

Análisis del ajuste de los modelos de riesgos proporcionales mediante bootstrap paramétrico

J. Casellas*, J. Tarrés*,***, J. Piedrafita*, L. Varona**

* Grup de Recerca en Remugants, Departament de Ciència Animal i dels Aliments, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Barcelona, España. Correspondencia: teléfono: 93 581 13 99; e-mail: joaquim.casellas@uab.es

** Àrea de Producció Animal, Centre UdL-IRTA, 25198 Lleida, España.

*** Dirección actual: VIT, Heidewerg 1, D-27283 Verden, Alemania.

Resumen

Resulta complicado evaluar el ajuste de los modelos de riesgos proporcionales dado que los tests disponibles actualmente, en su mayoría gráficos, adolecen de un importante grado de subjetividad. En este sentido, hemos desarrollado un procedimiento de bootstrap paramétrico para testar el ajuste de los modelos de supervivencia. El procedimiento se fundamenta en la generación de réplicas de la base de datos mediante simulaciones de Monte Carlo a partir de las estimaciones obtenidas para los diferentes parámetros de cada modelo, y la subsiguiente delimitación de los intervalos de bootstrap para la supervivencia estimada mediante Kaplan-Meier a lo largo del espacio paramétrico estudiado. Las deficiencias de ajuste se evidencian cuando la supervivencia real no se encuentra dentro del intervalo de bootstrap. Este procedimiento se contrastó sobre datos de supervivencia hasta el destete de terneros de raza *Bruna dels Pirineus*, asumiendo cuatro distribuciones paramétricas de riesgo base distintas (exponencial, Weibull, exponencial dependiente del tiempo y Weibull dependiente del tiempo) así como el modelo semiparamétrico de Cox. En este contexto, los modelos exponencial dependiente del tiempo y Cox no mostraron desajustes significativos, al contrario que los tres modelos restantes. Dadas las ventajas computacionales de los modelos paramétricos, el modelo exponencial dependiente del tiempo parece preferible para el análisis de la supervivencia de los terneros de raza *Bruna dels Pirineus*.

Palabras clave: Ajuste de modelos, Bootstrap paramétrico, Longevidad, Riesgos proporcionales, Supervivencia

Summary

Analysis of proportional hazards models fitting with parametric bootstrap

It is difficult to test the fitting of proportional hazards models because the available tests, mainly graphical tests, suffer from a substantial degree of subjectivity. In this sense, we developed a parametric bootstrap procedure to test the fitting of survival models based on the simulation of data set replicates through Monte Carlo simulation and taking as starting point the estimates previously obtained for the parameters of each model. Bootstrap intervals for the Kaplan-Meier survival estimate were established along the parametric space analyzed. Significant fitting deficiencies were revealed when the observed survival was not included within the bootstrapped interval. This approach was tested on a survival data set of *Bruna dels Pirineus* beef calves, assuming four different parametric baseline hazard functions (exponential, Weibull, exponential time-dependent and Weibull time-dependent) and the Cox's semiparametric model. Within this context, exponential time-dependent and Cox's models did not show significant deviations, whereas the remaining ones suffered from important over and underestimations of the reference statistic. Given the lower computational

requirements of parametric models, the exponential time-dependent one seemed preferable for the analysis of *Bruna dels Pirineus* calves survival.

Key words: Model fitting, Parametric bootstrap, Longevity, Proportional hazards, Survival

Introducción

La supervivencia o longevidad de los animales son caracteres de interés para los ganaderos tanto desde un punto de vista económico como de bienestar animal (VanRaden y Wiggans, 1995; Scientific Veterinary Committee, 1997). Las técnicas de análisis de supervivencia (Cox, 1972; Prentice y Gloeckler, 1978; Ducrocq et al., 1988a,b) resultan preferibles para el estudio de la longevidad del ganado ya que tienen en cuenta la continuidad del proceso de mortalidad y permiten la inclusión de registros censurados para aquellos animales con fecha de baja desconocida. Durante las últimas décadas se han desarrollado tanto aproximaciones paramétricas (Famula, 1981; Wolynetz y Binns, 1983; Ducrocq et al., 1998a,b) como no paramétricas (Cox, 1972; Prentice y Gloeckler, 1978), con importantes diferencias en cuanto a su flexibilidad y demandas computacionales, lo cual evidencia la importancia de una elección acertada del modelo de análisis. Desafortunadamente existen sólo unos pocos tests gráficos para evaluar el ajuste de los modelos de supervivencia (Ducrocq et al., 2000), los cuales resultan muy subjetivos y no son aplicables cuando los datos se ven afectados por variables dependientes del tiempo (Tarrés et al., 2005).

En este contexto, hemos desarrollado un procedimiento de bootstrap paramétrico para contrastar el ajuste de los modelos de supervivencia, tomando la función de supervivencia empírica de Kaplan-Meier

(Kaplan y Meier, 1958) como función de referencia. Nuestra metodología determina de manera precisa el ajuste del modelo a lo largo del tiempo, estableciéndose intervalos de bootstrap para cada punto temporal. Este método ha sido comprobado en una base de datos de supervivencia de terneros de raza *Bruna dels Pirineus*, asumiendo diferentes distribuciones para la función de riesgo base.

Material y Métodos

Bootstrap paramétrico

Los métodos bootstrap se usan de manera rutinaria para aproximar la distribución de cualquier estadístico de interés (π). Desde un punto de vista paramétrico, el procedimiento de bootstrap consiste en tres pasos característicos: a) definición del modelo asumido para los datos, b) re-muestreo mediante simulación de Monte Carlo y cálculo del estadístico π , y c) construcción de la distribución de bootstrap de π . En el caso de los modelos de riesgos proporcionales, el procedimiento se fundamenta en definir uno o varios modelos de partida, obtener las estimaciones referentes a los parámetros y efectos considerados en esos modelos, y simular nuevos registros de longevidad (T_i) los cuales, en el caso de un modelo Weibull o exponencial ($\rho = 1$) se pueden generar a partir de (Press et al., 1992):

$$T_i = \left(-\frac{\ln(1-\alpha)}{\exp[\hat{\rho} \ln(\hat{\lambda}) + \mathbf{w}_i \hat{\boldsymbol{\theta}}]} \right)^{\frac{1}{\hat{\rho}}}$$

dónde α es un valor aleatorio generado a partir de una distribución uniforme entre 0 y 1, $\hat{\rho}$ y $\hat{\lambda}$ son los parámetros estimados para la distribución Weibull base, $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ es el vector de coeficientes de regresión y \mathbf{w}_i es el vector de incidencias para un registro i determinado. En el caso de modelos no paramétricos o con efectos dependientes del tiempo será necesario aplicar un método de simulación recurrente (Casellas et al., 2006). Finalmente, los límites del intervalo de bootstrap se establecen generalmente en los percentiles 0,025 y 0,975.

Bootstrap sobre modelos de supervivencia de terneros de raza *Bruna dels Pirineus*

El procedimiento de bootstrap paramétrico se aplicó sobre una base de datos de supervivencia hasta el destete de terneros de raza *Bruna dels Pirineus*, previamente analizada por Tarrés et al. (2005). En total constaba de 2.504 registros de supervivencia tomados entre los años 1994 y 2002 en tres explotaciones comerciales pertenecientes al Programa de Control de Rendimientos de la *Bruna dels Pirineus*. Se consideraron los cinco modelos definidos por Tarrés et al. (2005) (exponencial, Weibull, exponencial dependiente del tiempo, Weibull dependiente del tiempo y Cox con la aproximación de Tsiatis (1981) así como las estimaciones obtenidas para los parámetros y los efectos incluidos en el modelo (ver Tarrés et al. [2005] para una descripción detallada de los modelos y resultados obtenidos). Adicionalmente, se asumieron censurados todos los registros

referentes a terneros destetados, aproximadamente a los 180 días de edad.

Referente al procedimiento de bootstrap, se efectuaron un total de 10.000 re-muestrajes de la base de datos para cada modelo asumido, calculándose la función de supervivencia mediante Kaplan-Meier entre los 0 y los 180 días de edad para cada iteración de simulación.

Resultados y Discusión

Los modelos exponencial y Weibull mostraron desviaciones significativas con importantes sobre y subestimaciones durante los primeros días y los últimos cuatro meses antes del destete (figuras 1 y 2). En concreto, el modelo exponencial sobreestimó la supervivencia desde el día 7 al 45, con una posterior subestimación a partir del día 79. El modelo Weibull alcanzó un ajuste ligeramente mejor aunque con subestimaciones significativas durante la primera semana y a partir del día 61. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Tarrés et al. (2005) sobre la misma base de datos y mediante tests gráficos, y son un ejemplo representativo de la flexibilidad relativa de los modelos paramétricos (Allison, 1995; Kleinbaum, 1996). Ambos modelos parecen sufrir sesgos menores durante las primeras semanas, probablemente relacionados con una mayor concentración de registros completos de longevidad, los cuales aportan una cantidad de información substancial al modelo.

El modelo exponencial dependiente del tiempo mostró un ajuste aceptable, sin desviaciones significativas a ninguna edad. La situación cercana al límite inferior del intervalo de bootstrap de las estimaciones de la función empírica de supervivencia de Kaplan-Meier (figura 3) podría sugerir

algún ligero sesgo en el modelo, aunque éste no alcanzó en ningún caso el umbral de significación. Por otro lado, el modelo Weibull dependiente del tiempo presentó ligeros sesgos entre los días 15 y 102 (figura 4). Estos resultados ponen de manifiesto que el ajuste de modelos de supervivencia paramétricos puede ser fácilmente mejorado con la simple incorporación de efectos dependientes del tiempo, tal como sugirieron Yazdi et al. (2002) y Tarrés et al. (2005).

Tal como era esperable, el modelo semiparamétrico de Cox (1972) obtuvo el mejor ajuste, con la función Kaplan-Meier obser-

vada discurriendo aproximadamente en el punto medio entre los límites del intervalo de bootstrap. No obstante, esta elevada flexibilidad para ajustar distribuciones empíricas de supervivencia conlleva también unas demandas computacionales de consideración (ver Ducrocq et al. [2000] como ejemplo). En este sentido, la disponibilidad de modelos paramétricos con un ajuste aceptable adquiere una enorme importancia, sobre todo para el análisis de bases de datos grandes donde las diferencias en tiempo de computación pueden llegar a resultar prohibitivas.

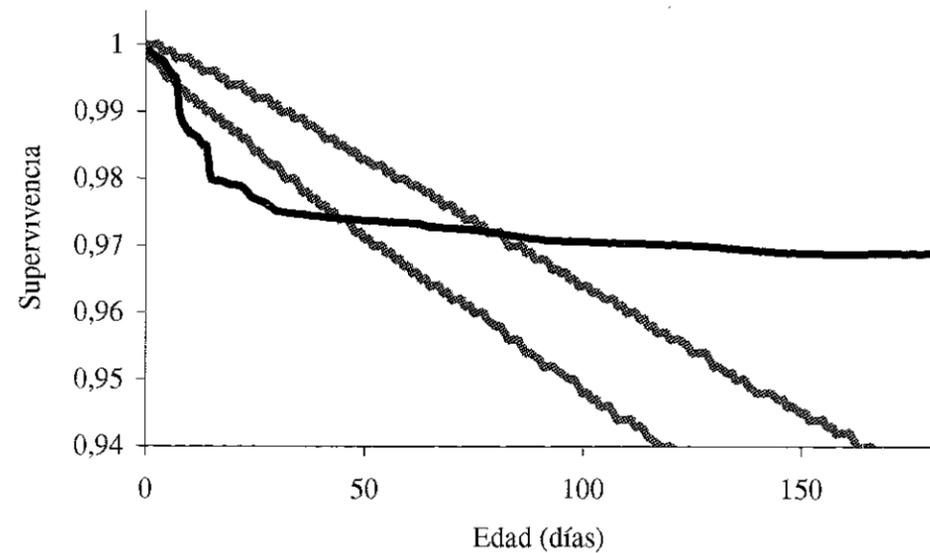


Figura 1 Función de supervivencia de Kaplan-Meier (línea negra) y límites del intervalo de bootstrap (líneas grises) para el modelo exponencial de supervivencia.

Figure 1. Kaplan-Meier survival function (black line) and bootstrap interval bounds (grey lines) for the exponential survival model.

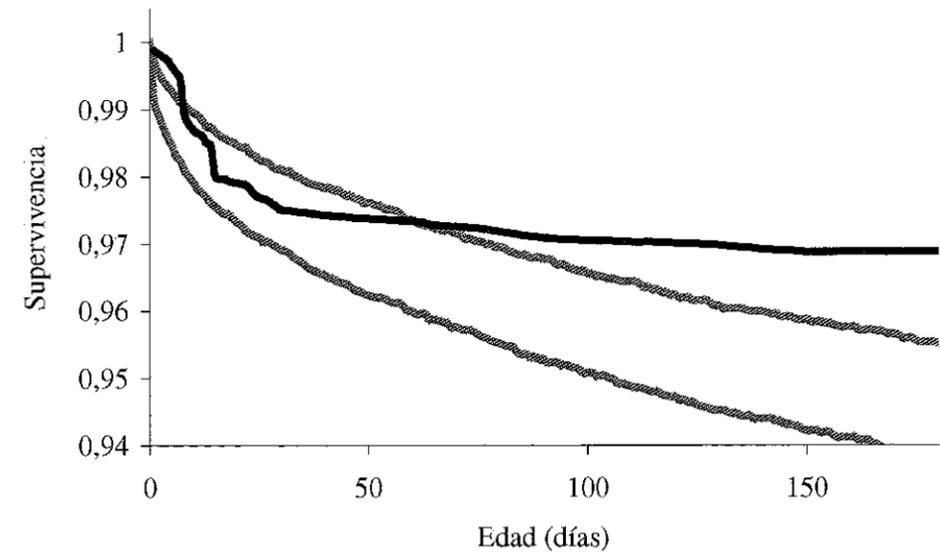


Figura 2. Función de supervivencia de Kaplan-Meier (línea negra) y límites del intervalo de bootstrap (líneas grises) para el modelo Weibull de supervivencia.

Figure 2. Kaplan-Meier survival function (black line) and bootstrap interval bounds (grey lines) for the Weibull survival model.

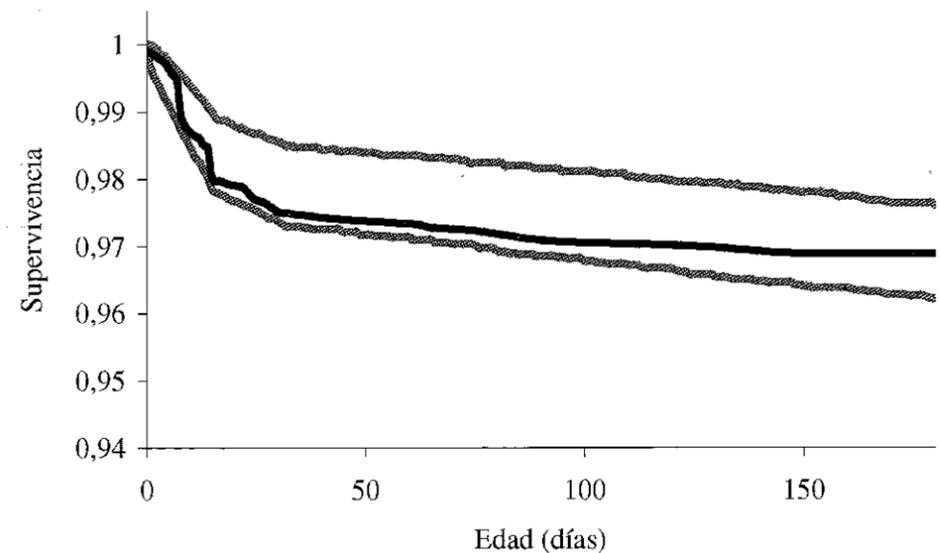


Figura 3. Función de supervivencia de Kaplan-Meier (línea negra) y límites del intervalo de bootstrap (líneas grises) para el modelo de supervivencia exponencial dependiente del tiempo.

Figure 3. Kaplan-Meier survival function (black line) and bootstrap interval bounds (grey lines) for the exponential time-dependent survival model.

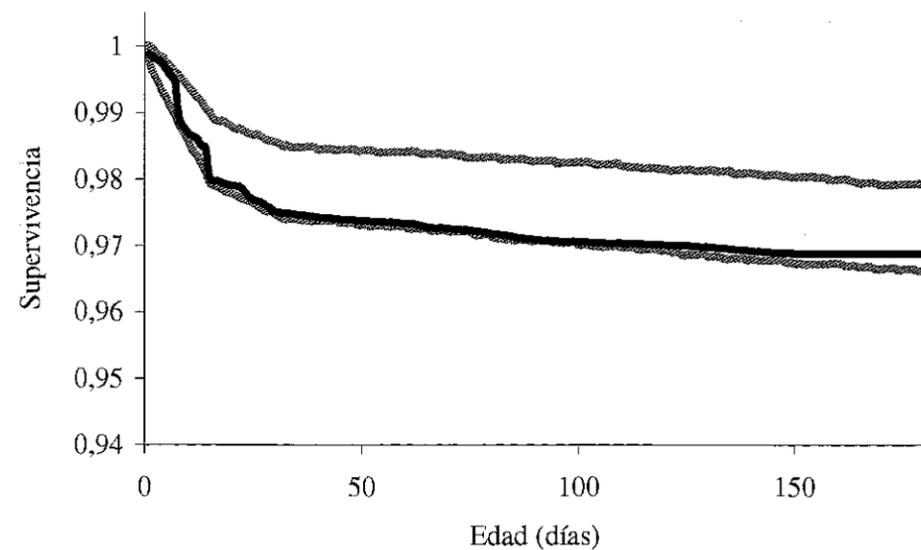


Figura 4. Función de supervivencia de Kaplan-Meier (línea negra) y límites del intervalo de bootstrap (líneas grises) para el modelo de supervivencia Weibull dependiente del tiempo.
 Figure 4. Kaplan-Meier survival function (black line) and bootstrap interval bounds (grey lines) for the Weibull time-dependent survival model.

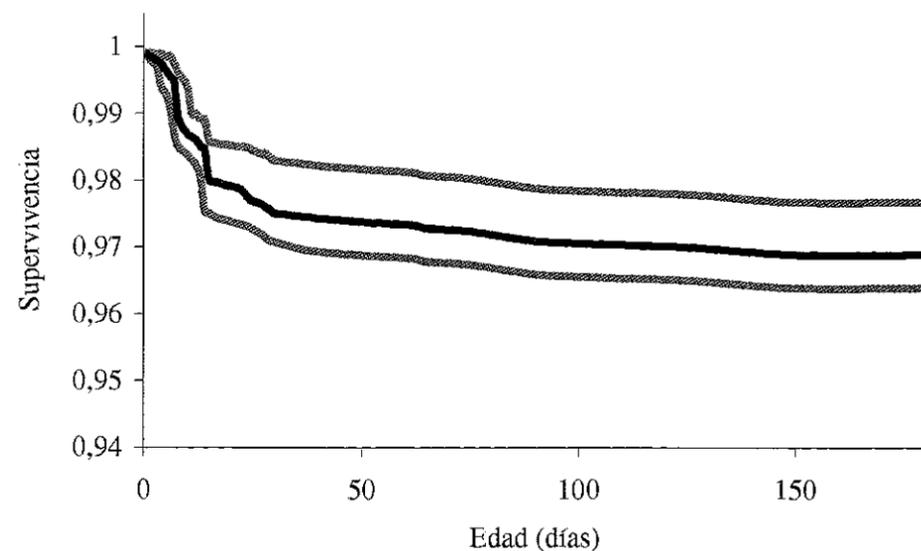


Figura 5. Función de supervivencia de Kaplan-Meier (línea negra) y límites del intervalo de bootstrap (líneas grises) para el modelo de supervivencia de Cox.
 Figure 5. Kaplan-Meier survival function (black line) and bootstrap interval bounds (grey lines) for the Cox survival model.

Agradecimientos

Los registros de supervivencia de los terneros han sido tomados por las explotaciones *La Tria*, *Vallnova-Espanholet* y *Mas Fogoneilla*, dentro del Programa de Control de Rendimientos y Mejora Genética de la raza *Bruna dels Pirineus*, financiado por el *Departament d'Agricultura, Ramaderia i Pesca* de la *Generalitat de Catalunya*.

Bibliografía

- Allison PD, 1995. *Survival Analysis Using the SAS® System. A Practical Guide*. SAS Inst. Inc., Cary, NC
- Casellas J, Tarrés J, Piedrafita J, Varona L, 2006. Parametric bootstrap for testing model fitting in the proportional hazards framework: An application to the survival analysis of *Bruna dels Pirineus* beef calves. *J. Anim. Sci.* (en prensa).
- Cox DR, 1972. Regression models and life tables (with discussion). *J. Royal Stat. Soc. Series B* 34: 187-220.
- Ducrocq V, Besbes B, Protais M, 2000. Genetic improvement of laying hens viability using survival analysis. *Genet. Sel. Evol.* 32: 23-40.
- Ducrocq V, Quaas RL, Pollak EJ, Casella G, 1988a. Length of productive life of dairy cows. I. Justification of a Weibull model. *J. Dairy Sci.* 71: 3061-3070.
- Ducrocq V, Quaas RL, Pollak EJ, Casella G, 1988b. Length of productive life of dairy cows. II. Variance component estimation and sire evaluation. *J. Dairy Sci.* 71: 3071-3079.

Famula TR, 1981. Exponential stayability model with censoring and covariates. *J. Dairy Sci.* 64: 538-545.

Kaplan EL, Meier P, 1958. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Amer. Stat. Assoc.* 53: 457-481.

Kleinbaum DG, 1996. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*. Springer Verlag, NY.

Prentice RL, Gloeckler LA, 1978. Regression analysis of grouped survival data with application to breast cancer data. *Biometrics* 34: 57-67.

Press WH, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP, 1992. *Numerical Recipes in Fortran 77. The Art of Scientific Computing*. Vol. 1, Cambridge University Press, Cambridge, Reino Unido.

Scientific Veterinary Committee. 1997. *The Welfare of Intensively Kept Pigs*. European Commission, Brussels.

Tarrés J, Casellas J, Piedrafita J, 2005. Genetic and environmental factors influencing mortality up to weaning of *Bruna dels Pirineus* beef calves in mountain areas. A survival analysis. *J. Anim. Sci.* 83: 543-551.

Tsiatis AA, 1981. A large simple study of Cox's regression model. *Ann. Stat.* 9: 93-108.

VanRaden PM, Wiggans GR, 1995. Productive life evaluation: Calculation, accuracy, and economic value. *J. Dairy Sci.* 78: 631-638.

Wolynetz MS, Binns MR, 1983. Stayability of dairy cattle: models with censoring and covariates. *J. Dairy Sci.* 66: 935-942.

Yazdi MH, Visscher PM, Ducrocq V, Thompson R, 2002. Heritability, reliability of genetic evaluations and response to selection in proportional hazards models. *J. Dairy Sci.* 85: 1563-1577.

(Aceptado para publicación el 2 de mayo de 2006)