



TRABAJO FIN DE MÁSTER EN BIOESTADÍSTICA

**MODELOS CONJUNTOS
APLICADOS EN LA
MONITORIZACIÓN CON
PULSIOXIMETRÍA CONTINUA
EN UNA UNIDAD DE
CUIDADOS INTERMEDIOS DE
NEONATOLOGÍA**

MAYO 2019

Gonzalo Solís García

Tutora: Teresa Pérez Pérez

MODELOS CONJUNTOS APLICADOS EN LA MONITORIZACIÓN CON PULSIOXIMETRÍA CONTINUA
EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DE NEONATOLOGÍA. Gonzalo Solís García.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN
2. OBJETIVOS
3. JUSTIFICACIÓN CLÍNICA
4. METODOLOGÍA: MARCO TEÓRICO
 - a. MODELOS PARA ANÁLISIS DE DATOS LONGITUDINALES
 - b. MODELOS PARA ANÁLISIS DE TIEMPO HASTA EL EVENTO
 - c. MODELOS CONJUNTOS DE VEROSIMILITUD O MODELOS JOINT
 - d. MODELOS CON VARIAS VARIABLES LONGITUDINALES Y VARIOS EVENTOS
5. METODOLOGÍA: POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS
6. RESULTADOS: ANÁLISIS DE DATOS DE PULSIOXIMETRÍA
 - a. ANÁLISIS DESCRIPTIVO
 - b. MODELOS MIXTOS
 - c. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.
 - d. MODELOS JOINT
7. CONCLUSIONES
8. BIBLIOGRAFÍA
9. ANEXOS

RESUMEN

El análisis de datos longitudinales ha conseguido un gran protagonismo en investigación biomédica en los últimos años. Cuando se trata de relacionar estos datos con variables de tiempo hasta el evento, los modelos joint o conjuntos consiguen superar las desventajas de otras estrategias, estimando a la vez los parámetros de las variables dependientes longitudinales y de tiempo hasta el evento y teniendo en cuenta la interrelación que puede haber entre los dos procesos.

El objetivo de este trabajo es ilustrar la metodología apropiada cuando se incorporan varias variables longitudinales y varios eventos diferentes. Se plantea un estudio en una unidad de cuidados intermedios de neonatología, en el que se han recopilado datos de dos constantes vitales, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno, que se han medido repetidamente cada minuto durante un máximo de 72 horas en cada paciente. La variable principal de estudio es el tiempo hasta el evento, definiéndose dos eventos diferentes que corresponden al alta a domicilio y al paso a cuidados intensivos por empeoramiento.

Tras aplicar la metodología correspondiente, se ha seleccionado un modelo conjunto que predice el tiempo hasta el evento de alta a partir de la información longitudinal de frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno durante las primeras 12 horas de ingreso asociada a otras covariables clínicas. No ha sido posible encontrar modelos predictivos interpretables de tiempo hasta el evento de paso a cuidados intensivos, probablemente por el reducido tamaño de la muestra para este subgrupo de pacientes. Se concluye que los modelos joint son una herramienta útil para modelizar datos de este tipo y que deben emplearse en el análisis de datos longitudinales de monitorización cuando la variable principal de interés es el tiempo hasta el evento.

1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el análisis de datos longitudinales ha ganado un importante protagonismo en la investigación biomédica (Verbeke G, 2014). Este tipo de análisis permite, mediante la obtención de medidas repetidas de distintos marcadores biomédicos, monitorizar la evolución de diferentes enfermedades y procesos fisiopatológicos, analizando si los cambios de estas variables pueden predecir o explicar la variación del riesgo asociado a la enfermedad a lo largo de todo su proceso.

La aparición de sistemas de monitorización continua capaces de recoger y almacenar grandes volúmenes de información ha supuesto, en este sentido, un gran paso adelante en las posibilidades y utilidad que ofrece el análisis de datos longitudinales para la práctica clínica. Aunque todavía un campo emergente, la aplicación del análisis de estos datos en unidades hospitalarias de alta complejidad es vista como una importantísima oportunidad de conocer con mayor detalle cómo evolucionan estos pacientes y en última instancia encontrar factores predictores y ventanas de oportunidad que nos permitan conocer mejor cómo se comportan las enfermedades y mejorar su pronóstico vital (Schaeffer C, 2017)

Un excelente ejemplo de la utilidad de este tipo de información lo tenemos en las unidades de Neonatología de nuestro país. Por las características de sus pacientes, en estas unidades es de gran importancia la vigilancia continua y monitorización de las constantes vitales. Muchos de estos niños se encuentran ingresados en las llamadas unidades de cuidados intermedios para su tratamiento y observación durante los primeros días desde su nacimiento, y una parte importante de los esfuerzos clínicos se dirigen a diagnosticar qué recién nacidos desarrollarán una infección, un problema respiratorio u otra enfermedad y necesitarán por tanto un tratamiento más agresivo (Delanghe, 2015) (Prieto, 2013) o un ingreso prolongado en la unidad. La vulnerabilidad de este tipo de pacientes hace que el reconocimiento precoz de estas enfermedades sea en muchos casos una de las claves de su evolución posterior, y cualquier ayuda que pueda aportar la monitorización de las constantes vitales para predecir estas enfermedades puede ser de gran utilidad para los clínicos a mejorar la atención sanitaria (Bates, 2015).

Así, uno de los problemas concretos de estas líneas de investigación radica en buscar cómo la medida de datos longitudinales de frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno pueden ayudar a predecir la evolución de los pacientes. La gran mayoría de los recién nacidos ingresados para observación podrán abandonar el hospital e irse a su casa en unos días, pero sin embargo hay un grupo de pacientes cuyo ingreso es más prolongado y requiere mayor soporte, y hay algunos que empeorarán y necesitarán pasar a cuidados intensivos para iniciar un tratamiento más agresivo del que en muchas ocasiones depende directamente su vida. El objetivo de este trabajo es precisamente ayudar a reconocer estos grupos de pacientes precozmente, buscando un modelo que relacione la medida repetida de constantes y otras covariables clínicas y epidemiológicas con el tiempo hasta dos eventos diferentes, definidos como el alta a domicilio por buena evolución y el paso a la unidad de cuidados intensivos por empeoramiento. Necesitaremos, por tanto, un modelo que permita incorporar información tanto longitudinal como de análisis de supervivencia.

La utilización en modelos estadísticos de datos longitudinales y de tiempo hasta el evento ha sido objeto de numerosos estudios en el campo de la Bioestadística. Los modelos de Cox extendidos (Andersen, 1982) y los modelos de dos etapas (Self, 1992) se han propuesto como posibles soluciones, pero ambas presentan problemas importantes. En los últimos años, han cobrado especial importancia los llamados modelos de *joint likelihood*, modelos conjuntos de verosimilitud o simplemente modelos *joint* (como nos referiremos a ellos a partir de ahora en aras de una mayor simplicidad), que presentan importantes ventajas con respecto a los anteriormente mencionados. Los modelos *joint* tienen en cuenta la asociación entre la parte longitudinal y de supervivencia del modelo, estimando simultáneamente los diferentes parámetros de uno y otro para generar un modelo conjunto de una manera especialmente eficiente (Rizopoulos, 2011).

Rizopoulos propone un modelo *joint* con dos variables respuesta, el tiempo hasta un evento y la medida longitudinal de una covariable tiempo-dependiente (Rizopoulos 2011). Este abordaje parece un buen punto de partida, y sobre ella en este trabajo se construirá un modelo que incorpore las medidas repetidas de dos constantes vitales diferentes y en el que, en este caso, nuestro interés se centre en el tiempo hasta dos eventos diferentes, uno de los cuales se corresponderá con el alta a domicilio y otro al paso a cuidados intensivos.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es ilustrar la metodología apropiada para el análisis tanto de datos longitudinales como de tiempo hasta el evento, cuando se incorporan varias variables longitudinales y varios eventos diferentes, con la finalidad de aplicarlo aun estudio con datos de pulsioximetría continua en pacientes neonatales. El problema concreto detrás de este objetivo está en introducir dos constantes vitales diferentes (frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno) en un modelo con el fin de identificar los factores asociados con el tiempo hasta que ocurran los eventos de alta a domicilio por mejoría o paso a cuidados intensivos por empeoramiento en una cohorte de pacientes ingresados en una unidad de cuidados medios de neonatología por dificultad respiratoria.

Los objetivos secundarios del trabajo son: explicar la importancia del análisis conjunto de datos longitudinales y de tiempo hasta el evento, definir los problemas que plantea y las posibles soluciones planteadas en la bibliografía, recogiendo las bases teóricas de los modelos *joint*.

3. JUSTIFICACIÓN CLÍNICA

Las unidades de Neonatología de los hospitales terciarios o de alta complejidad en nuestro país suelen organizarse en varios niveles escalonados de atención sanitaria. Así, en primer lugar, la mayoría de los ingresos al nacimiento se producen en las llamadas unidades de cuidados intermedios, en las que los recién nacidos se encuentran para tratamiento no intensivo de su problema y para vigilancia y observación. Algunos pacientes ingresan de manera transitoria y pueden ser dados de alta a las pocas horas tras mejorar el síntoma que motivó su ingreso, pero otros requieren un ingreso más prolongado con soporte respiratorio y en ocasiones distintos tratamientos médicos o quirúrgicos. En segundo lugar, tenemos las unidades de cuidados intensivos (UCI) propiamente dichas, más pequeñas y más especializadas, en las que los niños con patologías más graves o que no se han solucionado con el nivel anterior de cuidados reciben un mayor soporte continuo y tratamientos más agresivos. La relación entre ambas unidades es muy estrecha, y continuamente hay niños que pasan de la primera a la segunda por empeoramiento de su estado y viceversa, por mejoría de la patología que motivó su ingreso en UCI en primera instancia.

El motivo de ingreso de un recién nacido en Neonatología puede ser muy diverso, pero la causa más frecuente es la dificultad respiratoria al nacimiento. La dificultad respiratoria en el recién nacido es en realidad una entidad heterogénea, bajo la cual se recogen una serie de entidades con etiología muy diferente que se manifiestan con clínica predominantemente respiratoria (Coto Cotallo, 2008). Un recién nacido puede no respirar bien a causa de una mala adaptación de su sistema respiratorio al medio externo, problema que seguramente se resolverá en unas pocas horas de manera espontánea. Pero también puede no respirar bien por un problema de maduración pulmonar como es el caso del distrés respiratorio de la prematuridad, por una infección o sepsis, por una enfermedad cardiológica e incluso por una malformación en su sistema nervioso central, siendo todas ellas enfermedades con una gravedad importante que requerirán ingreso prolongado, en ocasiones en UCI, y pondrán en riesgo la vida del neonato. En conjunto, estas entidades suponen la primera causa de morbimortalidad neonatal, pero como ya hemos dicho su gravedad y pronóstico depende en gran medida de a cuál de las diferentes etiologías descritas se debe, etiología que en muchos casos es sumamente difícil de distinguir durante las primeras horas de clínica.

Así, aunque fisiopatológicamente pueden distinguirse algunos rasgos en la historia obstétrica o neonatal que nos orientan a un diagnóstico u otro, lo cierto es que en muchos casos nos encontramos ante pacientes cuya clínica se mueve en una escala de grises en la cual varias de estas entidades pueden ser las causantes de la dificultad respiratoria y no disponemos de datos claros que nos permitan inclinarnos por una u otra de ellas. El manejo en las unidades de neonatología depende en gran medida de la etiología sospechada, y en muchos casos la falta de datos objetivos que apoyen uno u otro diagnóstico pueden llevar tanto a manejos demasiado invasivos, con ingresos y tratamientos más intensivos y prolongados de lo necesario, como a abordajes demasiado conservadores o expectantes que deriven en complicaciones que se podrían haber evitado de haber podido predecir la etiología y con ella la probable evolución.

Es por ello que desde hace décadas se han ido desarrollando con mayor o menor éxito escalas de riesgo y métodos analíticos que intentaban predecir la probabilidad de los diferentes diagnósticos. La evolución clínica en las primeras horas, la imagen radiológica y numerosos parámetros analíticos se han utilizado para tratar de distinguir estas entidades, pero la búsqueda de métodos lo más sensibles y específicos posibles, capaces de predecir el grupo de pacientes que presentará peor evolución de no ser tratados adecuadamente, continúa siendo uno de los desafíos de la investigación básica y clínica en neonatología.

En los últimos años, los avances en monitorización continua cardiorrespiratoria de pacientes y la aparición de sistemas capaces de almacenar estos datos de manera informática han llevado a grupos de distintas especialidades médicas a buscar modelos estadísticos que, con el gran volumen de datos que aportan estos sistemas, permitan predecir o al menos relacionar la monitorización cardiorrespiratoria durante las primeras horas de ingreso con la evolución posterior (Fairchild, 2017). Esta corriente de investigación ha tenido lugar principalmente en las unidades de cuidados intensivos, pero en los últimos años el interés se ha llevado también a pacientes fuera de estas unidades, tratando de encontrar patrones de riesgo antes incluso de que la descompensación de los pacientes de lugar al ingreso en estas unidades (Bates, 2015).

En el caso concreto de la Neonatología, varios autores han desarrollado modelos de este tipo en unidades de cuidados intensivos neonatales, buscando sumar a la información clínica y de la historia obstétrica los datos de monitorización para predecir el riesgo de desarrollar complicaciones inmediatas (Moss, 2016), sepsis (Griffin, 2005), displasia broncopulmonar (Fairchild, 2018) y enterocolitis necrotizante (Fairchild, 2017). Sin embargo, por el momento estos datos se restringen únicamente a pacientes de UCI, la mayoría de ellos con prematuridad u otros factores de riesgo que de por sí requieren un tratamiento intensivo. No existen modelos, por el momento, que incluyan a todos los pacientes ingresados por dificultad respiratoria en unidades de cuidados intermedios, la mayoría de los cuales no van a requerir cuidados intensivos. Es precisamente este grupo de pacientes, como hemos comentado, uno de los que más se beneficiaría de modelos de este tipo, que, a partir de datos recogidos durante las primeras horas de ingreso en la unidad de neonatología, nos permitan predecir el tiempo de ingreso o el riesgo de tener que ser trasladados a cuidados intensivos para continuar su tratamiento.

La mayoría de modelos estadísticos planteados en la bibliografía neonatológica sobre variables clínicas que intentan predecir mortalidad en estas unidades consisten en modelos lineales generalizados de regresión logística o modelos de análisis de supervivencia en los que la variable principal de estudio es la mortalidad (Wolkewitz, 2014). En nuestro caso, para el análisis de estos datos de monitorización continua, en los que claramente hay correlación entre las distintas medidas de un mismo individuo, los modelos mixtos para análisis de datos longitudinales parecen una opción de partida más razonable.

Sin embargo, por lo anteriormente planteado, el análisis de mortalidad como variable dicotómica no parece el más adecuado para un tipo de unidad en la que la mortalidad directa es anecdótica y se ciñe más bien a limitación del esfuerzo terapéutico en pacientes con un perfil muy concreto (Sopena, 2012). En este contexto, la gravedad y el mal pronóstico se miden más por el paso a unidades de cuidados intensivos (en las que sí existe esta mortalidad) o por el tiempo que permanecen los pacientes ingresados. Para nuestro problema y nuestra variable principal de estudio, por tanto, parece natural tratar de incorporar un componente de análisis de tiempo hasta el evento.

El análisis de supervivencia sí ha sido ampliamente discutido y aplicado en unidades de cuidados críticos, tanto de adultos como pediátricas, pero de nuevo tomando mortalidad como la variable principal en la mayoría de ellos. Dadas las limitaciones ya explicadas de la mortalidad como evento principal en nuestro caso concreto, parece más interesante estudiar el tiempo hasta otros eventos, siendo el más importante de los negativos el paso a la unidad de cuidados intensivos, el cual significa un empeoramiento importante en el estado de salud del recién nacido y el más importante de los positivos el alta a domicilio por buena evolución y no necesidad de continuar la monitorización o el tratamiento. Además, las distintas causas que pueden causar dificultad respiratoria en el recién nacido también dan lugar a tiempos de ingreso muy diferentes entre sí en los pacientes que no requieren este paso a cuidados intensivos y se van de alta, por lo que el tiempo hasta el alta también debe ser incluido en un análisis exhaustivo del pronóstico de estos pacientes. La existencia de estos dos eventos y la importancia del tiempo hasta los mismos, como hemos dicho, convierten a las técnicas de análisis de supervivencia en un candidato ideal para ser aplicado al estudio del pronóstico de estos pacientes en función de las características clínico-epidemiológicas y la monitorización continua cardiorrespiratoria (Andersen, 2012).

Así, se plantea un problema clínico en el que además de variables clínicas 'clásicas' se quiere incorporar el análisis longitudinal de datos de monitorización continua de dos variables mediante modelos mixtos, y en el que además la variable principal de estudio parece ser el tiempo hasta dos eventos principales. Se buscará por tanto un tipo de modelos que permita incorporar el componente mixto de análisis de datos longitudinales a un modelo de supervivencia, y para ello los modelos *joint* serán la mejor opción.

4. METODOLOGÍA: MARCO TEÓRICO

a. Modelos para análisis de datos longitudinales. Modelos mixtos.

Los datos longitudinales, entendidos como los que derivan de las observaciones repetidas de una determinada variable en el mismo sujeto, siempre han tenido una importancia fundamental en la investigación biomédica. En un marco como la medicina en el que cada paciente es diferente y en el que en la mayoría de las ocasiones lo que cuenta es la curación del sujeto o las diferencias en su estado de salud antes y después de una determinada intervención, las técnicas para análisis de datos sobre los mismos individuos a lo largo del tiempo siempre han despertado un gran interés.

Lo que define a estas mediciones, a la hora de introducirlas en un modelo determinado, es que no se trata de datos independientes, sino que presentan cierta correlación. Cada individuo se comporta de manera distinta: a veces los valores de partida de la variable no son los mismos para todos, y a veces la respuesta al tratamiento a lo largo del tiempo (esto es, la pendiente del modelo) también varía de unos pacientes a otros. Esto hace que, para el análisis de este tipo de datos, algunos de los modelos simples más frecuentemente utilizados en la investigación biomédica (como los modelos lineales o la regresión logística) no resulten adecuados y tengamos que ir a buscar otro tipo de modelos algo más complejos, los modelos mixtos, que permitan introducir este componente de correlación (Laird, 1982).

Estos modelos permiten tratar los datos de una manera jerárquica, es decir, asumen que distintas observaciones pertenecen a grupos diferentes, e introducen componentes específicos para cada uno de estos grupos de tal manera que predicen adecuadamente las trayectorias de cada individuo o de cada grupo de datos a lo largo del tiempo. Estos componentes introducidos deben definirse como fijos o como aleatorios:

- Efectos fijos: son aquellas variables de las cuales poseemos todos los niveles (opciones) posibles a los que queremos generalizar en nuestra muestra. Por ejemplo, el sexo, pues en la muestra tendremos tanto hombres como mujeres y no queremos generalizar nuestros resultados a otras categorías de la variable.
- Efectos aleatorios: aquellas variables en las que asumimos un número infinito de niveles, de tal manera que en nuestro estudio solo tenemos representada una muestra aleatoria de estos niveles y nos interesa generalizar los resultados más allá de ellos. El efecto aleatorio más importante en los estudios con datos longitudinales es el individuo (tenemos n individuos, cada uno con varios datos, pero no tenemos todos los individuos a los que queremos generalizar nuestro estudio) pero también podría haber otros, como por ejemplo ciudades/hospitales/colegios en estudios que hayan utilizado un muestreo por conglomerados.

La especificación general del modelo es la siguiente:

$$y_i(t) = X_i(t)\beta + Z_i(t)b_i + \varepsilon_i(t); i = 1, \dots, n$$

$$b_i \sim N(0, G); \varepsilon_i \sim N(0, R_i); R_i = \sigma^2 I_{n_i}$$

donde y_i denota el valor de la variable respuesta longitudinal en cada individuo, β el vector de parámetros de efectos fijos, b_i el vector de parámetros aleatorios, ε el vector de errores aleatorios y G la matriz de componentes de la varianza.

b. Modelos para análisis de tiempo hasta el evento

Los modelos para el análisis de tiempo hasta el evento, llamados comúnmente modelos de supervivencia, son otro tipo de modelo ampliamente utilizado en la investigación en Ciencias de la Salud, en el cual la variable principal de estudio es el tiempo medido hasta que ocurre un determinado evento. Su nombre procede de que inicialmente se utilizaban para medir el tiempo hasta la muerte de distintos grupos de individuos en función de sus características o tratamientos, pero su potencia y sus importantes ventajas frente a otros modelos a la hora de lidiar con el tiempo como variable dependiente han hecho que su uso se generalice a muchos otros campos.

El estudio del tiempo hasta un determinado evento posee una serie de características que hacen que, como en el caso anterior, los modelos clásicos más simples presenten algunos inconvenientes. Sin embargo, la particularidad más importante del análisis de supervivencia y quizás la que resulta más útil frente a otros modelos es su capacidad para introducir datos censurados. Los datos censurados corresponden a aquellos individuos que se han dejado de observar antes de que ocurriera el evento de interés y en los que por tanto su tiempo hasta el evento es mayor al tiempo de seguimiento (censurados por la derecha, los más típicos); en otras, se trata de individuos en los que su tiempo hasta el evento es menor al tiempo en el que se ha iniciado el seguimiento (censura por la izquierda). Existe también la censura por intervalo, en la que conocemos que un evento ha ocurrido en un intervalo concreto, pero no exactamente en qué momento. (Kleinbaun, 2005)

El tiempo hasta el evento sigue una distribución de probabilidad no negativa (pues el tiempo no puede tomar valores inferiores a cero) cuya forma concreta puede ser especificada de acuerdo a distintos modelos o asumirla desconocida. En todos ellos podemos definir distintas funciones:

- La función de densidad de $f(t)$ que se podría interpretar como la probabilidad de que el evento de interés ocurra exactamente en el tiempo T

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t}$$

- La función de distribución $F(t)$ es la probabilidad de que el evento ocurra en un tiempo menor o igual a t :

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(u) du$$

- La función de supervivencia $S(t)$ es la probabilidad de que el evento ocurra después del tiempo t . Es complementaria a la función de distribución:

$$S(t) = P(T > t) = 1 - F(t)$$

- La función hazard o tasa de riesgo $h(t)$ representa el riesgo de que el evento ocurra en el instante t para un individuo en el que no ha ocurrido antes de t . Puede enunciarse también como el cociente entre las funciones de densidad y de supervivencia:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t / T \geq t)}{\Delta t}; h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$$

De todas ellas, las que más manejamos en la práctica son la función hazard para el cálculo de riesgos y la función de supervivencia, pues ésta es a la que vamos a intentar acercarnos con distintos estimadores como el de Kaplan-Meier (Kaplan, 1958). Los modelos, en este caso concreto el modelo de riesgos proporcionales de Cox, tiene la siguiente expresión:

$$h_i(t | Z) = h_0(t) \exp(\beta_1 Z_{i1} + \beta_2 Z_{i2} + \dots + \beta_k Z_{ik})$$

donde $Z_i = (Z_{i1}, Z_{i2}, \dots, Z_{ik})$ es el vector de covariables para el individuo i -ésimo, $\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k)$ es el vector de parámetros de regresión, y h_0 la función de riesgo basal, cuya estimación admite distintas expresiones (Nelson 1972) (Efron 1977) (Kalbfleisch 2002)

Modelos de supervivencia con múltiples eventos

Un caso concreto de análisis de supervivencia con múltiples eventos es aquel en el que el objetivo es modelizar el tiempo hasta que los individuos presentan varios eventos, del mismo o de diferentes tipos.

En ocasiones, un evento puede ocurrir más de una vez para cada sujeto a lo largo del periodo de observación, en cuyo caso hablamos de eventos recurrentes. En otras, los eventos pueden ser distintos, considerándose uno de ellos el evento principal de estudio. En este segundo caso, algunos eventos evitan que ocurra el evento final y por ello se denominan eventos “competitivos” (Austin, 2016)

Para llevar a cabo el análisis de unos datos con este tipo de eventos, se calculan las funciones de riesgo para cada evento específico, modelizando en cada momento el riesgo de cada evento en un instante t para una causa concreta asumiendo que no ha ocurrido ningún evento previamente a ese instante,

$$h_j(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t, C = j/T \geq t)}{\Delta t}; j = 1, 2, \dots, c$$

con c posibles eventos competitivos.

Modelos conjuntos de verosimilitud o modelos *joint*.

El amplio uso de los modelos para datos longitudinales y del análisis de supervivencia lleva inevitablemente a casos en los que, para responder a nuestras preguntas de investigación, necesitemos el análisis conjunto de ambos tipos de modelos. Por ejemplo, podemos plantearnos un estudio en el que se compare la supervivencia de pacientes tratados con dos quimioterápicos, en los que se miden repetidamente los niveles de un marcador tumoral.

Así, inicialmente puede plantearse el análisis de cada elemento por separado, buscando si el tratamiento afecta a la supervivencia (análisis de tiempo hasta el evento) y si los niveles del marcador evolucionan de forma diferente en uno y otro tratamiento (modelo de datos longitudinales). En estos modelos, sin embargo, subyace un error de planteamiento, pues en los casos en los que la supervivencia se relacione con la medida longitudinal esta relación no habrá sido tenida en cuenta. Esto ocurrirá frecuentemente, pues por ejemplo los niveles de marcador tumoral se relacionan directamente con su actividad maligna y por ende con la supervivencia. Por la misma razón, también puede plantearse problemas si los datos *missing* del estudio se relacionan con la variable longitudinal. Todas las variables longitudinales endógenas serán problemáticas a la hora de plantear un modelo de supervivencia clásico.

Una de las alternativas propuestas ha sido utilizar modelos de Cox extendidos, pero los problemas que presentan a la hora de estimar cuando incluimos variables endógenas tiempo-dependientes (de nuevo, muy frecuentes en estudios biomédicos) hacen que su uso no se haya generalizado (Kalbfleisch, 2002). Lo mismo ocurre con los modelos en dos fases (Self, 1992), que, si bien incorporan al modelo de supervivencia la covariable longitudinal teniendo en cuenta el posible error, fallan en el paso inverso al no introducir información de supervivencia para estimar la parte longitudinal del modelo.

En este contexto, surgen los modelos de verosimilitud conjunta o modelos *joint*, que tratan de superar los problemas que presentan las soluciones anteriormente descritas. Así, estos modelos introducen la asociación que existe entre el tiempo hasta el evento y la variable longitudinal, estimando de forma simultánea los parámetros de ambas partes del modelo de tal forma que en la supervivencia se tiene en cuenta la influencia que puede tener la evolución de la variable longitudinal, y al mismo tiempo en esta evolución se tiene en cuenta lo que haya podido influir el componente de supervivencia. (Wulfsohn, 1997) (Rizopoulos, 2011) (Williamson, 2008).

La formulación del modelo se resume en tres pasos:

- 1) Ajuste del modelo de efectos mixtos, o modelo longitudinal

$$y_i(t) = m_i(t) + \varepsilon_i(t) = X_i(t)\beta + Z_i(t)b_i + \varepsilon_i(t); i = 1, \dots, n$$

$$b_i \sim N(0, G); \varepsilon_i \sim N(0, R_i); R_i = \sigma^2 I_{n_i}$$

- 2) Ajuste del modelo de supervivencia, o modelo de riesgo para cada tiempo t :

$$h_i(t | M_i(t)) = h_0(t) \exp\{\gamma^T w_i + \alpha m_i(t)\}$$

donde,

$$M_i(t) = \{m_i(s), 0 \leq s < t\}$$

$M_i(t)$ corresponde con el historial del verdadero, pero no del observado, valor del marcador hasta justo antes de t . En la práctica, en este paso 2, se ajusta el modelo de supervivencia sin incluir las variables tiempo-dependientes.

- 3) Formulación del modelo *joint*: estimación conjunta (Tsiatis, 2004)

$$p(y_i, T_i, \delta_i) = \int p(y_i | b_i) \{h(T_i | b_i)^{\delta_i} S(T_i | b_i)\} p(b_i) db_i \quad [1]$$

donde (T_i, δ_i) son respectivamente el tiempo hasta evento y la censura para el individuo i , p es la función de densidad, S es la función de supervivencia y b_i , como se ha señalado anteriormente, es el vector de efectos aleatorios.

El método empleado para estimar los parámetros del modelo (Rizopoulos, 2012) se basa habitualmente en maximizar la función de verosimilitud de la distribución conjunta de los datos longitudinales y de tiempo hasta el evento. Otra opción es utilizar una aproximación bayesiana para obtener los estimadores de los parámetros del modelo conjunto, utilizando métodos MCMC para maximizar la función de verosimilitud a partir de la distribución a posteriori. (Rizopoulos, 2016)

c. **Modelos joint con varias variables longitudinales y varios eventos**

Una de las limitaciones de los modelos joint iniciales residía en que en su formulación inicial introducían información únicamente de una variable longitudinal y del tiempo hasta un único evento. A lo largo de los últimos años se han ido desarrollando extensiones del modelo que lo hacen más flexible, permitiendo salvar estas limitaciones.

En la investigación biomédica es muy frecuente que tengamos varias variables o marcadores medidos longitudinalmente que sean relevantes para el evento de interés. Así, la introducción de más de una variable longitudinal ha sido planteada en varias ocasiones (Xu, 2001). Una solución consiste en analizar la asociación entre las diferentes variables longitudinales a través de múltiples efectos aleatorios, dando lugar a modelos multivariantes (Mauff, 2018). Sin embargo, estos presentan desventajas computacionales, siendo en general lentos y difíciles de manejar:

$$\left\{ \begin{array}{l} g_k[E\{y_{ki}(t) | b_{ki}\}] = \eta_{ki}(t) = x_{ki}^T(t)\beta_k + z_{ki}^T(t)b_{ki} \\ h_i(t) = h_0(t) \exp\left\{ \gamma^t w_i + \sum_{k=1}^k \alpha_k \eta_{ki}(t) \right\} \end{array} \right. \quad b = \begin{bmatrix} b_{1i} \\ b_{2i} \\ \vdots \\ b_{ki} \end{bmatrix} \sim N(0, D)$$

Otra aproximación a este problema proviene de uno de los planteamientos clásicos de los modelos joint: los modelos en dos etapas. Como ya se ha reseñado, estos modelos contienen algunos sesgos, pues no estiman simultáneamente las dos partes (longitudinal y supervivencia) del modelo. Rizopoulos propone realizar una corrección a este planteamiento, desde una aproximación Bayesiana. Este método, que se conoce como *Importance Sampling* o IS (MacEachern, 1999), y se lleva a cabo en dos fases. En la fase I, se obtiene una muestra por métodos MCMC de la distribución resultante del modelo mixto multivariante:

$$\{\theta_y^{(m)}, b^{(m)}; m = 1, \dots, M\} \sim [\theta_y, b | y_{li}, \dots, y_{ki}]$$

En la fase II, se estiman los parámetros del modelo de supervivencia:

$$\{\theta_t^{(m)}; m = 1, \dots, M\} \sim [\theta_t, | T_i, \delta_i, b^{(m)}, \theta_y^{(m)}]$$

Esta muestra es corregida posteriormente con distintos pesos para dar lugar, en última instancia, a una muestra muy similar a la que obtendríamos de la distribución correcta si la tuviéramos:

$$\tilde{\omega}^{(m)} = \frac{p(\theta_t^{(m)}, \theta_y^{(m)}, b^{(m)} | T_i, \delta_i, y_{li}, \dots, y_{ki})}{p(\theta_t^{(m)} | T_i, \delta_i, \theta_y^{(m)}, b^{(m)}) p(\theta_y^{(m)}, b^{(m)} | y_{li}, \dots, y_{ki})}$$

Por otro lado, también puede darse el caso de que el objeto del modelo no sea el tiempo hasta un único evento, sino varios, como ya se ha comentado en el apartado anterior sobre modelos de tiempo hasta el evento. En ese sentido, se han propuesto variaciones del modelo para eventos recurrentes (Kim, 2012) y para distintos eventos competitivos (Hickey, 2018).

5. METODOLOGÍA: POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

En esta sección vamos a aplicar la metodología propuesta en los apartados anteriores para analizar los datos de un estudio con datos de pulsioximetría continua en pacientes neonatales, en los que se pretende modelizar el tiempo hasta el evento cuando se incorporan dos eventos diferentes y dos variables longitudinales, que serán la frecuencia cardiaca y la saturación de oxígeno.

Planteamos un estudio observacional, prospectivo, en el que se recogen datos epidemiológicos, clínicos y de monitorización de las primeras 72 horas de aquellos pacientes que ingresen en la unidad de cuidados intermedios por causa respiratoria. Se analizarán los datos de monitorización continua en función de las variables clínicas y epidemiológicas y tomando como variable dependiente el destino y el tiempo de ingreso de los mismos, se tratará de averiguar si la monitorización durante las primeras horas de ingreso en cuidados medios puede predecir la evolución posterior de estos pacientes.

Desde el punto de vista clínico, se recogerán de la historia clínica datos referidos a antecedentes obstétricos generales y aquellos factores de riesgo para sepsis vertical descritos en la literatura. Desde el punto de vista de la monitorización, se descargarán electrónicamente los datos de frecuencia cardíaca y pulsioximetría continua de los mismos, mediante la medida de cada una de las dos constantes cada minuto durante las primeras 72 horas de ingreso de estos pacientes.

Los criterios de inclusión en el estudio son:

- Recién nacidos provenientes de paritorio o quirófano que ingresen por clínica de distrés respiratorio en cuidados medios, cuya monitorización de pulsioximetría continua esté disponible desde el momento del ingreso

Los criterios de exclusión son:

- Pacientes con comorbilidad añadida diagnosticada prenatalmente que pueda afectar a la monitorización.

MODELOS CONJUNTOS APLICADOS EN LA MONITORIZACIÓN CON PULSIOXIMETRÍA CONTINUA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DE NEONATOLOGÍA. Gonzalo Solís García.

- Pacientes con ingreso en cuidados medios no relacionado con patología respiratoria.
- Pacientes provenientes de la Unidad de Cuidados Intensivos.

El tipo de muestreo será por conveniencia, recogiendo los investigadores principal y secundario los casos que ingresen durante la jornada asistencial de los mismos, tanto en horario de mañana como de guardia.

Las covariables clínicas son las siguientes:

- Edad materna, en años, en el momento del parto.
- Edad gestacional del recién nacido, en semanas.
- Ecografías prenatales, normales o anormales.
- Serologías maternas, normales o anormales.
- Presentación del feto, en el momento del parto.
- Tipo de parto: eutócico, instrumental, o cesárea.
- Horas de bolsa amniótica rota previas al parto.
- Maduración pulmonar con corticoides del feto, parcial o completa.
- Estreptococo en exudado vagino-rectal materno
- Corioamnionitis clínica.
- Corioamnionitis anatomopatológica.
- Sexo del recién nacido.
- Peso del recién nacido.
- Peso bajo para la edad gestacional.
- Tipo de reanimación precisada en el parto.
- Minutos de presión intermitente positiva durante la reanimación neonatal.
- Minutos de presión positiva continua durante la reanimación neonatal.
- FiO₂ (porcentaje de O₂) máxima durante la reanimación neonatal.
- Contacto piel con piel con la madre en paritorio.
- pH en analítica de sangre de cordón.
- Exceso de bases en analítica de sangre de cordón.
- Lactato en analítica de sangre de cordón.
- Hemoglobina en analítica de sangre de cordón.
- Glucemia en analítica de sangre de cordón.
- Soporte respiratorio al ingreso.
- Flujo de oxígeno en el soporte al ingreso.
- FiO₂ al ingreso.
- Hemocultivo al ingreso.
- Leucocitos en analítica al ingreso.
- Neutrófilos en analítica al ingreso.
- Plaquetas en analítica al ingreso.
- PCR en analítica al ingreso
- Tratamiento con antibióticos durante el ingreso.

MODELOS CONJUNTOS APLICADOS EN LA MONITORIZACIÓN CON PULSIOXIMETRÍA CONTINUA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DE NEONATOLOGÍA. Gonzalo Solís García.

- Días de tratamiento con antibióticos durante el ingreso.
- Número de horas en dieta absoluta desde el ingreso.
- Sueroterapia intravenosa iniciada al ingreso.
- FiO2 máxima empleada en las primeras 24 horas de ingreso.
- FiO2 máxima empleada en las primeras 48 horas de ingreso.
- FiO2 máxima empleada en las primeras 72 horas de ingreso.

Software utilizado

Para el análisis de los datos se utilizará R en su versión 3.5.3. Los paquetes utilizados para los modelos joint serán: *nml*, *lme4*, *survival*, *JM*, y *JMbayes*.

Aspectos éticos y de protección de datos de sujetos participantes

El estudio ha sido aprobado por el comité de ética de investigación con medicamentos del centro donde se realiza la recogida de datos. Se trata de un estudio observacional en el que no se lleva a cabo ninguna intervención por lo que no existe riesgo alguno para los pacientes por su participación en el estudio. La investigación se ha realizado respetando los principios y las normas éticas básicas que tienen su origen en la actual revisión (versión revisada de Fortaleza, 2013) de la Declaración de Helsinki aprobada por la Asamblea Médica Mundial, el Convenio de Oviedo.

Los datos recogidos para este trabajo han sido manejados de acuerdo a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales y el reglamento General de Protección de Datos (Reglamento 2016/679) y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

6. RESULTADOS

6.1 Análisis descriptivo

Se incluyeron en el estudio un total de 80 pacientes, ingresados por distrés respiratorio en la unidad de cuidados intermedios de un hospital de nivel terciario entre diciembre de 2017 y noviembre de 2018. Se recogieron datos del tiempo hasta el alta, del destino del alta (cuidados intensivos o a domicilio) y de 39 covariables clínicas.

Además, se obtuvieron datos de monitorización continua de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. Se recogió un dato de frecuencia cardíaca y uno de saturación de oxígeno cada minuto, con un máximo de 72 horas para cada paciente, para un total de 265418 datos de frecuencia cardíaca y 265587 datos de saturación de oxígeno. La media de frecuencia cardíaca fue de 136.90 (SD 16.44), y la de saturación de oxígeno, 95.66% (SD 4.51). En las Figuras 1 y 2 se representan estas medias y los gráficos de densidad para cada una de estas dos variables, y en las Figuras 3 y 4 se representan las densidades para cada uno de los 6 primeros pacientes de la cohorte. A la vista de la figura 1, se puede concluir que la saturación no sigue una distribución normal, por lo que los modelos referidos a ella han sido probados tanto directamente como con una transformación logarítmica.

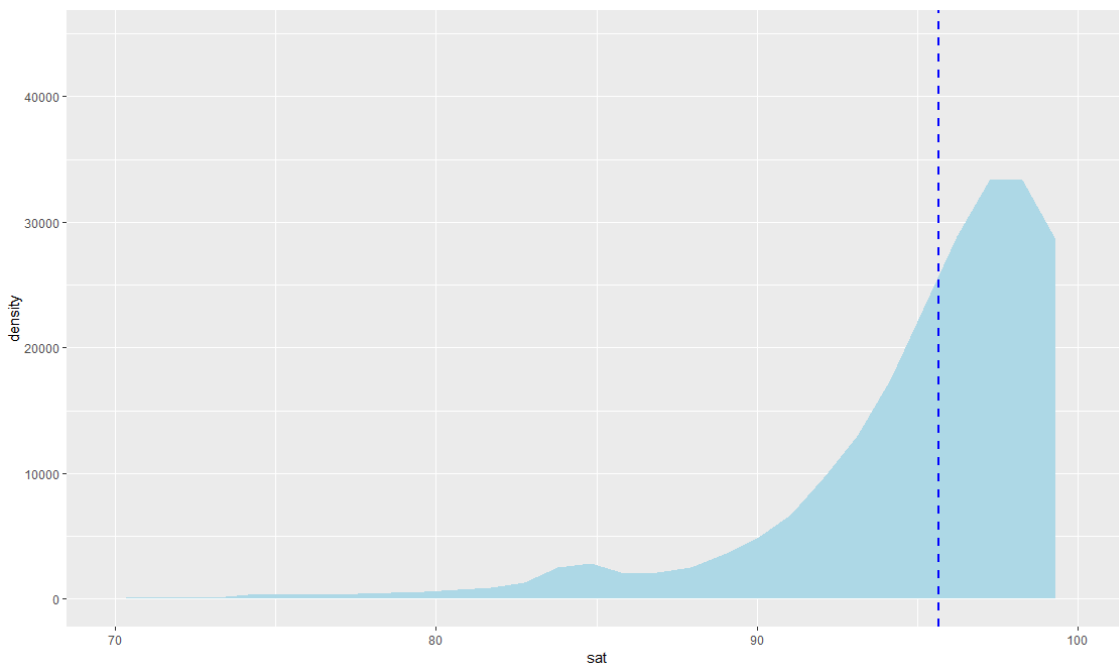


Figura 1. Media y función de densidad de la saturación de oxígeno para todos los individuos.

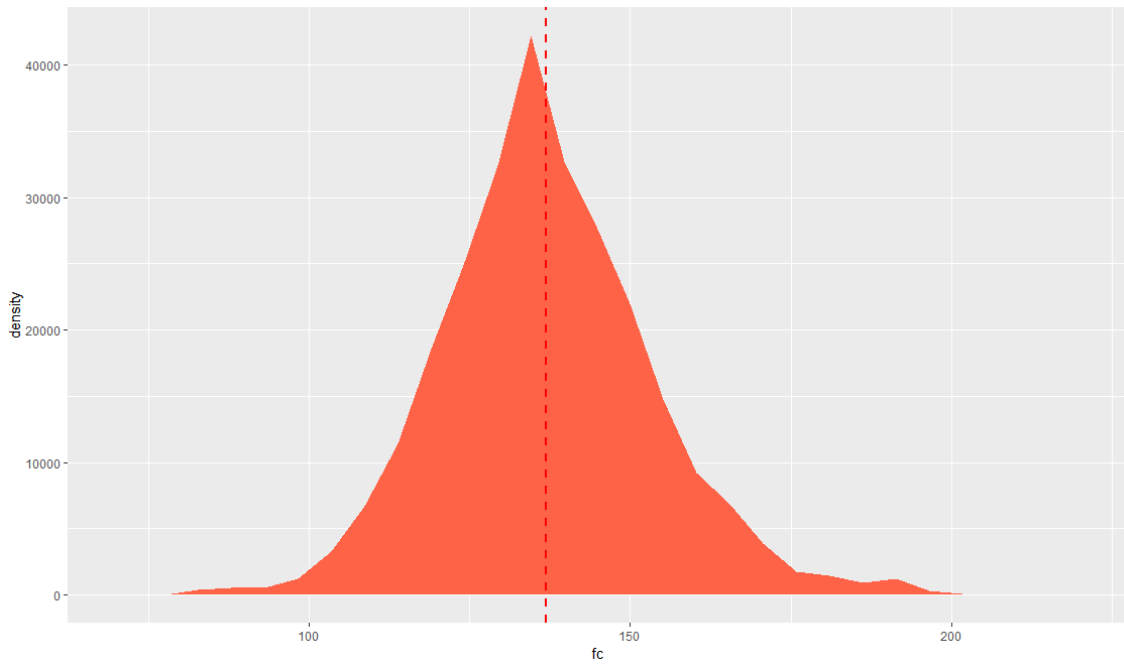


Figura 2. Media y función de densidad de los valores de FC en todos los individuos

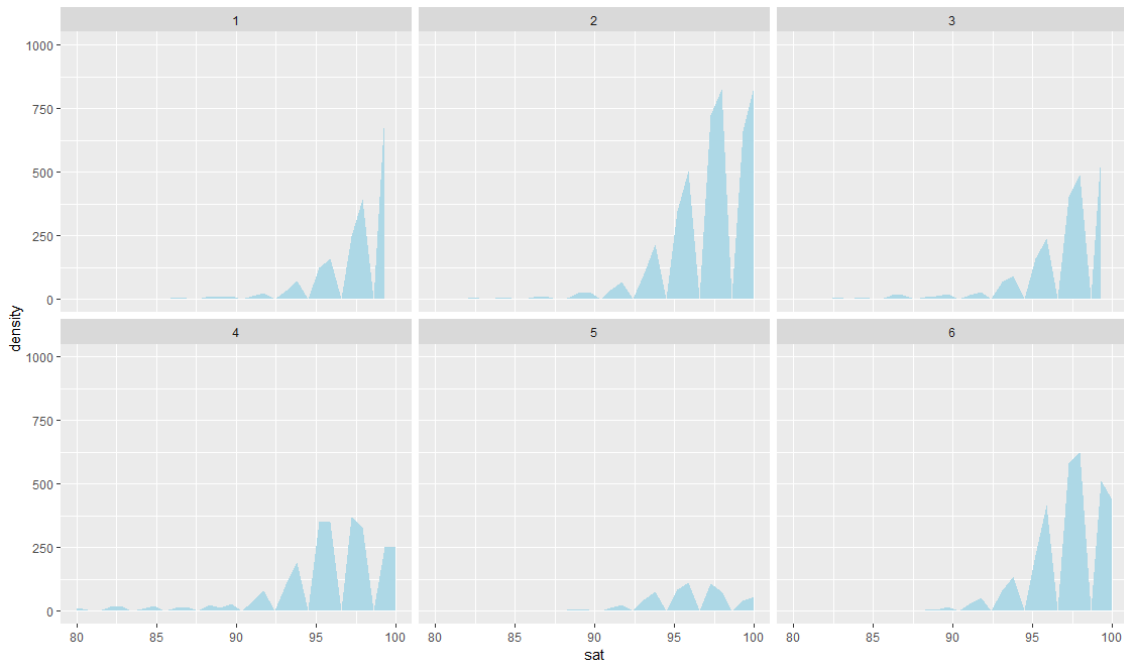


Figura 3. Función de densidad de los valores de saturación de oxígeno para cada uno de los 6 primeros individuos

MODELOS CONJUNTOS APLICADOS EN LA MONITORIZACIÓN CON PULSIOXIMETRÍA CONTINUA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DE NEONATOLOGÍA. Gonzalo Solís García.

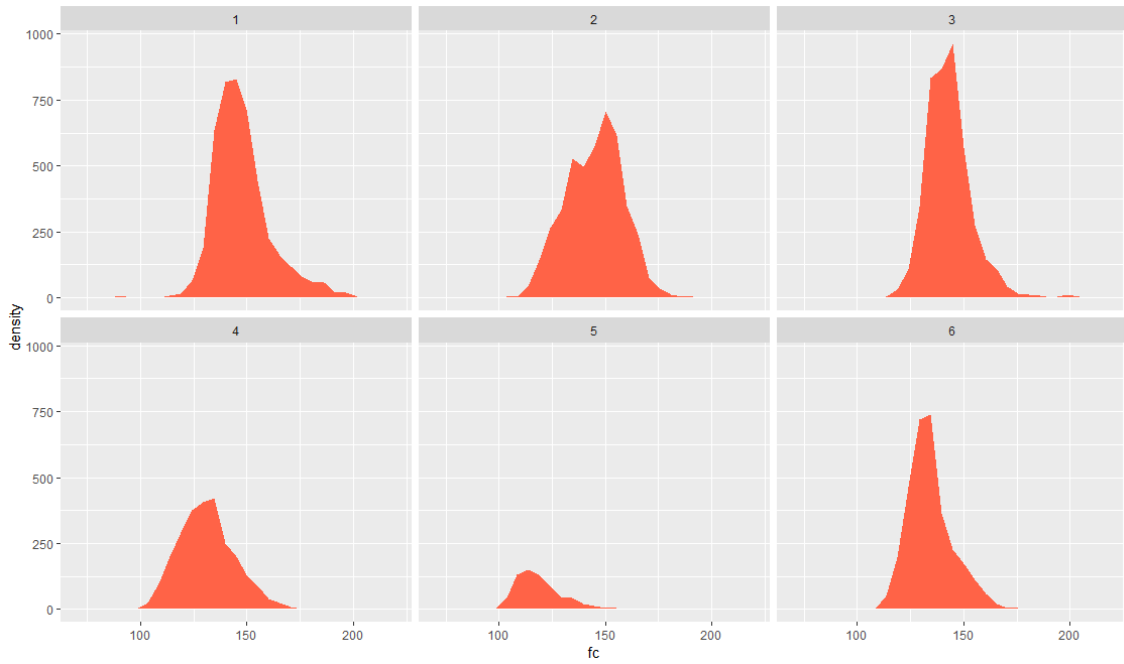


Figura 4. Función de densidad de los valores de frecuencia cardíaca para cada uno de los 6 primeros individuos

De los 80 pacientes incluidos, la mediana de tiempo hasta el alta fue de 189 horas. De ellos, 73 fueron dados de alta a su domicilio, y 7 fueron dados de alta a cuidados intensivos por empeoramiento. La mediana de tiempo hasta el alta a domicilio fue de 189 horas, mientras que la mediana de tiempo hasta el alta a cuidados intensivos fue de 17 horas. En las figuras 5 y 6 se recogen las curvas de supervivencia de los pacientes con alta a domicilio y a cuidados intensivos, respectivamente. En la figura 6 los intervalos de confianza para la función de supervivencia son de gran amplitud al tratarse de un subgrupo con muy pocos pacientes (7 pacientes)

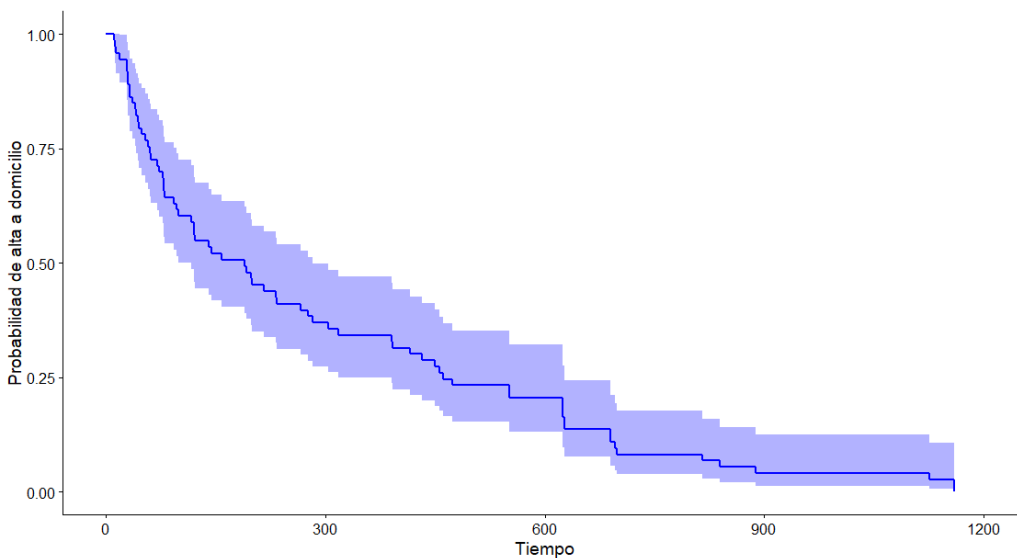


Figura 5. Curva de Kaplan Meier para los individuos con alta a domicilio

MODELOS CONJUNTOS APLICADOS EN LA MONITORIZACIÓN CON PULSIOXIMETRÍA CONTINUA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DE NEONATOLOGÍA. Gonzalo Solís García.

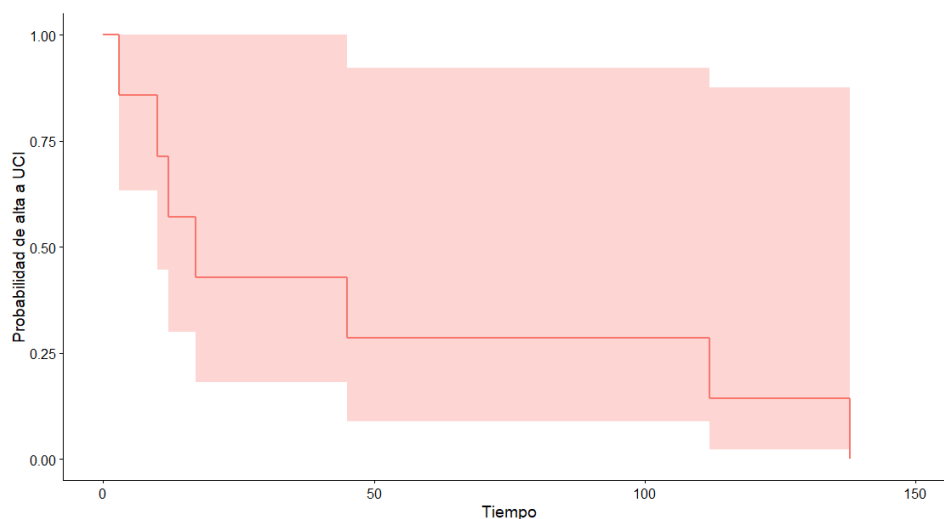


Figura 6. Curva de Kaplan Meier para los individuos con alta a la Unidad de Cuidados Intensivos.

En las Tablas 1 y 2 se resumen los estadísticos descriptivos de las covariables clínicas incluidas en el estudio.

Variable	Mediana (RIC)
Edad materna, años	35 (6)
Semanas de edad gestacional	35 (6)
Horas de bolsa rota	1 (6)
Peso recién nacido, gramos	2340 (1280)
PEEP, minutos	0(20)
PIP, minutos	0 (0)
FiO2 máxima en paritorio, %	28(9)
pH	7.26 (0.1)
Exceso de bases	-4.3 (4.55)
Ácido láctico, mmol/L	2.8 (2.75)
Hemoglobina, gr/dL	16.1 (2.38)
Glucemia, mg/dL	72 (26.5)
FiO2 al ingreso, %	21(3)
Leucocitos, u/mcl	13400 (10800)
Neutrófilos, u/mcl	6650 (9475)
Plaquetas, u/mcl	227000 (121750)
PCR	0 (0)
Días de antibioterapia	0 (0)
Horas en dieta absoluta	0 (4)
FiO2 en las primeras 24 horas, %	21 (4)
FiO2 en las primeras 48 horas, %	21 (9)
FiO2 en las primeras 72 horas, %	21 (9)

Tabla 1. Resumen de las variables cuantitativas, expresadas en medianas y rangos intercuartílicos (RIC)

MODELOS CONJUNTOS APLICADOS EN LA MONITORIZACIÓN CON PULSIOXIMETRÍA CONTINUA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DE NEONATOLOGÍA. Gonzalo Solís García.

Variable		Porcentaje (frecuencia)
Sexo femenino		50% (40)
Ecografías prenatales normales		77.5% (62)
Embarazos gemelares		12% (15)
Serologías normales		97.5% (78)
Presentación	Cefálica	75% (60)
	Podálica	17.5% (14)
	Transversa	2.5% (2)
Parto	Eutócico	32.5% (26)
	Instrumental	15% (12)
	Cesárea	52.5% (42)
Anestesia regional (epidural)		76.25% (61)
Maduración pulmonar	Completa	40% (32)
	Incompleta	7.5% (6)
	No	48.7% (39)
Estreptococo en exudado vaginorrectal	Positivo	6.25% (5)
	Desconocido	27.5% (22)
	Negativo	66.35% (53)
Corioamnionitis clínica		6.25% (5)
Corioamnionitis anatomopatológica		1.25% (1)
Bajo peso para la edad gestacional		22.5% (18)
Tipo de reanimación	REA 0	25% (20)
	REA 1	2.5% (2)
	REA 2	50% (4)
	REA 3	22.5% (18)
	REA 4 o 5	0 (0)
Piel con piel materna		28.75% (23)
Soporte respiratorio al ingreso	Gafas nasales	8.75% (7)
	CPAP	87.5% (70)
Hemocultivo al ingreso	No extraído	52.5% (42)
	Estéril	41.25% (33)
	Positivo	1.25% (1)
Antibióterapia al ingreso		16.25% (13)
Sueroterapia intravenosa al ingreso		41.25% (33)

Tabla 2. Resumen de las variables cualitativas, expresadas en porcentajes y frecuencias absolutas

En los datos utilizados para el estudio se encontró un total de 432 (10,8% del total de datos) valores *missing*, la mayoría de ellos agrupados en 6 variables que suponían hasta el 75% de todos los valores *missing*: PEEP, flujo de aire al ingreso, leucocitos, neutrófilos, hemoglobina, plaquetas y PCR. Del resto de variables únicamente el 2,9% de los datos fueron *missing*. De estas 6 variables, las dos primeras se debieron a una falta de datos importante en las historias clínicas y por tanto no fueron utilizadas en los modelos; las últimas 4, sin embargo, se deben a que a no todos los recién nacidos se les realiza analítica de sangre al ingreso, y por tanto pueden llevar a un sesgo al no ser valores *missing completely at random*. Al tratarse de variables importantes desde el punto de vista clínico, se decidió imputar los valores *missing* mediante el paquete de R *'mice'* (Groothuis-Oudshoorn, 2011). De ellos, una única variable será empleada en los modelos finales, y su papel en el modelo tendrá que ser interpretado con cautela.

6.2 Modelos mixtos.

Los datos de frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno recogidos para el estudio pertenecen a 80 pacientes diferentes. A la hora de analizar su evolución, como ya se ha comentado previamente, es necesario incluir en los modelos un componente de correlación de los datos para un mismo individuo. Se puede ver, a modo de ejemplo, la evolución de la frecuencia cardíaca (Figuras 7 y 8) y la saturación de oxígeno (Figuras 9 y 10) para 7 pacientes que se trasladaron a cuidados intensivos y 7 pacientes que se fueron a domicilio. En ellas se puede ver cómo cada individuo tiene un comportamiento distinto, y cómo cada individuo parte de un punto diferente, lo que puede sugerir plantear modelos mixtos tanto con pendiente como con término independiente aleatorio.

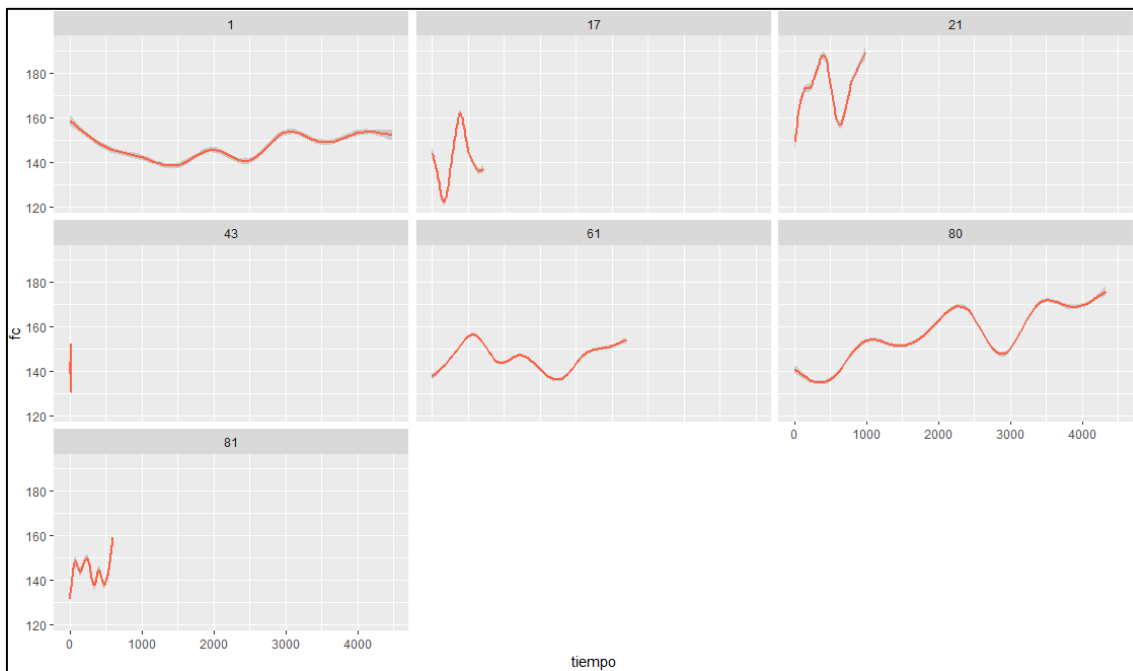


Figura 7. Evolución de frecuencia cardíaca en los pacientes que fueron trasladados a cuidados intensivos

MODELOS CONJUNTOS APLICADOS EN LA MONITORIZACIÓN CON PULSIOXIMETRÍA CONTINUA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DE NEONATOLOGÍA. Gonzalo Solís García.

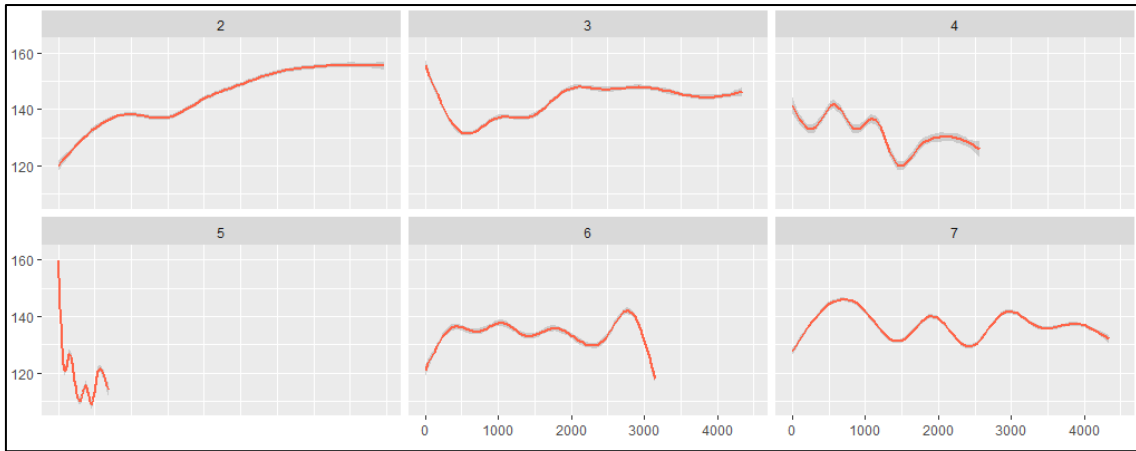


Figura 8. Evolución de frecuencia cardíaca en 6 pacientes que fueron dados de alta a domicilio

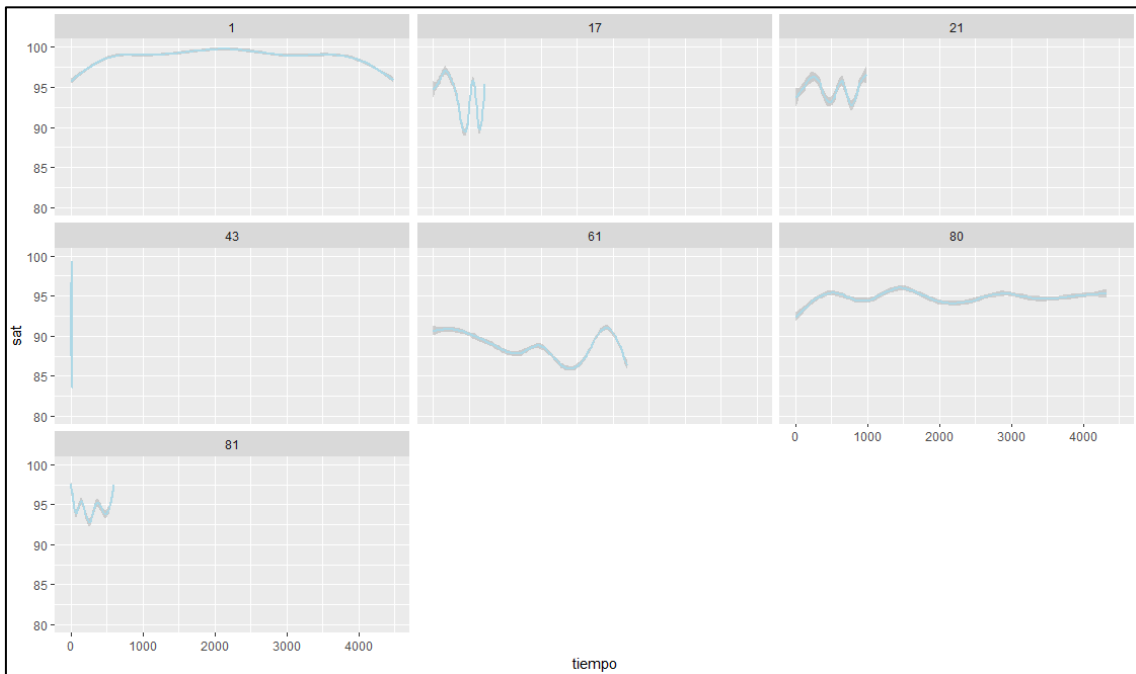


Figura 9. Evolución de la saturación de oxígeno en los pacientes que fueron trasladados a cuidados intensivos

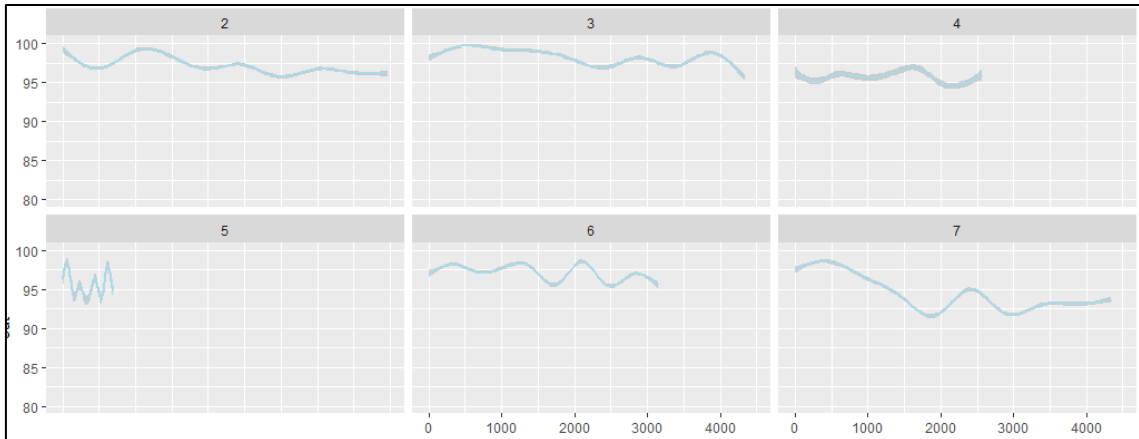


Figura 10. Evolución de la saturación de oxígeno en 6 pacientes que fueron dados de alta a domicilio

Así, para lograr esta estructura que tenga en cuenta la correlación dentro de cada individuo, se van a plantear dos modelos mixtos, uno para la frecuencia cardiaca y otro para la saturación de oxígeno, ambos con un efecto aleatorio (el individuo) y varios efectos fijos. Se prueban también modelos con dos efectos aleatorios. Como el objetivo final de los modelos es la predicción en las primeras horas de la evolución de los pacientes a lo largo del ingreso, y dado que muchos pacientes no llegan a las 72 horas de monitorización, se ha decidido utilizar únicamente los datos de monitorización continua de hasta un máximo de 12 horas desde el ingreso de los pacientes. Los paquetes de R utilizados para construir estos modelos han sido los *'nlme'* y *'lme4'*.

Modelo mixto para frecuencia cardíaca

En primer lugar, se plantean modelos con cada una de las covariables clínicas, para ver cuales son seleccionadas para el modelo multivariante inicial. De las 40 covariables iniciales, quedan únicamente 22. El principal criterio de selección es clínico, pues de cara a construir un modelo predictivo se decide prescindir de aquellas que aporten información obtenida a posteriori (por ejemplo, la variable 'hemocultivo', cuyo resultado se obtiene en ocasiones hasta 5 días tras el ingreso). Se eliminan también aquellas dos variables cuyos datos eran de muy baja calidad en las historias clínicas (PEEP y flujo). De los modelos univariantes planteados, se seleccionan aquellas variables cuyo p-valor en el modelo sea <0.2 :

```
m1<-lmer(fc~edadmadre+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m1) #0.92
m2<-lmer(fc~egsem+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m2) #0.04 ----
m3<-lmer(fc~ecos+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m3) #0.89
m4<-lmer(fc~serol+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m4) #0.04----
m5<-lmer(fc~present+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m5) #0.14 ----
m6<-lmer(fc~parto+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m6) #0.89
m7<-lmer(fc~anest+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m7) #0.57
m8<-lmer(fc~bolsarota+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m8) #0.68
m9<-lmer(fc~estrepto+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m9) #0.89
m10<-lmer(fc~coriocl+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m10) #0.108 ----
m11<-lmer(fc~pesorn+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m11) #0.07 ----
m12<-lmer(fc~sexo+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m12) #0.21
m13<-lmer(fc~bpeg+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m13) #0.96
m14<-lmer(fc~rea+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m14) #0.67
m15<-lmer(fc~fio2par+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m15) #0.21
m16<-lmer(fc~eb+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m16) #0.11 ----
m17<-lmer(fc~pip+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m17) #0.94
m18<-lmer(fc~ph+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m18) #0.10 ----
m19<-lmer(fc~soporte+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m19) #0.89
m20<-lmer(fc~neu+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m20) #0.14 ----
m21<-lmer(fc~fio224+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m21) #0.1598 ----
m22<-lmer(fc~tiempo+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m22) #2.2e-16 ----
```

Modelos mixtos univariantes para la frecuencia cardíaca

Tras esta primera selección, se pasa a un primer modelo mixto multivariante. En los efectos aleatorios se incluye al individuo (modelo con término independiente aleatorio), y en los efectos fijos se incluye el tiempo y cada una de las covariables clínicas que ha resultado ser estadísticamente significativa en los modelos iniciales.

```
M1<-lmer(fc~egsem+serol+present+coriocl+pesorn+eb+ph+
neu+fio224+tiempo+(1|ind), data=pulsimerged1)
summary(M1)
```

Modelo mixto inicial multivariante para la frecuencia cardíaca

A partir de este primer modelo, se van retirando una a una aquellas variables que no alcanzan la significación estadística, planteada en este caso como p-valor < 0.05 .

```
M9<-lmer (fc~egsem+tiempo+(1|ind),data=pulsimerged1)
Anova(M9)
AIC(M9) # 448547.3
```

Variables seleccionadas en el modelo mixto para la frecuencia cardíaca

Una vez ajustado el modelo con las variables que han resultado ser significativas, se prueban las interacciones, que sí resultaron ser significativas.

```
M10<-lmer (fc~egsem+tiempo+egsem:tiempo+(1|ind),data=pulsimerged1)
Anova(M10)
AIC(M10) # 447804.2
```

Modelo mixto final para la frecuencia cardíaca. 'Egsem' corresponde a edad gestacional.

También se plantea un modelo con *splines* cúbicos para la variable frecuencia cardíaca, puesto que en el análisis descriptivo (Figuras 7 y 8) no parece seguir un comportamiento lineal, pero el modelo tiene un AIC similar e incluso algo mayor que el construido sin los *splines*:

```
M9sp<-lmer (fc~egsem+ns (tiempo,3)+(1|ind),data=pulsimerged1)
Anova(M9sp)
AIC(M9sp) # 448547.3
```

Modelo mixto introduciendo un spline cúbico para el tiempo.

Se han probado otras alternativas incluyendo otros efectos aleatorios, como es el caso del modelo con pendiente y término independiente aleatorios, que presenta problemas de convergencia para estos datos y por tanto no es utilizado en pasos posteriores. Finalmente se mantiene el modelo M10, como mejor modelo final para la frecuencia cardíaca.

Analysis of Deviance Table (Type II wald chisquare tests)

Response: fc

	Chisq	Df	Pr(>Chisq)
egsem	4.1279	1	0.04218 *
tiempo	1071.9492	1	< 2e-16 ***
egsem:tiempo	767.7160	1	< 2e-16 ***

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	t value
(Intercept)	1.365e+02	1.266e+01	10.777
egsem	7.766e-02	3.539e-01	0.219
tiempo	7.186e-02	2.916e-03	24.638
egsem:tiempo	-2.259e-03	8.152e-05	-27.708

Salida 1: Resumen modelo mixto final para frecuencia cardíaca.

Modelo mixto para saturación de oxígeno

De nuevo, para este segundo caso, se comienza con modelos simples para cada una de las covariables que previamente se han considerado candidatas a formar parte del modelo predictivo. Como en el caso anterior, se seleccionan aquellas variables cuyo p-valor en el modelo sea <0.2 .

```
m01<-lmer(sat~edadmadre+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m01) #0.50
m02<-lmer(sat~egsem+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m02) #0.005 -----
m03<-lmer(sat~ecos+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m03) #0.1217-----
m04<-lmer(sat~serol+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m04) #0.6516
m05<-lmer(sat~present+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m05) #0.2702
m06<-lmer(sat~parto+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m06) #0.2727
m07<-lmer(sat~anest+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m07) #0.05298 ----
m08<-lmer(sat~boisarota+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m08) #0.81
m09<-lmer(sat~estrepto+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m09) #0.1003 ----
m10<-lmer(sat~coriocl+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m10) #0.1087 ----
m11<-lmer(sat~pesorn+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m11) #0.0049 -----
m012<-lmer(sat~sexo+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m012) #0.305
m013<-lmer(sat~bpeg+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m013) #0.3218
m014<-lmer(sat~rea+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m014) #0.6395
m015<-lmer(sat~fio2ingreso+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m015) #0.1564 ----
m016<-lmer(sat~eb+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m016) #0.4464
m017<-lmer(sat~pip+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m017) #0.42
m018<-lmer(sat~ph+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m018) #0.35
m019<-lmer(sat~soporte+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m022) #0.204
m020<-lmer(sat~neu+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m024) #0.4834
m021<-lmer(sat~fio224+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m026) #0.0003738
m022<-lmer(sat~tiempo+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(m028) #2.2e-16 -----
```

Modelos mixtos univariantes para la saturación de oxígeno

A partir de estos resultados, se esboza, como en el caso anterior, un primer modelo multivariante y a partir de él se van descartando variables paso a paso y se prueban interacciones hasta llegar al modelo final. De nuevo el modelo con *splines* no presenta diferencias significativas (AIC) respecto al inicial, por lo que finalmente se selecciona el siguiente modelo, incluyendo las interacciones:

```
M08<-lmer(sat~egsem+ecos+tiempo+egsem:tiempo+
ecos:tiempo+(1|ind), data=pulsimerged1)
Anova(M08);AIC(M07) #307395.3
```

Modelo mixto final para la saturación de oxígeno

MODELOS CONJUNTOS APLICADOS EN LA MONITORIZACIÓN CON PULSIOXIMETRÍA CONTINUA
 EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DE NEONATOLOGÍA. Gonzalo Solís García.

```

Response: sat
      Chisq Df Pr(>Chisq)
egsem      9.4296 1 0.002135 **
ecos       4.4239 1 0.035439 *
tiempo    138.8899 1 < 2.2e-16 ***
egsem:tiempo 457.1172 1 < 2.2e-16 ***
ecos:tiempo  28.5224 1 9.262e-08 ***
---

Fixed effects: sat ~ egsem + ecos + tiempo + egsem:tiempo + ecos:tiempo
              Value Std.Error   DF  t-value p-value
(Intercept) 111.21428 3.0161484 56174 36.87295 0.0000
egsem        -0.42638 0.0817994   77  -5.21247 0.0000
ecos         -0.68055 0.4362446   77  -1.56002 0.1229
tiempo       -0.01629 0.0008582 56174 -18.98211 0.0000
egsem:tiempo  0.00050 0.0000233 56174 21.38030 0.0000
ecos:tiempo  -0.00067 0.0001246 56174  -5.34063 0.0000
    
```

Salida 2: Resumen modelo mixto final para saturación de oxígeno. 'Egsem' corresponde a edad gestacional y 'ecos' a ecografías.

6.3 Análisis de supervivencia

El problema que da origen a este trabajo es determinar si los datos de monitorización pueden influir en la predicción del tiempo hasta el evento en una serie de pacientes. Como se ha comentado previamente, para el estudio de este tipo de variable dependiente es pertinente plantear un modelo de análisis de supervivencia. Utilizaremos los paquetes de R *'survival'* y *'survminer'*

La base de datos presenta dos tipos de eventos, el alta a domicilio y el paso a cuidados intensivos. Se trata de dos eventos competitivos, y por tanto para su análisis se calculan las funciones de riesgo para cada evento específico. Se crea una nueva base de datos, con la información basal de cada uno de los individuos, el tiempo hasta el evento y la censura, que permita diferenciar los dos eventos.

```
pulsisurv$statusalta<-ifelse(pulsisurv$alta==1,1,0)  
pulsisurv$statusuvi<-ifelse(pulsisurv$alta==2,1,0)
```

Definición de la censura en presencia de eventos competitivos

Modelo de supervivencia para el alta a domicilio

Como en los casos anteriores, se comienza planteando modelos de regresión de Cox univariantes con cada una de las covariables clínicas para determinar cuáles serán incluidas en el modelo multivariante inicial. De nuevo, se eliminan de entrada aquellas variables que desde el punto de vista predictivo o clínico no aporten información, y permanecen aquellas cuyo p-valor sea < 0.2:

```

m1cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~edadmadre, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m1cox) #0.052 ----
m2cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~egsem, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m2cox) #7.76e-15 ---
m3cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~ecos, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m3cox) #0.332
m4cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~sero1, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m4cox) #0.997
m5cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~present, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m5cox) #0.0438 ----
m6cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~parto, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m6cox) #0.000862-----
m7cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~anest, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m7cox) #0.000695 -----
m8cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~bolsarota, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m8cox) #0.853
m9cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~estrepto, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m9cox) #0.148 ---
m10cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~coriocl, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m10cox) #0.45
m11cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~sexo, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m11cox) #0.21
m12cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~pesorn, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m12cox) #1.63e-15 -----
m13cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~bpeg, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m13cox) #0.253
m14cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~rea, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m14cox) #0.99
m15cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~ph, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m15cox) #0.792
m16cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~eb, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m16cox) #0.857
m17cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~soporte, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m17cox) #0.439
m18cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~fio2ingreso, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m18cox) #0.734
m19cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~neu, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m19cox) #0.000153 -----
m20cox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~fio224, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m21cox) #0.272

```

Modelos de regresión de Cox univariantes para el alta a domicilio

Así, seleccionamos las variables para nuestro modelo multivariante, y vamos retirando las variables que no alcanzan la significación hasta quedarnos con el modelo final. Algunas interacciones alcanzan la significación estadística, por lo que las incluimos en el modelo:

```

M5icox<-coxph(Surv(talta, statusalta)~egsem+parto+pesorn+neu+
              egsem:parto+egsem:pesorn+parto:neu+
              +pesorn:neu, data=pulsisurvedcompleto)
summary(M5icox)

```

Modelo de supervivencia final para el alta a domicilio

MODELOS CONJUNTOS APLICADOS EN LA MONITORIZACIÓN CON PULSIOXIMETRÍA CONTINUA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DE NEONATOLOGÍA. Gonzalo Solís García.

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
egsem	1.432e+00	4.186e+00	2.901e-01	4.935	8.02e-07
parto	4.072e+00	5.865e+01	1.891e+00	2.153	0.031281
pesorn	1.200e+01	1.631e+05	2.874e+00	4.177	2.96e-05
neu	-5.124e-01	5.991e-01	1.456e-01	-3.520	0.000431
egsem:parto	-1.567e-01	8.550e-01	5.686e-02	-2.755	0.005865
egsem:pesorn	-3.276e-01	7.207e-01	7.856e-02	-4.170	3.05e-05
parto:neu	1.201e-01	1.128e+00	3.074e-02	3.906	9.39e-05
pesorn:neu	1.153e-01	1.122e+00	3.772e-02	3.056	0.002245

Salida 3: Resumen del modelo de supervivencia final para el alta a domicilio. 'egsem' corresponde a edad gestacional, 'parto' al tipo de parto, 'pesorn' al peso del recién nacido, y 'neu' a la cifra de neutrófilos

Como podemos ver, la edad gestacional aumenta el riesgo de alta, es decir, cuanto más edad gestacional (más madurez del recién nacido) este tiene más probabilidades de irse de alta precozmente. Lo mismo ocurre con el peso al nacimiento: cuanto más peso, más probabilidad de alta. Los partos no eutócicos aumentan también la probabilidad de alta; esto puede parecer contraintuitivo inicialmente, pero también puede encontrarse explicación en que las cesáreas y otros partos instrumentales pueden producir cuadros de distrés respiratorio inmediato por mala adaptación pulmonar al medio externo, que se resuelven en pocas horas. Por último, hemos incluido la cifra de neutrófilos, que parece disminuir el riesgo de alta,; sin embargo, recordemos que en esta variable había una gran cantidad de valores *missing* que hemos imputado y que por tanto la interpretación del resultado debe de realizarse con cautela. Además, las interacciones también influyen en estos resultados y no nos permiten interpretar directamente los hazard ratio.

Modelo de supervivencia para paso a cuidados intensivos.

De nuevo, se empieza con los modelos univariantes, seleccionando aquellos con un p-valor menor de 0.2.

```
m1cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~edadmadre, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m1cox) #0.56
m2cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~egsem, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m2cox) #0.138-----
m3cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~ecos, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m3cox) #0.72
m4cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~serol, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m4cox) #no converge
m5cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~present, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m5cox) #0.41
m6cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~parto, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m6cox) #0.596
m7cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~anest, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m7cox) #0.925
m8cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~bolsarota, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m8cox) #0.826
m9cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~estrepto, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m9cox) #no converge
m10cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~coriocl, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m10cox) #no converge
m11cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~sexo, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m11cox) #0.68
m12cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~pesorn, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m12cox) #0.559
m13cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~bpeg, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m13cox) #0.476
m14cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~rea, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m14cox) #0.99
m15cox<-coxph(surv(talta, statusalra)~ph, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m15cox) #0.775
m16cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~eb, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m16cox) #0.798
m17cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~soporte, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m17cox) #0.06 -----
m18cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~fio2ingreso, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m18cox) #0.00238 -----
m19cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~neu, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m19cox) #0.81
m21cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~fio224, data=pulsisurvedcompleto)
summary(m21cox) #0.00067 -----
```

Modelos de regresión de Cox univariantes para el paso a cuidados intensivos

Al igual que en los casos anteriores, se plantea el modelo multivariante inicial y se van retirando variables hasta conformar el modelo final. Ahora, las interacciones no alcanzan la significación.

```
M03cox<-coxph(surv(talta, statusuvi)~egsem+soporte+fio2ingreso,
               data=pulsisurvedcompleto)
summary(M03cox)
```

Modelo de supervivencia final para el paso a cuidados intensivos

MODELOS CONJUNTOS APLICADOS EN LA MONITORIZACIÓN CON PULSIOXIMETRÍA CONTINUA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DE NEONATOLOGÍA. Gonzalo Solís García.

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)	
egsem	-0.34665	0.70705	0.16604	-2.088	0.036826	*
soporte	-1.96632	0.13997	0.61179	-3.214	0.001309	**
fio2ingreso	0.19034	1.20966	0.05428	3.507	0.000454	***

Salida 4: Resumen del modelo de supervivencia final para el paso a cuidados intensivos. 'egsem' corresponde a la edad gestacional, 'soporte' al tipo de soporte respiratorio al ingreso, y 'fio2ingreso' al porcentaje de oxígeno administrado al ingreso

De nuevo, se obtiene un modelo en el que influye la edad gestacional, pero en este caso en sentido contrario: a mayor edad gestacional, los pacientes tienen menos riesgo de ser trasladados a la UVI neonatal. También influye el soporte respiratorio con el que ingresan, y la FiO2 en ese momento, es decir, la cantidad de oxígeno con la que son ingresados en la unidad. Esto también es consistente con la clínica, pues aquellos recién nacidos que ya en paritorio necesitan más ayuda en forma de oxígeno pueden estar ya indicando que su riesgo de empeorar y tener que pasar a cuidados intensivos es mayor.

6.4 Modelos joint

Una vez se ha modelizado la evolución de la frecuencia cardíaca y la saturación durante las primeras 72 horas de ingreso, y el tiempo hasta cada uno de los dos eventos en función de las diferentes covariables, se va a utilizar la distribución conjunta de los datos longitudinales y de tiempo hasta el evento para dar lugar al modelo conjunto de verosimilitud o modelo joint. Para esta última parte del análisis utilizaremos los paquetes de R '*JM*' y '*JMbayes*'

Partiendo de las dos variables longitudinales y los dos tipos de eventos, inicialmente se plantearán cuatro modelos joint diferentes, cada uno de ellos con una combinación de variables longitudinal – evento. Se parte de una aproximación frecuentista al modelo (función '*jointModel*' del paquete *JM*) pero no hay convergencia, por lo que se utiliza la inferencia bayesiana para la estimación de los parámetros del modelo (función '*JointModelBayes*' del paquete *JMbayes*) (Rizopoulos, 2016). Para ello se consideran distribuciones a priori no informativas, es decir, en las que no vamos a incluir ningún tipo de información que condicione las distribuciones a posteriori.

Modelo conjunto 1: Corresponde con la combinación:

Modelo mixto para analizar la evolución de la frecuencia cardíaca de los pacientes + Modelo de Cox considerando como variable respuesta el tiempo hasta el alta a domicilio

```
M10<-lme(fc~egsem+tiempo+egsem:tiempo,random=~+1|ind, na.action=na.omit,data=pulsimerged1)
M5icox<-coxph(Surv(talta2, statusalta)~egsem+parto+pesorn+neu+egsem:parto+
egsem:pesorn+parto:neu+pesorn:neu, data=pulsisurvedcompleto, x=TRUE)

jointbayes111<-jointModelBayes(M10, M5icox, timevar="tiempo", param = c("td-value",
"td-extra", "td-both", "shared-betasRE", "shared-RE"),
extraForm = NULL, baseHaz = c("P-splines", "regression-splines"),
transFun = NULL, densLong = NULL, lag = 0, df.RE = NULL,
estimateWeightFun = FALSE, weightFun = NULL, init = NULL,
priors = NULL, scales = NULL, control = list())
summary(jointbayes111)
```

Modelo conjunto 1: frecuencia cardíaca + alta a domicilio

Los resultados del modelo se muestran en las Tablas 3 y 4:

Modelo Longitudinal	Coefficiente	Error estándar	p-value	IP (95%)
Edad gestacional	2.3763	0.2601	<0.001	1.8795 - 2.8899
Tiempo	0.0715	0.0001	<0.001	0.0659 - 0.0772
Interacción EG:tiempo	-0.0022	0.0000	<0.001	-0.0024 - -0.0021

Tabla 3. Coeficientes estimados, error estándar de los coeficientes, p-valores e IP 95% del modelo joint 1 describiendo la evolución de la frecuencia cardíaca. EG: edad gestacional. IP: intervalo de probabilidad

Modelo tiempo hasta evento	Coefficiente	Error estándar	p-value	HR	IP (95%)
Edad gestacional	0.114	0.015	<0.001	1.121	0.03 - 0.191
Parto (no eutócico)	-0.041	0.269	0.886	0.959	-1.565 - 1.694
Peso recién nacido	0.450	0.531	0.736	1.570	-2.213 - 3.058
Neutrófilos	-0.283	0.018	<0.001	0.753	-0.425 - -0.146
Interacción EG:parto	-0.034	0.010	0.282	0.967	0.020 - 0.282
Interacción EG:peso	0.000	0.012	0.994	1.001	0.067 - 0.994
Interacción parto:neutrófilos	0.086	0.005	<0.001	1.091	0.053 - 0.122
Interacción peso:neutrófilos	0.070	0.006	<0.001	1.073	0.027 - 0.113
Frecuencia cardíaca	-0.007	0.000	<0.001	0.993	-0.010 - -0.003

Tabla 4. Coeficientes estimados, error estándar de los coeficientes, p-valores e IP 95% y HR del modelo joint 1 describiendo el tiempo hasta el alta. EG: edad gestacional. IP: intervalo de probabilidad

En este primer modelo joint se ve cómo, al añadir la información longitudinal, el efecto de las variables que estaban asociadas con el tiempo hasta el alta es similar. De nuevo, la edad

MODELOS CONJUNTOS APLICADOS EN LA MONITORIZACIÓN CON PULSIOXIMETRÍA CONTINUA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DE NEONATOLOGÍA. Gonzalo Solís García.

gestacional aumenta el riesgo de alta, no siendo el peso al nacimiento estadísticamente significativo. Los neutrófilos tienen un papel similar respecto al del modelo Cox inicial, pero como ya se había señalado, esta es la variable menos interpretable de todas las que se introducen en el modelo.

Por último, la frecuencia cardíaca es también significativa, lo que quiere decir que la información longitudinal que aporta la frecuencia cardíaca es un elemento estadísticamente significativo para la predicción del riesgo de alta.

Modelo conjunto 2: Corresponde con la combinación:

Modelo mixto para analizar la evolución de la saturación de oxígeno de los pacientes + Modelo de Cox considerando como variable respuesta el tiempo hasta el alta a domicilio

```
M08<-lme(sat~egsem+ecos+tiempo+egsem:tiempo+ecos:tiempo, random=~+1|ind,
na.action=na.omit, data=pulsimerged1)
M5icox<-coxph(Surv(talta2, statusalta)~egsem+parto+pesorn+neu+egsem:parto+egsem:pesorn+
parto:neu+pesorn:neu, data=pulsisurvedcompleto, x=TRUE)
jointbayes112<-jointModelBayes(M08, M5icox, timeVar="tiempo",
param = c("td-value", "td-extra", "td-both", "shared-betasRE", "shared-RE"),
extraForm = NULL, baseHaz = c("P-splines", "regression-splines"),
transFun = NULL, densLong = NULL, lag = 0, df.RE = NULL,
estimateweightFun = FALSE, weightFun = NULL, init = NULL,
priors = NULL, scales = NULL, control = list())
summary(jointbayes112)
```

Modelo conjunto 2: saturación de oxígeno + alta a domicilio

Los resultados del modelo se muestran en las Tablas 5 y 6:

Modelo Longitudinal	Coefficiente	Error estándar	p-value	IP (95%)
Edad gestacional	-0.1875	0.0019	0.041	-0.3481- -0.0118
Ecografías	-0.3251	0.0097	0.447	-1.1719 - 0.5323
Tiempo	-0.0164	0.0001	<0.001	-0.0181- -0.0147
Interacción EG:tiempo	0.0005	0.0000	<0.001	0.0005 - 0.0005
Interacción ecografías:tiempo	-0.0006	0.0000	<0.001	-0.0009 - -0.0004

Tabla 5. Coeficientes estimados, error estándar de los coeficientes, p-valores el IP 95% del modelo joint 2 describiendo la evolución de la saturación de oxígeno. EG: edad gestacional. IP: intervalo de probabilidad

MODELOS CONJUNTOS APLICADOS EN LA MONITORIZACIÓN CON PULSIOXIMETRÍA CONTINUA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DE NEONATOLOGÍA. Gonzalo Solís García.

Modelo tiempo hasta evento	Coefficiente	Error estándar	p-value	IP (95%)	HR
Edad gestacional	0.1560	0.0161	<0.001	0.0679 - 0.2630	1.169
Parto (no eutócico)	-0.9613	0.3517	0.383	-2.8136 - 0.9780	0.382
Peso recién nacido	1.7653	0.4280	0.177	-1.0926 - 4.5439	5.843
Neutrófilos	-0.1412	0.0347	0.096	-0.3554 - 0.0209	0.868
Interacción EG:parto	0.0032	0.0110	0.940	-0.0531 - 0.0585	1.003
Interacción EG:peso	-0.0262	0.0106	0.432	-0.0955 - 0.0367	0.974
Interacción parto:neutrófilos	0.0685	0.0068	<0.001	0.0338 - 0.1089	1.071
Interacción peso:neutrófilos	0.0238	0.0116	0.509	-0.0243 - 0.0975	1.024
Saturación de O2	0.0162	0.0008	0.001	0.0058 - 0.0298	1.016

Tabla 6. Coeficientes estimados, error estándar de los coeficientes, p-valores e IP 95% y HR del modelo joint 2 describiendo el tiempo hasta el alta. EG: edad gestacional. O2: Oxígeno. IP: intervalo de probabilidad

En este segundo modelo joint, de nuevo la información longitudinal (saturación de oxígeno en este caso) aporta valor predictivo al modelo. Como antes, la edad gestacional aumenta el riesgo de alta a domicilio, sin alcanzar la significación estadística el resto de las variables.

Modelo conjunto 3: Corresponde con la combinación:

Modelo mixto para analizar la evolución de frecuencia cardíaca de los pacientes + Modelo de Cox considerando como variable respuesta el tiempo hasta el paso a cuidados intensivos

```
M10<-lme(fc~egsem+tiempo+egsem:tiempo,random=~+1|ind,
na.action=na.omit,data=pulsimerged1)
coxFit4 <- coxph(Surv(talta2, statusuvi)~egsem+soporte+fio2ingreso,
data=pulsisurved, x=TRUE)
jointbayes113<-jointModelBayes(M10, coxFit4, timeVar="tiempo",
param = c("td-value", "td-extra", "td-both", "shared-betasRE", "shared-RE"),
extraForm = NULL, baseHaz = c("P-splines", "regression-splines"),
transFun = NULL, densLong = NULL, lag = 0, df.RE = NULL,
estimateweightFun = FALSE, weightFun = NULL, init = NULL,
priors = NULL, scales = NULL, control = list())
summary(jointbayes113)
```

Modelo conjunto 3: frecuencia cardíaca + paso a cuidados intensivos

Los resultados del modelo se muestran en las tablas 7 y 8:

Modelo Longitudinal: FC	Coefficiente	Error estándar	p-value	IP (95%)
Edad gestacional	2.3901	0.0059	<0.001	1.9074 - 2.9278
Tiempo	0.0714	0.0001	<0.001	0.0658 - 0.0773
Interacción EG:tiempo	-0.0022	0.0000	<0.001	-0.0024 - -0.0021

Tabla 7. Coeficientes estimados, error estándar de los coeficientes, p-valores e IP 95% del modelo joint 3 describiendo la evolución de la frecuencia cardíaca. EG: edad gestacional. IP: intervalo de probabilidad

MODELOS CONJUNTOS APLICADOS EN LA MONITORIZACIÓN CON PULSIOXIMETRÍA CONTINUA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DE NEONATOLOGÍA. Gonzalo Solís García.

Modelo tiempo hasta evento	Coficiente	Error estándar	p-value	IP (95%)	HR
Edad gestacional	-0.3126	0.0365	<0.001	-0.5650 - -0.0776	0.732
Soporte respiratorio (CPAP)	-2.0135	0.1152	0.005	-3.6014 - -0.4228	0.134
FiO2 al ingreso	0.2068	0.0067	<0.001	0.0979 - 0.3322	1.230
Frecuencia cardíaca	0.0291	0.0024	0.075	-0.0031 - 0.0647	1.030

Tabla 8. Coeficientes estimados, error estándar de los coeficientes, p-valores e IP 95% y HR del modelo joint3 describiendo el tiempo hasta el paso a cuidados intensivos. EG: edad gestacional. FiO2: Fracción inspirada de oxígeno IP: intervalo de probabilidad

Modelo conjunto 4: Corresponde con la combinación:

Modelo mixto para analizar la evolución de la saturación de oxígeno + Modelo de Cox considerando como variable respuesta el tiempo hasta el paso a cuidados intensivos

Los resultados del modelo se muestran en las Tablas 9 y 10:

Modelo Longitudinal: Saturación	Coficiente	Error estándar	p-value	IP (95%)
Edad gestacional	-0.1844	0.0686	0.038	-0.3437 - -0.0145
Ecografías (anormales)	-0.2842	0.0019	0.465	- 1.0857 - 0.5689
Tiempo	-0.0155	0.0001	<0.001	-0.0173 - -0.0140
Interacción EG:tiempo	0.0005	0.0000	<0.001	0.0004 - 0.0005
Interacción ecografías:tiempo	-0.0007	0.0000	<0.001	-0.0009 - -0.0005

Tabla 9. Coeficientes estimados, error estándar de los coeficientes, p-valores e IP 9% del modelo joint4 describiendo la evolución de la saturación de oxígeno. EG: edad gestacional. IP: intervalo de probabilidad

Modelo tiempo hasta evento	Coficiente	Error estándar	p-value	IP (95%)	HR
Edad gestacional	-22.0641	0.4932	<0.001	-23.626 -21.3814	0.000
Soporte respiratorio (CPAP)	-27.3541	11.6532	<0.001	-41.061 -2.3914	0.000
FiO2 al ingreso	0.4517	0.1066	0.082	-0.017 - 0.9399	1.571
Saturación de O2	0.3408	0.0124	<0.001	0.2975 - 0.3607	1.406

Tabla 10. Coeficientes estimados, error estándar de los coeficientes, p-valores e IP 95% y HR del modelo joint 4 describiendo el tiempo hasta el paso a cuidados intensivos. EG: edad gestacional. FiO2: Fracción inspirada de oxígeno IP: intervalo de probabilidad

Para el modelo 3 no se encuentra que la variable longitudinal sea estadísticamente significativa para predecir el tiempo hasta el evento, probablemente por lo reducido de la muestra, que solo incluye a 7 pacientes en este subgrupo. En el modelo 4, en cambio, sí obtenemos que la saturación de oxígeno, al igual que la edad gestacional y el soporte respiratorio al nacimiento, influyen en el tiempo hasta el paso a cuidados intensivos de estos pacientes.

Modelo conjunto 5

Por último, se va a utilizar la información obtenida en los modelos conjuntos 1 y 2 para plantear un modelo joint multivariante que incluya dos componentes longitudinales (uno por cada variable de medidas repetidas) y que modelice el tiempo hasta el alta a domicilio de los pacientes, Modelo 5. La función correspondiente en este caso es *'mvJointModelBayes'* y utilizaremos también *'mvglmer'* para el modelo mixto multivariante.

```
MM01<-mvglmer(list(fc~egsem+tiempo+egsem:tiempo+(1|ind),
                 sat~egsem+ecos+tiempo+egsem:tiempo+ecos:tiempo+(1|ind)),
              data=pulsimerged1,families=list(gaussian,gaussian))
M5icox<-coxph(Surv(talta2, statusalta)~egsem+parto+pesorn+neu+
              egsem:parto+egsem:pesorn+parto:neu+pesorn:neu,
              data=pulsisurvedcompleto, x=TRUE, model=TRUE)
jointbayesmulti<-mvJointModelBayes(MM01,M5icox,timevar="tiempo")
summary(jointbayesmulti)
```

Modelo conjunto 5: frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno + alta a domicilio

Los resultados del Modelo 5 se muestran en las Tablas 11, 12 y 13

Modelo Longitudinal: frecuencia cardiaca	Coefficientes	Error estándar	p-value	IP (95%)
Edad gestacional	2.9618	0.0091	<0.001	2.3888 - 3.5147
Tiempo	0.0729	0.0001	<0.001	0.0670 - 0.0785
Interacción EG:tiempo	-0.0023	0.0000	<0.001	-0.0024 - -0.0021

Tabla 11. Coeficientes estimados, error estándar de los coeficientes, p-valores e IP 95% del modelo joint 5 describiendo la evolución de la frecuencia cardíaca. EG: edad gestacional. IP: intervalo de probabilidad

Modelo Longitudinal: saturación	Coefficientes	Error estándar	p-value	IP (95%)
Edad gestacional	-0.0304	0.0051	0.778	-0.2999 - 0.3358
Ecografías (anormales)	-0.1971	0.0152	0.676	- 1.1946 - 0.8452
Tiempo	-0.0161	0.0000	<0.001	-0.0177 - -0.0144
Interacción EG:tiempo	0.0005	0.0000	<0.001	0.0004 - 0.0005
Interacción ecografías:tiempo	-0.0007	0.0003	<0.001	-0.0009 - -0.0004

Tabla 12. Coeficientes estimados, error estándar de los coeficientes, p-valores e IP 95% del modelo joint 5 describiendo la evolución de la saturación de oxígeno. EG: edad gestacional. IP: intervalo de probabilidad

MODELOS CONJUNTOS APLICADOS EN LA MONITORIZACIÓN CON PULSIOXIMETRÍA CONTINUA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DE NEONATOLOGÍA. Gonzalo Solís García.

Modelo tiempo hasta el evento	Coefficientes	Error estándar	p-value	IP (95%)	HR
Edad gestacional	0.8978	0.0033	<0.0001	0.707 - 1.118	2.454
Parto (no eutócico)	3.0631	0.0256	<0.0001	1.493 - 4.854	21.394
Peso recién nacido	7.3501	0.0386	<0.0001	5.049 - 10.052	1556.352
Neutrófilos	-0.4451	0.0030	<0.0001	-0.617 - -0.282	0.641
Interacción EG:parto	-0.1289	0.0009	<0.0001	-0.183 - 0.079	0.879
Interacción EG:peso	-0.1940	0.0010	<0.0001	-0.259 - -0.135	0.824
Interacción parto:neutrófilos	0.1178	0.0005	<0.0001	0.086 - 0.149	1.125
Interacción peso:neutrófilos	0.0984	0.0008	<0.0001	0.0597 - 0.138	1.103
Frecuencia cardíaca	-0.0046	0.0001	0.052	-0.008 - 0.0001	0.995
Saturación de O2	0.0006	0.0002	0.960	-0.012 - 0.013	1.001

Tabla 13. Coeficientes estimados, error estándar de los coeficientes, p-valores e IC 95% del modelo joint 5 describiendo el tiempo hasta el alta. EG: edad gestacional. O2: Oxígeno. IP: intervalo de probabilidad

En este Modelo 5, aunque el componente longitudinal de la frecuencia cardíaca sí es significativo, el de la saturación de oxígeno no lo es (Tabla 13) habiendo perdido su valor predictivo al incluirlo en el modelo multivariante junto con la frecuencia cardíaca, ya que probablemente parte de la información pronóstica que aporten sea común a las dos variables.

7. CONCLUSIONES

El presente trabajo aborda la utilización de modelos joint o conjuntos para el análisis de datos longitudinales y de tiempo hasta el evento. Se ha planteado un estudio observacional en una unidad de cuidados intermedios de neonatología, en el que se han recogido datos de monitorización continua hospitalaria y tiempo hasta el alta o paso a cuidados intensivos, además de una serie de covariables clínicas, que se han utilizado para generar modelos joint que tratan de predecir el tiempo hasta estos dos eventos teniendo en cuenta la información de las covariables y de los datos longitudinales.

En los modelos se ha demostrado que la información longitudinal de frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno aporta información predictiva a los modelos de tiempo hasta el alta, siendo significativa únicamente la frecuencia cardíaca cuando se introducen ambas en el modelo joint multivariante. Respecto al tiempo hasta el paso a cuidados intensivos, la evolución de la saturación también ha presentado resultados estadísticamente significativos, aunque dado lo reducido de la muestra estos han de ser interpretados con cautela.

Desde el punto de vista clínico, la importancia de estos resultados radica en que se ha determinado que los datos longitudinales de frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno pueden ayudar a predecir el tiempo hasta el hasta el paso a cuidados intensivos y hasta el alta a domicilio, aportando por tanto una información pronóstica sobre estos pacientes ya desde las primeras horas de ingreso. Sería interesante plantear nuevos estudios más amplios, con pacientes con otros motivos de ingreso y que validen prospectivamente los modelos obtenidos para comprobar si estos resultados iniciales se traducen realmente en capacidad predictiva en la práctica.

El estudio presenta una serie de limitaciones. Por un lado, pese a que el volumen de datos analizado es grande, el número de sujetos en el grupo de empeoramiento y paso a cuidados intensivos es reducido y puede haber disminuido la potencia estadística. Además, algunas de las

MODELOS CONJUNTOS APLICADOS EN LA MONITORIZACIÓN CON PULSIOXIMETRÍA CONTINUA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DE NEONATOLOGÍA. Gonzalo Solís García.

variables obtenidas tienen muchos valores perdidos, lo que limita la inclusión de las mismas en los modelos multivariantes.

En conclusión, hemos analizado cómo la monitorización continua de frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno en pacientes de neonatología puede ayudar a predecir el tiempo hasta el alta o hasta el empeoramiento y paso a cuidados intensivos. Hemos ilustrado cómo los modelos joint son una herramienta útil para ello, y consideramos que estos modelos pueden ser de gran importancia en el estudio de datos longitudinales de monitorización continua en medicina en general y neonatología en particular.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol* 2012;41:861–70.
- Andersen PK, Gill RD. Cox's regression model for counting processes: a large sample study.» *Annals of Statistics* 1982;10:1100-20.
- Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation* 2016;133: 601-9.
- Bates DW, Zimlichman e. Finding patients before they crash: the next major opportunity to improve patient safety. *BMJ Qual Saf* 2015;24:1-3.
- Chi YY, Ibrahim JG. Joint Models for Multivariate Longitudinal and Multivariate Survival Data. *Biometrics* 2006;62:432–45.
- Coto Cotallo GD, López Sastre J, Fernández Colomer B, Álvarez Caro F, Ibáñez Fernández A. Recién nacido a término con dificultad respiratoria: enfoque diagnóstico y terapéutico. En *Asociación Española de Pediatría: Protocolos diagnósticos y terapéuticos*, de Asociación Española de Pediatría. Madrid: AEPED, 2008.
- Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta* 2015;451:46-64.
- Efron B. The Efficiency of Cox's Likelihood Function for Censored Data. *Journal of the American Statistical Association* 1977;72:557–65.
- Fairchild KD, Nagraj VP, Sullivan BA, Moorman JR, Lake DE. Oxygen desaturations in the early neonatal period predict development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2019;85:987-93
- Fairchild KD, Lake DE, Kattwinkel J, Moorman JR, Bateman DA, Grieve PG, et al. Vital signs and their cross-correlation in sepsis and NEC: a study of 1,065 very-low-birth-weight infants in two NICUs. *Pediatr Res* 2017;81:315-21.
- Griffin MP, Lake DE, Bissonette EA, Harrell FE, O'Shea TM, et al. Heart rate characteristics: novel physiometers to predict neonatal infection and death. *Pediatrics* 2005; 116:1070-4.
- Groothuis-Oudshoorn K, van Buuren S. Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software* 2011;45:1-67.
- Hickey GL, Philipson P, Jorgensen A, Kolamunnage-Dona R. A comparison of joint models for longitudinal and competing risks data, with application to an epilepsydrug randomized controlled trial. *J. R. Statist. Soc.A* 2018,181:1105–23.
- Kalbfleisch, JD, Prentice R. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. New York.: John Wiley & Sons, 2002.

MODELOS CONJUNTOS APLICADOS EN LA MONITORIZACIÓN CON PULSIOXIMETRÍA CONTINUA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DE NEONATOLOGÍA. Gonzalo Solís García.

- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *The journal of the American Statistical Association* 1958;53:457-81.
- Kim S, Zeng D, Chambless L, Li Y. Joint Models of Longitudinal Data and Recurrent Events with Informative Terminal Event. *Stat Biosci* 2012;4:262-81.
- Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis. A Self-Learning Text*. Springer, 2ª edic. Nueva York: Springer, 2005.
- Laird N, y Ware J. Random-effects model for longitudinal data. *Biometrics* 1982;1:963-74.
- MacEachern SN, Clyde M, Liu JS. Sequential Importance Sampling for Nonparametric Bayes Models: The Next Generation. *The Canadian Journal of Statistics* 1999;27:251-67.
- Mauff K, Steyerberg EW, Kardys I, Boersma E, Rizopoulos D. Joint Models with Multiple Longitudinal Outcomes and a Time-to-Event Outcome. Pre-print, 2018.
- Moss TJ, Lake DE, Calland JF, Enfield KB, Delos JB, et al. Signatures of Subacute Potentially Catastrophic Illness in the ICU: Model Development and Validation. *Crit Care Med*, 2016;44:1639-48.
- Murdoch TB, Detsky AS. The inevitable application of big data to health care. *JAMA* 2013; 309:1351-2.
- Nelson, W. Theory and applications of hazardplotting for censored failure data. *Technometrics* 1972;14:945-65.
- Prieto CL, Colomer BF, Sastre JB. Prognostic factors of mortality in very low-birth-weight infants with neonatal sepsis of nosocomial origin. *Am J Perinatol*. 2013;30:353-8.
- Rizopoulos D. *Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data. With Applications in R*. Londres: Chapman & Hall, 2012.
- Rizopoulos D. Dynamic predictions and perspective accuracy in joint models for longitudinal and time-to-event data. *Biometrics* 2011;67:819-29.
- Rizopoulos D. The R package JMBayes for fitting joint models for longitudinal and time-to-event data using MCMC. *Journal of Statistical Software* 2016;72:1-45.
- Schaeffer C, Booton L, Halleck J, Studeny J, Coustasse A. Big Data Management in US Hospitals: Benefits and Barriers. *Health Care Manag (Frederick)* 2017;36:87-95.
- Self S, Pawitan Y. Modelling a marker of disease progression and onset of disease. En: *AIDS epidemiology: methodological issues*. Boston: Birkhauser, 1992.
- Morcillo F, Muñoz A, Gilmeno V, Alberola V. Análisis de la mortalidad neonatal en el Hospital Universitario La Fe de Valencia. Años 1971-2009. *An Pediatr (Barc)*, 2012;77:309-16.
- Tsiatis AA, Davidian M. Joint modeling of longitudinal and time-to-event data: an overview. *Statistica Sinica* 2004;14:809-34.
- Verbeke G, Fieuws S, Molenberghs G, Davidian M. The analysis of multivariate longitudinal data: a review. *Stat Methods Med Res*. 2014;23:42-59.
- Williamson P, Kolamunnage-Dona R, Philipson P, Marson AG. Joint modelling of longitudinal and competing risks data. *Stat Med*. 2008;27:6426-38.

MODELOS CONJUNTOS APLICADOS EN LA MONITORIZACIÓN CON PULSIOXIMETRÍA CONTINUA
EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DE NEONATOLOGÍA. Gonzalo Solís García.

Wolkewitz M, Sommer H. Evaluating mortality in an intensive care unit requires extended survival models. *Crit Care* 2014;18:415.

Wulfsohn MS, Tsiatis AA. A joint model for survival and longitudinal data measured with error. *Biometrics*. 1997;53:330-9.

Xu J, Zeger SL. The evaluation of multiple surrogate endpoints. *Biometrics* 2001;57:81-7.

ANEXO 1: Código de los principales modelos del trabajo

1. Modelo mixto de frecuencia cardíaca

```
M10<-lme(fc~egsem+tiempo+egsem:tiempo,random=~+1|ind,  
na.action=na.omit,data=pulsimerged1)
```

2. Modelo mixto de saturación de oxígeno

```
M08<-lme(sat~egsem+ecos+tiempo+egsem:tiempo+ecos:tiempo, random=~+1|ind,  
na.action=na.omit, data=pulsimerged1)
```

3. Modelo de cox de tiempo hasta el alta

```
M5icox<-coxph(Surv(talta2, statusalta)~egsem+parto+pesorn+neu+egsem:parto+  
egsem:pesorn+parto:neu+pesorn:neu, data=pulsisurvedcompleto, x=TRUE)
```

4. Modelo de cox de tiempo hasta paso a cuidados intensivos

```
M03cox<-coxph(Surv(talta, statusuvi)~egsem+soporte+fio2ingreso,  
data=pulsisurvedcompleto)
```

5. Modelo joint FC-alta a domicilio

```
jointbayes111<-jointModelBayes(M10, M5icox, timeVar="tiempo", param = c("td-value",  
"td-extra", "td-both", "shared-betasRE", "shared-RE"), extraForm = NULL, baseHaz = c("P-  
splines", "regression-splines"), transFun = NULL, densLong = NULL, lag = 0, df.RE = NULL,  
estimateWeightFun = FALSE, weightFun = NULL, init = NULL, priors = NULL, scales = NULL,  
control = list())
```

6. Modelo joint Sat-alta a domicilio

```
jointbayes112<-jointModelBayes(M08, M5icox, timeVar="tiempo", param = c("td-value",  
"td-extra", "td-both", "shared-betasRE", "shared-RE"), extraForm = NULL, baseHaz = c("P-  
splines", "regression-splines"), transFun = NULL, densLong = NULL, lag = 0, df.RE = NULL,  
estimateWeightFun = FALSE, weightFun = NULL, init = NULL, priors = NULL, scales = NULL,  
control = list())
```

7. Modelo joint FC y Sat – alta a domicilio

```
MM01<-mvglmer(list(fc~egsem+tiempo+egsem:tiempo+(1|ind),  
sat~egsem+ecos+tiempo+egsem:tiempo+ecos:tiempo+(1|ind)),  
data=pulsimerged1,families=list(gaussian,gaussian))
```

```
M5icox<-coxph(Surv(talta2, statusalta)~egsem+parto+pesorn+neu+  
egsem:parto+egsem:pesorn+parto:neu+pesorn:neu, data=pulsisurvedcompleto, x=TRUE,  
model=TRUE)
```

```
jointbayesmulti<-mvJointModelBayes(MM01,M5icox,timeVar="tiempo")
```