d'Hebron y Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta.



**Figura 4.1:** Número de fallecimientos en función del hospital.

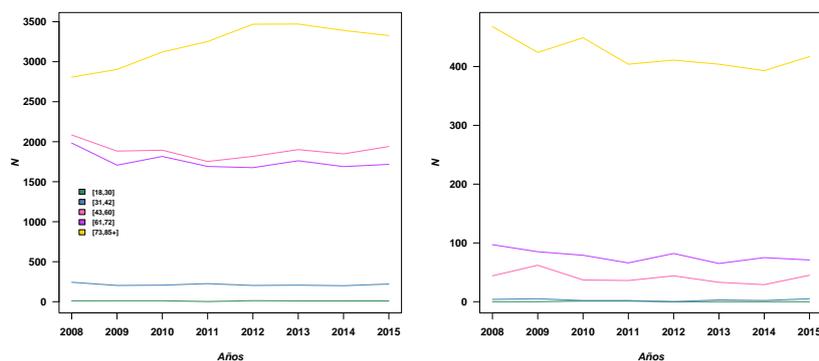
De hecho, si calculamos el porcentaje de mortalidad en cada hospital en función del número de episodios atendidos, ninguno de ellos entraría en la clasificación de los 15 hospitales con tasa de mortalidad mayor. Esta lista estaría liderada por centros como el Hospital comarcal de Sant Bernabé, el Hospital de Viladecans y el Hospital de Figueres, con 42, 53 y 62 fallecimientos respectivamente, como podemos observar en la Figura 4.1 en un color amarillo claro.

Por otra parte, se ha querido tener conocimiento de los ingresos y fallecimientos en cada hospital según el año, para observar si ha habido algún aumento o descenso significativo. En la Figura 4.2 se aprecia que la tasa de mortalidad más alta el último año, entre estos 5 hospitales, es la del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, ya que es de las que menos pacientes ingresan y más fallecimientos tiene. Además, vemos que la tasa de mortalidad es más o menos constante en el tiempo, puesto que generalmente al incrementar los episodios, aumentan las muertes de forma similar, y viceversa.



**Figura 4.2:** Ingresos (izq) y fallecimientos (dch) por años en los 5 hospitales más visitados.

Asimismo, se ha querido observar cómo afecta la diferencia de edades en los pacientes ingresados. La edad ha sido agrupada en intervalos de 12 o 13 años de edad, esto es, entre los 18 y los 30, entre los 31 y los 42, etc; apreciándose claramente en la Figura 4.3 que el mayor número de fallecidos sería el intervalo que contiene las edades más longevas. Por otro lado, al igual que ocurría en el caso de los hospitales, la tasa de mortalidad es más o menos constante en el tiempo.



**Figura 4.3:** Ingresos (izq) y fallecimientos (dch) por años en función de la edad.

Por último, se han vuelto a calcular los porcentajes de la Tabla 4.2, pero en este caso, diferenciaremos entre los fallecidos y los aún vivos. De esta forma, podemos hacernos una idea de qué variables han podido afectar en la muerte de dichos pacientes. En la nueva tabla (Tabla 4.5) se han marcado en color rojo aquellos porcentajes de los fallecidos con un alto incremento respecto a los vivos, como es el caso del descenso del segmento ST, de los antecedentes de infarto agudo de miocardio (`killip34`) y del padecimiento de diabetes (`diab2`). Por otro lado, los porcentajes de ausencia de elevación del segmento ST (sin elevación ST) y de los antecedentes de intervención coronaria percutánea (`pci`) son bastante menores entre los fallecidos, lo cual da a entender que tanto los cambios en el electrocardiograma como el haber tenido una intervención percutánea parecen afectar en la mortalidad. Estos últimos se han indicado en color verde.

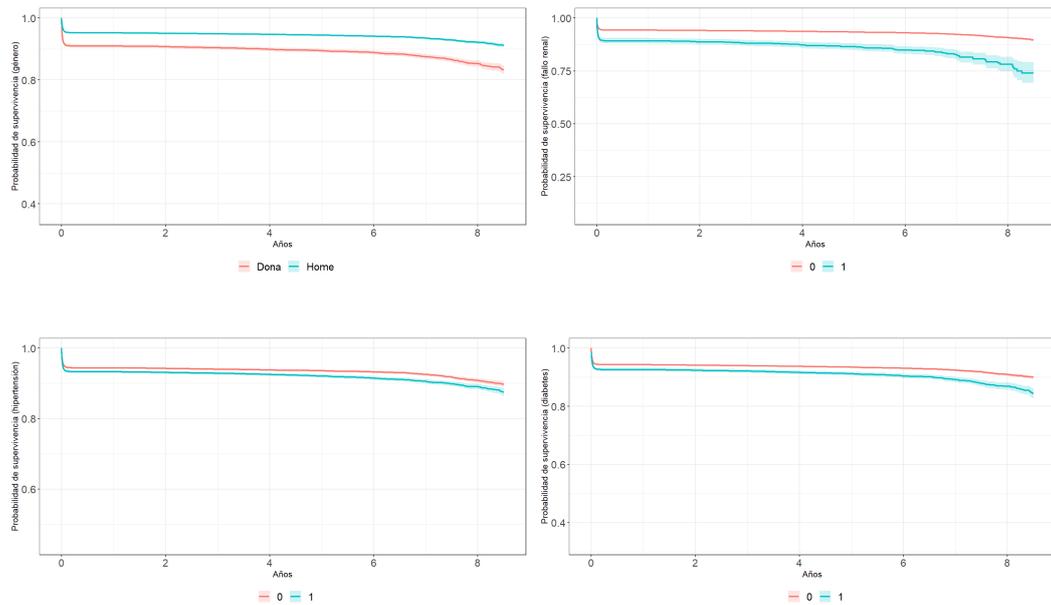
	Vivos	Fallecidos
Número de ingresos	52348	4345
Sin elevación del segmento ST %	40.7 %	28.5 %
Elevación del segmento ST %	51.0 %	50.6 %
Descenso del segmento ST %	8.31 %	20.9 %
Antecedentes de infarto agudo de miocardio	10.6 %	48.1 %
Fibrilación auricular %	1.85 %	7.80 %
Hipertensión %	49.8 %	56.2 %
Diabetes %	28.5 %	36.04 %
Antecedentes de intervención coronaria percutánea %	51.8 %	24.35 %
Fallo renal %	9.05 %	17.45 %

**Tabla 4.5:** Porcentajes de los factores de riesgo en hombres y en mujeres fallecidos.

Para terminar con el análisis descriptivo, en la curvas de Kaplan Meier (Figura 4.4) se ve claramente que las mujeres tienen más posibilidades de morir que los hombres, al igual que los pacientes sin diabetes, hipertensión o fallo renal. También es observable que en las variables sexo y fallo renal las diferencias entre los dos grupos comienzan antes, mientras que en el caso de la diabetes y la hipertensión el hecho de padecerlas afecta cuando ya ha transcurrido bastante tiempo. Dicha bajada en los primeros días se debe a la mortalidad intra-hospitalaria.

## 4.2. Regresión de Cox con efectos aleatorios

En esta sección se presentarán los resultados obtenidos en el análisis de regresión de Cox de diferentes maneras. Comenzaremos exponiendo los resultados obtenidos con la función `coxph` con `frailty` mediante la salida de R. Después, haremos lo mismo con la función `coxme`, sin embargo, utilizando esta herramienta daremos otros dos resultados: un gráfico de efectos aleatorios y una tabla de los hospitales y sus respectivos percentiles. Es por ello que dividiremos esta sección en dos apartados distintos.



**Figura 4.4:** Las curvas de Kaplan Meier para diferentes variables.

#### 4.2.1. Función coxph

Primero, como ya hemos comentado anteriormente, se han ajustado diferentes modelos mediante la función `coxph` con efectos aleatorios (`frailty`). En total, han sido 11 modelos, ya que para los efectos aleatorios podían seguir 3 distribuciones posibles: gaussiana,  $t$  de Student y gamma. De igual modo, para cada una de estas 3 distribuciones, existían también 3 métodos para calcular su varianza: `aic`, `df` y `fixed`. Además, para el caso de la distribución gaussiana y gamma, podríamos aplicar los métodos `reml` y `em`, respectivamente. Por tanto, para escoger entre estos 11 modelos, se ha utilizado el criterio de AIC y la búsqueda de una varianza mínima en los efectos aleatorios, quedándonos así con un modelo donde los efectos aleatorios siguen una distribución gaussiana y donde el método para el cálculo de la varianza es el método de máxima verosimilitud restringida (REML).

En la Figura 4.5 se muestra la salida de R del resumen del modelo seleccionado para la función `coxph` con efectos aleatorios. Es preciso mencionar que las filas que aparecen como `gauss : 1`, `gauss : 39`, etc., se refieren a los HR e intervalos de confianza (IC) de los hospitales, donde los valores 1, 39, etc., son los códigos de dichos centros hospitalarios. La varianza de los efectos aleatorios de dicho modelo es 0,0416.

```

Call:
coxph(formula = myesurv ~ Sexe + Edat_agrupada + hta2 + diab2 +
      elevst + rena12 + killip34 + UC_UCI + frailty(UP, distribution = "gaussian",
      sparse = FALSE, method = "reml"), data = new_dades2)

n= 35460, number of events= 2703

      coef      se(coef) se2      Chisq  DF    p
SexeHome      -0.11059  0.041043 0.041022    7.26  1.00 7.1e-03
Edat_agrupada  0.05712  0.002165 0.002161   696.20  1.00 2.0e-153
hta21         -0.17874  0.043628 0.043407    16.79  1.00 4.2e-05
diab21         0.08040  0.046390 0.046322     3.00  1.00 8.3e-02
elevst1        0.77826  0.049709 0.049556   245.11  1.00 3.0e-55
elevst2        1.20195  0.062826 0.062477   366.01  1.00 1.4e-81
rena121        0.27345  0.063498 0.063440    18.55  1.00 1.7e-05
killip341      1.67517  0.040534 0.040382  1707.97  1.00 0.0e+00
UC_UCI1       -0.07705  0.108159 0.066934     0.51  1.00 4.8e-01
frailty(UP, distribution
      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
SexeHome      0.8953      1.1169      0.8261      0.9703
Edat_agrupada 1.0588      0.9445      1.0543      1.0633
hta21          0.8363      1.1957      0.7678      0.9110
diab21         1.0837      0.9227      0.9895      1.1869
elevst1        2.1777      0.4592      1.9755      2.4005
elevst2        3.3266      0.3006      2.9412      3.7625
rena121        1.3145      0.7607      1.1607      1.4887
killip341      5.3397      0.1873      4.9319      5.7812
UC_UCI1        0.9258      1.0801      0.7490      1.1445
gauss:1        1.0201      0.9803      0.8379      1.2418
gauss:39       1.3305      0.7516      1.1026      1.6055
gauss:86       0.8618      1.1604      0.6892      1.0776
gauss:100      0.8156      1.2261      0.6831      0.9738
gauss:148      1.3011      0.7686      1.1275      1.5015
gauss:272      1.1273      0.8870      0.9506      1.3370
gauss:634      1.0563      0.9467      0.8719      1.2797
gauss:718      1.1522      0.8679      0.9923      1.3378
gauss:724      0.9510      1.0516      0.7219      1.2527
gauss:725      0.8407      1.1895      0.6552      1.0787
gauss:729      0.8999      1.1112      0.7425      1.0906
gauss:734      1.5073      0.6634      1.1254      2.0189
gauss:739      0.8846      1.1305      0.6791      1.1523
gauss:741      0.9406      1.0631      0.7756      1.1407
gauss:742      1.0534      0.9493      0.7794      1.4237
gauss:744      0.7462      1.3402      0.5917      0.9409
gauss:745      0.8939      1.1187      0.7144      1.1185
gauss:746      0.7782      1.2851      0.6352      0.9534
gauss:750      0.8427      1.1867      0.6698      1.0602
gauss:753      0.9501      1.0526      0.7007      1.2882
gauss:754      1.1232      0.8903      0.8848      1.4259
gauss:759      0.8724      1.1462      0.6604      1.1526
gauss:763      1.2278      0.8145      0.9720      1.5509
gauss:767      0.8888      1.1251      0.6895      1.1457
gauss:772      1.1250      0.8889      0.9706      1.3041
gauss:908      1.0162      0.9840      0.7550      1.3679
gauss:916      1.1028      0.9068      0.8762      1.3881
gauss:1425     1.2391      0.8071      1.0268      1.4951
gauss:5994     0.9082      1.1011      0.7156      1.1527
gauss:6046     0.9798      1.0206      0.8322      1.1535

Iterations: 5 outer, 16 Newton-Raphson
Variance of random effect= 0.04166667
Degrees of freedom for terms= 1.0 1.0 1.0 1.0 2.0 1.0 1.0 0.4 20.3
Concordance= 0.817 (se = 0.004 )
Likelihood ratio test= 3968 on 28.67 df, p=<2e-16

```

**Figura 4.5:** Salida de R de la función `coxph`.

Como bien podemos contemplar, las estimaciones de los parámetros que aparecen al inicio de la Figura 4.5 son los logaritmos de las tasas de riesgos instantáneos. Al exponenciarlos obtenemos los más conocidos como *hazard ratios* (HR), lo cuál también es calculado por la

función `summary`, algo más abajo. Entonces, por ejemplo, la razón de riesgos instantaneos para los antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM) (`killip34`) es  $\exp(1.67517) = 5.3397$ . Recordemos que este es el hazard relativo de que ocurra un evento (en nuestro caso, la muerte) en un grupo del estudio en comparación con el otro; por lo tanto, la presencia de estos antecedentes aumenta el riesgo de muerte por un factor de cinco en comparación con sujetos sin dichos antecedentes. Al examinar la salida, se observa que, con la excepción de la diabetes, la cual tampoco se aleja mucho, todas las características a nivel del paciente están asociadas con el riesgo de mortalidad (p-valor  $<0,05$ ).

El aumento de un año de edad del paciente, el sexo femenino y la presencia de cinco de los seis factores de riesgo (la diabetes, el fallo renal, la elevación y el descenso de ST, y la existencia de antecedentes de IAM) aumentan el riesgo de mortalidad. En el caso del sexo, el p-valor es de 0,0071, con un HR de  $\exp(\text{coef}) = 0,8953$ , y dado que estas tasas se interpretan como efectos multiplicativos sobre el riesgo, ser hombre reduce el riesgo de mortalidad un 10,47%. En cuanto a la edad, la cual tiene un p-valor de  $2 \cdot e^{-153}$  y un HR de 1,0588, podemos decir que cada año de edad hace crecer el riesgo de muerte un 5,88%. No obstante, las variables que tienen una HR más alto son las que indican la elevación o descenso de ST y la existencia de antecedentes de IAM, ya que el peligro aumenta más de un 100% con ellas. Por otro lado, el hecho de que el hospital tenga unidad de cuidados intensivos y coronaria se asociaría con una disminución riesgo de mortalidad; sin embargo, al tener un p-valor tan alto (0,48) no es estadísticamente significativamente diferente de cero. Además, el intervalo de confianza (IC) para su HR incluye 1, indicando así que no hay pruebas suficientes para concluir que los grupos son diferentes desde el punto de vista estadístico, al igual que ocurre con el hecho de padecer diabetes.

Nótese la diferencia entre los IC y los p-valores, ya que ambos están estrechamente relacionados, aunque proporcionan información diferente. Mientras que los p-valores son el resultado de las pruebas de hipótesis e indican si los datos de la muestra proporcionan o no suficientes evidencias para rechazar la hipótesis nula (por ejemplo, si una diferencia observada entre 2 tratamientos es porque los 2 tratamientos realmente tienen diferentes niveles de eficacia, o si se debe a cambios aleatorios), los IC describen qué tan incierto es nuestro cálculo de la diferencia estimada. Simplemente, el IC indica si la estimación es precisa o solo muy “aproximada”. Por ejemplo, si el objetivo de un estudio es probar si hay una diferencia en la presión arterial sistólica entre 2 grupos de personas, el p-valor solo indica si hay un valor estadísticamente “significativo” o una diferencia estadísticamente “no significativa” en la presión arterial sistólica entre los 2 grupos [28].

Una vez analizados los efectos fijos, el resumen de `coxph` también nos devuelve los HR de los efectos aleatorios  $\omega_i$  para cada centro hospitalario  $i$ , junto con sus intervalos de confianza. Contemplamos cómo el p-valor de los efectos aleatorios es de  $1,3e^{-10}$ , por lo que podríamos decir que están asociados con el riesgo de mortalidad. Este test corresponde a si el efecto aleatorio contribuye en la mejora de la predicción. En el caso que el efecto siga una

distribución normal, la hipótesis nula sería que la varianza es cero. Y en general, la hipótesis nula corresponde a la situación en que los efectos de los hospitales tanto de la muestra como todos los hospitales posibles que hubieran podido participar en el estudio son cero.

Por último, hay hospitales que están por encima y otros por debajo del promedio, siendo la Fundació Hospital de l'Esperit Sant el que parece alejarse más del promedio (HR=1,5). El centro que parece estar bastante por encima del promedio, observando sólo estos resultados, sería el Hospital de Terrassa, ya que disminuye el riesgo de mortalidad, con un efecto aleatorio de 0,75. La desviación estándar estimada entre centros de  $\text{sqrt}(0,04166667) = 0,2041242$  es bastante sustancial. Una característica del modelo de Cox de efectos mixtos (3.3) es que la desviación estándar de los efectos aleatorios es directamente interpretable. Un valor de 0,204, por tanto, corresponde a un riesgo relativo de  $\exp(0,204) = 1,226$ . Entonces, el 66 % de los centros hospitalarios de estas mismas características tendrían un HR entre 0,82 y 1,22, ya que corresponde a que el 66 % de probabilidad de una normal está entre la media menos una desviación estándar y la media más una desviación estándar.

#### 4.2.2. Función coxme

Continuamos con la aplicación de la función `coxme`. Primero, analizaremos los valores obtenidos mediante R y después, expondremos el gráfico y la tabla mencionadas previamente. En la Figura 4.6 se muestra la salida de R del resumen del modelo seleccionado para la función `coxme`. La varianza de los efectos aleatorios de dicho modelo es 0.0398.

```
Cox mixed-effects model fit by maximum likelihood
Data: new_dades2
events, n = 2703, 35460
Iterations= 7 52
      NULL Integrated   Fitted
Log-likelihood -27508.75 -25582.65 -25552.4

      Chisq  df p      AIC      BIC
Integrated loglik 3852.19 10.0 0 3832.19 3773.17
Penalized loglik 3912.70 29.1 0 3854.50 3682.75

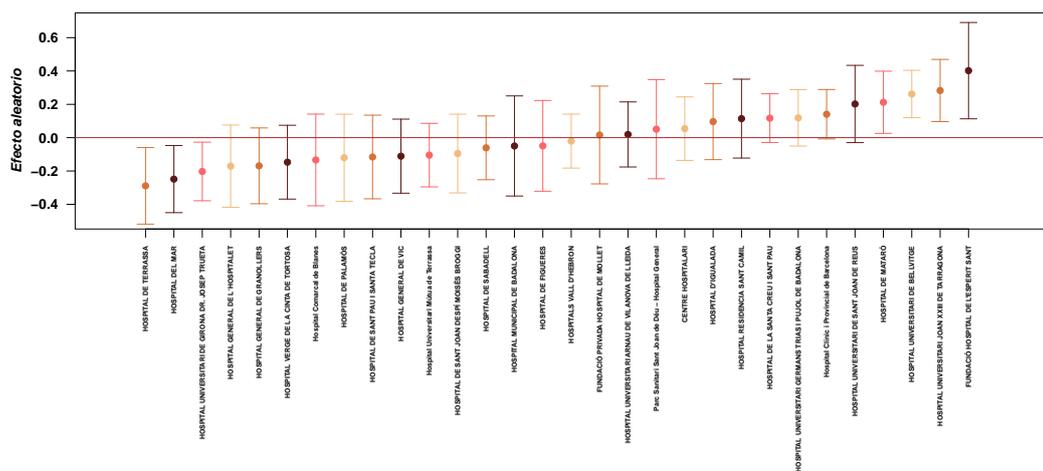
Model: myesurv ~ Sexe + Edat_agrupada + hta2 + diab2 + elevst + renal2 + killip34 + UC_UCI + (1 | UP)
Fixed coefficients
      coef exp(coef) se(coef) z p
SexeHome -0.11058443 0.8953107 0.04104206 -2.69 7.1e-03
Edat_agrupada 0.05711096 1.0587733 0.00216463 26.38 0.0e+00
hta21 -0.17849155 0.8365311 0.04362016 -4.09 4.3e-05
diab21 0.08058376 1.0839196 0.04638760 1.74 8.2e-02
elevst1 0.77792837 2.1769577 0.04970166 15.65 0.0e+00
elevst2 1.20099857 3.3234339 0.06281114 19.12 0.0e+00
renal21 0.27337122 1.3143881 0.06349609 4.31 1.7e-05
killip34 1.67504269 5.3390231 0.04052672 41.33 0.0e+00
UC_UCI1 -0.07638232 0.9264619 0.10673544 -0.72 4.7e-01

Random effects
Group Variable Std Dev Variance
UP Intercept 0.19972586 0.03989042
```

Figura 4.6: Salida de R de la función `coxme`.

Inicialmente, podemos apreciar como el resumen de este modelo sólo nos devuelve el valor de los efectos fijos, puesto que para obtener los valores de los efectos aleatorios es necesario el uso de la función `random.effects`. Respecto a los efectos fijos, poco más se ha de comentar, siendo estos valores muy similares a los calculados con la función `coxph`. La desviación estándar de los efectos aleatorios no disminuye mucho, ya que su valor es 0.199. Por tanto, corresponde a un riesgo relativo de  $\exp(0,199) = 1,221$ , lo que equivale a decir que el 66% de hospitales según el modelo tienen un HR de entre 0,82 y 1,22 respecto al hospital promedio de las mismas características.

No obstante, esta salida de R también nos devuelve la verosimilitud parcial logarítmica de un modelo sin covariables, ni efectos aleatorios; la probabilidad ajustada verosimilitud parcial y el valor con los efectos aleatorios integrados. Asimismo, después de integrar los efectos aleatorios, la verosimilitud parcial logarítmica para el modelo de efectos mixtos es 3912,70, mientras que con la función `coxph` la probabilidad parcial logarítmica era de 3968. Es conveniente mencionar que los valores de AIC y BIC también son devueltos por esta función, mientras que esta función no realiza ningún test de significación del hospital.



**Figura 4.7:** Efectos de los hospitales de mejor a peor y sus respectivos intervalos de confianza

Otra forma de ofrecer los resultados es mediante el gráfico de la Figura 4.7, en la cual se distiguen los efectos de los hospitales de mejor a peor, junto con sus intervalos de confianza. Estos últimos los hemos calculado “a mano”, ya que el resumen de la función `coxme` no nos los proporcionaba. Por tanto, mediante la función `random.effects` hemos obtenido los valores de los efectos aleatorios de cada hospital y añadiendo el argumento `rcoef = T` en la función `print` con nuestro modelo de Cox (`coxme`) hemos conseguido los errores estándar de dichos efectos aleatorios. Finalmente, hemos calculado los intervalos de confianza de la siguiente manera:

$$x \mp 1,96 \cdot se$$

siendo  $x$  el valor del efecto aleatorio y  $se$  su error estándar. De esta forma, podemos crear el gráfico de la Figura 4.7, donde se observan primero, los hospitales que parecen estar por encima del promedio en cuanto a su funcionamiento y finalmente, aquellos que están por debajo, respecto al resto. De forma análoga, hemos el mismo gráfico para los resultados obtenidos con las herramientas `coxph` y `frailty`, sin embargo, este era prácticamente exacto al de la Figura 4.7, por lo que no lo hemos añadido en este documento.

Observando las similitudes entre los resultados de ambas herramientas utilizadas, hemos querido comprobar el tiempo necesario para ajustar el modelo definido dependiendo de la función que utilicemos. Dado que `usertime` es el tiempo de la CPU dedicado a la ejecución de las instrucciones del proceso, `systemtime` es el tiempo de la CPU empleado por el sistema operativo (el núcleo o kernel) siguiendo las instrucciones del proceso y `elapsed time` es el tiempo transcurrido “real” desde que se inició el proceso [29]; en la Tabla 4.6 podemos concluir que la función `coxph` tarda menos. La diferencia entre ambas es pequeña, pero en modelos más complejos esta aumentará.

	user	system	elapsed
coxph	2,09	0,01	2,09
coxme	1,93	0,03	1,93

**Tabla 4.6:** Tiempos de computación (s) para ambas herramientas de R.

Finalmente, hemos querido mostrar los resultados mediante una Tabla 4.7 donde se clasifican, de alguna manera, los hospitales en distintos percentiles. El cálculo de esta medida de posición se ha hecho mediante el siguiente código

```
pnorm(ranef, 0, 0, 19972586))
```

donde `ranef` son los valores de los efectos aleatorios ordenados de mejor a peor (`re[order(re)]`) y `0,19972586` es la desviación estándar global de los efectos aleatorios obtenida con el último modelo analizado.

El signo negativo en el valor del efecto aleatorio indica que dicho hospital funciona de forma más satisfactoria que la media, mientras que aquellos centros con valores positivos, son más desfavorables que la media. En este caso, entendemos la media como el hospital “promedio” de las mismas características, o también el valor esperado según las características de cada hospital.

Hospitales	Efecto aleatorio	Percentil
Hospital de Terrassa	-0,28893813	7
Hospital del Mar	-0,24861254	10
Hospital Universitari de Girona Dr.Josep Trueta	-0,20267120	15
Hospital General de l´Hospitalet	-0,17099661	19
Hospital General de Granollers	-0,16906268	19
Hospital Verge de la Cinta de Tortosa	-0,14711774	23
Hospital Comarcal de Blanes	-0,13364979	25
Hospital de Palamós	-0,12035580	27
Hospital de Sant Pau i Santa Tecla	-0,11592366	28
Hospital General de Vic	-0,11094639	28
Hospital Universitari Mútua de Terrassa	-0,10474641	29
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi	-0,09518057	31
Hospital de Sabadell	-0,06097860	38
Hospital Municipal de Badalona	-0,04983985	40
Hospital de Figueres	-0,04911775	40
Hospital Vall d´Hebron	-0,02064174	45
Fundació privada Hospital de Mollet	0,01593558	53
Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida	0,01935706	53
Parc Sanitari Sant Joan de Déu-Hospital General	0,05096034	60
Centre Hospitalari	0,05406650	60
Hospital d´Igualada	0,09635654	68
Hospital Residencia Sant Camil	0,11421917	71
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	0,11709730	72
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona	0,11874862	72
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona	0,14074680	75
Hospital Universitari de Sant Joan de Reus	0,20210762	84
Hospital de Mataró	0,21230163	85
Hospital Universitari de Bellvitge	0,26196970	90
Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona	0,28292168	92
Fundació Hospital de l´Esperit Sant	0,40199093	97

**Tabla 4.7:** Coeficientes de los efectos aleatorios de cada hospital y su percentil.

## Capítulo 5

# Conclusiones y discusión

El objetivo principal de este estudio era ver la mortalidad a largo plazo, para comprobar si el funcionamiento de un determinado hospital es satisfactorio. Para ello, se ha evaluado la mortalidad a largo plazo después de ingresar por IAM mediante modelos de supervivencia como el modelo de regresión de Cox, introduciendo los hospitales como efectos aleatorios en dicho modelo. De esta manera, se nos permite tener en cuenta la variabilidad causada por factores de nivel individual no observados, como es el caso de cada centro hospitalario.

Los modelos de riesgo proporcionales conocidos como modelos de Cox son los más utilizados en la investigación clínica para analizar datos de supervivencia y por ello, ha sido el aplicado en este estudio. No obstante, al existir diferencias entre los hospitales de la base de datos empleada y observarse pocas muertes debido a la escasez de registros en alguno de ellos, hemos optado por añadir los hospitales como efecto aleatorio. Además, de esta manera, nos hemos centrado en analizar el efecto de los hospitales, en vez de proceder con una comparación entre los centros de la muestra; y hemos tenido en cuenta la variabilidad causada por factores de nivel individual no observados.

Inicialmente, se ha hecho uso de la función `coxph`, ajustando por sexo, edad, indicador de diabetes, hipertensión, fallo renal, elevación o descenso del segmento ST, antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM) y presencia de unidad coronaria y de cuidados intensivos. A los términos de la derecha de la fórmula de este modelo le hemos añadido una función de fragilidad denominada `frailty`, la cual permite agregar un término simple de efectos aleatorios a un modelo de Cox. Al examinar la salida, concluimos que, con la excepción de la diabetes, todas las características a nivel del paciente están asociadas con el riesgo de mortalidad ( $p$ -valor  $< 0,05$ ). Asimismo, el aumento de la edad del paciente (HR: 1,0588), el sexo femenino (HR: 1,12) y la presencia de cinco de los seis factores de riesgo aumentan el riesgo de mortalidad. No obstante, las variables que parecen afectar más al riesgo de fallecimiento son las que indican la elevación o descenso de ST y la existencia de antecedentes de IAM, ya que el peligro aumenta más de un 100% con ellas. En cuanto a los efectos aleatorios,

concluimos que hay hospitales que están por encima y otros por debajo del promedio, siendo la Fundació Hospital de l'Esperit Sant el que parece alejarse más del promedio (HR: 1,5). Por otro lado, el centro que parece estar bastante por encima del promedio sería el Hospital de Terrassa, con un efecto aleatorio de 0,75. Este resultado se puede apreciar también en la Tabla 4.7 del Capítulo 4.

Una ventaja del uso de `coxph` es que podemos conectar cualquier rutina de penalización queelijamos. Por otro lado, la desventaja es que es muy difícil para la rutina de modelado saber si se ha proporcionado una rutina de penalización razonable. Por ello, más adelante, hemos ajustado por las mismas variables fijas, pero utilizando la función `coxme`, el cual actualmente ha reemplazado el método anterior, ya que es más rápido, más estable y más flexible. Esta última rutina, con una optimización más sofisticada y fiable, no tiene problemas a la hora de realizar la búsqueda del óptimo; mientras que según qué datos, la función `frailty` puede no converger. Sin embargo, una desventaja de la función `coxme` es la asunción de que el vector de coeficientes de los efectos aleatorios sigue una distribución gaussiana, mientras que con el uso de `frailty` nos permitía elegir entre varias distribuciones.

En cuanto a los resultados obtenidos con el método `coxme`, respecto a los efectos fijos, son muy similares a los anteriores, al igual que la desviación estándar de los efectos aleatorios, siendo esta de 0,1997. Por tanto, corresponde a un riesgo relativo de  $\exp(0,1997) = 1,221068$ , lo que equivale a decir que el 66 % de hospitales según el modelo tienen un HR de entre 0,82 y 1,22 respecto al hospital promedio de las mismas características.

Para terminar con las conclusiones, analizando la Tabla 4.7 podemos deducir que el funcionamiento del Hospital de Terrassa, Hospital de Mar y Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta es bastante satisfactorio y mejor que la media, entendiendo la media como el hospital “promedio” de las mismas características. No obstante, la Fundació Hospital de l'Esperit Sant, el Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona y el Hospital Universitari de Bellvitge estarían bastante por debajo del promedio.

Por último, en este proyecto hemos analizado datos reales de toda Cataluña a partir de registros disponibles para los grupos de investigación clínica y biomédica. Desde el punto de vista estadístico, hemos analizado modelos de *benchmarking* hospitalarios para la mortalidad a largo plazo, cosa que según nos consta no se había hecho anteriormente. Por otro lado, desde el punto de vista clínico, las herramientas y técnicas que se han usado para el *benchmarking* permiten evaluar un nuevo hospital si dispone de una muestra de pacientes, comparando su mortalidad con la esperada, ya sea midiendo su HR o calculando su percentil. El hecho de haber incluido efectos aleatorios hace que podamos extrapolar los resultados a otros hospitales, es decir, aplicar el modelo a un hospital nuevo.

## Estudios futuros

Para estudios futuros se podría tener en cuenta también en qué momento (año o mes) ha ingresado el paciente. En este estudio sólo se han tenido en cuenta los ingresos en cada hospital y sus muertes, independientemente de cuando hayan sido dichos hechos. Probablemente haya hospitales donde los fallecimientos hayan sido los primeros años y luego hayan tenido una mejora, mientras que en otros casos ocurrirá lo contrario. Esto podría ser interesante de analizar para observar si ha habido una mejora durante el periodo de tiempo estudiado.



# Bibliografía

- [1] T. L. Higgins y col. “Benchmarking Inpatient Mortality Using Electronic Medical Record Data: A Retrospective, Multicenter Analytical Observational Study”. En: *Critical care medicine* 50.4 (2022), págs. 543-553. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005301>.
- [2] S Siregar y col. “The Dutch Hospital Standardised Mortality Ratio (HSMR) method and cardiac surgery: benchmarking in a national cohort using hospital administration data versus a clinical database”. En: *Heart* 100.9 (2014), págs. 702-710. DOI: [10.1136/heartjnl-2013-304645](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304645).
- [3] Wikipedia. *Modelo de efectos aleatorios* — *Wikipedia, La enciclopedia libre*. [Internet; descargado 11-agosto-2022]. 2021. URL: [https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Modelo\\_de\\_efectos\\_aleatorios&oldid=137809393](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Modelo_de_efectos_aleatorios&oldid=137809393).
- [4] T. M. Therneau y col. “Penalized Survival Models and Frailty”. En: *Journal of Computational and Graphical Statistics* 12.1 (2003), págs. 156-175. DOI: [10.1198/1061860031365](https://doi.org/10.1198/1061860031365).
- [5] Gencat. *Programa d’anàlítica de dades per a la recerca i la innovació en salut (PADRIS)*. <https://aquas.gencat.cat/ca/ambits/analitica-dades/padris/>.
- [6] I.R.Dégano y col. “A European benchmarking system to evaluate in-hospital mortality rates in acute coronary syndrome: the EURHOBOP project.” En: *International Journal of Cardiology* 182 (2015), págs. 509-516. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.01.019>.
- [7] G. Gomez y col. *Anàlisis de supervivència*. 2011.
- [8] T. G. Clark y col. “Survival analysis part i: Basic concepts and first analyses.” En: *British Journal of Cancer* 89(2) (2003), págs. 232-238. DOI: [//doi.org/10.1038/sj.bjc.6601118](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601118).
- [9] D. W. Hosmer y S. Lemeshow. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2000. DOI: [10.1002/0471458546](https://doi.org/10.1002/0471458546).
- [10] M. J. Bradburn y col. “Survival analysis part II: multivariate data analysis—an introduction to concepts and methods”. En: *British journal of cancer* 89(3) (2003), págs. 431-436. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601119>.

- [11] L. M. Molinero. “Más allá de los modelos de Cox: modelos paramétricos de supervivencia.” En: *Asociación de la Sociedad Española de Hipertensión- Liga Española para la lucha contra la hipertensión arterial* (2004).
- [12] D. Lee y J. In. “Analysis for time to event - Survival Analysis: Part I”. En: *Korean Journal of Anesthesiology* 71 (mayo de 2018). DOI: 10.4097/kja.d.18.00067.
- [13] D. Collett. *Modelling Survival Data in Medical Research*. Chapman y Hall/CRC, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1201/b18041>.
- [14] T. M Therneau. *A Package for Survival Analysis in R*. R package version 3.4-0. 2022. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>.
- [15] P. K. Andersen y R. D. Gill. “Cox’s Regression Model for Counting Processes: A Large Sample Study”. En: *The Annals of Statistics* 10.4 (1982), págs. 1100-1120. ISSN: 00905364. URL: <http://www.jstor.org/stable/2240714>.
- [16] D. G. Kleinbaum y M. Klein. *Parametric Survival Models*. New York, NY: Springer New York, ene. de 2005, págs. 257-329. ISBN: 0-387-23918-9. DOI: 10.1007/0-387-29150-4\_7.
- [17] M. Crowther y col. “Multilevel mixed effects parametric survival models using adaptive Gauss–Hermite quadrature with application to recurrent events and individual participant data meta-analysis”. En: *Statistics in Medicine* 33 (sep. de 2014). DOI: 10.1002/sim.6191.
- [18] T. Therneau y col. “Mixed effects Cox models”. En: *CRAN repository* (mar. de 2015). URL: <https://cran.r-project.org/web/packages/coxme/vignettes/coxme.pdf>.
- [19] A. Hayes. *T Distribution Definition*. Jun. de 2022. URL: <https://www.investopedia.com/terms/t/tdistribution.asp>.
- [20] J. Dagpunar. “The gamma distribution”. En: *Significance* 16.1 (2019), págs. 10-11. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1740-9713.2019.01226.x>.
- [21] Universidad del País Vasco - EHU. *Selección de modelos*. [https://ocw.ehu.eus/pluginfile.php/54411/mod\\_resource/content/1/estadistica/tema-12-seleccion-de-modelos.pdf](https://ocw.ehu.eus/pluginfile.php/54411/mod_resource/content/1/estadistica/tema-12-seleccion-de-modelos.pdf).
- [22] H. Bozdogan. “Model selection and Akaike’s Information Criterion (AIC): The general theory and its analytical extensions”. En: *Psychometrika* 52 (1987), págs. 345-370. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02294361>.
- [23] STHDA. *Cox Proportional-Hazards Model*. <http://www.sthda.com/english/wiki/cox-proportional-hazards-model>.
- [24] T. M. Therneau y M. Huebner. “Creating Special Variance Structures for Coxme”. En: (sep. de 2022). URL: <https://cran.r-project.org/web/packages/coxme/vignettes/variance.pdf>.
- [25] T. M. Therneau. *coxme: Mixed Effects Cox Models*. R package version 2.2-17. 2022. URL: <https://cran.r-project.org/web/packages/coxme/coxme.pdf>.

- [26] Terry Therneau. *Coxme and the Laplace Approximation*. 2012. URL: <https://cran.r-project.org/web/packages/coxme/vignettes/laplace.pdf>.
- [27] T. M. Therneau. “On mixed-effect Cox models, sparse matrices, and modeling data from large pedigrees”. En: (dic. de 2003). URL: [https://www.researchgate.net/publication/2872363\\_On\\_mixed-effect\\_Cox\\_models\\_sparse\\_matrices\\_and\\_modeling\\_data\\_from\\_large\\_pedigrees](https://www.researchgate.net/publication/2872363_On_mixed-effect_Cox_models_sparse_matrices_and_modeling_data_from_large_pedigrees).
- [28] S. Huey Tan y S. Beng Tan. “The Correct Interpretation of Confidence Intervals”. En: *Proceedings of Singapore Healthcare* 19.3 (2010), págs. 276-278. DOI: <https://doi.org/10.1177/201010581001900316>.
- [29] R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2021. URL: <https://www.R-project.org/>.