

**Aplicación de un modelo lineal generalizado para
determinar los factores que afectan el resultado final
de la hipoacusia neurosensorial bilateral en pacientes
prematuros del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña
del Mar, Chile (2006-2016)**

Trabajo de titulación presentado por:
Catalina Andrea Toro Martínez

para optar al grado de:
Licenciado en Estadística

y al título profesional de:
Ingeniero en Estadística

Profesor Guía:
Carlos Felipe Henríquez Roldán, PhD.

Valparaíso, Chile, 2017

*Dedico este trabajo con mucho amor, a mi familia,
a mi pareja y a mis amigos que me han acompañado en estos años,
porque en ellos encontré la fuerza para recorrer este camino.
Gracias por todo.*

Índice general

Abreviaturas y símbolos	IV
Índice de figuras	VI
Índice de tablas	VIII
1. Marco de trabajo y magnitud del problema	1
1.1. Introducción	1
1.2. Antecedentes generales y revisión de la literatura	4
1.2.1. Hipoacusia neurosensorial bilateral	4
1.2.2. Garantías explícitas de salud	5
1.2.3. Magnitud del problema	6
1.3. Contribución del trabajo de titulación	8
2. Formulación general del estudio	9
2.1. Planteamiento del problema	9
2.1.1. Problema bajo estudio	11
2.1.2. Limitantes del estudio	11
2.2. Objetivos	12
2.2.1. Objetivo general	12
2.2.2. Objetivos específicos	12
2.2.3. Hipótesis de trabajo	13
3. Comité ético-científico	14
3.1. Misión	15
3.2. Objetivos	16
3.3. Funciones	16
3.4. Documentos a presentar	17
4. Materiales y métodos	18
4.1. Materiales	18

4.1.1.	Descripción de los datos	20
4.2.	Métodos	20
4.2.1.	Modelos lineales generalizados	21
4.2.1.1.	Características básicas del modelo	21
4.2.1.2.	Supuestos del modelo	23
4.2.1.3.	Estimación	24
4.2.1.4.	Familia exponencial	26
4.2.2.	Modelo lineal generalizado para respuesta binaria	27
4.2.2.1.	Modelo lineal generalizado sobre la base de la distribución binomial	28
4.2.2.2.	Modelo lineal generalizado sobre la base de la distribución Bernoulli	32
4.2.3.	Interpretación de los parámetros	34
4.2.4.	Medidas de criterio para seleccionar el MLG adecuado	39
4.2.4.1.	Criterio de información Akaike	39
4.2.4.2.	Devianza	42
4.2.5.	Análisis del ajuste	44
4.2.5.1.	Medida de bondad de ajuste del modelo	44
4.2.5.2.	Validez de una prueba diagnóstica	46
4.2.5.3.	Gráfica de una prueba diagnóstica	54
5.	Resultados	55
5.0.1.	Análisis exploratorio	55
5.0.2.	Aplicación	66
5.0.3.	Análisis del ajuste	71
5.0.3.1.	Medida de bondad de ajuste del modelo	71
5.0.3.2.	Validez de una prueba diagnóstica	72
5.0.3.3.	Gráfica de una prueba diagnóstica	73
6.	Conclusiones	75
6.1.	Discusión y comparación de los resultados obtenidos	75
6.2.	Contribuciones principales del trabajo de titulación	76
	Apéndice	78
	Bibliografía	82

Abreviaturas y símbolos

A continuación, se presentan todos los símbolos y abreviaturas utilizados a lo largo de este trabajo de titulación y son las siguientes:

AAPO	Asociación Americana de Pediatría de Otorrinolaringología.
CIA	Criterio de información Akaike definido en 4.2.4.1.
CEC-UV	Comité ético-científico de la Universidad de Valparaíso.
D	Devianza definida en 4.2.4.2.
E	Especificidad.
$f(\cdot)$	Función de densidad de probabilidad.
FONASA	Fondo Nacional de Salud.
GES	Garantías Explícitas de Salud.
HGF	Hospital Dr. Gustavo Fricke.
HNB	Hipoacusia neurosensorial bilateral.
ISAPRE	Instituciones de Salud Previsional.
L	Función de verosimilitud.
\widehat{L}_c	Modelo real definida en 4.2.4.2.
\widehat{L}_f	Modelo completo o saturado definido en 4.2.4.2.
\mathcal{L}	Función log-verosímil.
MLG	Modelo lineal generalizado.
η	Predictor lineal.
θ_j	Parámetro natural canónico.
ϕ	Parámetro de escala.
OR	<i>Odds ratio</i> .
PC	Punto de corte.
PD	Prueba diagnóstica.
$P(E)$	Prevalencia de una enfermedad.
PEAT	Potenciales automáticos auditivos del tronco encefálico.
Curva ROC	Curva <i>Receiver Operating Characteristic</i> .

S	Sensibilidad.
T^+	Resultado positivo de la prueba diagn3stica.
T^-	Resultado negativo de la prueba diagn3stica.
$VP(+)$	Valor predictivo positivo.
$VP(-)$	Valor predictivo negativo.

Índice de figuras

5.1. Distribución porcentual del resultado del primer, segundo y tercer examen de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.	56
5.2. Distribución porcentual del sexo de los pacientes prematuros que ingresaron a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.	57
5.3. Distribución porcentual del peso al nacer de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.	58
5.4. Distribución porcentual del peso al nacer con respecto al examen final de la HNB de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.	59
5.5. Distribución porcentual de la edad gestacional al nacer de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.	60
5.6. Distribución porcentual de la edad gestacional al nacer con respecto al examen final de la HNB de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.	61
5.7. Distribución porcentual de la edad al momento de realizar el primer examen auditivo de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.	62
5.8. Distribución porcentual de la edad al momento de realizar el primer examen auditivo con respecto al examen final de la HNB de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.	63

5.9. Distribución porcentual del peso al momento de realizar el primer examen auditivo de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.	64
5.10. Distribución porcentual del peso al momento de realizar el primer examen auditivo con respecto al examen final de la HNB de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.	65
5.11. Curva <i>ROC</i> para el resultado final de la HNB de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.	73

Índice de cuadros

4.1. Relación entre los valores esperados de la variable tener cáncer y con la variable fumar x	36
4.2. Tabla de decisión para comparar las medidas CIA sin escala.	42
4.3. Estimadores de probabilidad de una prueba diagnóstica.	48
4.4. Estimadores de probabilidad de S y E de una prueba diagnóstica.	50
4.5. Estimadores de probabilidad de $VP(+)$ y $VP(-)$ de una prueba diagnóstica.	51
4.6. Estimadores de probabilidad de una prueba diagnóstica de n individuos.	52
5.1. Ajuste del modelo lineal generalizado completo sobre la base de la distribución binomial (modelo <i>logit</i>).	66
5.2. Ajuste del mejor modelo lineal generalizado con las variables significativas sobre la base de la distribución binomial (modelo <i>logit</i>).	67
5.3. OR del mejor modelo lineal generalizado sobre la base de la distribución binomial (modelo <i>logit</i>).	68
5.4. Comparación de los resultados del primer y tercer examen de pacientes prematuros a los cuales se les realizó el primer examen auditivo con un peso igual a los 6.830 gramos en el HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.	69
5.5. Comparación de los resultados del primer y tercer examen de pacientes prematuros a los cuales se les realizó el primer examen auditivo con 54 semanas de edad gestacional corregida en el HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.	70
5.6. Prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow	71
5.7. Clasificación de acuerdo al modelo propuesto con las cuatro variables explicativas de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.	73

6.1.	Ajuste del modelo lineal generalizado completo sobre la base de la distribución binomial (modelo <i>logit</i>).	78
6.2.	Ajuste del mejor modelo lineal generalizado con las variables significativas sobre la base de la distribución binomial (modelo <i>logit</i>).	79
6.3.	<i>OR</i> del mejor modelo lineal generalizado sobre la base de la distribución binomial (modelo <i>logit</i>).	80

Agradecimientos

A mi madre, Cecilia Martínez, por toda la ayuda que me brindó para poder estudiar. Además, de siempre creer en mí y ser mi sustento durante estos 23 años. Gracias por ese apoyo y también por darme la oportunidad de poder educarme en buenas instituciones.

A mi padre, Carlos Toro, por todo el esfuerzo que realizó trabajando día y noche, sin descanso, para costear mis estudios y el de mi hermana. Además, de siempre creer en mí, lo cual me ayudó mucho para terminar este trabajo y ese apoyo es lo que te hace seguir adelante ¡gracias papito!

A mi hermana, Stephania Toro, que a pesar de las discusiones, siempre estuvo ahí para apoyarme en lo que pudiese.

A mis primos, Elizabeth Romero y Francisco Romero, por todo el apoyo que me brindaron para poder estudiar, empezando por la educación media, ayudándome a estudiar, a pesar de todas las tareas propias que tenían, siempre estuvieron ahí. Gracias por todo su apoyo.

A mi profesor guía Carlos Henríquez quien me apoyó con toda su sabiduría para la elaboración de este proyecto, teniendo una tremenda paciencia, haciendo así posible el desarrollo de este trabajo. Además de brindarme herramientas importantes para mi desarrollo como profesional.

A mis amigas de universidad, por esas tardes de estudio llenas de conocimiento compartido y muchas tallas. En especial a Kelly y Bárbara, porque con ellas compartí durante estos 6 años de estudios, fueron gratas compañeras de ramos y muy buenas amigas.

A Nikolas Cisternas, quien a pesar de llegar a mi vida en el último año de universidad, siempre me ha dado su apoyo y me ha motivado a dar, y ser más, sacando lo mejor de mí en varios aspectos de mi vida.

Finalmente, agradecer a Dios por haberlos puesto en mi camino y darme la oportunidad de culminar un proceso exitosamente.

Resumen

El presente trabajo de titulación se enmarca dentro de la rama de la bioestadística. Wayne (2014), define la bioestadística como la aplicación particular de la estadística a las ciencias biológicas y de la salud; es decir, la obtención y el análisis de datos biológicos o de salud, a través, de la utilización de métodos estadísticos.

En bioestadística, el uso de un modelo lineal generalizado, MLG, para respuesta binaria, resulta apropiado para verificar si un paciente presenta o no una enfermedad y a su vez, para estudiar los factores o las covariables que están causando algún efecto en la variable de respuesta.

La enfermedad a estudiar en este trabajo de titulación, es la hipoacusia neurosensorial bilateral (HNB) de un paciente nacido prematuramente. Un artículo sobre los nacimientos prematuros OMS (2015), define que un niño es prematuro cuando nace antes de haberse completado las 37 semanas gestacionales. Normalmente el embarazo dura unas 40 semanas.

Según el libro de clasificación internacional de las enfermedades OMS y OPS (1992), la HNB lleva por código H90.3. Esta enfermedad, es una discapacidad no visible y la dificultad en el diagnóstico se hace aún mayor cuando los bebés son pequeños, ya que, es bastante complejo determinar si oyen bien

o no. Por esta razón, es primordial que esto sea evaluado lo antes posible, ya que la sordera o hipoacusia provocará enormes dificultades en la comunicación y el aprendizaje del niño o niña, afectándolo en diferentes aspectos de su desarrollo global.

Por lo tanto, para abordar la teoría de este trabajo de titulación, se utilizará la metodología de un MLG para respuesta binaria descrita en el libro de Hardin y Hilbe (2012), con el fin de, identificar los factores de riesgos más prevalentes y así, conseguir un diagnóstico temprano de la HNB en pacientes prematuros pertenecientes a la unidad del Servicio de Neonatología del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar.

Capítulo 1

Marco de trabajo y magnitud del problema

1.1. Introducción

Los seres humanos utilizan la audición como vía principal para comunicarse y desarrollar de mejor manera el lenguaje oral. El lenguaje permite a los seres humanos la comunicación a distancia y, a través del tiempo, ha tenido una participación decisiva en el desarrollo de la sociedad y sus numerosas culturas. El lenguaje permite un adecuado desarrollo del pensamiento y con ello la adquisición del conocimiento humano, Minsal (2010). Dado que el pensamiento, el lenguaje y el habla, como medio de expresión, están íntimamente ligados la hipoacusia o sordera es un impedimento grave cuyos efectos trascienden ampliamente la imposibilidad de hablar. Minsal (2010), señala que todos los estudios al respecto demuestran que las personas afectadas por una hipoacusia sin implementación auditiva y con diagnóstico tardío, padecen de un escaso o nulo desarrollo del lenguaje oral lo que incide en un sano desa-

rollo cognitivo, afectivo y social. Lo anterior se hace patente en los ámbitos escolares, familiares y sociales.

La deficiencia auditiva es una discapacidad no visible, los niños pueden responder a la luz, los movimientos, ruidos de alta intensidad o a las vibraciones, dando la falsa sensación de estar escuchando. La dificultad en el diagnóstico se hace aún mayor cuando las deficiencias auditivas son leves o moderadas.

Minsal (2010), señala que actualmente en Chile, el promedio en el cual se hace el diagnóstico, sin contar con programas de detección precoz, es alrededor de los 3 años. Es precisamente hasta los dos o tres años el periodo crítico cuando existe en el ser humano la mayor plasticidad neuronal y con ello se establecen las bases del desarrollo del lenguaje y de la comunicación, Minsal (2010). Por lo tanto; es indispensable actuar, para que el niño adquiera la mayor cantidad posible de estructuras comunicativas y lingüísticas durante el periodo en que se encuentra psicológica y biológicamente mejor preparado para ello.

Cabe destacar que, la detección temprana de la HNB tiene gran importancia en la rehabilitación auditiva de todo niño; ya que, con el correcto diagnóstico se puede dar un tratamiento oportuno que permita conseguir un desarrollo semejante a lo normal dentro del lenguaje.

Una de las problemáticas a tratar en este trabajo de titulación es sobre el primer examen *screening* auditivo que se les realiza a los pacientes prematuros para detectar sordera. El método que utiliza el Hospital Dr. Gustavo Fricke (HGF) involucra tres exámenes, los dos primeros exámenes detectan una sospecha de HNB, y el tercer examen es el que determina (con algún grado de error) si el paciente padece la HNB. La idea general es determinar cuánta validez tiene el primer examen auditivo con respecto al tercer examen

(resultado final) que se le realiza a los pacientes prematuros para detectar la hipoacusia y así poder aportar las recomendaciones necesarias y, a través de la mejor evidencia estadística, concluir cuándo es recomendable realizar dicho examen.

Por esta razón, para la consecución de este trabajo, es primordial identificar si el factor peso y el factor edad, al momento de realizar el primer examen auditivo, afectan el resultado final de la HNB en pacientes prematuros que hayan nacido con menos de 32 semanas de gestación o hayan pesado al nacer menos de 1.500 gramos en el HGF de Viña del Mar, Chile. Cabe destacar que, se estudiarán estos pacientes ya que; desde el año 2005 que la HNB es una de las enfermedades que pertenece a las garantías explícitas de salud (GES).

La variable de interés de este trabajo de titulación es el resultado final de la HNB, que toma valores $\{0,1\}$; es decir padece o no padece la HNB, por lo que es una variable discreta dicotómica que sigue una distribución Bernoulli. Por consiguiente, para la ejecución de este proyecto, se propuso aplicar un modelo lineal generalizado (MLG) para respuesta binaria.

Para abordar la teoría de los factores que afectan el resultado final de la HNB, se utilizó como texto guía el libro de Hardin y Hilbe (2012), el cual presenta procedimientos de cómo generar un MLG sobre la base de la distribución binomial en el software estadístico *Stata*, StataCorp (2015).

Al término de este trabajo de titulación, se espera estar en condiciones de aportar las recomendaciones necesarias a los profesionales de la salud que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar y además, a los profesionales que tengan vinculación con la hipoacusia.

1.2. Antecedentes generales y revisión de la literatura

1.2.1. Hipoacusia neurosensorial bilateral

La hipoacusia o sordera es el déficit auditivo, uni o bilateral, que se traduce en umbrales de audición mayor a 20 decibeles, Minsal (2010).

El Minsal (2010) señala que existen diversos tipos de hipoacusia, las más importantes son; según la parte del oído afectada, según la causa, según el momento de aparición y por último, según la intensidad de sordera. A continuación, se presentan los diversos tipos de hipoacusia. Según la parte del oído afectada se habla de hipoacusia neurosensorial bilateral (HNB), que es la disminución de la capacidad auditiva de ambos oídos a causa de la lesión de las células ciliadas presentes en el oído. Estas células son las encargadas de transformar los sonidos en señales eléctricas que posteriormente son interpretadas por el cerebro.

Según la causa de hipoacusia, se habla de sordera hereditaria genética y adquirida. Existen dos tipos de sordera hereditaria, las recesivas y por otro lado, las dominantes. Las recesivas; aquí los padres son portadores de la enfermedad pero no son hipoacúsicos y las dominantes; aquí uno de los padres es portador del gen afecto y es hipoacúsico, Minsal (2010) .

Según la causa de sordera adquirida pueden ser prenatales, neonatales y postnatales, las prenatales aquí: las enfermedades de la madre durante el embarazo pueden ser causa de la hipoacusia en el niño, entre las más graves se encuentra la rubéola materna, infección por citomegalovirus, herpes, toxoplasmosis, varicela, alcoholismo, entre otros. Las neonatales; puede ser

algún traumatismo durante el parto, anoxia neonatal (falta de oxígeno), prematuridad, ictericia (aumento de a bilirrubina en la sangre). Y por otro lado, las postnatales puede ser otitis y sus secuelas, fracturas de peñasco, afecciones del oído interno y nervio auditivo, ototoxicidad por drogas, meningitis y encefalitis, tumores, entre otros, Minsal (2010).

Según el momento de aparición de sordera están las prelocutivas y las postlocutivas, las prelocutivas se adquieren antes de la aparición del lenguaje y las postlocutivas se adquieren después de haber desarrollado el lenguaje entre los 2 a 5 años y son de mejor pronóstico, Minsal (2010).

Y por último, según la intensidad; se encuentran las sorderas leves, moderadas, severas y profundas. Una hipoacusia leve, se rige entre los 20 a 40 decibeles, una hipoacusia moderadas, se rige entre los 41 a 70 decibeles, una hipoacusias severa, se rige entre los 71 a 95 decibeles y finalmente, las hipoacusias profundas se rigen sobre los 95 decibeles, Minsal (2010).

1.2.2. Garantías explícitas de salud

Las Garantías Explícitas de Salud (GES), constituyen un conjunto de beneficios garantizados por ley para las personas afiliadas al Fondo Nacional de Salud (FONASA) y a las Instituciones de Salud Previsional (ISAPRE), Minsal (2016). La HNB del recién nacido prematuro, es una enfermedad que está incorporada en el GES, desde el primero de julio de 2005. Por lo tanto, los pacientes que presenten la condición de haber nacido con menos de 32 semanas de gestación o hayan pesado al nacer menos de 1.500 gramos y sean diagnosticados con HNB, serán implementados con audífonos o terapia auditivo verbal.

1.2.3. Magnitud del problema

La hipoacusia neurosensorial bilateral (HNB) congénita es una patología con una incidencia variable, descrita entre 1 a 2 según Morton y Nance (2006) o entre 1 a 3 casos por cada mil recién nacidos vivos según Garcia *et al.* (2011). En los inicios de la detección de la HNB, Downs (1995) señala una incidencia levemente mayor (entre 2 a 4 casos por cada mil recién nacidos vivos). De acuerdo a la subsecretaría de salud pública, en un análisis de costo-efectividad del *screening auditivo* y tratamiento de la hipoacusia bilateral del recién nacido prematuro, Minsal (2013). En Chile se estima la aparición de hipoacusia congénita moderada a profunda entre cada 3 por 1.000 recién nacidos vivos. Según un artículo publicado por Torrente *et al.* (2007), del total de niños portadores de hipoacusia, el 50 % estaría dado por niños con factores de riesgo, siendo los pacientes prematuros menores de 32 semanas o que pesan menos de 1.500 gramos el grupo específico de mayor vulnerabilidad. Cifras publicadas por la comisión nacional de seguimiento del prematuro en la guía clínica Minsal (2010), muestran una prevalencia de hipoacusia en el menor que pesa menos de 1.500 gramos de 3,4 %.

La detección precoz de dificultades auditivas y el tratamiento temprano correspondiente, permiten prevenir repercusiones lingüísticas y psicosociales, facilitando incluso el desarrollo normal del habla y lenguaje. Se ha definido un rendimiento a la par con niños normoyentes, cuando dicha intervención es realizada antes de los 6 meses de vida, sin depender del grado de la pérdida auditiva, Yoshinaga-Itano *et al.* (1998).

Hoy en día, una de las problemáticas relevantes a considerar en políticas de salud pública se relaciona con la detección precoz de la hipoacusia neurosensorial bilateral congénita Trinidad-Ramos *et al.* (2007). Esta patología

impacta de manera significativa en el desarrollo auditivo-lingüístico de la población neonatal y pediátrica. Las recomendaciones internacionales actuales apuntan a un examen auditivo de tamizaje para todos los recién nacidos, Nelson *et al.* (2008).

La mayoría de los programas ofrecen protocolos de *screening auditivo* en 2 etapas, esta metodología ha demostrado ser efectiva en disminuir el número de falsos positivos, sin embargo sería útil determinar una condición estadísticamente significativa para optimizar el proceso y así reducir los insumos utilizados.

1.3. Contribución del trabajo de titulación

La principal contribución de este trabajo de titulación, es aportar las recomendaciones necesarias a los profesionales de la salud pertenecientes a la unidad del Servicio de Neonatología del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar.

En concreto, la contribución puede detallarse como sigue:

- Determinar a través de una evidencia estadística cuándo es recomendable realizar el primer examen auditivo, y así optimizar el protocolo de *screening auditivo* en tres etapas.
- Aportar las recomendaciones necesarias a los profesionales de la salud para disminuir los insumos utilizados en la unidad y a su vez, poder abarcar la mayor población posible en el Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar.

Todo lo anterior, se realiza con el fin de resolver la problemática del HGF de Viña del Mar y a su vez, al término de este trabajo de titulación, se espera estar en condiciones de contribuir correcta y efectivamente con este estudio.

Capítulo 2

Formulación general del estudio

2.1. Planteamiento del problema

En el Hospital Dr. Gustavo Fricke (HGF) de Viña del Mar, se realiza el examen de *screening* auditivo para la detección de hipoacusia neurosensorial bilateral (HNB) a los pacientes prematuros que cumplan al menos una de las siguientes condiciones: haber nacido con menos de 32 semanas de gestación o haber pesado al nacer menos de 1.500 gramos. El método que utiliza el hospital, involucra tres exámenes; los dos primeros exámenes detectan una sospecha de la HNB, y el tercer examen es el que determina el resultado final de la HNB. Por ejemplo, si el primer examen auditivo sale alterado, el niño(a) es citado a un nuevo control dentro de dos a cuatro semanas para reevaluar el oído. En caso de resultar alterado el examen por segunda vez, se realiza un tercer examen, mucho más completo en donde se comienza a investigar cada parte del oído; por lo tanto, el tercer examen es el que detecta si el paciente padece correctamente la enfermedad (HNB).

Por sugerencia de la Asociación Americana de Pediatría de Otorrinolaringología (AAPO), el primer examen auditivo se debe realizar antes del alta médica entre la 34 y 44 semana de edad gestacional corregida. Sin embargo, por motivos de ingreso de algunos pacientes a la unidad del Servicio de Neonatología se realizó entre las 32 y 76 semana de edad gestacional corregida. En el HGF, el primer examen se realiza mediante la prueba de potenciales automáticos auditivos de tronco encefálico (PEAT automatizado). Este examen es una prueba simple e indolora que permite determinar si el oído y sus vías de conexión con el cerebro se están desarrollando con normalidad o no. Mientras el niño(a) duerme o se encuentra tranquilo, se envía un estímulo sonoro por cada oído, uno a la vez, mediante un equipo electrónico que determina si hay o no respuesta auditiva. El PEAT proporciona dos posibles resultados *PASS* o *REFER*, si el PEAT arroja *PASS* significa que el paciente pasa el examen; es decir, no presenta sordera y por otro lado, si arroja *REFER* esto indica que hay una sospecha de HNB que no necesariamente está asociado a un problema auditivo, si no que puede deberse a algunos factores genéticos, síndromes u otras características como la prematuridad, hiperbilirrubinemia, uso de algunos antibióticos, o inmadurez del oído. A raíz de esto, nace la problemática del hospital de cuándo es recomendable realizar el primer examen para detectar sordera, ya que los pacientes prematuros con menos semanas de gestación o menos peso al nacer son la población más vulnerable y más propensa a padecer la enfermedad. Por lo tanto, ¿cuándo es recomendable realizar el primer examen auditivo para detectar la HNB?. Para contestar esta pregunta es primordial determinar cuánta validez tiene el primer examen auditivo con respecto al resultado final y a su vez, identificar los factores de riesgo más prevalentes que afectan el resultado final de la HNB.

2.1.1. Problema bajo estudio

- Se desean identificar los factores de riesgo más prevalentes que afectan el resultado final de la HNB.

2.1.2. Limitantes del estudio

Las limitantes del estudio involucra la unidad de análisis, límite espacial y límite temporal.

- Unidad de análisis: pacientes prematuros que hayan nacido con menos de 32 semanas de gestación o hayan pesado al nacer menos de 1.500 gramos.
- Límite espacial: pacientes prematuros que hayan nacido o hayan ingresado a la unidad del Servicio de Neonatología del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar.
- Límite temporal: pacientes prematuros que hayan nacido entre el primero de enero de 2006, hasta el primero de julio de 2016.

2.2. Objetivos

Para la ejecución de este trabajo de titulación, que es identificar los factores de riesgos más prevalentes que afectan el resultado final de la HNB en pacientes prematuros del HGF de Viña del Mar, se presentan los siguientes objetivos.

2.2.1. Objetivo general

- Identificar si el factor peso y el factor edad, al momento de realizar el primer examen auditivo, afectan el resultado final de la HNB en pacientes prematuros que hayan nacido con menos de 32 semanas de gestación o hayan pesado al nacer menos de 1.500 gramos en el Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, Chile.

2.2.2. Objetivos específicos

- Determinar a través de una evidencia estadística, cuándo es recomendable realizar el primer examen auditivo para detectar la HNB.
- Estudiar la edad gestacional corregida al momento de realizar el primer examen auditivo, para determinar si afecta o no al resultado de la prueba.
- Estudiar el peso al momento de realizar el primer examen auditivo en pacientes prematuros, para determinar si afecta o no al resultado de la prueba.

- Aplicar un modelo lineal generalizado para respuesta binaria para estudiar los factores que causan efecto en la variable respuesta.

2.2.3. Hipótesis de trabajo

En este trabajo de titulación se propuso estudiar los factores de riesgo más prevalentes que afectan el resultado final de la HNB en pacientes prematuros del HGF de Viña del Mar, Chile. Así, la hipótesis que sustenta lo propuesto es:

- Ser prematuro, presentar bajo peso al momento de realizar el primer examen auditivo y además, presentar inmadurez en el oído, son algunos factores que afectan el resultado final de la HNB, que se le realiza a los pacientes prematuros que hayan nacido con menos de 32 semanas de gestación o hayan pesado al nacer menos de 1.500 gramos en el HGF de Viña del Mar.

Capítulo 3

Comité ético-científico

Por ser un trabajo de titulación de pre grado dónde se analizarán los datos de los pacientes del HGF de Viña del Mar, se debe someter este trabajo a un comité de bioética de la Universidad de Valparaíso (UV). La Facultad de Ciencias no tiene comité de bioética; por lo tanto, se informó que se podía someter el proyecto al comité de bioética central de la UV. El comité de bioetica central de la UV, es el comité ético-científico (CEC-UV).

Una vez sometido el proyecto al CEC-UV, este no pasó ni siquiera a revisión; ya que, se informó que no correspondía someterlo a este comité debido a que no es un proyecto de investigación concursable (FONIS, FONDEF, CORFO, FONDECYT u otro). De ahí es que en una segunda instancia acogieron a revisión el proyecto, ya que, como se mencionó anteriormente no existe un comité de bioética propio de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Valparaíso.

Cabe destacar que, el comité del HGF de Viña del Mar informó que, por ser un trabajo de titulación de pregrado en donde se analizarán los datos de los

pacientes del hospital se debe someter el trabajo primero al CEC-UV y una vez aprobado el trabajo por el CEC-UV éste será aceptado automáticamente por el comité del HGF de Viña del Mar.

El (CEC-UV), evalúa los protocolos de investigación en sujetos, por lo tanto se tuvo que explicar que en este proyecto no se trabajará con los pacientes directamente. Se trabajará sólo con los resultados de los exámenes de audición de los pacientes y las condiciones que lo rodean (edad gestacional al nacer y edad corregida al momento del primer examen, peso al nacer y peso al momento de realizar el primer examen) datos que se encuentran registrados en una plataforma propia del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar. En ningún caso se utilizarán los nombres de los pacientes ni se solicitará información directa a los padres o tutores de los niños. Para ello, se adjuntó una carta de compromiso de confidencialidad por parte de la doctora Alejandra Nuñez Clemente, Jefe de Servicio de Neonatología del HGF.

Actualmente en Chile, los CEC están siendo acreditados por la Autoridad Sanitaria con el fin de lograr altos estándares en la evaluación metodológica y ética de los protocolos de investigación con seres humanos.

3.1. Misión

- “La misión principal del comité institucional de ética científica (CEC-UV) para la investigación en seres humanos, es: proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos seleccionados para participar de una investigación.”

3.2. Objetivos

El CEC-UV evalúa y sigue proyectos y además, protocolos de investigación en seres humanos, de investigadores internos y externos a la Universidad de Valparaíso. Para cumplir con esta tarea y lograr cautelar el bienestar, seguridad y derechos de quienes participan en investigación, ejecuta los siguientes procesos:

- Evaluar los aspectos científicos, técnicos y éticos de los protocolos de investigación en seres humanos presentados por los investigadores ya sean personas naturales o jurídicas.
- Establecer la aprobación o rechazo de acuerdo a la evaluación realizada.
- Realizar un seguimiento de los proyectos, según el protocolo aprobado.

3.3. Funciones

- Evaluar y certificar los aspectos éticos científicos de proyectos de investigación de académicos que postulan a fondos concursables como institución principal o asociada y, excepcionalmente, otros proyectos que la Dirección de Investigación requiera evaluar.
- Hacer seguimiento de investigaciones en curso para verificar cumplimiento del protocolo.
- Solicitar a los investigadores, toda información que considere necesaria para la evaluación.
- Asesorar a las autoridades de la universidad en materias de ética científica para la investigación.

- Sugerir a las autoridades de la universidad materias que le competan.
- Presentar una memoria anual del comité a la Dirección de Investigación de la universidad.

3.4. Documentos a presentar

Los documentos a presentar al (CEC-UV) son los que a continuación se detallan:

- Carta de compromiso formal de confidencialidad del investigador principal.
- Ficha de solicitud de evaluación de protocolo de investigación en estudio 2016.
- Currículum vitae por parte del investigador principal y los investigadores alternos.

Luego de contar con el consentimiento informado por el comité de ética de la Universidad de Valparaíso, se procedió a aplicar la metodología propuesta para responder a los objetivos de este trabajo de titulación.

Capítulo 4

Materiales y métodos

4.1. Materiales

Los datos de los pacientes prematuros fueron obtenidos directamente desde la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar. Estos datos incluyen el resultado del primer, segundo y tercer examen de audición realizado a los pacientes y las condiciones que lo rodean (sexo, edad gestacional al nacer y edad corregida al momento del primer examen, peso al nacer y peso al momento de realizar el primer examen). Posteriormente, se seleccionaron los resultados de los exámenes auditivos de los pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión (pacientes que cumplan con la condición de haber nacido con menos de 32 semanas de gestación o haber pesado al nacer menos de 1.500 gramos y a su vez, se les haya realizado primer, segundo y tercer examen para detectar la HNB).

Cabe destacar que, los pacientes prematuros que nacieron en la unidad del Servicio de Neonatología entre 2006 y 2016, son en total 1.300; no obstante,

el conjunto de datos finales para este estudio se refiere a un total de 469 pacientes, que son los únicos que contienen toda la información requerida para la ejecución del proyecto. Luego, este conjunto de datos fue sometido a una administración de datos y posteriormente a un análisis exploratorio para analizar el comportamiento de ellos y así responder a los objetivos de este trabajo.

Cabe señalar en este punto que, como se mencionó en el capítulo 2, la AAPO sugiere realizar el primer examen auditivo antes del alta médica entre la 34 y 44 semana de edad gestacional corregida. Por lo tanto, se consideró necesario realizar un análisis de estos pacientes para comparar estos resultados con los resultados obtenidos anteriormente. El conjunto de datos para este análisis se refiere a un total de 451 pacientes, que son los únicos que cumplen con lo que recomienda la AAPO. Este análisis se presenta mediante un apéndice que se presenta al final de este trabajo de titulación.

El programa que se utilizó en este trabajo de titulación, es el software estadístico *Stata*, StataCorp (2015). Este programa tiene implementado todos los procedimientos necesarios para la realización del estudio.

4.1.1. Descripción de los datos

A continuación se presentan las variables involucradas en el desarrollo y análisis de esta investigación. Éstas son:

Variable de respuesta	Posibles valores
Resultado final de la hipoacusia neurosensorial bilateral (tercer examen)	1 Padece 0 No padece
Variables explicativas	Posibles valores
Resultado del primer examen de audición (sospecha de la HNB)	1 Si 0 No
Resultado del segundo examen de audición (sospecha de la HNB)	1 Si 0 No
Sexo	1 Masculino 0 Femenino
Variables explicativas	Medición
Edad gestacional al nacer	semanas
Edad al momento del primer examen auditivo	semanas
Peso al nacer	gramos
Peso al momento del primer examen auditivo	gramos

4.2. Métodos

En esta sección se muestran los métodos a seguir para identificar los factores de riesgo más prevalentes o las covariables que están causando algún efecto en la variable de interés o de respuesta. La variable de interés de este trabajo de titulación es el resultado final de la HNB, que toma valores $\{0,1\}$; es decir padece o no padece la HNB, por lo que es una variable discreta dicotómica que sigue una distribución Bernoulli. Por consiguiente, para la ejecución de este proyecto, se propuso aplicar un modelo lineal generalizado (MLG) para respuesta binaria.

A continuación, se realiza una introducción a los modelos lineales generalizados.

4.2.1. Modelos lineales generalizados

McCullagh y Nelder (1989), definen un modelo lineal generalizado, MLG, como una subclase de los modelos no lineales con una componente "lineal", que relaciona la distribución aleatoria de la variable dependiente en el experimento con la parte sistemática (no aleatoria) denominada también como predictor lineal, a través, de una función de la media llamada función de enlace.

Estos modelos generalizan la regresión lineal simple de dos modos; permitiendo que la variable de respuesta tenga una distribución distinta a la normal, y por otro lado, incluyendo distintas funciones de enlace de la media.

4.2.1.1. Características básicas del modelo

Hardin y Hilbe (2012), señalan que un MLG incorpora tres componentes básicas; uno aleatorio, que identifica la distribución de probabilidad de la variable de respuesta; uno sistemático, que especifica una función lineal de las variables predictoras; y una tercera componente que incluye una función de enlace que describe la relación funcional entre el componente sistemático y una función del valor esperado del componente aleatorio. El componente aleatorio de un MLG, consiste en observaciones independientes, Y_1, Y_2, \dots, Y_n , provenientes de una distribución de una familia exponencial natural. Esto es, cada variable aleatoria Y_i tiene una función de densidad de probabilidad de la forma, Agresti (1990):

$$f(y_j; \theta_j, \phi) = a(\theta_j) b(y_j) \exp [y_j Q(\theta_j)] \quad ; \quad (4.1)$$

donde; θ_j puede variar para $j = 1, \dots, N$ dependiendo de los valores de las co-variables. El término $\mathcal{Q}(\theta_j)$, es llamado parámetro natural de la distribución, Agresti (1990).

Los MLG consideran la variable dependiente Y , como un componente aleatorio que sigue alguna distribución de la familia exponencial. El valor que se incluirá en el modelo no es Y , sino su esperanza matemática, denominada μ . De esta manera, no es necesaria la formulación explícita del componente del error. Del lado de las variables explicativas, se denominan η al predictor lineal (componente sistemático), que resulta de la combinación lineal entre las co-variables y los coeficientes. Por último, estos modelos introducen una función de enlace denotada por $g(\cdot)$, la que representa cualquier función monótona diferenciable. Así, en lugar del modelo lineal tradicional $E(Y) = \alpha + \beta X$, los MLG se formulan como: $g(\mu) = \eta$; donde $\mu = E(Y)$.

Los modelos lineales generalizados, son una extensión del modelo lineal ordinario. Entre otras ventajas, permiten modelar variables asimétricas y variables discretas. Es importante mencionar, que los MLG suponen que la varianza de Y es función de su valor esperado, conociendo el modo en que la varianza depende del valor esperado, el supuesto de varianza constante no es necesario. A partir del concepto de sobredispersión, el que hace referencia a que la varianza Y excede a la varianza nominal de la variable, es posible incluir en los modelos y test de hipótesis una media más acertada de la dispersión de las estimaciones, Breslow (1990).

4.2.1.2. Supuestos del modelo

Los MLG son, una extensión de los modelos lineales que permiten generalizar la regresión lineal simple de dos modos; permitiendo que la variable de respuesta tenga una distribución distinta a la normal, y por otro lado, incluyendo distintas funciones de enlace de la media.

Breslow (1996), señala que los supuestos en los modelos lineales son los siguientes:

- Lo primero y más importante es que se debe probar que las observaciones de la variable de respuesta deben ser independientes y a su vez, debe estar generada por una distribución que pertenezca a la familia exponencial natural.
- Debe existir una función de enlace que relacione la media condicional $\mu = E(Y)$ con el predictor lineal $\eta = X^T B$ y la función de varianza, que relacione la varianza en función de la media $v(Y) = a(\phi)v(\mu)$, donde $a(\phi)$ es el parámetro de escala. Para la distribución Poisson, binomial, y el modelo binomial negativo la varianza es $a(\phi) = 1$.
- La función de varianza $v(\mu)$ en el modelo deber estar correctamente especificada.
- El parámetro de escala $a(\phi)$ debe estar correctamente especificado (1 para la distribución Poisson, binomial y binomial negativo).
- En los MLG, se supone que las variables explicativas son de la forma correcta.
- No hay influencia indebida de las observaciones individuales sobre el ajuste.

4.2.1.3. Estimación

Suponga que cada observación Y proviene de una distribución de una familia exponencial natural. Por lo tanto, la función de distribución está dada por, Agresti (2015):

$$f_Y(y_j; \theta_j, \phi) = \exp \left\{ \frac{y_j \theta_j - b(\theta_j)}{a(\phi)} + c(y_j, \phi) \right\} \quad ; \quad (4.2)$$

para algunas funciones $a(\cdot)$, $b(\cdot)$ y $c(\cdot)$. Aquí, θ_j se llama parámetro canónico de la distribución, Agresti (2015).

La media y varianza de Y , son calculadas a través de las derivadas parciales.

$$E\left(\frac{\partial l}{\partial \theta}\right) = 0 \quad ; \quad (4.3)$$

y

$$E\left(\frac{\partial^2 l}{\partial \theta^2}\right) = 0 \quad ; \quad (4.4)$$

Ahora, usando (4.2) la forma canónica de la función de verosimilitud puede escribirse de la siguiente forma, Agresti (2015):

$$l(\theta, \phi; y) = l(f(y; \theta, \phi)) = \frac{y \theta - b(\theta)}{a(\phi)} + c(y, \phi) \quad ; \quad (4.5)$$

para la funciones de θ y ϕ .

De donde, se tiene que:

$$\frac{\partial l(\theta, \phi; y)}{\partial \theta} = \frac{y - b'(\theta)}{a(\phi)} \quad (4.6)$$

y

$$\frac{\partial^2 l(\theta, \phi; y)}{\partial \theta^2} = \frac{-b''(\theta)}{a(\phi)}. \quad (4.7)$$

De (4.3) y (4.6), se tiene que:

$$E\left(\frac{\partial l}{\partial \theta}\right) = \frac{\mu - b'(\theta)}{a(\phi)} \quad ; \quad (4.8)$$

de modo que:

$$E(Y) = \mu = b'(\theta) \quad ; \quad (4.9)$$

de manera similar a partir de (4.4), (4.6) y (4.7) se tiene que:

$$-\frac{b''(\theta)}{a(\phi)} + \frac{v(Y)}{a^2(\phi)} \quad ; \quad (4.10)$$

de modo que:

$$v(Y) = b''(\theta) a(\phi) \quad ; \quad (4.11)$$

así, la varianza de Y es el producto de dos funciones:

- $a(\phi)$ es llamada función de dispersión, la que es constante a través de las observaciones (algunas veces se identifica como σ).
- $b''(\theta)$ es llamada función de varianza, la que depende del parámetro canónico (y por ende, de la media). Esta función es considerada como función de μ y se denota como $v(\mu)$.

4.2.1.4. Familia exponencial

La verosimilitud conjunta de la familia exponencial (canónica) tiene la forma, Agresti (2015):

$$f_Y(y_j; \theta_j, \phi) = \exp \left\{ \frac{y_j \theta_j - b(\theta_j)}{a(\phi)} + c(Y_j, \phi) \right\} ; \quad (4.12)$$

donde θ es el parámetro canónico (natural) y ϕ es el parámetro de escala de la distribución, Agresti (2015). El parámetro canónico se relaciona con la media y el parámetro de escala se relaciona con la varianza para las diferentes distribuciones que pertenecen a la familia exponencial.

Debido a que, las observaciones son independientes, la función de densidad conjunta de la muestra de las Y_i observaciones, dados los parámetros θ y ϕ , es definida por el producto de la densidad sobre las observaciones individuales, y se puede reescribir de la siguiente forma, Hardin y Hilbe (2012):

$$f_{Y_1, Y_2, \dots, Y_n}(y_1, y_2, \dots, y_n; \theta_j, \phi) = \prod_{j=1}^n \exp \left\{ \frac{y_j \theta_j - b(\theta_j)}{a(\phi)} + c(y_j, \phi) \right\} . \quad (4.13)$$

Cabe destacar que, la función de densidad conjunta puede expresarse como una función de θ y ϕ , dadas las Y_i observaciones. Esta función es llamada función de verosimilitud, L , y se escribe como, Hardin y Hilbe (2012):

$$L(\theta_j, \phi; y_1, y_2, \dots, y_n) = \prod_{j=1}^n \exp \left\{ \frac{y_j \theta_j - b(\theta_j)}{a(\phi)} + c(y_j, \phi) \right\} . \quad (4.14)$$

Si se quisiera obtener las estimaciones de (θ, ϕ) que maximizan la función de verosimilitud. Dado el producto en la probabilidad, es más conveniente trabajar con la log-verosimilitud y es dada de la siguiente manera, Hardin y Hilbe (2012):

$$\mathcal{L}(\theta_j, \phi; y_1, y_2, \dots, y_n) = \sum_{j=1}^n \exp \left\{ \frac{y_j \theta_j - b(\theta_j)}{a(\phi)} + c(y_j, \phi) \right\} \quad ; \quad (4.15)$$

Cabe destacar que, los valores que maximizan la probabilidad son los mismos valores que maximizan la función de log-verosimilitud.

Entre las distribuciones más conocidas que pertenecen a la familia exponencial se encuentran la distribución binomial, Poisson, binomial negativa, exponencial y entre otras. Al pertenecer a la familia exponencial, las estimaciones se realizan a través de los estimadores máximos verosímiles; y esto significa que el estimador cumple con la condición de mínima varianza para los parámetros (insesgado), eficiente, suficiente y completo.

4.2.2. Modelo lineal generalizado para respuesta binaria

Para verificar si un paciente presenta o no una enfermedad, el uso de un MLG para respuesta binaria, resulta útil para llevar a cabo el estudio. Cabe destacar que, la variable de interés de este trabajo de titulación es el resultado final de la HNB, que toma valores $\{0,1\}$; es decir padece o no padece la HNB, por lo que es una variable discreta dicotómica que sigue una distribución Bernoulli, es por esto que en este trabajo de titulación se propone aplicar

un MLG sobre la base de la distribución binomial. Se espera que el análisis sea el apropiado, para identificar los factores de riesgo más prevalentes que afectan el resultado final de la HNB.

4.2.2.1. Modelo lineal generalizado sobre la base de la distribución binomial

El modelo para respuesta binaria sobre la base de la distribución binomial, se utiliza en los análisis donde la variable de interés es discreta. En estadística, la distribución binomial se define como el número de éxitos en una secuencia de n ensayos Bernoulli independientes entre sí, con una probabilidad fija p de ocurrencia del éxito entre los ensayos, Agresti (2015).

La función de probabilidad de la distribución binomial puede escribirse como, Hardin y Hilbe (2012):

$$f(y; n, p) = \binom{n}{y} p^y (1 - p)^{n-y} \quad ; \quad (4.16)$$

donde p es la probabilidad de éxito, y es el numerador proporcional, y n es el número de ensayos del que consta el experimento, Hardin y Hilbe (2012).

Como se mencionó anteriormente, la distribución binomial es una de las distribuciones que forman parte de la familia exponencial natural; por lo tanto puede escribirse de la siguiente manera, Hardin y Hilbe (2012):

$$f(y; n, p) = \exp \left\{ y \ln(p) + n \ln(1 - p) - y \ln(1 - p) + \ln \binom{n}{y} \right\} \quad (4.17)$$

$$= \exp \left\{ y \ln \left(\frac{p}{1-p} \right) + n \ln(1-p) + \ln \binom{n}{y} \right\} . \quad (4.18)$$

Aquí la función de enlace es, θ , y la función generadora acumulada es, $b(\theta)$, y son funciones administradas por:

$$\theta = \ln \left(\frac{p}{1-p} \right) \quad (4.19)$$

y

$$b(\theta) = -k \ln(1-p) . \quad (4.20)$$

Aquí ϕ toma el valor de $(\phi)=1$; lo que significa que no hay parámetro de dispersión, Hardin y Hilbe (2012).

La media y la función de varianza de $b(\theta)$, es calculada a través de las derivadas parciales descrita en la sección 4.2.1.3.

$$b'(\theta) = \frac{\partial b}{\partial p} \frac{\partial p}{\partial \theta} \quad (4.21)$$

$$= \frac{k}{1-p} p (1-p) \quad (4.22)$$

$$= kp . \quad (4.23)$$

$$b''(\theta) = \frac{\partial^2 b}{\partial p^2} \left(\frac{\partial p}{\partial \theta} \right)^2 + \frac{\partial b}{\partial p} \frac{\partial^2 p}{\partial \theta^2} \quad (4.24)$$

$$= \frac{k}{(1-p)^2} (1-p)^2 p^2 + \frac{k}{1-p} (1-p) p (1-2p) \quad (4.25)$$

$$= kp^2 + kp(1-2p) \quad (4.26)$$

$$= kp(1-p) . \quad (4.27)$$

La relación de p y μ está dada de la siguiente forma:

$$\mu = kp \quad , \quad (4.28)$$

y la varianza, está dada por:

$$V(\mu) = \mu \left(1 - \frac{\mu}{k}\right) \quad . \quad (4.29)$$

El predictor lineal η se expresa en términos de u . θ es la misma para el predictor lineal η que para la función de enlace canónico. Aquí el predictor lineal es también la función de enlace canónico. Por lo tanto,

$$\theta = \eta = g(\cdot) = g = \ln \left(\frac{\mu}{k - \mu} \right) \quad . \quad (4.30)$$

La función de enlace inversa puede ser fácilmente derivada de lo anterior como:

$$u = g^{-1}(\eta) = \frac{k}{1 + \exp(-\eta)} = \frac{k \exp(\eta)}{1 + \exp(\eta)} \quad . \quad (4.31)$$

Ambas formas del enlace inverso son aceptables. En este trabajo de titulación se utilizará principalmente la primera forma, pero no hay razón inherente a preferir uno sobre el otro.

La derivada de la función de enlace queda de la siguiente manera:

$$g'(u) = \frac{\partial}{\partial \mu} \ln \left(\frac{\mu}{k - \mu} \right) = \frac{k}{\mu(k - \mu)} \quad . \quad (4.32)$$

Por último, la devianza es calcula como:

$$D = 2 \{ \mathcal{L}(y; y) - \mathcal{L}(\mu; y) \} \quad . \quad (4.33)$$

Para calcular la devianza se requiere la función de log-verosimilitud. La log-verosimilitud es importante para el cálculo de varias estadísticas de ajuste, y que toma el lugar de la función de la devianza cuando se utiliza el método de máxima verosimilitud para estimar los parámetros del modelo descrita en la sección 4.2.2.2.

Se puede obtener la función de log-verosimilitud directamente desde (4.23), donde se obtiene lo siguiente:

$$\mathcal{L} = \sum_{i=1}^n \left\{ Y_i \ln \frac{\mu_i}{(1 - \mu_i)} + n_i \ln(1 - \mu_i) + \ln \binom{n_i}{y} \right\} \quad ; \quad (4.34)$$

dada la función de log-verosimilitud la devianza es calcula como:

$$D = 2 \sum_{i=1}^n \left\{ Y_i \ln \frac{y_i}{(1 - y_i)} + n_i \ln(1 - y_i) - y_i \ln \left(\frac{\mu_i}{(1 - \mu_i)} \right) - k_i \ln(1 - \mu_i) \right\} \quad (4.35)$$

$$= 2 \sum_{i=1}^n \left\{ Y_i \ln \frac{y_i}{(u_i)} + (n_i - y_i) \ln \left(\frac{k_i - y_i}{(k_i - \mu_i)} \right) \right\} \quad . \quad (4.36)$$

4.2.2.2. Modelo lineal generalizado sobre la base de la distribución Bernoulli

El modelo para respuesta binaria se basa en la distribución Bernoulli ($n = 1$). La distribución Bernoulli es un caso generado de la distribución binomial, donde el número de ensayos es igual a 1; es decir los resultados de la variable Y están limitados a los valores $\{0,1\}$.

La familia Bernoulli es asociada con la función canónica de enlace *logit*; ya que, para la distribución Bernoulli existe la restricción de que el dominio de la función de enlace debe estar en el intervalo $\{0,1\}$. Por lo tanto, una función adecuada es la llamada función *logit* $\eta = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right)$.

La función de probabilidad de la distribución Bernoulli puede escribirse como, Hardin y Hilbe (2012):

$$f(y; p) = p^y (1 - p)^{1-y} \quad ; \quad (4.37)$$

La distribución Bernoulli, es una de las distribuciones que forman parte de la familia exponencial natural; por lo tanto puede escribirse de la siguiente manera, Hardin y Hilbe (2012):

$$f(y; n, p) = \exp \left\{ y \ln(p) + n \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) + \ln(1-p) \right\} \quad . \quad (4.38)$$

Al igual que en la distribución binomial, aquí la función de enlace es, θ , y la función generadora acumulada es, $b(\theta)$, y son funciones administradas por:

$$\theta = \ln \frac{p}{1-p} = \eta = g(\mu) = \frac{\mu}{1-\mu} \quad (4.39)$$

$$g^{-1}(\theta) = \frac{1}{1 + \exp(-\eta)} = \frac{\exp(\eta)}{1 + \exp(\eta)} \quad (4.40)$$

$$b(\theta) = -\ln(1-p) = -\ln(1-\mu) \quad (4.41)$$

$$b'(\theta) = p = \mu \quad (4.42)$$

$$b''(\theta) = p(1-p) = \mu(1-\mu) \quad (4.43)$$

$$g'(u) = \frac{1}{\mu(1-\mu)} \quad (4.44)$$

La función de log-verosimilitud de la distribución Bernoulli es, Hardin y Hilbe (2012):

$$\mathcal{L} = \sum_{i=1}^n \left\{ Y_i \ln \frac{\mu_i}{(1-\mu_i)} + \ln(1-\mu_i) \right\} ; \quad (4.45)$$

dada la función de log-verosimilitud, la devianza de la distribución Bernoulli es calcula como, Hardin y Hilbe (2012):

$$D = 2 \sum_{i=1}^n \left\{ Y_i \ln \frac{y_i}{\mu_i} + (1-y_i) \ln \left(\frac{1-y_i}{1-\mu_i} \right) \right\} . \quad (4.46)$$

Como se observó para las funciones de probabilidad binomial, separar los valores se dan a menudo para la función de log-verosimilitud y la devianza, cuando $Y = 0$. Cuando se hace esto, una función separada se proporciona

generalmente en el caso de $Y = 1$. Se tiene una lista de estos, a continuación, para la observación individual.

$$\mathcal{L}_i(\mu_i; Y_i = 0) = \ln (1 - \mu_i) \quad (4.47)$$

$$\mathcal{L}_i(\mu_i; Y_i = 1) = \ln (\mu_i) \quad (4.48)$$

$$D_i(Y_i = 0) = -2 \ln (1 - \mu_i) \quad (4.49)$$

$$D_i(Y_i = 1) = -2 \ln (\mu_i) \quad (4.50)$$

Cabe destacar que, la estimación de parámetros para la distribución Bernoulli es, por el método de máxima verosimilitud, ya que la estimación por mínimos cuadrados no es capaz de producir estimadores insesgados de mínima varianza para los parámetros.

4.2.3. Interpretación de los parámetros

Agresti (2015), señala que el modelo para respuesta binaria puede escribirse de la siguiente forma:

$$\ln \left(\frac{p}{1-p} \right) = \beta^\top X \quad , \quad (4.51)$$

donde p es la probabilidad o riesgo que ocurra el evento de interés, en este trabajo de titulación, padece o no padece la HNB; X , representa a las covariables y β , son los coeficientes asociados a cada variable.

Ahora despejando $\frac{p}{1-p}$ queda:

$$\frac{p}{1-p} = \exp(\beta^\top X) \quad , \quad (4.52)$$

de modo que,

$$p = \left(\frac{\exp \beta^\top X}{1 + \exp \beta^\top X} \right) \quad . \quad (4.53)$$

Por lo tanto, se deduce que el modelo lineal generalizado sobre la base de la distribución Bernoulli; es un modelo de regresión no lineal, pero es lineal en escala logarítmica atendiendo a su definición original; es decir, la diferencia de la probabilidad de que ocurra un suceso respecto de que no ocurra es lineal pero en escala logarítmica. Por lo tanto, las estimaciones de los coeficientes no son interpretables directamente, sin embargo sus valores exponenciales tienen interpretación en términos de *Odds Ratio (OR)*.

Un *Odds*; corresponde a la razón entre la probabilidad de experimentar un evento en relación con la probabilidad de no experimentar; es decir, un cociente de dos probabilidades. El cálculo de un *Odds* (o chance) es muy utilizado en estudios de prevalencia (estudios a través del tiempo).

Para poder entender mejor cómo funcionan los *Odds*, se verá un ejemplo: cuál es la probabilidad de que una persona tenga cáncer pulmonar dado que fuma. Las variables en este problema serían X e Y . Donde Y es la variable de respuesta con posibles valores 0 para las personas sin cáncer pulmonar y 1 para los que tienen cáncer pulmonar; X como una variable regresora que tendrá como posibles respuesta 0 para las personas que no fuman frecuentemente y 1 para las que si lo hacen.

Tabla 4.1: Relación entre los valores esperados de la variable tener cáncer y con la variable fumar x .

	y		
x \ y	0	1	total
0	p_{00}	p_{01}	$p_{0.}$
1	p_{10}	p_{11}	$p_{1.}$
total	$p_{.0}$	$p_{.1}$	$p_{..}$

No obstante la relación entre la variable de respuesta y y la covariable x descrita en esta tabla, sigue trabajando con la notación $p \equiv p_{.1}$ así, se tiene $\ln \frac{p}{1-p} = \beta_0 + \beta_1 x$ entonces:

$$\ln \left(\frac{p}{1-p} \right) = \begin{cases} \beta_0 & \text{si } x = 0 \\ \beta_0 + \beta_1 & \text{si } x = 1 \end{cases} \quad (4.54)$$

Es ahí el interés de saber si $\beta_1 = 0$ lo que se probará a través de test estadísticos, donde la hipótesis nula $H_0 : \beta_1 = 0$. Una vez comprobado que el parámetro es distinto de 0, se tendría que:

$$\frac{p}{1-p} = \frac{\text{Probabilidad de tener cáncer}}{\text{Probabilidad de no tener cáncer}} = \exp(\beta + \beta_1 x_1) \quad . \quad (4.55)$$

Donde se tendrá que;

$$\begin{cases} e^{\beta_0} & x = 0 & Odds \text{ o chance de tener cáncer dado que la persona no fuma} \\ e^{\beta_0 + \beta_1} & x = 1 & Odds \text{ o chance de tener cáncer dado que la persona fuma} \end{cases} \quad (4.56)$$

Por lo tanto, $p = P(\text{tener cáncer}) = P(C)$ y $Odds(C) = Odds = \frac{p}{1-p}$,

donde C , es la probabilidad de tener cáncer.

Algunos ejemplos de uso serían:

Dado un $p = 0,5$ el $Odds = \frac{0,5}{1-0,5} = 1 : 1$ quiere decir que, las personas que fuman y las que no fuman tienen la misma probabilidad de tener cáncer.

Por otro lado, un ejemplo irreal es si $p = 0,1$ el $Odds = \frac{0,1}{1-0,1} = 1 : 9$ lo que quiere decir que, las personas que fuman tienen una menor probabilidad de tener cáncer pulmonar; ya que, de 10 personas hay 1 posibilidad a favor de tener cáncer y 9 de no tener cáncer.

Un *Odds* es interpretable pero la información que proporciona no es suficiente, es ahí donde surge la necesidad de trabajar con los *OR*.

Los *OR* son utilizados principalmente en el área de la salud. El *OR* se puede interpretar como una proporción o una razón. La mayor utilidad de este indicador está expresada en el cálculo de un cociente entre dos *Odds*.

El *OR*, tal y como está construido (cociente entre dos *Odds*), siempre será mayor o igual a 0. Su campo de variación va de 0 a ∞ , y su interpretación se realizará en función de que el valor sea igual, menor o mayor a 1. Si toma el valor 1 significa que no hay asociación entre las variables analizadas. Si este cociente es menor a 1 el factor de riesgo podría pasar a ser un factor de

protección; si el cociente es mayor a 1 el factor de riesgo estaría influenciado. Para ilustrar mejor el uso de los *Odds* se utilizará el ejemplo anterior.

$$\frac{Odds_f}{Odds_{fc}} = \frac{\text{Odds de las personas que fuman}}{\text{Odds de las personas que no fuman}} = \frac{\frac{P(c/F)}{P(c^c/F)}}{\frac{P(c/F^c)}{P(c^c/F^c)}} \quad (4.57)$$

$$= \frac{\frac{p_{11} p_{00}}{p_{10} p_{01}}}{\frac{p_{01} p_{10}}{p_{11} p_{00}}} = \frac{p_{11} p_{00} p_{11} p_{00}}{p_{10} p_{01} p_{01} p_{10}} = \frac{p_{11} p_{00}}{p_{10} p_{01}} = [0, \infty[\quad , \quad (4.58)$$

donde $P(c/F)$ es la probabilidad de tener cáncer dado que la persona fuma; $P(c^c/F)$ es la probabilidad de no tener cáncer dado que la persona fuma; $P(c/F^c)$ es la probabilidad de tener cáncer dado que la persona no fuma y $P(c^c/F^c)$ es la probabilidad de no tener cáncer dado que la persona no fuma.

Así los posibles resultados son:

$$OR = \begin{cases} < 1 & \text{factor de protección} \\ = 1 & \text{factor nulo} \\ > 1 & \text{factor de riesgo} \end{cases} \quad (4.59)$$

En *Stata* al utilizar el comando *logistic* entrega automáticamente los *OR* ajustados.

Algunos ejemplos e interpretación de los resultados serían:

- Con un *OR* irreal de 0,5 se puede decir que fumar es un factor de

protección de la posibilidad de tener cáncer lo que está lejos de ser real; es decir, el fumar ayuda a prevenir el cáncer.

- Con un *OR* de 1 se dice que fumar no influye en tener cáncer pulmonar, es decir una persona que fuma tiene la misma probabilidad de tener cáncer que una persona que no fuma..
- Con un *OR* de 10 se puede decir que una persona que fuma tiene un riesgo de 10 veces mayor a tener cáncer pulmonar respecto a las personas que no fuman.

4.2.4. Medidas de criterio para seleccionar el MLG adecuado

Las medidas de criterios se utilizan para comparar todos los posibles modelos y así, decidir que modelo utilizar. En este trabajo de titulación para seleccionar el modelo adecuado se utilizará el criterio de información Akaike (*CIA*) y el de la devianza.

4.2.4.1. Criterio de información Akaike

El criterio de información Akaike (*CIA*), se puede utilizar para comparar modelos estadísticos candidatos anidados o no anidados para los datos. En un artículo publicado por Akaike (1973), define el *CIA* como la medida de información pérdida en el uso del modelo asociado. El objetivo es encontrar el modelo que tenga la menor pérdida de información. En este sentido, los valores más bajos del criterio son indicativos de un modelo estadístico preferible. Además, una diferencia mayor que $\frac{2}{n}$ indica una preferencia marcada para el modelo con la medida de criterio más pequeña. Cuando la medida se

define sin escala por el tamaño de la muestra, se llama preferencia marcada por que hay una diferencia mayor que dos. La fórmula (escalada) está dada por, Akaike (1973):

$$CIA = \frac{-2\mathcal{L}(\mathcal{M}_\kappa) + 2p}{n} ; \quad (4.60)$$

donde p es el número de predictores, n número de observaciones y $\mathcal{L}(M_\kappa)$ es la función log-verosimilitud del modelo κ .

Hardin y Hilbe (2012), señalan que los modelos además de compararse con la misma muestra, se pueden comparar con pequeñas diferencias en el tamaño de la muestra debido a algunos valores faltantes en las covariables. En tales casos, se debe utilizar la versión escalada del criterio.

Cabe destacar que, incluir el término que implica el número de parámetros p es una penalización contra las listas de covarianza más grandes. La medida de criterio es especialmente adecuada para comparar, MLG, de la misma función de enlace y varianza, pero diferentes listas de covariables. El término de penalización es algo análogo a la elección del nivel en una prueba formal de hipótesis. Hardin y Hilbe (2012), señala que el autor, Atkinson (1980), sugiere para comparar los modelos $3p$; ya que, destaca que cuando los modelos están anidados, se ve el término de penalización como la precisión requerida para eliminar un predictor candidato del modelo.

Hardin y Hilbe (2012), destacan que uno debe tener cuidado en cómo se calcula esta estadística. La definición anterior incluye el modelo de log-probabilidad. En los MLG, normalmente se reemplaza esto con un cálculo basado en la devianza.

Cabe destacar que, es preferible ajustar la estadística CIA por n cuando se comparan modelos que tienen cantidad de observaciones diferentes.

Ambas versiones de la estadística se interpretan de la misma manera, con el valor inferior que indica un ajuste comparativamente mejor. Sin embargo, se debe reconocer qué versión se está utilizando en una aplicación en particular y no mezclar versiones al comparar modelos. Se recomienda precaución cuando se comparan modelos de diferentes tamaños de muestra con sólo aquellos casos en que hay un cambio muy pequeño en el tamaño de la muestra (menos del 1 %).

Hay otras versiones para calcular el CIA que se pueden utilizar en la investigación. La primera alternativa es el CIA_c , que es un CIA corregido o finito del autor, Sugiura (1978). El segundo es el CIA_{hq} descrito por, Hannan y Quinn (1979). Las versiones sin escala de estas estadísticas se presentan con el CIA sin escala para comparación.

$$CIA = -2 \mathcal{L}(M_\kappa) + 2p \quad . \quad (4.61)$$

$$CIA_c = -2 \mathcal{L}(M_\kappa) + 2p + 2 \left(\frac{p(p+1)}{n-p-1} \right) \quad . \quad (4.62)$$

$$CIA_{hq} = -2 \mathcal{L}(M_\kappa) + 2p \ln \{ \ln(n) \} \quad . \quad (4.63)$$

Si bien no hay una prueba estadística específica a partir de la cual se puede calcular una probabilidad que concluya que un modelo es mejor que otro, el CIA se basa en un criterio el cual el modelo se escoge a partir del CIA más pequeño. Hilbe (2009), ideó una tabla subjetiva basada en estudios de simulación que puede utilizarse para tomar tal decisión para comparar las medidas CIA sin escala.

Tabla 4.2: Tabla de decisión para comparar las medidas *CIA* sin escala.

Diferencia del modelo A y B	Decisión (se asume que $A < B$)
$0,00 < \text{diferencia} \leq 2,50$	No hay diferencia en los modelos
$2,50 < \text{diferencia} \leq 6,00$	Se prefiere el modelo A if $n > 256$
$6,00 < \text{diferencia} \leq 9,00$	Se prefiere el modelo A if $n > 64$
$10,00 < \text{diferencia}$	Se prefiere el modelo A

Fuente: Hilbe (2009)

Otra medida de criterio a utilizar para seleccionar el modelo adecuado es el criterio de la devianza. A continuación, se presenta el criterio de devianza.

4.2.4.2. Devianza

Una característica o cualidad fundamental en un modelo es el aspecto de suficiencia, o bondad de ajuste del modelo. La bondad de ajuste, se puede definir como el grado en que los valores estimados de la variable de respuesta bajo el modelo, se comparan con los valores observados. Si esta comparación resulta positiva el modelo es aceptable, de lo contrario la forma actual del modelo no se aceptará y el modelo necesitará ser revisado y/o modificado.

Hoy en día, existe una gran cantidad de estadísticos que permiten medir, por ejemplo para el caso de una distribución binomial, la discrepancia entre la proporción observada y la proporción ajustada, bajo un modelo asumido para estimar la probabilidad de éxito p . De todos ellos, el más utilizado está basado en la función de verosimilitud que tiene la propiedad de calcular toda la información que los datos proveen sobre los parámetros desconocidos en un modelo dado. El valor de la verosimilitud que se obtiene, cuando los parámetros desconocidos son un conjunto igual a sus estimadores máximo verosímil, puede entonces ser utilizado para calcular el grado en que la muestra de datos son ajustados por el modelo real. Esto es la verosimilitud maximizada bajo

el modelo real, denotado por \widehat{L}_c . Este estadístico, no puede ser usado en si mismo para determinar la carencia del ajuste en el modelo real, debido a que no es independiente del número de observaciones en la muestra. Es por ello entonces, estrictamente necesario comparar el modelo real con un modelo alternativo para los mismos datos. Como modelo alternativo se considerará el modelo para el cual los valores ajustados coinciden con las observaciones reales de la muestra, esto es el modelo que ajusta los datos perfectamente. De esta forma, el modelo tendrá tantos parámetros desconocidos como observaciones. El modelo es llamado completo o saturado y la máxima verosimilitud bajo el es denotada por \widehat{L}_f . El modelo completo no es útil en si mismo por que no provee más que un simple cálculo de los datos que las observaciones individuales en si mismas. Sin embargo, al comparar \widehat{L}_c con \widehat{L}_f , es posible cuestionar el grado en que el modelo representa los datos.

Para comparar \widehat{L}_c y \widehat{L}_f , es conveniente usar:

$$D = -2 \log\left(\frac{\widehat{L}_c}{\widehat{L}_f}\right) = -2 (\log \widehat{L}_c - \log \widehat{L}_f) \quad ; \quad (4.64)$$

un valor elevado para D es obtenido cuando \widehat{L}_c es pequeña en relación a \widehat{L}_f , indicando que el modelo actual no es suficiente. Por otro lado, valores pequeños de D son obtenidos cuando \widehat{L}_c es similar a \widehat{L}_f , indicando que el modelo actual es bueno. El estadístico D por lo tanto mide el grado en que el modelo actual se desvía del modelo completo y es llamado devianza.

4.2.5. Análisis del ajuste

En esta sección se presentan las medidas de bondad de ajuste del modelo. Las medidas de bondad, en general, resumen la discrepancia entre los valores observados y los valores esperados en el modelo propuesto. Cualquier ecuación del modelo lineal generalizado para respuesta binaria que se obtenga debe ser considerada como provisional, ya que debería someterse a una evaluación de cómo el modelo se ajusta a los datos.

4.2.5.1. Medida de bondad de ajuste del modelo

La bondad de ajuste de un modelo estadístico describe lo bien que se ajusta un conjunto de observaciones al modelo propuesto. En esta sección, se utilizará la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow; la cual verifica si el modelo propuesto se ajusta a los datos, Hardin y Hilbe (2012).

Este test evalúa la bondad de ajuste del modelo construyendo una tabla a la que aplica un contraste tipo chi-cuadrado. Este test consiste en dividir el recorrido de los valores de la variable de respuesta $\{0,1\}$ en una serie de intervalos. Lo que sugieren los autores (Hosmer y Lemeshow) es agruparlos en 10 grupos, para muestras lo suficientemente grandes, Hardin y Hilbe (2012).

Primero se calculan los deciles de las probabilidades estimadas

$$(\hat{p}_i)_{i=1,2,\dots,n}(D_1, D_2, \dots, D_9) \quad ; \quad (4.65)$$

dividiendo los datos observados en diez categorías dadas por:

$$A_j = \{(\hat{p}_i)_{i=1,2,\dots,n}, \epsilon(D_{j-1}, D_j)_{j=1,2,\dots,10}\} \quad ; \quad (4.66)$$

donde, $D_0 = 0$ y $D_{10} = 1$.

Por lo tanto, una vez construida la tabla, se comienza a contar, intervalo por intervalo, los valores esperados y los valores observados para cada uno de los dos resultados posibles de la variable de respuesta. Los valores observados es lo que se tiene y los valores esperados es el valor teórico calculado mediante el modelo propuesto.

El estadístico del test es un estadístico de la chi-cuadrado, Hardin y Hilbe (2012):

$$T = \sum_{j=1}^{10} \frac{(e_j - n_j \bar{p}_j)^2}{n_j \bar{p}_j (1 - \bar{p}_j)} ; \quad (4.67)$$

donde,

$$\begin{cases} n_j = \text{número de casos en } A_j \ (j = 1, \dots, 10) \\ e_j = \text{número de } y_i = 1 \text{ en } A_j \ (j = 1, \dots, 10) \end{cases} \quad (4.68)$$

$$\bar{p}_j = \frac{\sum_{i \in A_j} \hat{p}_i}{n_j} . \quad (4.69)$$

El valor p de la prueba es: $P[\chi_8^2 \geq T_{observado}]$

La hipótesis nula de esta prueba es que la ecuación del modelo lineal generalizado para respuesta binaria se ajusta a los datos. En este trabajo de titulación se utilizará un nivel de significancia igual a un 0,05 %, entonces si el valor p es cercano a 0 es significativo, en otras palabras, se rechazará la hipótesis nula, en el caso contrario, se dirá que no hay evidencia suficiente para rechazar el modelo propuesto.

Por otra parte, una de las formas de evaluar la bondad de ajuste del modelo es, precisamente, mediante una especie de “valoración de una prueba diagnóstica”, comprobando cómo clasifica el nuevo test (el modelo propuesto) a los individuos de la muestra en comparación con el gold estándar (la realidad). A continuación, se presenta la valoración de una prueba diagnóstica.

4.2.5.2. Validez de una prueba diagnóstica

Lo fundamental de una prueba diagnóstica, PD, es su validez, que es el grado en que una prueba mide lo que se supone que debe medir y corresponde a la exactitud diagnóstica. El resultado de la prueba puede ser correcto (verdadero positivo y verdadero negativo) o incorrecto (falso positivo y falso negativo). El análisis de su validez se puede obtener, a través, de los términos de sensibilidad y especificidad como indicadores estadísticos que evalúan el grado de eficacia inherente a una prueba diagnóstica. La sensibilidad y la especificidad son las medidas tradicionales y básicas del valor diagnóstico de una prueba. Miden la discriminación diagnóstica de una prueba en relación a un criterio de referencia, que se considera la verdad, Yerushalmy (1973).

La sensibilidad (S); es la probabilidad de que el síntoma esté presente, dado que la persona presente la enfermedad o en otros términos, es la probabilidad de detectar correctamente a aquellos pacientes que padecen la enfermedad dado que la prueba clasificó como enfermo a dichos pacientes. En términos de probabilidad condicional, la S se puede escribir de la siguiente manera, Yerushalmy (1973):

$$S = P (T^+ / Enfermo) \quad . \quad (4.70)$$

Por otro lado, la especificidad (E) es la probabilidad de que el síntoma no esté presente, dado que la persona no tiene la enfermedad o en otros términos, es la probabilidad de detectar correctamente a aquellos pacientes que no padecen la enfermedad dado que la prueba los clasificó como sanos. En términos de probabilidad condicional, la E se puede escribir de la siguiente manera, Yerushalmy (1973):

$$E = P(T^- / \text{No enfermo}) \quad ; \quad (4.71)$$

Cabe destacar que, para que un indicador sea útil debe presentar una alta sensibilidad y especificidad.

Teniendo en cuenta lo anterior y empleando el teorema de Bayes, lo que sigue es calcular las probabilidades *a posteriori* (en función de los resultados de la prueba).

Al médico concretamente, le interesa conocer la probabilidad de que un individuo para el que se haya obtenido un resultado positivo, sea efectivamente un enfermo; y lo contrario, conocer la probabilidad de que un individuo con un resultado negativo esté efectivamente libre de la enfermedad. Las medidas o indicadores que responden a estas interrogantes se conocen como valores predictivos.

El valor predictivo positivo, $VP(+)$, de una prueba, equivale a la probabilidad condicional de que los individuos con una prueba positiva tengan realmente la enfermedad. En términos de probabilidad condicional, el $VP(+)$ se puede escribir de la siguiente manera, Yerushalmy (1973):

$$VP(+) = P(\text{Enfermo} / T^+) \quad ; \quad (4.72)$$

El falso positivo de una prueba, (FP), es cuando la enfermedad o afección que se probó no está realmente presente.

El valor predictivo negativo, $VP(-)$, de una prueba, es la probabilidad condicional de que los individuos con una prueba negativa no tengan realmente la enfermedad. En términos de probabilidad condicional, el $VP(-)$ se puede escribir de la siguiente manera, Yerushalmy (1973):

$$VP(-) = P(\text{No enfermo}/T^-) \quad ; \quad (4.73)$$

El falso negativo de una prueba, (FN), es cuando la enfermedad probada está realmente presente.

donde T^+ y T^- indican, respectivamente, un resultado positivo o negativo de la PD.

Para ilustrar el significado de S y E a través de sus estimaciones, supóngase que se tienen N sujetos de los que se conoce su estatus verdadero (enfermo o no) y se les ha practicado la PD que se está evaluando y cuyo resultado puede ser inequívocamente positivo o negativo. Los resultados de una prueba diagnóstica se expresan a través de una tabla clásica de contingencia de 2x2, en la cual se encuentran en las filas la presencia o ausencia de enfermedad y en las columnas la prueba diagnóstica como se muestra a continuación, Yerushalmy (1973):

Tabla 4.3: Estimadores de probabilidad de una prueba diagnóstica.

		Criterio de verdad		
		Enfermos	No enfermos	Total
Prueba diagnóstica	Positivos	VP	FP	VP+FP
	Negativos	FN	VN	FN+VN
Total		VP+FN	FP+VN	N=(VP+FP+FN+VN)

Fuente: Yerushalmy (1973)

Por lo tanto, los estimadores de las probabilidades descritas son, naturalmente, los siguientes:

$$S = \frac{\text{Verdadero positivos}}{\text{Total de enfermos}} = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{a}{a + c} \quad , \quad (4.74)$$

$$E = \frac{\text{Verdadero negativos}}{\text{Total de no enfermos}} = \frac{VN}{VN + FP} = \frac{d}{b + d} \quad , \quad (4.75)$$

$$VP(+)= \frac{\text{Verdadero positivo}}{\text{Total de positivos}} = \frac{VP}{VP + FP} \quad , \quad (4.76)$$

y

$$VP(-)= \frac{\text{Verdadero negativos}}{\text{Total de negativos}} = \frac{VN}{VN + FN} \quad . \quad (4.77)$$

Limitantes de una prueba diagnóstica

Como se ha descrito en el apartado anterior, la PD se utiliza para poder tomar una decisión en cuanto a la eficacia de un test a través de los estimadores de probabilidades expuestos en la tabla 4.2. Para poder calcular estos estimadores es necesario cumplir una condición sumamente importante en estadística, que es seguir un plan de muestreo. De este modo se asegura que los estimadores sean apropiados. De no cumplirse este supuesto se debe verificar algunas condiciones para que los estimadores sean válidos. En el momento de aplicar una prueba diagnóstica se debe considerar en primera instancia cómo se obtendrán los datos de los pacientes; es decir, los datos requeridos para la prueba. De hecho se asume que “de alguna manera” se tiene una muestra de tamaño n de cierta población, a la cual se le ha aplicado el test a probar y el criterio de verdad (diagnóstico real de la enfermedad) para hacer

las estimaciones.

Cabe señalar que, en este trabajo de titulación los datos a analizar no provienen de una muestra aleatoria; ya que, los datos de los pacientes no fueron escogidos al azar. Sin embargo, Yerushalmy (1973) señala que existen algunos tipos de diseños a utilizar para la estimación de los indicadores y que sean los apropiados. Estos son:

1. El primer diseño consiste en seleccionar una muestra de n_1 enfermos y otra de n_2 sujetos no enfermos diagnosticados por la prueba de referencia, y aplicar la nueva prueba a los $n = n_1 + n_2$. Por lo tanto, la tabla de los estimadores de probabilidad de S y E quedaría conformada de la siguiente manera, Yerushalmy (1973):

Tabla 4.4: Estimadores de probabilidad de S y E de una prueba diagnóstica.

		Criterio de verdad		
		Enfermos	No enfermos	Total
Prueba diagnóstica	Positivos	a	b	a+b
	Negativos	c	d	c+d
Total		n_1	n_2	$n = n_1 + n_2$

Fuente: Yerushalmy (1973)

Los estimadores de S y E vienen dados por las siguientes proporciones:

$$S = \frac{a}{n_1} \quad ; \quad (4.78)$$

y

$$E = \frac{d}{n_2} \quad . \quad (4.79)$$

Varias observaciones son pertinentes en este punto. En primer lugar, hay que enfatizar que el criterio de clasificación de los sujetos como enfermos o no, debe ser independiente de la prueba diagnóstica en estudio; el criterio (o

la prueba) de verdad supone que tiene sensibilidad y especificidad máximas (ambos del 100 %). Por otro lado, debe notarse que el diseño planteado no considera la estimación de la prevalencia de la enfermedad $P(E)$ a través de la razón $\frac{n_1}{n}$ puesto que n_1 y n_2 son números elegidos por el evaluador, con frecuencias iguales entre sí. Consecuentemente, tampoco es posible en este caso estimar los valores predictivos, a menos que se conozca la prevalencia de la enfermedad en cuestión, o sea, que se cuente con una estimación independiente del parámetro $P(E)$ y se pueda aplicar el teorema de Bayes, Yerushalmy (1973).

Si se desea conocer los valores predictivos de una prueba y no se conoce la prevalencia en el contexto donde se piensa utilizar, entonces es necesario buscar otro diseño. Uno expresamente ideado para estimar valores predictivos.

2. El segundo diseño consiste en seleccionar $n(+)$ pacientes con una prueba positiva y $n(-)$ con una prueba negativa y aplicarles a los $n = n(+) + n(-)$ pacientes la prueba de referencia o criterio de verdad. Por lo tanto, la tabla de los estimadores de probabilidad de $VP(+)$ y $VP(-)$ quedaría conformada de la siguiente manera, Yerushalmy (1973):

Tabla 4.5: Estimadores de probabilidad de $VP(+)$ y $VP(-)$ de una prueba diagnóstica.

		Criterio de verdad		
		Enfermos	No enfermos	Total
Prueba diagnóstica	Positivos	a	b	$n(+)$
	Negativos	c	d	$n(-)$
Total		$a+c$	$b+d$	$n=n(+)+n(-)$

Fuente: Yerushalmy (1973)

Los estimadores de $VP(+)$ y $VP(-)$ vienen dados por las proporciones siguientes:

$$VP(+) = \frac{a}{n(+)} \quad ; \quad (4.80)$$

y

$$VP(-) = \frac{d}{n(-)} \quad . \quad (4.81)$$

Cabe señalar que, este diseño no permite estimar S y E .

3. El tercer diseño para estimar los cuatro indicadores consiste en obtener una muestra aleatoria simple de n individuos y aplicar a cada uno de ellos el criterio de verdad o prueba de referencia con que se cuenta y la prueba diagnóstica que se evalúa. En tal caso todos los totales marginales son aleatorios, por lo que la estimación de los cuatro índices es aceptable. Por lo tanto, la tabla quedaría conformada de la siguiente manera, Yerushalmy (1973):

Tabla 4.6: Estimadores de probabilidad de una prueba diagnóstica de n individuos.

		Criterio de verdad		
		Enfermos	No enfermos	Total
Prueba diagnóstica	Positivos	a	b	a+b
	Negativos	c	d	c+d
Total		a+c	b+d	n

Fuente: Yerushalmy (1973)

Por lo tanto, la estimación de los parámetros se expresa en las siguientes fórmulas:

$$S = \frac{a}{a+c} \quad , \quad (4.82)$$

$$E = \frac{d}{b + d} \quad , \quad (4.83)$$

$$VP(+)= \frac{a}{a + b} \quad , \quad (4.84)$$

y

$$VP(-)= \frac{d}{c + d} \quad . \quad (4.85)$$

En este diseño, la prevalencia de la enfermedad, $P(E)$, puede ser estimada por los resultados de la prueba de referencia:

$$P(E) = \frac{a + c}{N} \quad ; \quad (4.86)$$

y los parámetros estadísticos apropiados pueden ser computados.

Este diseño, es raramente implementado. Efectivamente, téngase en cuenta que lo que ocurre generalmente es que el criterio estándar de comparación es un método sofisticado, invasivo o económicamente prohibitivo, en tanto que la prueba que se evalúa se propone precisamente como un sucedáneo ventajoso de ser aplicado bajo condiciones de apremio de tiempo o de recursos.

Además, cabe señalar que este último diseño tiene la desventaja de que si la muestra no es lo suficientemente grande, alguno de los parámetros puede quedar mal representado. Por ejemplo, si la prueba es poco sensible y la enfermedad es poco frecuente la sensibilidad puede quedar mal estimada por un tamaño de muestra reducido.

Finalmente, cabe destacar que, en este trabajo de titulación los datos a analizar no provienen de una muestra aleatoria; ya que, los datos de los

pacientes no fueron escogidos al azar. Por lo tanto, el diseño que se utilizó en este trabajo de titulación, debido a los limitantes del estudio, es el primer diseño, el cual permite calcular los indicadores de S y E , respectivamente.

4.2.5.3. Gráfica de una prueba diagnóstica

En esta sección se utilizara la curva *Receiver Operating Characteristic* (*ROC*). Esta curva consiste en una representación gráfica de la sensibilidad (1- especificidad) de una prueba, donde los diferentes puntos de la curva corresponden a diferentes puntos de corte utilizados para designar valores positivos en la prueba, Yerushalmy (1973).

Para una PD cuyo resultado es cuantitativo, es entonces imposible estimar indicadores de eficacia a menos que se señale un punto de corte determinado. Surge aquí la necesidad de encontrar un indicador general de eficacia para este tipo de pruebas. La llamada curva *ROC* brinda el indicador necesario.

Cabe destacar que, en este trabajo de titulación la variable de respuesta es el resultado final de la HNB, que toma valores $\{0,1\}$; es decir padece o no padece la HNB. Por lo tanto, el punto de corte, PC, que se escogió para el análisis, es de un $(0,1)$; es decir, si el valor de probabilidad predicho está entre 0 y 0,1 el individuo se clasifica como $Y = 0$; es decir no padece la HNB, mientras que si la probabilidad calculada es mayor que 0,1 el paciente se clasifica como $Y = 1$; es decir padece la HNB.

Capítulo 5

Resultados

5.0.1. Análisis exploratorio

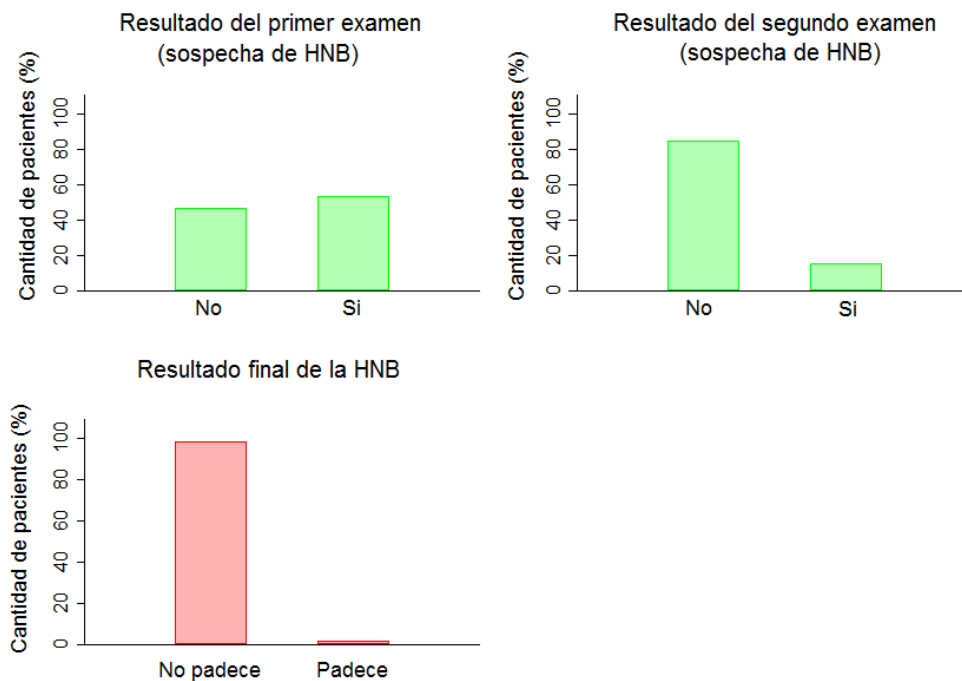
Esta sección muestra una caracterización global de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar. Los pacientes prematuros que nacieron en la unidad entre 2006 y 2016, son en total 1.300; no obstante, el conjunto de datos finales para este estudio se refiere a un total de 469 pacientes, que son los únicos que contienen toda la información requerida para la ejecución del proyecto. Cabe destacar que, de los 469 pacientes prematuros sólo 8 padecen finalmente la HNB.

A continuación, se realiza el análisis exploratorio descrito en el capítulo 4. Esta información se presenta mediante tablas y gráficos, los que se obtuvieron mediante el programa estadístico *Stata*, StataCorp (2015).

Considerando que el método que utiliza el hospital para detectar sordera involucra tres exámenes y la variable de interés a estudiar en los modelos estadísticos es el resultado final de la HNB, se comenzará el análisis explora-

torio comparando los resultados de estos tres exámenes.

Figura 5.1: Distribución porcentual del resultado del primer, segundo y tercer examen de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.



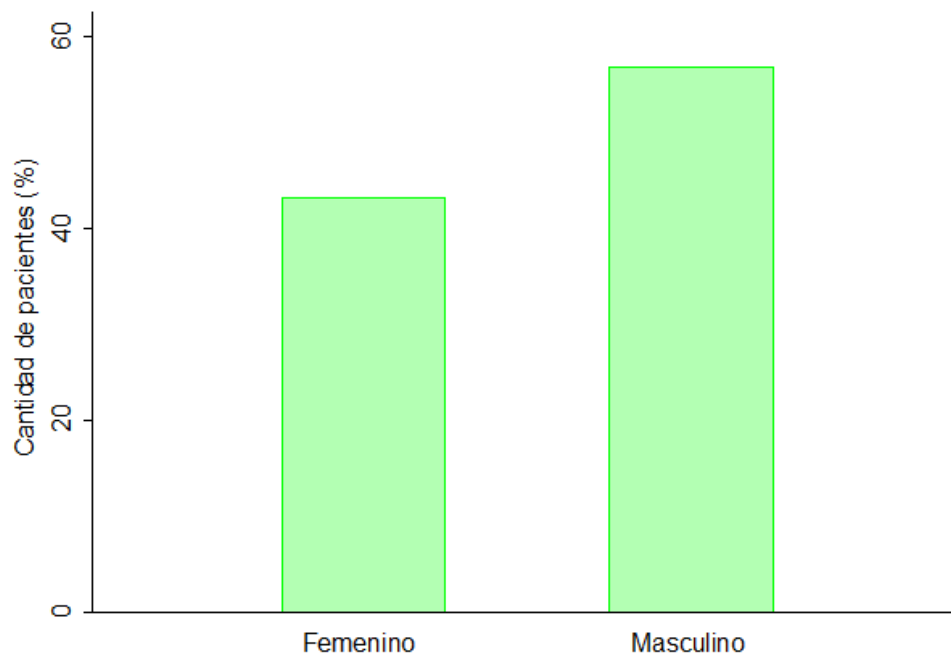
De acuerdo a la figura 5.1, se observa que, el primer examen auditivo -el cual determina una sospecha de la enfermedad- diagnosticó con sospecha aproximadamente al 50 % de los pacientes como que tenían la HNB cuando no era cierto (falsos positivos).

Por otro lado, se observa que, el segundo examen auditivo -el cual determina una sospecha de la enfermedad- diagnosticó con sospecha aproximadamente al 20 % de los pacientes cuando no era cierto. Si bien este examen se acerca más al resultado final de la HNB, cabe destacar que, este examen aún sigue diagnosticando mal a los pacientes y se tiene un alto porcentaje de falsos positivos. Por lo tanto, con el fin de determinar cuánta validez tiene el primer examen auditivo con respecto al tercer examen (resultado final), es primordial

identificar los factores de riesgo más prevalentes que inciden en el resultado final de la HNB.

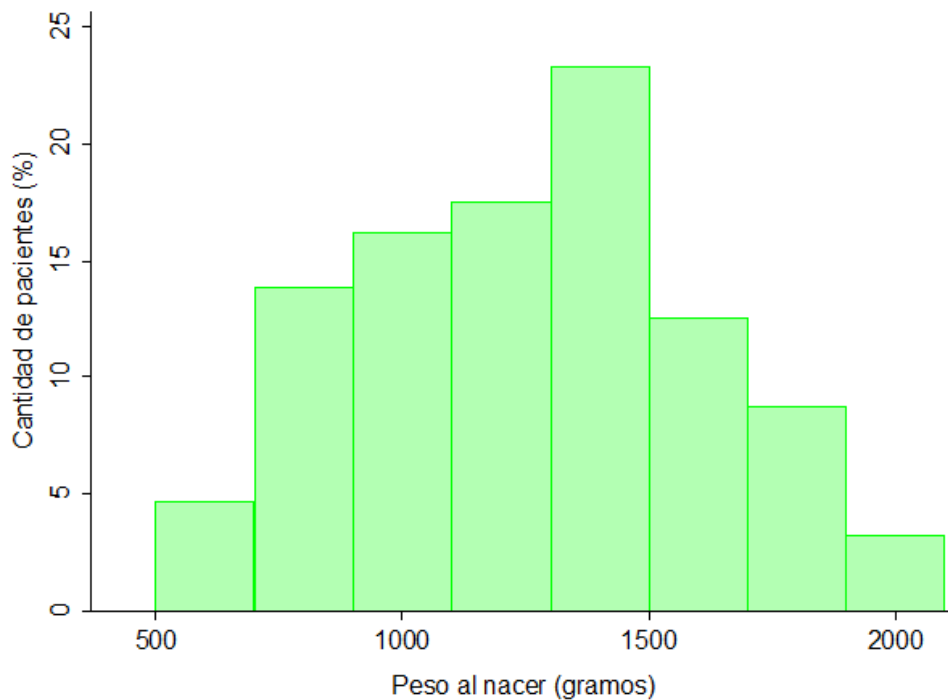
A continuación, se presenta un análisis descriptivo de las variables que rodean al primer examen auditivo. Estas variables son: sexo, edad gestacional al nacer y edad corregida al momento del primer examen, peso al nacer y peso al momento de realizar el primer examen auditivo.

Figura 5.2: Distribución porcentual del sexo de los pacientes prematuros que ingresaron a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.



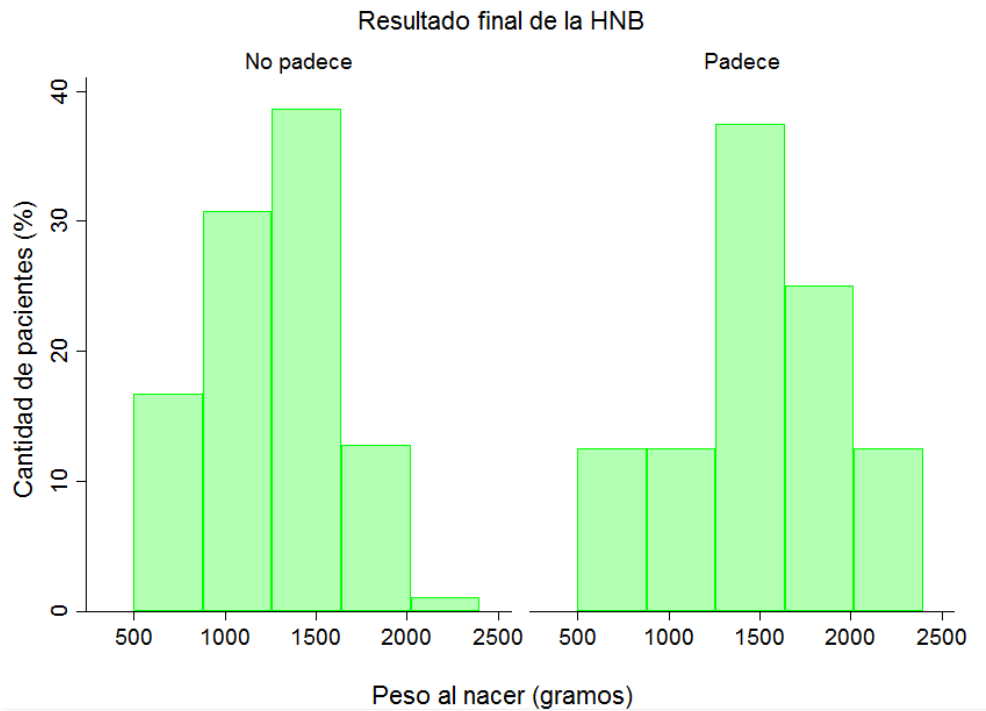
De acuerdo a la figura 5.2, se observa que aproximadamente el 60 % de los 469 pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología son hombres.

Figura 5.3: Distribución porcentual del peso al nacer de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.



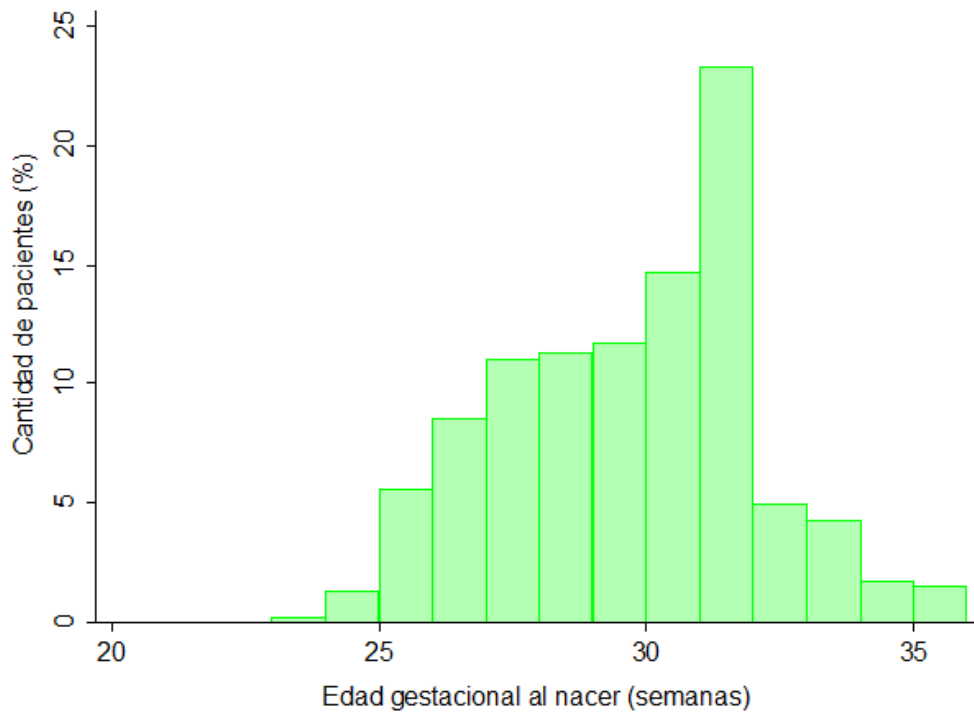
De acuerdo a la figura 5.3, se observa que aproximadamente el 80 % de los pacientes prematuros nacieron con un peso menor a los 1.500 gramos, esto se debe a los criterios de entrada que debe cumplir el paciente para realizarse el primer examen auditivo. Por lo tanto, los pacientes que nacieron con un peso mayor a los 1.500 gramos y se realizaron el primer examen auditivo en el HGF de Viña del Mar, nacieron con una edad gestacional menor o igual a las 32 semanas.

Figura 5.4: Distribución porcentual del peso al nacer con respecto al examen final de la HNB de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.



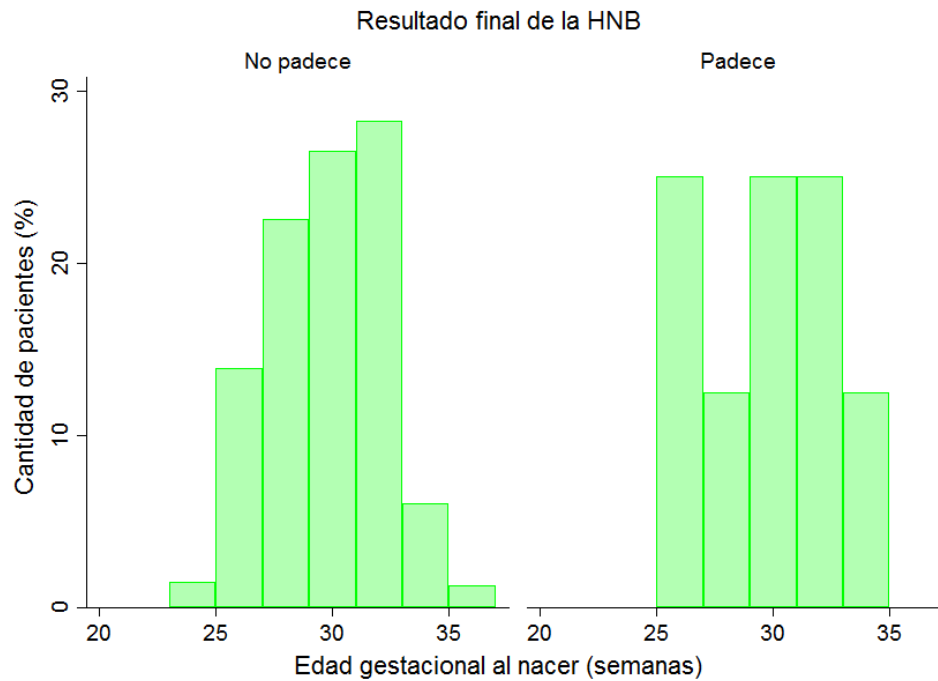
De los 8 pacientes prematuros diagnosticados finalmente con HNB, 5 de ellos nacieron con un peso menor a los 1.500 gramos.

Figura 5.5: Distribución porcentual de la edad gestacional al nacer de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.



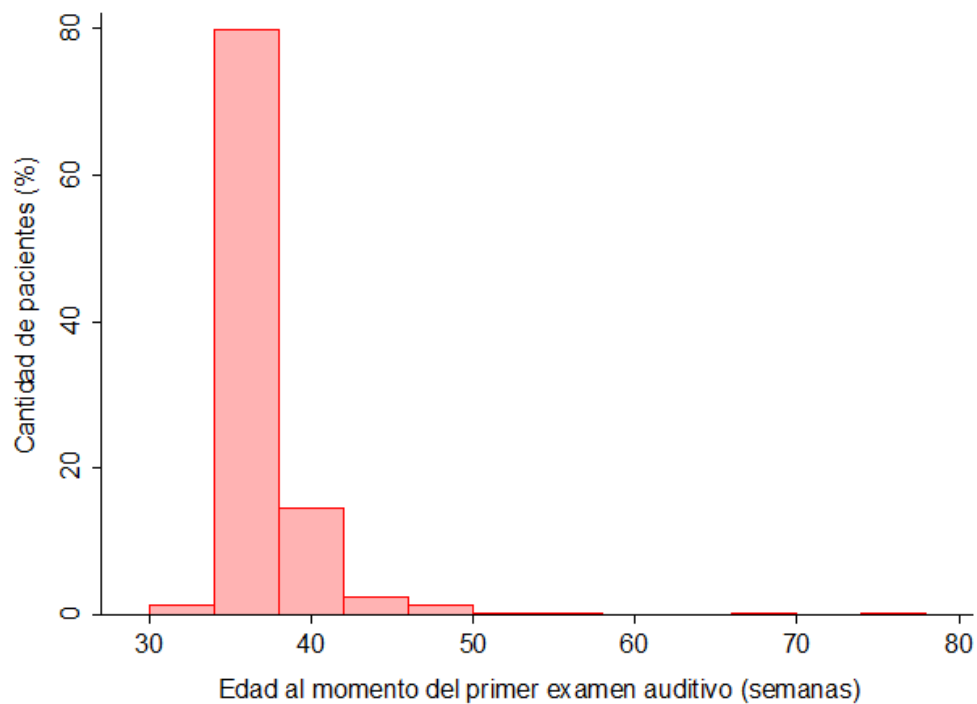
De los 469 pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología, aproximadamente el 95% de los pacientes nacieron con una edad gestacional menor a las 32 semanas, esto se debe a los criterios de entrada que debe cumplir el paciente para realizarse el primer examen auditivo. Por lo tanto, los pacientes que nacieron con una edad gestacional mayor a las 32 semanas y se realizaron el primer examen en el HGF de Viña del Mar, nacieron con un peso menor a los 1.500 gramos.

Figura 5.6: Distribución porcentual de la edad gestacional al nacer con respecto al examen final de la HNB de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.



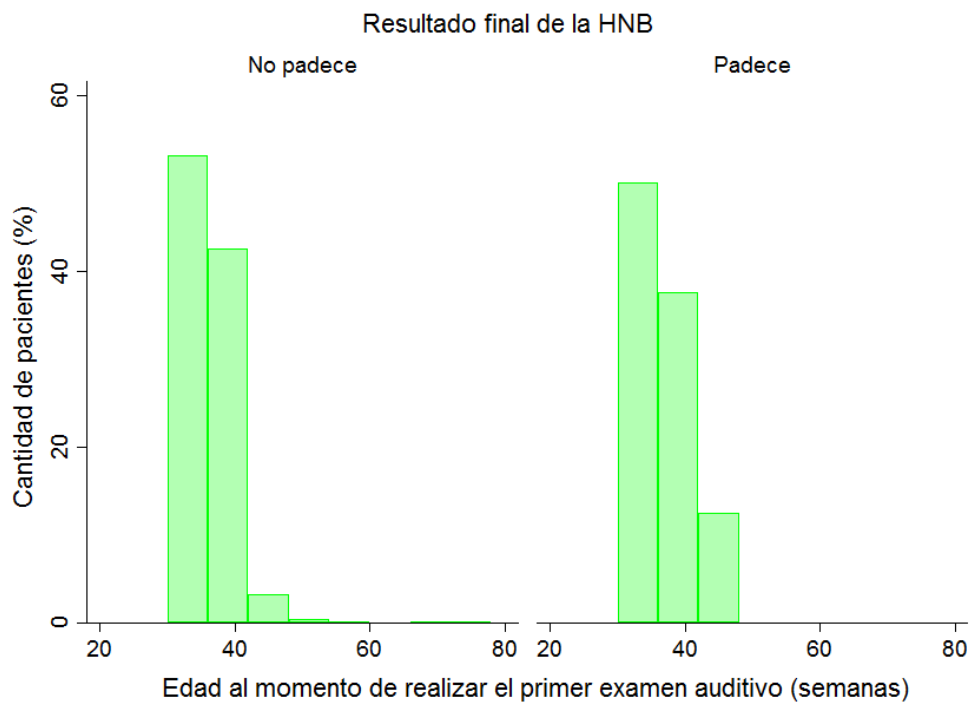
De los 8 pacientes prematuros diagnosticados finalmente con HNB, 5 de ellos nacieron con una edad gestacional menor a las 32 semanas.

Figura 5.7: Distribución porcentual de la edad al momento de realizar el primer examen auditivo de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.



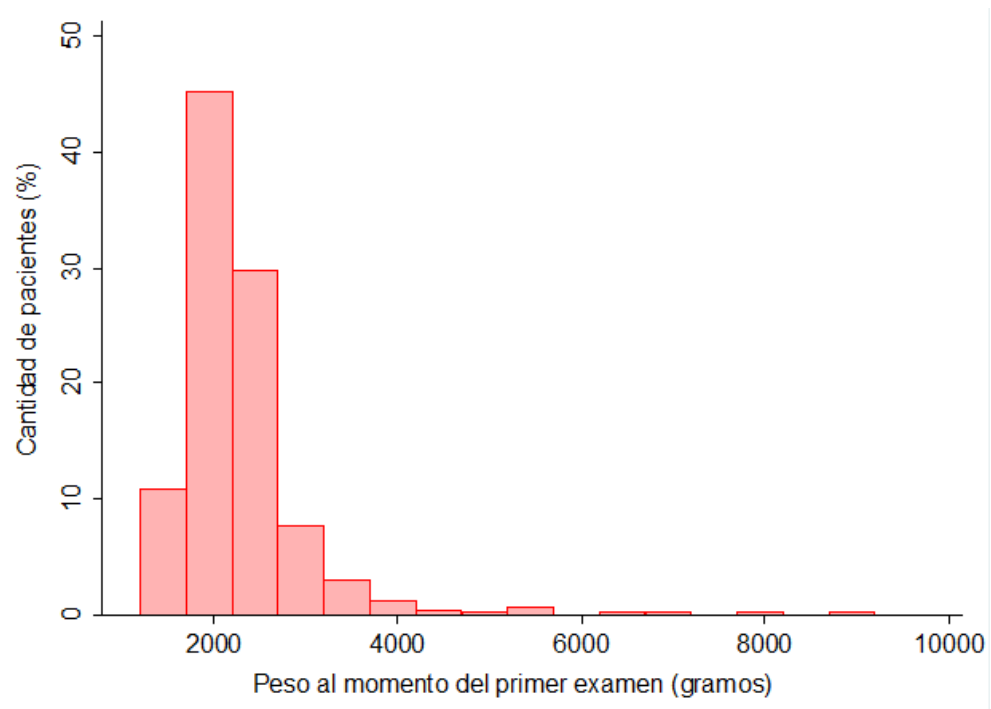
De acuerdo a la figura 5.7 se observa que, de los 469 pacientes prematuros aproximadamente el 80% de los pacientes se realizaron el primer examen auditivo a partir de las 34 semanas de edad gestacional corregida. Esto se debe a lo que recomienda la Asociación Americana de Pediatría de Otorrinolaringología; ya que, sugiere realizar el primer examen auditivo antes del alta médica entre la 34 y 44 semana de edad gestacional corregida. Sin embargo, por algún motivo de ingreso del paciente a la unidad del Servicio de Neonatología, el examen se realizó entre las 32 y 76 semana de edad gestacional corregida en el HGF de Viña del Mar.

Figura 5.8: Distribución porcentual de la edad al momento de realizar el primer examen auditivo con respecto al examen final de la HNB de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.



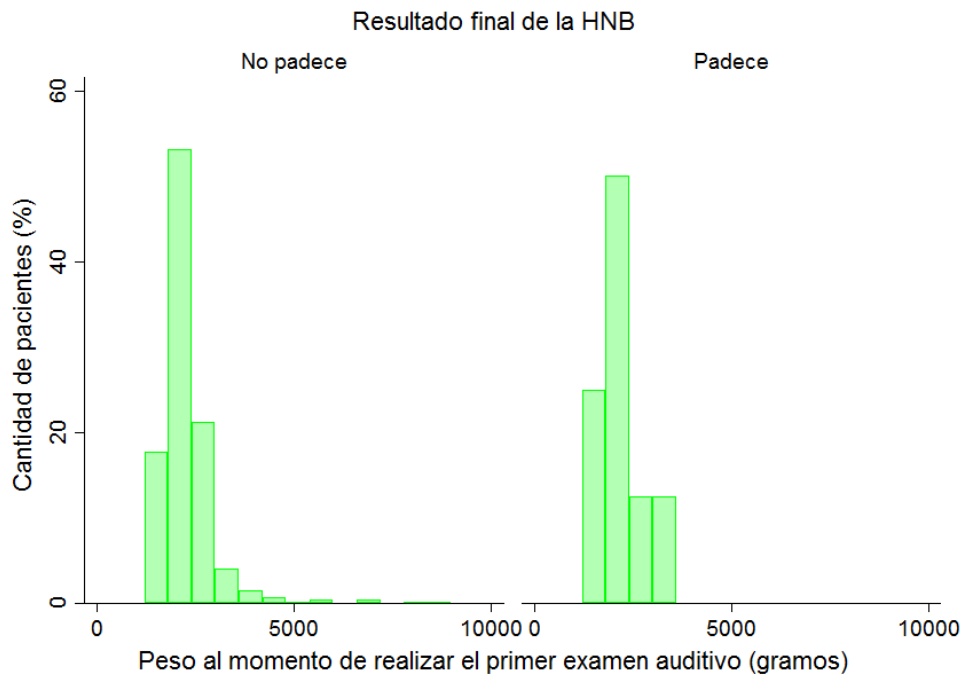
De los 8 pacientes prematuros diagnosticados finalmente con HNB, 3 de ellos se realizaron el primer examen auditivo con 34 semanas de edad gestacional corregida.

Figura 5.9: Distribución porcentual del peso al momento de realizar el primer examen auditivo de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.



De los 469 pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología prácticamente casi el 85% de los pacientes prematuros se realizaron el primer examen auditivo con un peso menor de los 2.500 gramos.

Figura 5.10: Distribución porcentual del peso al momento de realizar el primer examen auditivo con respecto al examen final de la HNB de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.



De los 8 pacientes prematuros diagnosticados finalmente con HNB, 4 de ellos se realizaron el primer examen auditivo con un peso menor a los 3.000 gramos.

5.0.2. Aplicación

Esta sección presenta la aplicación de un MLG para respuesta binaria, con el fin de responder a los objetivos de este trabajo de titulación y a su vez, para contestar la pregunta de investigación “¿cuándo es recomendable realizar el primer examen auditivo para detectar la HNB?”. Para responder esta pregunta, es primordial determinar cuánta validez tiene el primer examen con respecto al tercer examen auditivo, e identificar cuáles son los factores de riesgo más prevalentes que afectan el resultado final de la HNB.

A continuación, se presentan los datos modelados, a través del modelo lineal generalizado sobre la base de la distribución binomial (modelo *logit*) descrito en el capítulo 4. Esta información se presenta mediante tablas los que se obtuvieron mediante el programa estadístico *Stata*, StataCorp (2015). En primer lugar se realizó el MLG con todos los datos. La tabla 5.1 muestra los resultados.

Tabla 5.1: Ajuste del modelo lineal generalizado completo sobre la base de la distribución binomial (modelo *logit*).

Variable	Coficiente	Error estándar	Estadístico Z	Valor p
Constante	-14,061	6,960	-2,02	0,043
Resultado del primer examen auditivo	-0,022	0,987	-0,02	0,982
Resultado del segundo examen auditivo	2,464	0,910	2,71	0,007
Peso al nacer (gramos)	0,004	0,002	2,34	0,019
Edad al nacer (semanas)	-0,227	0,230	-0,99	0,324
Edad al momento del primer examen (semanas)	0,467	0,180	2,59	0,010
Peso al momento del primer examen (gramos)	-0,003	0,001	-2,50	0,013
Sexo	1,072	0,941	1,14	0,255
Devianza	62,0399		<i>CIA</i>	0,166

Fuente: elaboración propia

De acuerdo a la tabla 5.1, se observa que al ajustar el modelo completo con todos los datos, el resultado del primer examen auditivo, la edad gestacional al nacer y el sexo de los pacientes no son significativas en el modelo. Mientras que, el resultado del segundo examen auditivo, el peso al nacer del paciente, y por último, la edad y el peso, al momento de realizar el primer examen

auditivo, sí lo son.

Sin embargo, se realizó un procedimiento mediante el criterio de información Akaike (CIA) y devianza para seleccionar el MLG adecuado. Los resultados se muestran en la tabla 5.2.

Tabla 5.2: Ajuste del mejor modelo lineal generalizado con las variables significativas sobre la base de la distribución binomial (modelo *logit*).

Variable	Coefficiente	Error estándar	Estadístico Z	Valor p
Constante	-15,088	4,859	-3,11	0,002
Resultado del segundo examen auditivo	2,578	0,786	3,28	0,001
Peso al nacer (gramos)	0,003	0,001	2,07	0,039
Edad al momento del primer examen (semanas)	0,318	0,157	2,03	0,042
Peso al momento del primer examen (gramos)	-0,002	0,001	-2,02	0,044
Devianza	61,173		<i>CIA</i>	0,160

Fuente: elaboración propia

Considerando los resultados anteriores y para la selección del MLG adecuado se consideraron las variables, resultado del segundo examen auditivo, el peso al nacer del paciente, la edad y el peso, al momento de realizar el primer examen auditivo, resultando todas significativas.

Note que

$$\mathbb{E}[p_i|x_{1i}, x_{2i}, x_{3i}, x_{4i}] = \frac{1}{1 + \exp[-(\beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \beta_3 x_{3i} + \beta_4 x_{4i})]};$$

donde p_i es la probabilidad estimada de la i -ésima respuesta, x_{1i} , x_{2i} , x_{3i} y x_{4i} son las variables explicativas, y β_0 , β_1 , β_2 , β_3 y β_4 , son los coeficientes asociados a cada variable.

Se puede observar que las estimaciones de los coeficientes de este modelo no son interpretables directamente. Sin embargo, sus valores exponenciales tienen interpretación en términos de *OR*. La tabla 5.3 muestra los *OR* ajustados.

Tabla 5.3: *OR* del mejor modelo lineal generalizado sobre la base de la distribución binomial (modelo *logit*).

Variabe	<i>OR</i>	Valor p
Resultado del segundo examen auditivo	13,166	0,001
Peso al nacer (gramos)	1,003	0,039
Edad al momento del primer examen (semanas)	1,374	0,042
Peso al momento del primer examen (gramos)	0,998	0,044

Fuente: elaboración propia

De acuerdo a la tabla 5.3, este resultado está de acuerdo con lo que la experiencia ha enseñado a los profesionales de la salud; ya que, un paciente prematuro con bajo peso al nacer es más propenso a adquirir cualquier tipo de enfermedad.

Por un lado, se puede decir que un paciente prematuro al cual le fue mal en el segundo examen auditivo, tiene un riesgo de 13,2 veces mayor a padecer la HNB respecto a los pacientes que se realizaron el segundo examen de audición y no presentaron sospecha.

Por otro lado, se puede decir que un paciente prematuro con bajo peso al nacer, tiene un riesgo de 1,03 veces mayor a padecer la HNB respecto a los pacientes que nacieron con un peso mayor a los 2.000 gramos.

Además, se puede decir que un paciente prematuro al cual se le realizó el primer examen auditivo a partir de las 32 semanas de edad corregida, tiene un riesgo de 1,37 veces mayor a padecer la HNB respecto a los pacientes que se realizaron el primer examen auditivo con 76 semanas de edad corregida.

A su vez, a aquellos pacientes a los cuales se les realizó el primer examen auditivo con un peso menor a los 1.500 gramos tienen más riesgo a padecer la HNB, respecto a los pacientes que se realizaron el primer examen auditivo con un peso mayor a los 8.000 gramos.

Para responder la pregunta de investigación que es “¿cuándo es recomendable

realizar el primer examen auditivo para detectar la HNB?”, se realizaron tablas de contingencia de 2x2. A continuación, se presenta el análisis a través de estas tablas comparando el resultado del primer examen auditivo con respecto al tercer examen (resultado final de la HNB). Esta información se presenta mediante tablas, las que se obtuvieron mediante el programa estadístico *Stata* versión 14.

Tabla 5.4: Comparación de los resultados del primer y tercer examen de pacientes prematuros a los cuales se les realizó el primer examen auditivo con un peso igual a los 6.830 gramos en el HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.

		Resultado final de la HNB		
		No padece	Padece	Total
Resultado primer examen	No	1	0	1
	Si	0	0	0
Total		1	0	1

Fuente: elaboración propia

La tabla 5.4 muestra el resultado que obtuvo un paciente con un peso igual a 6.830 gramos, se puede apreciar que el resultado que obtuvo este paciente en el primer examen es el mismo que obtuvo en el tercer examen.

Por lo tanto, de acuerdo a la tabla 5.4 se observa que, si un paciente prematuro se realiza el primer examen auditivo con un peso menor a los 6.830 gramos, aumenta el riesgo de que el resultado de la prueba salga alterado por este factor, que por un problema de audición.

Tabla 5.5: Comparación de los resultados del primer y tercer examen de pacientes prematuros a los cuales se les realizó el primer examen auditivo con 54 semanas de edad gestacional corregida en el HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.

		Resultado final de la HNB		
		No padece	Padece	Total
Resultado primer examen	No	1	0	1
	Si	0	0	0
Total		1	0	1

Fuente: elaboración propia

La tabla 5.5 muestra el resultado que obtuvo un paciente con una edad gestacional corregida igual a las 54 semanas, se puede apreciar que el resultado que obtuvo este paciente en el primer examen es el mismo que obtuvo en el tercer examen.

Por lo tanto, de acuerdo a la tabla 5.5 se observa que, si un paciente prematuro se realiza el primer examen auditivo con menos de 54 semanas de edad corregida, aumenta el riesgo de que el resultado de la prueba salga alterado por este factor, que por un problema de audición.

5.0.3. Análisis del ajuste

Esta sección muestra la evaluación final del modelo. Los análisis utilizados en esta sección es, la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow, un diseño a través de una especie de “valoración de una prueba diagnóstica” y finalmente, un análisis a través de la curva *ROC*.

A continuación, se presenta el análisis del ajuste descrito en el capítulo 4. Esta información se presenta mediante tablas y gráficos, los que se obtuvieron mediante el programa estadístico *Stata* versión 14.

5.0.3.1. Medida de bondad de ajuste del modelo

En esta sección se utilizó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow; la cual verifica si el modelo propuesto se ajusta a los datos.

A continuación, se presentan los análisis complementarios para la evaluación final del modelo.

Tabla 5.6: Prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow

Hosmer-Lemeshow χ^2_8 =	4,17
El valor p de la prueba es=	0,8412

Por lo tanto, bajo la prueba chi-cuadrado, no hay evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula, por lo que se puede establecer que el modelo propuesto se ajusta bien a los datos.

5.0.3.2. Validez de una prueba diagnóstica

En esta sección se utilizó un diseño a través de una especie de valoración de una prueba diagnóstica, la cual también verifica si el modelo propuesto se ajusta a los datos.

El diseño que se utilizó en este trabajo de titulación debido a los limitantes del estudio sólo permite calcular los indicadores de S y E , respectivamente. Cabe destacar que, en este trabajo de titulación la variable de respuesta es el resultado final de la HNB, que toma valores $\{0,1\}$; es decir padece o no padece la HNB. Por lo tanto, el punto de corte que se escogió para el análisis de este trabajo de titulación, es de un $(0,1)$; es decir, si el valor de probabilidad predicho está entre 0 y 0,1 el individuo se clasifica como $Y = 0$; es decir no padece la HNB, mientras que si la probabilidad calculada es mayor que 0,1 el paciente se clasifica como $Y = 1$; es decir padece la HNB.

Cabe señalar que, de los 469 pacientes prematuros que se atendieron en la unidad del Servicio de Neonatología del HGF, sólo 8 padecen finalmente la HNB.

A continuación, se presentan los análisis complementarios descritos en el capítulo 4 para la evaluación final del modelo. Esta información se presenta mediante una tabla de contingencia de 2×2 , con los valores pronosticados y los realmente observado de las cuatros variables explicativas.

Tabla 5.7: Clasificación de acuerdo al modelo propuesto con las cuatro variables explicativas de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.

		Resultado final de la HNB		
		Padece	No padece	Total
Prueba diagnóstica	Examen positivo	3	18	21
	Examen negativo	5	443	461
Total		8	461	469

Fuente: elaboración propia

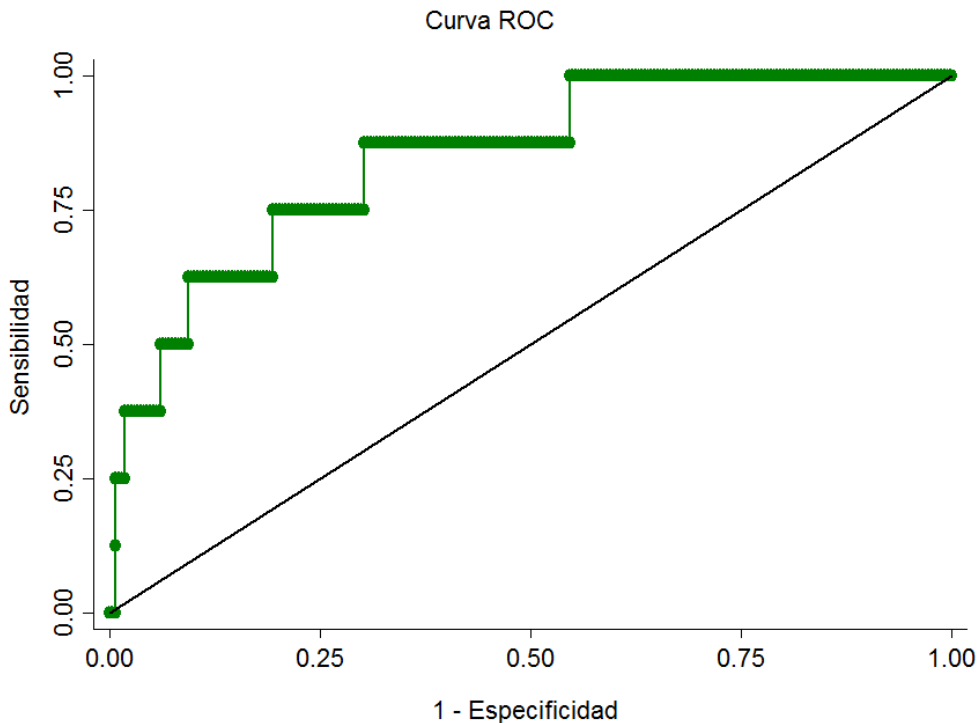
Por lo tanto, se observa que el modelo propuesto clasificaría correctamente con HNB a sólo 3 (de 8 pacientes), por lo que su sensibilidad sería del 37,5 % (3/8); por otro lado la especificidad del modelo propuesto -el cual determina correctamente a los pacientes que no tienen la enfermedad- sería de un 96,10 % (443/461). Por lo tanto, se puede decir que, el modelo propuesto clasificaría correctamente al 95,10 % de los pacientes que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar.

5.0.3.3. Gráfica de una prueba diagnóstica

En esta sección se utilizó la curva *ROC*, descrita en el capítulo 4, la cual consiste en una representación gráfica a través de la sensibilidad (1- especificidad).

A continuación, se presenta la gráfica de la curva *ROC*, donde los diferentes puntos de la curva corresponden a diferentes puntos de corte utilizados para designar valores positivos en la prueba.

Figura 5.11: Curva *ROC* para el resultado final de la HNB de los pacientes prematuros que pertenecen a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar, entre 2006 y 2016.



De acuerdo a la figura 5.11, se observa que, el área bajo la curva es 0,8468. Esto significa que el tercer examen auditivo (resultado final de la HNB), tiene una probabilidad de un 0,84 de distinguir correctamente a un paciente normal con respecto de un paciente con HNB. En otras palabras, se puede

decir que, de cada 100 veces que se realice la prueba diagnóstica, 84 de ellas presentarán el evento de interés.

Capítulo 6

Conclusiones

6.1. Discusión y comparación de los resultados obtenidos

Como síntesis final de este trabajo de titulación se puede decir que, la metodología de un MLG para respuesta binaria resulta apropiada para identificar los factores de riesgo más prevalentes que inciden en la detección de una enfermedad. Por lo tanto, al aplicar este modelo estadístico se presentan las siguientes conclusiones finales del estudio:

Por un lado, se demostró la hipótesis de este trabajo de titulación, la que consistió en determinar si el factor peso y el factor edad, al momento de realizar el primer examen auditivo, son factores que inciden en la detección de la HNB. Cabe destacar que, para este análisis se utilizaron los datos del HGF de Viña Del Mar desde 2006 al 2016, donde los resultados demostraron que si un paciente prematuro se realiza el primer examen auditivo con bajo peso al nacer y además, con inmadurez en el oído, el paciente aumenta el riesgo de padecer la HNB respecto a los pacientes que se realizaron el primer

examen auditivo con más peso y más semanas gestacionales.

Por otro lado, se demostró que, si un paciente prematuro se realiza el primer examen auditivo al rededor de los tres meses de vida o con un peso mayor a los 6.000 gramos, el resultado de la prueba no se verá afectado ni por el factor edad, ni por el factor peso.

Finalmente, cabe destacar que, es importante revisar el proceso de captura de datos, para así realizar los análisis de la forma correcta tomando en cuenta todos los supuestos que conlleva el MLG para respuesta binaria; permitiendo así, realizar inferencias que se aproximan más a la realidad.

6.2. Contribuciones principales del trabajo de titulación

Las recomendaciones principales a los profesionales de la salud pertenecientes a la unidad del Servicio de Neonatología del HGF de Viña del Mar son las siguientes:

- En primer lugar, se recomienda realizar el primer examen auditivo cuando el profesional este seguro de que el paciente tenga lo suficientemente maduro el oído como para realizar dicho examen.
- En segundo lugar, se recomienda realizar el primer examen auditivo a partir de las 54 semanas de edad corregida, es decir, aproximadamente cuando el paciente tenga tres meses de vida o cuándo presente un peso mayor a los 6.830 gramos.

Cabe destacar que, la guía clínica MINSAL del seguimiento de un paciente nacido prematuramente sugiere tener una detección de la HNB antes de los 6 meses de vida; ya que, está comprobado que si se tiene una detección antes de los 6 meses de vida el paciente puede tener un tratamiento oportuno que

permita conseguir un desarrollo semejante a lo normal dentro del lenguaje. Por lo tanto, las recomendaciones obtenidas están de acuerdo con lo que los profesionales de la guía recomiendan.

Apéndice

Esta sección muestra una caracterización global de los pacientes prematuros que cumplen con las condiciones que recomienda la Asociación Americana de Pediatría de Otorrinolaringología (AAPO). Esta asociación sugiere realizar el primer examen auditivo antes del alta médica entre la 34 y 44 semana de edad gestacional corregida. Por lo tanto, se consideró necesario realizar un análisis de estos pacientes para comparar estos resultados con los resultados obtenidos anteriormente. El conjunto de datos para este análisis se refiere a un total de 451 pacientes, que son los únicos que cumplen con lo que recomienda esta asociación.

A continuación, se presenta el análisis mediante tablas las que se obtuvieron mediante el programa estadístico *Stata*, StataCorp (2015).

Tabla 6.1: Ajuste del modelo lineal generalizado completo sobre la base de la distribución binomial (modelo *logit*).

Variable	Coefficiente	Error estándar	Estadístico Z	Valor p
Constante	-14,267	11,532	-1,24	0,216
Resultado del primer examen auditivo	-0,197	1,022	-0,19	0,847
Resultado del segundo examen auditivo	2,428	0,979	2,48	0,013
Peso al nacer (gramos)	0,004	0,001	2,67	0,008
Edad al nacer (semanas)	-0,208	0,255	-0,82	0,413
Edad al momento del primer examen (semanas)	0,444	0,253	1,76	0,049
Peso al momento del primer examen (gramos)	-0,003	0,001	-2,20	0,028
Sexo	0,719	0,948	0,76	0,449
Devianza	55,332		<i>CIA</i>	0,158

Fuente: elaboración propia

De acuerdo a la tabla 6.1, se observa que al ajustar el modelo completo con

todos los datos, el resultado del primer examen auditivo, la edad gestacional al nacer y el sexo de las pacientes no son significativas en el modelo. Mientras que, el resultado del segundo examen auditivo, el peso al nacer del paciente, y por último, la edad y el peso, al momento de realizar el primer examen auditivo, si lo son.

Sin embargo, se realizó un procedimiento mediante el criterio de información Akaike (CIA) y devianza para seleccionar el MLG adecuado. Los resultados se muestran en la tabla 6.2.

Tabla 6.2: Ajuste del mejor modelo lineal generalizado con las variables significativas sobre la base de la distribución binomial (modelo *logit*).

Variable	Coefficiente	Error estándar	Estadístico Z	Valor p
Constante	-17,001	9,536	-1,78	0,005
Resultado del segundo examen auditivo	2,432	0,829	2,93	0,003
Peso al nacer (gramos)	0,003	0,002	2,56	0,011
Edad al momento del primer examen (semanas)	0,342	0,259	1,32	0,047
Peso al momento del primer examen (gramos)	-0,002	0,001	-1,94	0,042
Devianza	53,943		CIA	0,148

Fuente: elaboración propia

Al igual que en el análisis anterior, para la selección del modelo de regresión más adecuado, se consideraron las variables, resultado del segundo examen auditivo, el peso al nacer del paciente, la edad y el peso, al momento de realizar el primer examen auditivo, resultando todas significativas.

Note que

$$\mathbb{E}[p_i | x_{1i}, x_{2i}, x_{3i}, x_{4i}] = \frac{1}{1 + \exp[-(\beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \beta_3 x_{3i} + \beta_4 x_{4i})]};$$

donde p_i es la probabilidad estimada de la i -ésima respuesta, x_{1i} , x_{2i} , x_{3i} y x_{4i} son las variables explicativas, y β_0 , β_1 , β_2 , β_3 y β_4 , son los coeficientes asociados a cada variable.

Se puede observar que las estimaciones de los coeficientes de este modelo no son interpretables directamente. Sin embargo, sus valores exponenciales

tienen interpretación en términos de *OR*.

Tabla 6.3: *OR* del mejor modelo lineal generalizado sobre la base de la distribución binomial (modelo *logit*).

Variabe	<i>OR</i>	Valor p
Resultado del segundo examen auditivo	11,382	0,003
Peso al nacer (gramos)	1,003	0,011
Edad al momento del primer examen (semanas)	1,407	0,047
Peso al momento del primer examen (gramos)	0,998	0,042

Fuente: elaboración propia

Por lo tanto, se puede apreciar que este resultado concuerda con el resultado obtenido en el análisis anterior. Cabe destacar que, en el apartado anterior se analizaron a 469 pacientes los cuales eran los únicos que contenían toda la información requerida para la ejecución del estudio y en este apartado se estudiaron a sólo 451 pacientes los que cumplen con las condiciones que sugiere la AAPO.

Por un lado, se puede decir que un paciente prematuro al cual le fue mal en el segundo examen auditivo, tiene un riesgo de 11,3 veces mayor a padecer la HNB respecto a los pacientes que se realizaron el segundo examen de audición y no presentaron sospecha.

Por otro lado, se puede decir que un paciente prematuro con bajo peso al nacer, tiene un riesgo de 1,03 veces mayor a padecer la HNB respecto a los pacientes que nacieron con un peso mayor a los 2.000 gramos.

Además, se puede decir que un paciente prematuro al cual se le realizó el primer examen auditivo a partir de las 32 semanas de edad corregida, tiene un riesgo de 1,37 veces mayor a padecer la HNB respecto a los pacientes que se realizaron el primer examen auditivo con más peso y más semanas gestacionales.

Finalmente, cabe destacar que al analizar este conjunto de datos, se refleja que, las estimaciones no cambian, es decir, concuerdan con los resultados del

análisis anterior; por lo tanto, estas variables sí son factores de riesgos más prevalentes que inciden en la detección de la HNB en pacientes prematuros del HGF de Viña del Mar.

Referencias

- Agresti, A. (1990). *Categorical Data Analysis*. New Jersey: Wiley.
- Agresti, A. (2015). *Foundations of linear and Generalized Linear Models*. New Jersey: Wiley.
- Akaike, H. (1973). Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. *Proceedings of the Second International Symposium on Information Theory* (eds Petrov, B.N. and Csaki, F.), Akademiai Kiado, Budapest. 267–281.
- Atkinson, A. (1980). A note on the generalized information criterion for choice of a model. *Biometrika*. 67, 413-418.
- Breslow, N. (1990). Tests of hypotheses in overdispersed Poisson regression and other quasi-likelihood models. *Journal of the American Statistical Association*. 85, 565-571.
- Breslow, N. (1996). Generalized linear models: Checking assumptions and strengthening conclusions. *Journal of the American Statistical Association*. 8, 23-41.
- Downs, M. (1995). The case for detection and intervention at birth. *Seminars in hearing*. 15, 76-83.
- Garcia, B. G., Gaffney, C., Chacon, S., y Gaffney, M. (2011). Overview of

- newborn hearing *screening* activities in latin america. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 29, 145-52.
- Hannan, E. y Quinn, B. (1979). The determination of the order of an auto-regression. *Journal of the Royal Statistical Society*. Series B 41, 190-195.
- Hardin, J. y Hilbe, J. (2012). *Generalized Linear Models and Extensions*. College Station, Texas: Stata Press.
- Hilbe, J. (2009). *Logistic Regression Models*. Boca Raton, FL: Chapman and Hall/CRC.
- McCullagh, P. y Nelder, J. A. (1989). *Generalized Linear Models*. Londres: Champman and Hall.
- Minsal (2010). Hipoacusia neurosensorial bilateral del recién nacido prematuro. <http://web.minsal.cl/portal/url/item/721fc45c97379016e04001011f0113bf.pdf>. Visitada en mayo 26, de 2016.
- Minsal (2013). Costo-efectividad del *screening* y tratamiento de hipoacusia bilateral en recién nacidos. http://www.orasconhu.org/case/sites/default/files/files/Screening_hipoacusia.pdf. Visitada en mayo 26, de 2016.
- Minsal (2016). ¿Qué es el auge o ges? <http://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/>. Visitada en mayo 26, de 2016.
- Morton, C. C. y Nance, W. E. (2006). Newborn hearing *screening* a silent revolution. *The new england journal of medicine*. 354, 2151-2164.
- Nelson, H., Bougatsos, C., y Nygren, P. (2008). Universal newborn hearing *screening*. *Paediatr Child Health*. 16, 301-305.

- OMS (2015). ¿Qué es un niño prematuro? http://www.who.int/features/qa/preterm_babies/es/. Visitada en mayo 26, de 2016.
- OMS y OPS (1992). *CIE-10 Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud*. Publicación Científica No. 554.
- StataCorp (2015). *Stata: Release 14. Statistical software*. College station, TX: StataCorp LP.
- Sugiura, N. (1978). Further analysts of the data by akaike's information criterion and the finite corrections. *Communications in Statistics-Theory and Methods*. 7, 13-26.
- Torrente, M., Retamal, J., y Núñez, M. (2007). Seguimiento audiológico del recién nacido de muy bajo peso. *Revista de otorrinolaringología*. 67, 115-121.
- Trinidad-Ramos, G., Alzina-Aguilar, V., Jaudenes-Casaubón, C., Nuñez-Batalla, F., y Sequí-Canet, J. (2007). Recomendaciones de la comisión para la detección precoz de la hipoacusia (codepeh) para 2010. *Revista de otorrinolaringología*. 61, 69-77.
- Wayne, D. (2014). *Bioestadística base para el análisis de las ciencias de la salud*. Mexico: Limusa Wiley.
- Yerushalmy, J. (1973). Statistical problems in assessing methods of medical diagnosis, with special reference to x-ray techniques. *Public Health Reports*. 62, 1432-49.
- Yoshinaga-Itano, C., Sedey, A., Coulter, D., y Mehl, A. (1998). Language of early and later identified children with hearing loss. *Pediatrics*. 102, 1161-1171.