ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS INDUSTRIALES Y DE TELECOMUNICACIÓN

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Trabajo Fin de Grado

Análisis multivariante de la degradación de la aorta torácica
(Multivariate analysis of the degradation of thoracic aorta)

Para acceder al Título de

Graduado en
Ingeniería de Tecnologías de Telecomunicación

Autor: Miguel Ángel González Rodríguez

Septiembre- 2016

GRADUADO EN INGENIERÍA DE TECNOLOGÍAS DE TELECOMUNICACIÓN

CALIFICACIÓN DEL TRABAJO FIN DE GRADO

Realizado por: Miguel Ángel González Rodríguez
Director del TFG: Olga Mª Conde Portilla y Eusebio Real Peña
Título: "Análisis multivariante de la degradación de la aorta torácica"
Title: "Multivariate analysis of the degradation of thoracic aorta"

Presentado a examen el día:

para acceder al Título de

GRADUADO EN INGENIERÍA DE TECNOLOGÍAS DE TELECOMUNICACIÓN

Composición del Tribunal:
Presidente (Apellidos, Nombre): Miguel Ángel Manzano Ansorena
Secretario (Apellidos, Nombre): María Angeles Quintela Incera
Vocal (Apellidos, Nombre): Olga María Conde Portilla

Este Tribunal ha resuelto otorgar la calificación de: .....

Fdo.: El Presidente

Fdo.: El Secretario

Fdo.: El Vocal

Fdo.: El Director del TFG
(sólo si es distinto del Secretario)

Vº Bº del Subdirector

Trabajo Fin de Grado Nº
(a asignar por Secretaría)

AGRADECIMIENTOS: Trabajo realizado en parte con los medios aportados por los proyectos DA2TOI (proyecto FIS 2010-19860) y FOS4 (proyecto TEC 2013-47264-C2-1-R).

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias a Olga y a Eusebio, por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo en un ámbito que me despertaba interés, así como también por la ayuda que me han ofrecido durante este trayecto.

Como es lógico, a mi familia.

A Dario, Aitor, Alicia y Pedro por sus “cursillos acelerados de medicina”

Y por último, pero no menos importantes, a Zubi y a Franco por ser “colegones” originales y a Ángel, porque con él empezó todo.

ACRÓNIMOS

Términos del Ámbito médico

ATA Aneurisma de la aorta torácica, en inglés *TAA, Thoracic Aorta Aneurysm*
BAV Válvula Aórtica Bicúspide, de sus siglas en inglés *Bicuspid Aortic Valve*
TAV Válvula Aórtica Tricúspide, de sus siglas en inglés *Tricuspid Aortic Valve*

Términos del Ámbito de la ingeniería

A-scan Escaneo de OCT en una dimensión
B-scan Escaneo de OCT en dos dimensiones
C-scan Escaneo de OCT en tres dimensiones
OCT Tomografía de coherencia óptica, de sus siglas en inglés *Optical Coherence Tomography*
ACP Análisis de componentes principales
ANOVA Análisis de la Varianza
CP Componente Principal
SE *Square Error*, de sus siglas en inglés Error Cuadrático.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo 1. Introducción 8
1.1 Arteria aorta y aneurisma 8
1.2 Objetivos 9
1.3 Estructura 9
Capítulo 2. Patogénesis de la ATA 12
2.1 Factores de riesgo 12
2.1.1 Riesgo de aterosclerosis 12
2.1.2 Historia familiar 12
2.1.3 Síndrome de Marfan 13
2.1.4 Síndrome de Loeys-Dietz 13
2.1.5 Válvula aórtica bicúspide 13
2.2 Etiología y patogenia 14
2.2.1 Generalidades 14
2.2.2 Degeneración inespecífica de la capa media 14
2.3 Historia natural 14
2.3.1 Tamaño 14
2.3.2 Expansión 15
2.3.3 Rotura/disección 15
2.4 Complicaciones 15
2.5 Propiedades mecánicas 16
Capítulo 3. Diagnóstico e intervención 20
3.1. Diagnóstico 20
3.1.1 Introducción 20
3.1.2 Ecografía 20
3.1.3 Rayos-X 20
3.1.4. Tomografía computerizada 21
3.1.5 Resonancia magnética nuclear 21
3.1.6 Tomografía de Coherencia Óptica 21
3.1.6.1 Funcionamiento básico 22
3.1.6.2 Características básicas 23
3.1.7. Técnicas empíricas 24
3.2 Intervención 24

Capítulo 4. Técnicas de análisis estadístico 28
4.1. Introducción 28
4.2 Análisis bivariante 28
4.2.1 Correlación lineal simple y correlación de Pearson 28
4.3 Análisis multivariante 30
4.3 Regresión lineal múltiple 31
4.3 Análisis de la varianza factorial 32
4.3.1 Modelo de ANOVA multifactorial sin interacción 32
4.3.2 Modelo de ANOVA multifactorial con interacción 33
4.4 Análisis de componentes principales (ACP) 34
4.4.1 PCA usando la matriz de covarianza 34
4.4.2 PCA usando la matriz de correlación 36
4.4.3 Número de componentes principales a mantener 37
4.5 Significación de los modelos 37
4.5.1 Prueba F 37
4.5.2 Valor p 37
Capítulo 5. Análisis y resultados 40
5.1 Análisis de los datos 40
5.1.1 Cálculo del *score* patológico y OCT 40
5.2 Análisis estadístico bivariante 42
5.3 Análisis estadístico multivariante 46
Capítulo 6. Conclusiones 54
6.1 Conclusiones 54
6.2 Líneas futuras 54
Bibliografía 57

Capítulo 1

Introducción

Capítulo 1. Introducción

1.1 Arteria aorta y aneurisma

La aorta es la principal arteria del cuerpo humano. Se extiende desde el ventrículo izquierdo del corazón hasta el abdomen y su función es el de la difusión de sangre oxigenada desde el corazón hasta los órganos mediante las arterias que riegan el cuerpo. Este cometido tiene como consecuencia que la aorta esté sometida a un gran flujo sanguíneo y a alta presión, la cual se produce a ráfagas en los ciclos de bombeo del corazón. Por esta razón, la aorta tiene paredes gruesas y está dotada de una elasticidad superior al del resto de aortas del cuerpo. Dicha elasticidad se debe a la composición de la pared arterial, donde hay una concentración elevada de fibras elásticas y células musculares. Las patologías de la aorta generalmente se producen por degeneración de la pared aórtica, lo que comporta la pérdida de consistencia y elasticidad. Está compuesta por tres capas: capa íntima, capa media y la capa adventicia (de dentro a afuera respectivamente)

Una de las patologías principales de la aorta es el aneurisma que es definido como una dilatación de segmentos y espesor completo de un vaso sanguíneo produciendo por lo menos un aumento del 50 % de su diámetro comparado con el diámetro normal. El diámetro normal de la aorta torácica varía con la localización y la edad.

Los aneurismas de la aorta torácica ascendente ATA (*TAA, Thoracic Aortic Aneurysm*) se clasifican por su localización en la aorta (aorta ascendente, arco aórtico, aorta descendente), así como su implicación en la aorta y morfología. Ocurre con una incidencia estimada de 5.6 a 10.4 casos por 100000 pacientes al año y una prevalencia estimada de hasta 4.2 % de la población general [1].

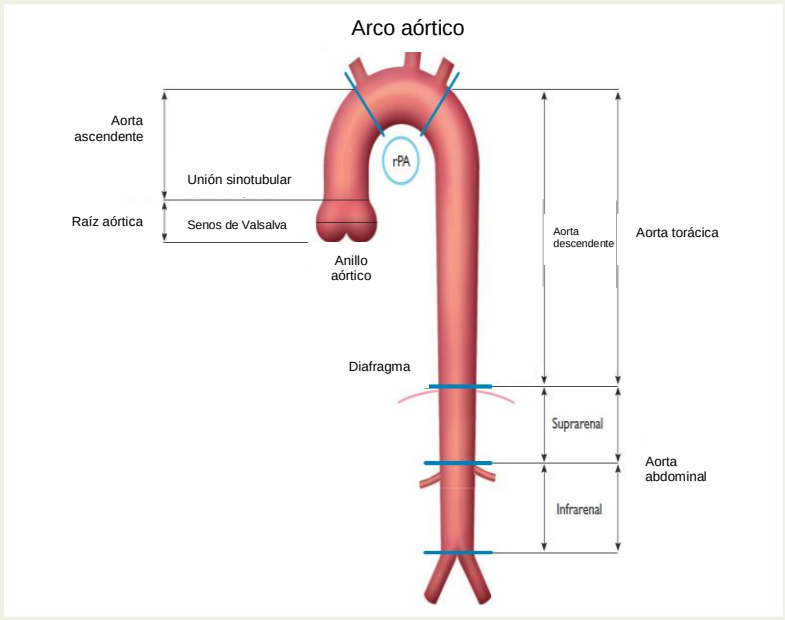


Fig 1.1. Estructura de la arteria aorta Fuente: [2]

También pueden encontrarse lo que se conocen como pseudoaneruismas. Los pseudoaneurismas representan una acumulación de sangre y tejido conectivo afuera de la pared aórtica, lo cual en la aorta torácica puede ser resultado de una rotura aórtica contenida o de una variedad de procesos patológicos como úlceras aórticas penetrantes, disección aórtica, trauma, u otros síndromes aórticos graves [3].

1.2 Objetivos

Con este trabajo de fin de carrera se pretende realizar un análisis multivariante de los distintos factores que a priori afectan a la degradación de la arteria aorta torácica. Entre dichos factores se encuentran:

- Los factores genéticos, como la medida de los senos y el anillo de la aorta, el diámetro, las longitudes de la capa íntima y media y la edad.
- Los factores de riesgo, entre los que se encuentra la hipertensión, diabetes, tabaquismo, obesidad, insuficiencia renal, hipercolesterolemia, dislipemia y el sexo.
- La presencia de ciertas patologías como fibrosis, fragmentación elástica, cambios quísticos, medionecrosis y afecciones en las células del músculo liso (en inglés *Smooth Muscle Cell* o SMC)
- Ciertas deficiencias cardiovasculares, como el BAV (*Biscupid Aortic Valve*) y el TAV (*Tricuspid Aortic Valve*)

Se analizará la relación entre los factores que afectan a la degradación aórtica y su medida que se cuantifica de dos maneras: mediante un estudio histopatológico y mediante la aplicación de tomografía de coherencia óptica.

En el análisis se estudiará qué factores son los que están más relacionados con dicha degradación, y los resultados obtenidos serán comparados para determinar la eficiencia de la tomografía de coherencia óptica con respecto al análisis histopatológico convencional.

El objetivo a largo plazo de este proyecto es por un lado determinar qué factores son los que afectan a la degradación de la arteria aorta torácica y por otro lado la de afianzar a la tomografía de coherencia óptica como un método válido de análisis de la degradación comparable con el estudio tradicional.

1.3 Estructura

En este proyecto se exponen unas nociones básicas del aneurisma de la arteria aorta, los factores que pueden producir su formación, la técnica OCT para detectar esta patología, y los métodos del análisis multivariante utilizados:

- Este capítulo es una breve introducción al aneurisma de la arteria aorta torácica así como las motivaciones que conducen a la realización de este trabajo
- En el segundo capítulo se expone la patogénesis de la arteria aorta torácica, detallándose los factores de riesgo que pueden implicar la degradación de la aorta torácica, la etiología y patogenia, la historia natural (la evolución de la patología), las complicaciones que existen debido a la existencia del aneurisma y el efecto que este tiene sobre las propiedades mecánicas de la arteria.
- En el tercer capítulo se explican las diferentes técnicas que permiten la detección del ATA, así como los procedimientos quirúrgicos que se utilizan para tratarlo.
- En el cuarto capítulo se exponen los métodos estadísticos utilizados, haciendo distinción entre el número de variables a tratar.
- En el quinto capítulo se expondrán los procedimientos para obtener los indicadores de degradación, *scores,* mediante tomografía de coherencia óptica y mediante el método histopatológico tradicional, así como los resultados del análisis de la influencia de diversos factores en estos *scores*.
- Y para finalizar, en el último capítulo se extraerán las conclusiones, la discusión de los resultados y las posibles líneas futuras que tengan su origen en este trabajo.

Capítulo 2

Patogénesis de la ATA

Capítulo 2. Patogénesis de la ATA

2.1 Factores de riesgo

Muchos aneurismas de la aorta torácica son degenerativos y ocurren en asociación con factores de riesgo de la aterosclerosis, enfermedad en la que se deposita placa dentro de las arterias. El ATA también ocurre como una manifestación de desórdenes de los tejidos conectivos como los producidos por los síndromes de Marfan, Loeys-Dietz o Ehlers-Danlos. Sin embargo, se ha estimado que hasta una quinta parte de pacientes con ATA tiene una historia familiar de enfermedad aneurismática independiente de síndromes genéticos conocidos.

2.1.1 Riesgo de aterosclerosis

La mayoría de ATA son degenerativos y ocurren en asociación con factores de riesgo para la aterosclerosis como el tabaquismo, hipertensión e hipercolesterolemia. Sin embargo, aún sigue sin estar claro el papel de la aterosclerosis en la formación de las aneurismas.

La hipertensión es el factor de riesgo más importante, el cual está presente en el 60 % de los pacientes con ATA [3]. Para la diabetes, no existe correlación positiva con ATA.

En cuanto al tabaquismo, los aneurismas son sustancialmente mayores en fumadores, con un riesgo relativo de 6:7 para fumadores de cigarros “fabricados” y 25:0 para fumadores de cigarros “enrollados” comparados con los no fumadores [4].

2.1.2 Historia familiar

El ATA familiar engloba a pacientes que tienen aneurisma de la aorta torácica asociada con una historia familiar de enfermedad aneurismática pero que no cumplen con los criterios de síndromes de tejidos conectivos conocidos. Está aumentando el reconocimiento de este factor y puede incluir a pacientes con la aorta dilatada y una historia familiar de disección, rotura, o muerte súbita inexplicable. La aorta torácica ascendente es implicada en el 80 % y la descendente en el 20 % restante. Pacientes con ATA familiar generalmente lo presentan a temprana edad (56.8 años) comparado con pacientes con ATA esporádico (64 años) y también tiene mayores factores de expansión aórtica.

Estudios en los árboles genealógicos de pacientes con ATA aislada o disección han encontrado que el 21 % de los participantes tienen al menos un miembro de la familia con aneurisma arterial. El grado de herencia puede ser alto, ya que muchos miembros de la familia pueden no estar al corriente de la presencia de un aneurisma [3].

2.1.3 Síndrome de Marfan

El síndrome de Marfan es un trastorno autosómico dominante (una de varias formas en que un rasgo o trastorno se puede transmitir de padres a hijos) que implica fallos cardiovasculares, oculares y esqueléticos.

La dilatación aórtica con este síndrome se localiza en la raíz aórtica pero puede extenderse a la aorta ascendente con un factor de crecimiento acelerado comparado con aneurismas degenerativos, así como un elevado riesgo de complicaciones aórticas a temprana edad [1].

2.1.4 Síndrome de Loeys-Dietz

Es un trastorno autosómico dominante descubierto recientemente. Los pacientes con el síndrome de Loeys-Dietz presentan algunos signos clínicos en común con el síndrome de Marfan y también un alto riesgo de dilatación aórtica, rotura y disección a temprana edad [3].

2.1.5 Válvula aórtica bicúspide

Es el defecto congénito cardíaco más común, con una prevalencia del 1-2% al nacer. Los hombres son más propensos a padecerla que las mujeres con un factor de 2:1 al 4:1. Normalmente, la válvula aórtica tiene tres compuertas, conocidas como cúspides o valvas, mientras que para el BAV el número de valvas se reduce a dos [2][5].

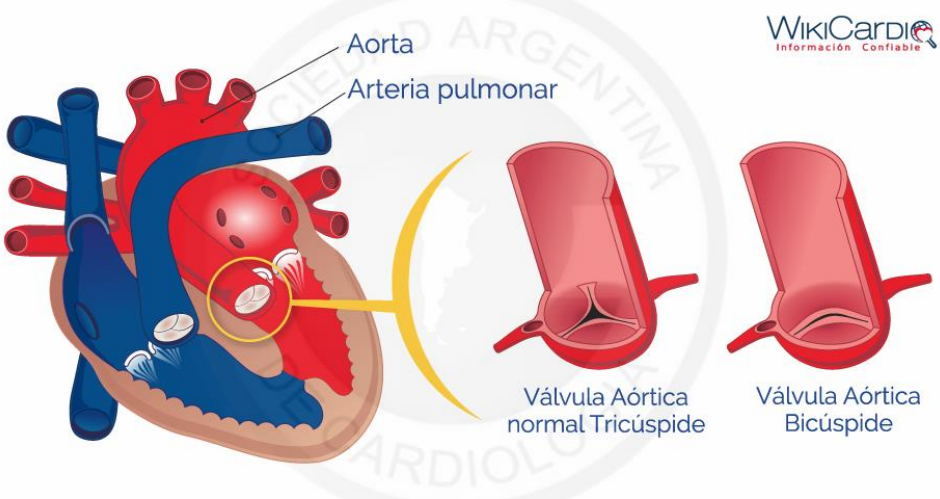


Fig 2.1. Válvula aórtica bicúspide y válvula aórtica tricúspide (la más común). Fuente: [6]

Se ha demostrado que existe una relación entre el BAV y los aneurismas en la aorta torácica. Las personas con BAV desarrollan patologías severas en la válvula más rápido, y una mayor incidencia en cambios significativos en las raíces de la aorta o en la aorta ascendente, con una prevalencia del 52% [3].

Además, el riesgo de disección aórtica en pacientes con BAV es mayor que para la población normal. En un estudio realizado en el condado de Olmsted [4],

Minnesota, la disección aórtica se produjo en 2 de 416 pacientes con BAV sobre una media de seguimiento de 16 años (6530 pacientes/año), correspondiendo a una incidencia de 3.1 casos por 10000 pacientes/año, con un factor de riesgo ajustado por edad de 8.4.

2.2 Etiología y patogenia

2.2.1 Generalidades

La aorta debe su elasticidad y resistencia a la tensión de la capa media, la cual está formada por aproximadamente 45 a 55 láminas de elastina, colágeno, células de músculo liso y matriz celular. El contenido de elastina es mayor en la aorta ascendente debido a su naturaleza distensible.

Los factores hemodinámicos contribuyen de manera bien definida al proceso de dilatación aórtica. Por otra parte, está descrito el círculo vicioso en que al incremento del diámetro sigue un aumento de la tensión de la pared, fenómeno que responde a la ley de Laplace (tensión=presión x radio). De igual manera, la turbulencia del flujo sanguíneo se reconoce como factor contribuyente.

2.2.2 Degeneración inespecífica de la capa media

La degeneración inespecífica de la capa media es el factor etiológico más habitual de la enfermedad de la aorta torácica. Con el avance de la edad, es de esperar que aparezcan manifestaciones quísticas de degeneración leve de la media, que incluyen fragmentación de fibras elásticas y pérdida de células del músculo liso. Sin embargo, la degeneración prematura y acelerada de la media induce debilitamiento progresivo de la pared aórtica, formación de aneurismas y, a la larga, rotura, disección o ambas [8].

2.3 Historia natural

La historia natural del ATA es de lenta expansión con un aumento del riesgo de disección repentina a medida que la aorta se agranda. El factor de expansión se encuentra entre el 0.1 a 1 cm/año, dependiendo de la etiología del ATA, diámetro y su localización dentro de la aorta.

2.3.1 Tamaño

El umbral por el cual el diámetro que presenta la aorta es considerado aneurisma es de 55 mm en pacientes sin anomalías, de 50 mm para pacientes con síndrome de Marfan, de 45 mm en pacientes que además de padecer síndrome de Marfan cuenten con otros factores de riesgo y de 50 mm para pacientes con BAV y

factores de riesgo. A partir de 60 mm es considerado peligroso ya que se pueden producir disecciones o roturas [2][8].

También se tiene en cuenta la relación de la superficie de la aorta con la estatura. En pacientes de tamaño pequeño debe ser considerado una superficie de 27.5 cm/m^2. [2]

2.3.2 Expansión

Se sabe que esta afección presenta un factor de crecimiento variable: en pacientes sanos crece 0.1 cm/año. En pacientes con ATA familiar el factor medio de expansión es mayor (0.2 cm/año) comparados con ATA esporádicos. Los ATA asociados con síndromes genéticos pueden expandirse más rápido. En pacientes con síndrome de Marfan 0.3 cm/año y en pacientes con síndrome de Loeys-Dietz 1 cm/año. En pacientes con BAV, se ha visto que el crecimiento de la aorta ascendente es de 0.2 cm/año [2][3].

Se ha visto que diámetros grandes de la aorta en ATA tienen un factor de expansión mayor que para diámetros pequeños. El factor de expansión para aneurismas mayores de 5 cm es de 0.8 cm/año y de 0.2 cm/año para diámetros menores de 5 cm.

2.3.3 Rotura/disección

El factor más determinante para la rotura es el diámetro de la aneurisma. Otros factores, como la presencia de síntomas graves, BAV, una enfermedad del tejido conectivo o una expansión veloz del diámetro de la aorta pueden contribuir al riesgo de rotura.

El riesgo anual de rotura o disección es menor al 2 % para ATA entre 4 y 4.9 cm, pero cercana al 7 % para ATA mayores de 6 cm.

A pesar de que el riesgo de disección/rotura aumenta con el diámetro de la aorta, la mayoría de los pacientes que presentan disección tienen aneurismas más pequeños, probablemente debido a que muchos más individuos de la población con ATA tienen diámetros entre 4 y 5.5 cm, que tienen un bajo riesgo de rotura [3].

2.4 Complicaciones

Las complicaciones en la aorta torácica más importantes son la rotura y la disección.

La disección suele ocurrir con un desgarro interno en la unión sinotubular donde el estrés de la pared es elevado. El desgarro, casi siempre circunferente en su origen, permite a la sangre entrar en la pared aórtica, derramándose en el medio y progresivamente separando el plano medio en la dirección axial de la aorta. Este nuevo “falso lumen” se extiende paralelamente al verdadero lumen en todos los lados

a través de la disección o sale a través de la capa adventicia, dando como resultado una rotura. Se pueden clasificar en dos tipos, la disección de tipo A y la de tipo B, dependiendo de dónde empieza y donde termina. La disección de tipo A se inicia en la aorta ascendente y el tipo B en la descendente. Los factores que contribuyen a la disección son la hipertensión, los desórdenes en la conectividad de los tejidos producidos por los síndromes de Marfan y Ehlers-Danlos y el BAV. La disección en pacientes con BAV es frecuente en gente joven, teniendo un factor de mortalidad entre las 24 y 48 horas sin cirugía del 74%. Incluso con reconstrucción, la cifra asciende al 29% [10][11].

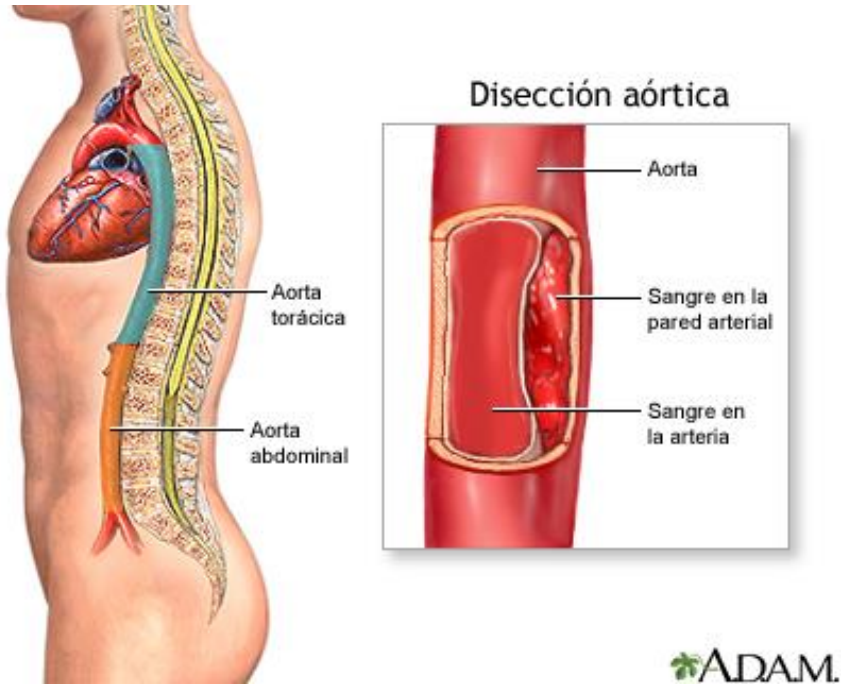


Fig 2.2. Disección aórtica. Fuente: [12]

La rotura de la aorta implica el sangrado interno y con ello la muerte. Los síntomas que presentan los pacientes son generalmente dolor agudo en el pecho o en la espalda. Además, puede aparecer dolor en la zona abdominal cuando la aneurisma es sintomática. La localización de la rotura es de suma importancia. Como norma general, cuanto más cerca esté el aneurisma de la válvula aórtica, mayor riesgo de muerte. Cuando se produce la rotura, menos de la mitad de los pacientes llegan vivos al hospital: la mortalidad puede ser tan alta como el 54% a las 6 horas y el 76% a las 24 horas después del evento inicial [2].

2.5 Propiedades mecánicas

Desde un punto de vista biomecánico, la disección en ATA implica la separación de las capas elásticas de la pared aórtica que ocurre cuando las cargas hemodinámicas ejercidas en la pared sobrepasa la fuerza adhesiva (denotada como resistencia a la deslaminación o S_D) que normalmente mantiene las capas de la pared juntas. [10]

La S_D puede ser alterada por la naturaleza de la microarquitectura local, caracterizada principalmente por el contenido transmural y la orientación de las fibras de colágeno y elastina. Específicamente, la S_D puede ser afectada por las fibras interlaminares de elastina y colágeno y especialmente aquellas fibras que estén radialmente orientadas (perpendicular al eje transversal). Esto último contribuye a las fuerzas adhesivas de la pared celular que sostienen las capas aórticas juntas. Por tanto, en la pared del ATA, las fuerzas desarrolladas por la hemodinámica pueden sobrepasar la S_D que sostiene las capas juntas, probablemente induciendo desgarros espontáneos en la pared aórtica [13].

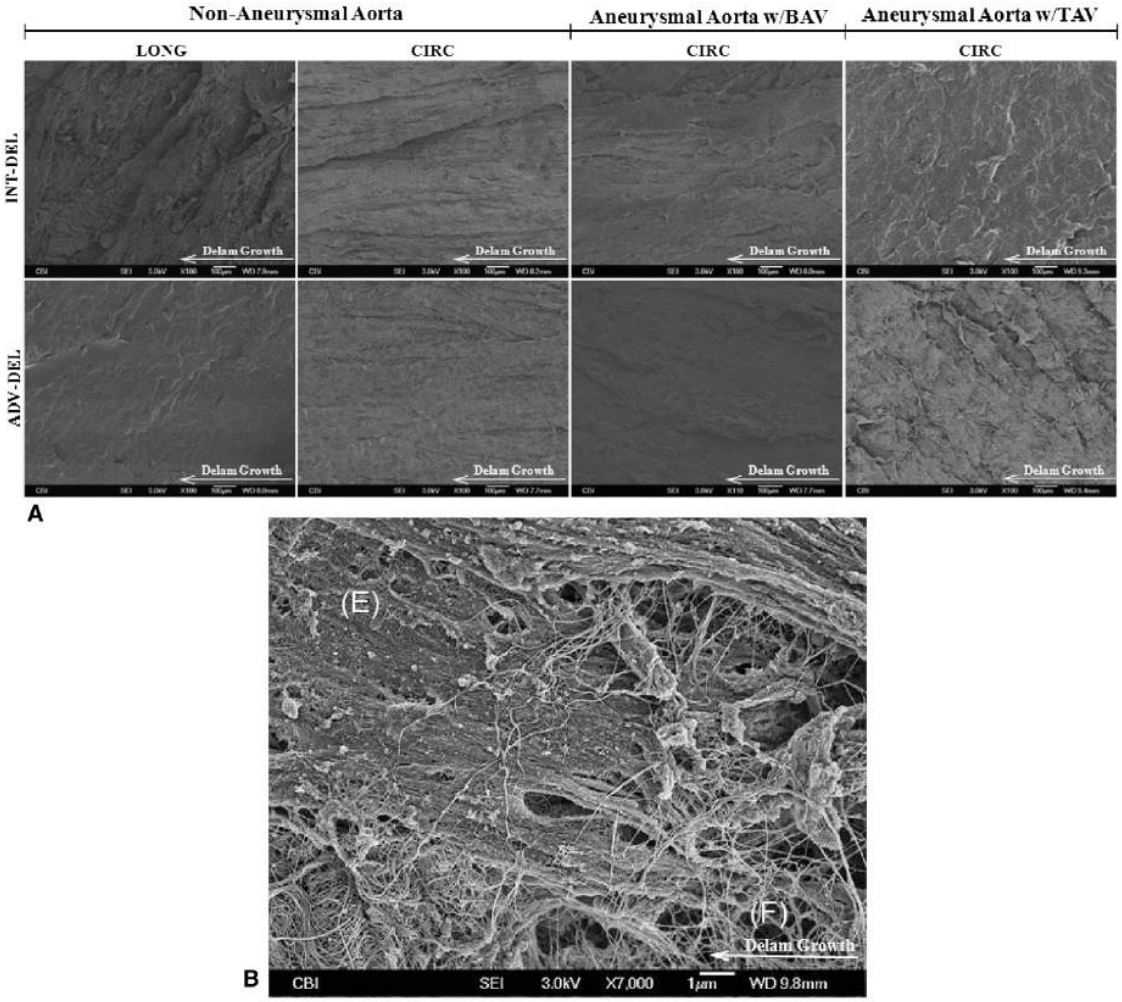


Fig 2.3. Imágenes por microscopio electrónico de barrido (SEM en inglés) de superficies rugosas de arterias aórticas sin aneurisma y con aneurisma de la arteria aorta torácica con BAV y TAV en la dirección longitudinal y circunferente. Fuente: [10]

La resistencia a la deslaminación aórtica en los ATA es baja sin considerar la morfología de la válvula aórtica (en pacientes con BAV el S_D en la dirección circunferente es de 88.4±4.1 mN/mm y para la longitudinal 100±4.1 mN/mm mientras que para TAV en la dirección circunferente sería 109.1±5.2 mN/mm y para el eje longitudinal 116±6.1 mN/mm) cuando se compara con aquella sin aneurisma (el S_D en la dirección circunferente es de 126±6.8 mN/mm y para la longitudinal 149±7.6

mN/mm) lo que sugiere un incremento del riesgo de disección. Además, la diferencia entre las fuerzas orientadas circunferente y longitudinalmente cuando no hay aneurisma indica la existencia de propiedades anisotrópicas en la disección. Las fibras de colágeno y elastina están orientadas principalmente en la dirección circunferente y, como resultado, pueden proporcionar una mayor resistencia a la disección aórtica en la dirección longitudinal. Asimismo, las superficies diseccionadas muestran que la deslaminación en la orientación longitudinal es más rugosa que en la dirección circunferente. La anisotropía no es mostrada por el ATA con BAV y TAV porque no presentan diferencias estadísticas entre las orientaciones. Las superficies fracturadas de ATA con BAV y TAV parecen ser más rugosas que para la aorta normal, posiblemente por la mayor estructura desorganizada. La desorganización de las fibras de elastina y colágeno propias de la patología parece afectar a las propiedades mecánicas del ATA. [10][13].

Capítulo 3

Diagnóstico e intervención

Capítulo 3. Diagnóstico e intervención

3.1. Diagnóstico

3.1.1 Introducción

Debido a que el aneurisma de la aorta torácica generalmente es asintomático, la detección diagnóstica se realiza mediante imagen médica. La ecografía y los rayos-X son los utilizados para detectar el aneurisma. Además, si es necesaria una intervención quirúrgica, el estudio se completará con tomografía computerizada o resonancia magnética con el fin de determinar las partes afectadas.

Sin embargo, y como se indicará en este proyecto, también es posible el uso de la Tomografía de coherencia óptica. Esta técnica de tipo fotónico permite la visualización de la estructura interna de la pared de la aorta. Con ello se puede ayudar a los cirujanos en el ámbito intraoperativo a determinar la extensión de la degradación de la pared a la hora de reemplazarla por una prótesis.

3.1.2 Ecografía

La ecografía es una técnica de diagnóstico por imagen que se utiliza fundamentalmente para evaluar los tejidos blandos. Se trata de un procedimiento seguro, no invasivo y que no utiliza radiaciones ionizantes, por lo que no tiene efectos adversos para la salud. Las imágenes ecográficas corresponden al aspecto macroscópico de cortes anatómicos, esto es, el aspecto “real” de un corte transversal del tejido, mostrando la arquitectura interna de los diferentes órganos. Con la suma de cortes se puede obtener una perspectiva en tres dimensiones del tamaño, la forma y la estructura de los órganos.

Esta técnica se basa en la emisión y recepción de ultrasonidos, que son aquellas ondas de sonido cuya frecuencia es superior a la audible por el oído humano, es decir, por encima de los 20.000 Hz. La emisión y recepción de las ondas se realiza a través de un transductor. Una vez las señales son detectadas se realizan tareas de procesado de imagen para mostrar la imagen final [14].

3.1.3 Rayos-X

Los rayos-X se basan en la emisión de ondas electromagnéticas, como puede ser la luz, las ondas de radio y la emisión gamma, pero con una longitud de onda en un rango entre los 0.1 y los 10 nm y con la energía de los fotones de 1.2 a 240 keV. Se caracterizan por su habilidad para pasar a través de la materia.

En la imagen médica ofrecida por esta técnica, el haz de rayos-X, producido por un tubo de rayos-X, pasa a través del cuerpo. En su camino a través del cuerpo, parte de la energía del haz es absorbida, atenuándose. En la parte del cuerpo opuesta

a la zona de radiación se sitúan detectores o una lámina que captura los rayos-X atenuados. La imagen médica es el resultado de procesar la energía radiante y la energía recibida al otro lado del cuerpo. La imagen proporcionada por los rayos-X es de dos dimensiones.

3.1.4. Tomografía computerizada

Esta técnica hace también uso de los rayos-X pero tanto el tubo como el detector rotan alrededor del cuerpo durante el examen por lo que múltiples imágenes son adquiridas, resultando en una imagen en tres dimensiones [15].

3.1.5 Resonancia magnética nuclear

La imagen por resonancia magnética (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*) es una técnica de diagnóstico basada en los principios de la resonancia magnética. Aprovechando que el cuerpo humano está compuesto principalmente por moléculas de agua que contienen protones de hidrógeno, esta técnica emplea un fuerte campo magnético que hace que los diminutos campos magnéticos de los protones de hidrógeno que se mueven por lo general al azar se alineen al campo magnético. Además, hace uso de pulsos de radio breves, lo cual hace que los campos magnéticos de los protones giren al unísono y emitan una débil señal de radio que es detectada por bobinas. Mediante la alteración del período de aplicación de las ondas de radio es posible producir imágenes que muestran los diversos tejidos del cuerpo, así como su estructura y propiedades.

La MRN proporciona imágenes de gran contraste y en todos los planos del espacio [16].

3.1.6 Tomografía de Coherencia Óptica

La tomografía de coherencia óptica (*OCT, Optical Coherence Tomography*) es una técnica de imagen tomográfica que permite la visualización de muestras de un tejido biológico en profundidad, llegando hasta algunos milímetros dentro de la muestra. Las imágenes que proporciona el OCT son equivalentes a aquellas obtenidas mediante las técnicas histológicas convencionales. Presenta ventajas como una rápida y continua adquisición de forma no invasiva lo que facilita su incorporación al procedimiento quirúrgico, pero con el inconveniente de poseer menor resolución que las técnicas convencionales [18].

El principio de funcionamiento se basa en el fenómeno de “eco óptico” que se produce en la muestra al ser iluminada por una fuente de luz. A esta luz retroesparcida (*backscattering*) se le aplica un proceso interferométrico pudiéndose obtener un perfil de penetración (una dimensión, A-scan), una imagen transversal del tejido (dos dimensiones, B-scan) o una imagen en tres dimensiones (C-scan).

La principal ventaja de esta técnica en particular frente a las técnicas mencionadas anteriormente es que proporciona mayor resolución, típicamente de 1

hasta 10 micras a costa de una menor penetración en el tejido, de alrededor de 2-3 mm.

3.1.6.1 Funcionamiento básico

Las técnicas de OCT se dividen en función de si trabajan en el dominio de la frecuencia o del tiempo. El esquema de funcionamiento básico es el mismo para ambos casos: el sistema OCT está compuesto por un interferómetro que combina la señal de la muestra y un brazo de referencia para detectar el patrón de interferencia entre ambas. Dicho patrón depende de la diferencia de caminos ópticos entre ambos brazos, por tanto la variación de caminos ópticos será el elemento a barrer para penetrar a distintas profundidades en el tejido.

Un tipo de interferómetro común y muy utilizado en OCT es el interferómetro de Michelson (Fig 3.1). En este interferómetro consta de cuatro brazos: fuente, detector, muestra y referencia. La interferencia se produce entre la luz del brazo de referencia y el brazo de muestra.

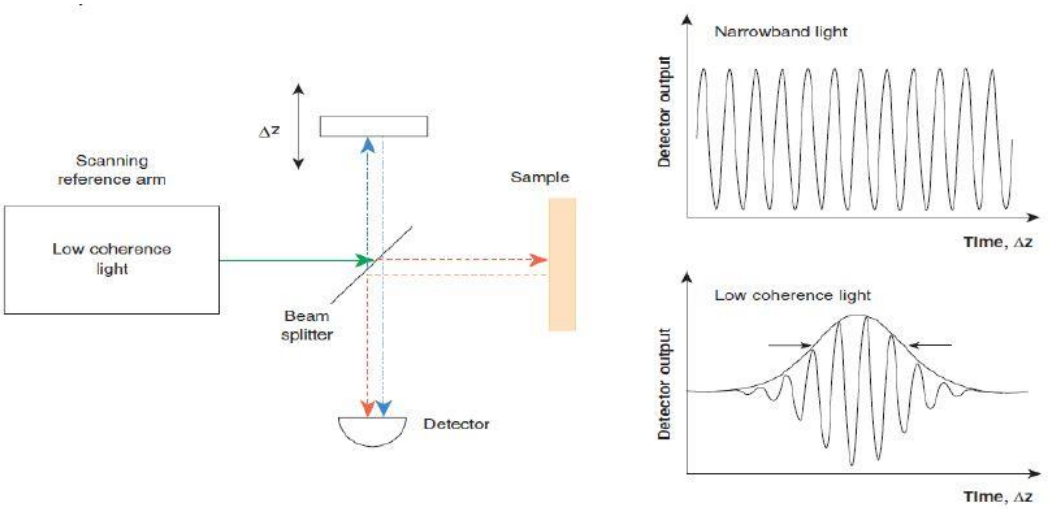


Fig 3.1. Interferómetro de Michelson como parte de un sistema de OCT. A la derecha señales detectadas en función de la coherencia de la fuente. Con una fuente coherente, la señal recibida es una sinusoidal. Con una fuente incoherente, la señal recibida será una sinusoidal de envolvente gaussiana, centrada en el punto donde la distancia del brazo de muestra y de referencia coincida y de ancho FWHM la longitud de coherencia de la fuente. Fuente: [18]

La captura básica de un OCT se llama A-Scan y se obtiene focalizando la lente en un punto de la muestra. Después, tras aplicar el proceso de interferometría y procesado se tiene un perfil de luz retroesparcida frente a la profundidad de penetración. El paso siguiente es focalizar la lente en un punto adyacente al anterior para tomar otro A-Scan, de forma que repitiendo este proceso, un conjunto de A-Scan formará un B-Scan, esto es, una imagen transversal de la muestra o tejido donde se representa la intensidad de la luz frente a la profundidad de penetración (Fig 3.2.). También se puede hacer un barrido adicional en otro eje, tomándose varios B-Scan para formar un C-Scan o cubo en tres dimensiones. Todos los sistemas OCT se sirven de galvanómetros para mover un espejo frente a la lente de captura que permite variar el punto de captura y obtener los B-scan y C-scan.

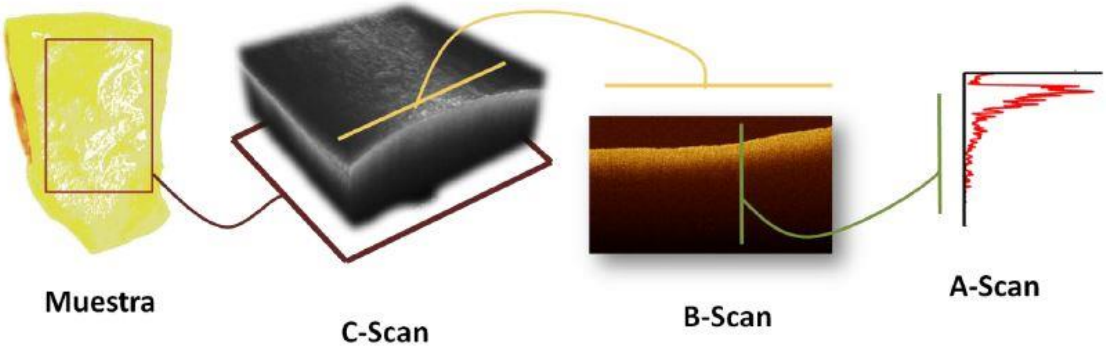


Fig.3.2 Posibles medidas de un OCT. En primer lugar, el perfil de penetración (A-scan) cuyo conjunto forma una imagen transversal de la muestra (B-Scan) que a su vez un conjunto forma un cubo (C-Scan). Fuente: [18]

3.1.6.2 Características básicas

Las principales características de un OCT son su resolución axial (en profundidad), su resolución lateral (entre A-Scan adyacentes), la penetración máxima y la relación señal al ruido (SNR). La resolución axial (Δ_z) viene dada por la longitud de coherencia de la fuente (l_c). Así, cuanto más incoherente sea la fuente, menor será el tiempo de coherencia y por tanto mayor la resolución axial. Al interferir la señal consigo misma un instante de tiempo después, la interferencia es la autocorrelación de dicha señal. La envolvente de esta función es equivalente a la transformada de Fourier del espectro de la fuente, por lo que el ancho de la función de autocorrelación es inversamente proporcional al ancho del espectro.

Si se considera una fuente de espectro gaussiano, se tiene:

$$\Delta_z = l_c = \frac{2\ln(2)}{\pi n}\frac{{\lambda_0}^2}{\Delta\lambda} \tag{3.1}$$

Siendo λ_0 la longitud de onda central de la fuente, $\Delta\lambda$ la FWHM y n el índice de refracción de la muestra.

La resolución lateral (Δ_x) viene dada por las características de la óptica focalizadora:

$$\Delta_x \approx \frac{4\lambda_0}{\pi}\frac{f}{d} = \frac{2\lambda_0}{\pi AN} \tag{3.2}$$

Donde f es la distancia focal de la lente, d el radio del haz a focalizar y AN la apertura numérica de la lente. Se observa que la resolución lateral no depende la resolución axial, por lo que en el OCT se pueden mejorar ambas sin perjudicarse entre ellas. Sin embargo, a la profundidad de enfoque depende de la apertura numérica, por lo que habrá que alcanzar un compromiso con la resolución lateral.

Lo que se ha descrito anteriormente es válido para todos los sistemas OCT [18].

3.1.7. Técnicas empíricas

A parte de los métodos basados en la imagen médica anteriormente descritos, existen ciertas técnicas que proporcionan indicadores, a partir de fórmulas matemáticas, que pueden ser útiles para identificar la posible presencia de aneurismas e incluso determinar límites que suponen ciertos riesgos para la salud como las disecciones aórticas.

Una de estas técnicas, que permite determinar si el diámetro de una arteria aorta es normal utiliza la siguiente expresión [7]:

$$D\ (mm) = 31 + 0.16 * a\tilde{n}os \tag{3.3}$$

Para pacientes con sobrepeso, se realiza una modificación:

$$D(mm) = 21 + 0.14 * a\tilde{n}os + (0.14 * \acute{I}ndice\ de\ Masa\ Corporal) \tag{3.4}$$

Uno de los criterios que se tienen en cuenta a la hora de evaluar el riesgo y la necesidad de intervención quirúrgica es la relación entre el área transversal de la aorta con la altura del paciente cm^2/m. La fórmula que proporciona ese factor es [7]:
:

$$\frac{r^2 * \pi\ (cm^2)}{altura\ (m)} \tag{3.5}$$

3.2 Intervención

El procedimiento quirúrgico es considerado con un diámetro de la aorta superior a 5.5 cm. Para aquellos que presentan riesgos para la operación, como una avanzada edad, el umbral será aumentado a 6cm. En el caso de pacientes con síndrome de Marfan, quienes tengan un diámetro máximo de la aorta mayor o igual a 50 mm. Un umbral menor de 45 mm es considerado en pacientes con riesgos adicionales: historia familiar de disección, factor de crecimiento de 3 mm/año, regurgitación severa de la aorta. Pacientes con síndrome de Loeys-Dietz son propuestos a operación con un diámetro mayor a 42 mm. En pacientes con BAV que requieran reemplazo de la válvula, será considerado un diámetro de 4 cm o mayor [2][20].

La reparación de la aorta torácica requiere un bypass cardiopulmonar y el aneurisma es generalmente extirpado y reemplazado por una prótesis tubular Dacron del tamaño apropiado. Cuando el aneurisma implica la raíz aórtica y es asociado con una significante regurgitación aórtica (reflujo de sangre desde la aorta hacia el ventrículo izquierdo, durante la diástole ventricular) por lo general se realiza una

reparación aórtica compuesta (proceso de Bentall, Fig 3.3.) mediante el uso de una prótesis tubular con una prótesis de la válvula aórtica cosida en un extremo. La válvula y el injerto son cosidas directamente dentro del anillo aórtico, y las arterias coronarias son entonces reimplantadas dentro del injerto aórtico Dacron.

Cuando las valvas de la válvula aórtica son estructuralmente normales y la regurgitación aórtica es secundaria a la dilatación de la raíz, se puede realizar la reimplantación de la válvula aórtica en una prótesis tubular. Esta técnica, conocida como la técnica de David, implica extirpar los senos de Valsalva sin afectar a las valvas, cosiendo el injerto Dacron a la base del anillo aórtico, y reimplantando las valvas dentro del injerto para restaurar la configuración normal anatómica [20].

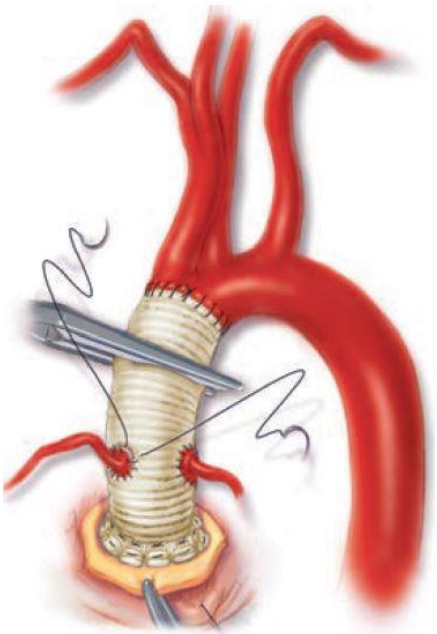


Fig 3.3. Procedimiento de Bentall modificado para la sustitución de la raíz aórtica y la aorta ascendente por un injerto. Fuente: [8]

En pacientes con BAV, el flujo de sangre está alterado y lo seguirá estando después de la reparación. Si hay alguna duda de que una reparación duradera se pueda conseguir (o en presencia de esclerosis aórtica o estenosis) la sustitución de la raíz debe ser realizada ya sea con un injerto mecánico o un xenoinjerto (injerto de tejido procedente de un donante de una especie diferente a la del receptor), de acuerdo con la edad del paciente y de las posibles contraindicaciones para la anticoagulación a largo plazo [2].

En el momento quirúrgico puede ser interesante saber el estado de la pared arterial para decidir la extensión de la extirpación de aorta. Las técnicas basadas en histopatología convencional son costosas en tiempo y difíciles de llevar a cabo durante el proceso quirúrgico. Por ello, técnicas no invasivas como la OCT son muy adecuadas en este ámbito ya que permiten tener una medida en tiempo real del estado de degradación de la pared aórtica y de esta manera decidir la extirpación necesaria para

evitar problemas de disecciones en un futuro. Además, estas decisiones pueden ser de gran importancia cuando se valora extirpar o no el cayado aórtico.

Capítulo 4

Técnicas de análisis estadístico

Capítulo 4. Técnicas de análisis estadístico

4.1. Introducción

La degradación de la arteria aorta torácica puede ser producida por numerosos factores. Ante esto, el análisis estadístico permite determinar, a partir de observaciones obtenidas de dichas variables, cuales son las más relacionadas con la degradación. En este trabajo se utilizarán técnicas estadísticas que analizan la relación entre dos variables (análisis bivariante) y la relación entre múltiples variables (análisis multivariante). Con estas técnicas se modelará la dependencia que tiene la degradación de la pared arterial con las posibles causas de proliferación de aneurisma.

4.2 Análisis bivariante

Este análisis engloba una serie de técnicas cuyo objetivo es el de encontrar la relación entre dos variables. Dichos métodos son diferentes dependiendo del tipo de variables [21]:

- Si las variables son nominales, es decir, aquellas cuyos valores representan una categoría o identifican un grupo de pertenencia, se aplicarían tablas de contingencia (Fisher o Chi-Cuadrado).
- Si una variable es nominal y otra ordinal se aplicarían tablas de contingencia (Fisher o Chi-Cuadrado)
- Si las variables son ordinales se aplicaría o tabla de contingencia (Chi-Cuadrado) o las correlaciones de Spearman o Kendall-tau.
- Si una variable dependiente es métrica y la independiente nominal se aplican pruebas de comparación de medias (Prueba t o Mann-Whitney). ANOVA I, Kruksal-Willis o tabla de contingencia (Chi-Cuadrado)
- Si una variable dependiente es métrica y la independiente ordinal se aplicaría análisis de correlación de Pearson, Spearman o Kendall-tau.
- Si las dos variables son métricas se aplicaría análisis de Correlación de Pearson o Spearman.

4.2.1 Correlación lineal simple y correlación de Pearson

Este método, además de ser el más utilizado, es el que mejor se ajusta a las variables anteriormente descritas. Por otro lado, para poder entender el análisis de correlación de Pearson, es necesario introducir el concepto de la correlación lineal simple.

El término correlación se refiere al grado de asociación entre dos variables. Existe un tipo particular de relación que se denomina relación lineal. Una relación lineal positiva es la que los valores de una variable X y otra variable Y varían de forma similar de la siguiente manera: a mayores valores de la variable X mayores serán los de la variable Y. Una relación línea negativa implica lo inverso: a mayores valores de la variable X menores serán los de la variable Y. Una forma de determinar el tipo de relación existente entre variables es mediante un diagrama de dispersión, que es un gráfico que representa mediante una nube de puntos los pares de valores de las variables X e Y (X_i, Y_i). Dicha nube de puntos permite observar relaciones entre las variables, como se puede observar en la Fig.3.1. Sin embargo, no siempre el diagrama de dispersión muestra una relación clara entre las variables, por lo que se utilizan otros medios para este fin como la recta de regresión o el coeficiente de correlación de Pearson.

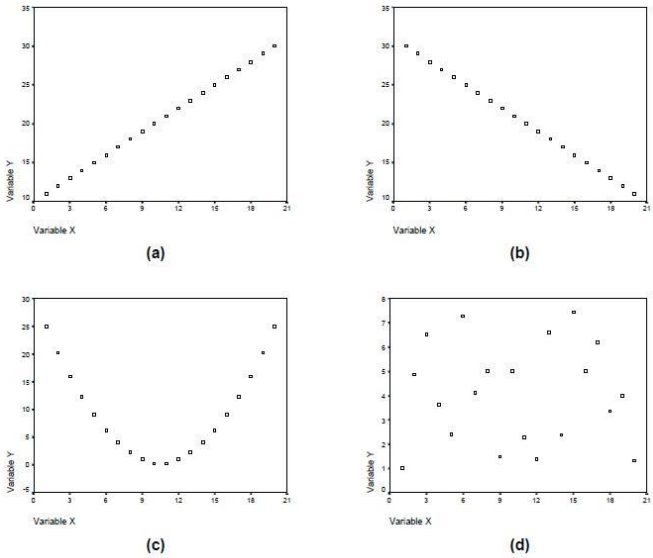


Fig 3.1 Diagramas de dispersión de dos variables. El a) representa una relación lineal positiva, el b) una relación lineal negativa, el c) una relación no lineal y el d) no existe relación aparente. Fuente: [21]

La recta de regresión es la recta que mejor se ajusta a los puntos que representan a las observaciones de las variables X e Y. Dicha recta se obtienen mediante el método de mínimos cuadrados, que establece que sea mínima la suma de los cuadrados de las distancias existentes entre cada punto y la recta (Fig 3.2).

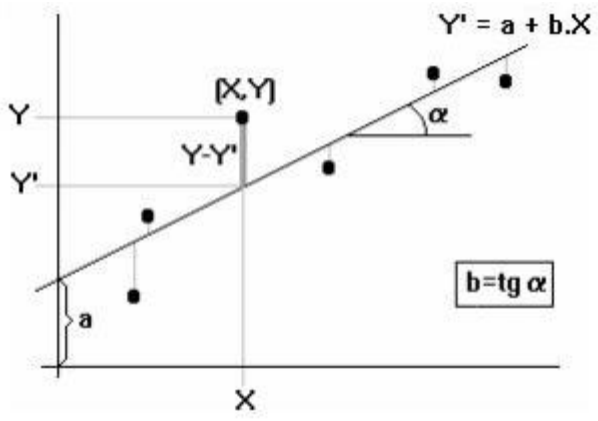


Fig 3.2. Ejemplo de recta de regresión. Fuente: [23]

Sin embargo, la recta de regresión no proporciona una medida del grado de asociación entre las variables. Dicha medida puede obtenerse mediante el coeficiente de correlación de Pearson, que se define como:

$$r_{xy} = \frac{\sum X_i Y_i}{n S_x S_y} \tag{4.1}$$

En términos de la recta de ajuste, el coeficiente indica la bondad de la misma.

El coeficiente da como resultado valores de entre -1 y 1: un valor de 1 indica relación lineal perfecta positiva; un valor de -1 una relación lineal perfecta negativa. Un valor de 0 indica relación lineal nula. El coeficiente r es una medida simétrica, es decir, la correlación entre X_i e Y_i es la misma que entre Y_i y X_i [22] [23].

4.3 Análisis multivariante

Este análisis estudia la relación entre existente entre una o varias variables dependientes y una o varias variables independientes. Las técnicas estadísticas más habituales y utilizadas son [21]:

- *Análisis de la varianza (ANOVA):* analiza el efecto de dos variables (factores) sobre una variable métrica. La variante con más de un factor es el Análisis de varianza multifactorial.
- *Análisis multivariante de la varianza (ANCOVA):* a diferencia de ANOVA, este análisis considera simultáneamente dos o más variables dependientes
- *Análisis discriminante:* esta técnica consiste en ponderar las diferentes variables a la hora de asignar a un grupo u otro. Por tanto, la variable dependiente es nominal mientras que las explicativas o independientes pueden ser de cualquier tipo.
- *Análisis de regresión lineal múltiple:* se estudia el efecto simultáneo de un conjunto de variables de cualquier tipo (variables explicativas) sobre una variable métrica (variable dependiente)
- *Análisis de regresión logística:* similar al análisis de regresión pero en este caso la variable dependiente sólo toma valores de 0 y 1.
- *Análisis de la covarianza:* se compara el efecto de una variable métrica (cofactor) y otra nominal (factor) sobre una variable métrica (variable dependiente)
- *Modelo lineal general:* es una extensión del modelo de regresión donde se consideran simultáneamente varias variables dependientes.
- *Análisis factorial y análisis de componentes principales (PCA):* estrechamente unidos, con estas técnicas se reduce el número de variables explicativas a un número menor de variables. Cada factor es una combinación lineal de un conjunto de variables explicativas.
- *Análisis de conglomerados o clusters:* se puede considerar una técnica contraria al análisis discriminante ya que en esta técnica se busca formar

grupos homogéneos a partir de los valores que toma cada elemento respecto a un conjunto de variables.

Según lo anterior, los métodos utilizados y que mejor se ajustan a los datos son el análisis de regresión múltiple, el análisis de la varianza factorial que es una extensión para más de dos variables y el análisis de componentes principales.

4.3 Regresión lineal múltiple

La regresión lineal múltiple es una técnica que trata de determinar la relación lineal entre un conjunto de variables de cualquier tipo o explicativas y una variable métrica (variable dependiente)

Si se denota a las variables independientes como x_i y a la variable dependiente como y, el predictor lineal tendrá la forma:

$$y_i = \bar{y} + \widehat{\beta_1}\left(x_{i_1} - \overline{x_1}\right) + \cdots + \widehat{\beta_p}\left(x_{i_p} - \overline{x_p}\right) \qquad i = 1, \ldots, n \tag{4.2}$$

Los *p* coeficientes del modelo $\widehat{\beta_k}$ con $k = 1, \ldots, p$ se determinan de manera que la ecuación proporcione la mejor predicción posible de y_i. Llamando residuos a los errores de predicción $e_i = y_i - \hat{y_i}$, es inmediato, sumando para los *n* datos de (4.2) que la suma de los residuos para todos los puntos muestrales es cero, que indica que los coeficientes β_k van a compensar los residuos positivos con los negativos. Como se pretende minimizar los residuos con independencia del signo, se utiliza la técnica de mínimos cuadrados:

$$M = \sum_{i=1}^{n} {e_i}^2 \tag{4.3}$$

Definiendo una matriz de datos X_R para la regresión de dimensión *n x p* que se obtiene de la matriz de datos centrada:

$$X_R = X - \bar{X} \tag{4.4}$$

Que es la diferencia entre cada dato (X) y la media de dichos datos ($\bar{X}$). Eliminando la columna de la variable dependiente *y*, el sistema de ecuaciones para obtener los parámetros es:

$$\hat{\beta} = ({X_R}'X_R)^{-1}{X_R}'y = {S_{p-1}}^{-1}S_{xy} \tag{4.5}$$

Donde S_{p-1} es la matriz de covarianzas de las *p*-1 variables explicativas y S_{xy} la matriz de covarianzas de la variable dependiente con las explicativas. La ecuación (4.5) es conocida como la ecuación de regresión múltiple.

Una medida adimensional de la dependencia se formula partiendo de la identidad:

$$y_i - \bar{y} = \hat{y}_i - \bar{y} + e_i \tag{4.6}$$

Y elevando al cuadrado y sumando para todos los puntos se obtiene la descomposición básica del análisis de la varianza, que podemos escribir como:

$$VT = VE + VNE \tag{4.7}$$

Donde VT es la variabilidad total o inicial de los datos y se expresa como suma de variabilidad explicada por la regresión (VE) y la residual o no explicada por la regresión (VNE). Lo anterior se puede expresar como:

$$\sum (y_i - \bar{y})^2 = \sum (\hat{y}_i - \bar{y})^2 + \sum {e_i}^2 \tag{4.8}$$

Una medida descriptiva de la capacidad predictiva del modelo es el cociente entre la variabilidad explicada por la regresión y la variabilidad total. Esta medida se llama coeficiente de determinación y se define como [24]:

$$R^2{}_{j.1,\ldots,p} = 1 - \frac{VNE}{VT} = 1 - \frac{\sum {e_i}^2}{\sum (y_i - \bar{y})^2} \tag{4.9}$$

Donde el subíndice indica la variable dependiente y las explicativas tratadas.

4.3 Análisis de la varianza factorial

En esta técnica se plantea si entre una cierta variable cuantitativa Y, llamada variable respuesta o independiente, y ciertas variables categóricas $F_1, F_2, \ldots, F_n$ llamadas factores, existe relación. En esta técnica es posible emplear dos variantes, dependiendo si existe interacción entre una combinación de ciertos factores y la variable respuesta. Si existe interacción, es apropiado utilizar el modelo de ANOVA multifactorial con interacción. En el caso que no exista interacción, el modelo de ANOVA multifactorial sin interacción.

Este método no es equivalente a hacer varios ANOVA simples, ya que además de diferencias en el planteamiento matemático, los ANOVA simples no detectan ciertas influencias.

4.3.1 Modelo de ANOVA multifactorial sin interacción

Para el desarrollo se considerará una sola variable respuesta Y con dos factores F_1 y F_2, ya que en el caso de haber más factores sería cuestión de generalizar.

Cada observación se denotará como Y_{ijk}, donde el factor F_1 está en el nivel i, el factor F_2 está en el nivel j y la observación estará en el nivel k si está dentro de las que tienen dichas características. Si se representa la media global como μ, el modelo de ANOVA sin interacción supone:

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \varepsilon_{ijk} \tag{4.10}$$

Donde α_i es el efecto de F_1, β_j es el efecto de F_2 y ε_{ijk} es el residuo, que es debido al azar. Representando por μ_i a la media de todas las observaciones que tienen F_1 en nivel i y por μ_j a la media de todas las observaciones que tienen F_2 en nivel j, entonces:

$$\alpha_i = \mu_i - \mu, \qquad \beta_j = \mu_j - \mu \tag{4.11}$$

Para conocer si F_1 es significativo, se realiza un contraste de hipótesis:

$$H_0\colon\ \alpha_i = 0\ para\ todo\ i$$
$$H_1\colon algún \alpha_i \neq 0$$

Si H_0 es rechazada, se dice que F_1 es significativo. Lo mismo para F_2:

$$H_0\colon\ \beta_j = 0\ para\ todo\ j$$
$$H_1\colon algún\ \beta_j \neq 0$$

Si H_0 es rechazada, se dice que F_2 es significativo.

Además, si F_1 tiene a niveles posibles, y F_2 tiene b niveles posibles, entonces los requisitos o hipótesis de partida de este modelo de ANOVA son:

1. Cada uno de los $a * b$ grupos es normal.
2. Homocedasticidad: la varianza es la misma en cada uno de los $a * b$ grupos.
3. Independencia de las observaciones: no hay relación entre unos datos y otros, o entre unas variables y otras.

Las condiciones anteriores se traducen en que los residuos deben ser normales y aleatorios.

4.3.2 Modelo de ANOVA multifactorial con interacción

Para cada interacción Y_{ijk} se supone:

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + \varepsilon_{ijk} \tag{4.12}$$

Donde α_i y β_j tienen la misma función que en el modelo sin interacción, $(\alpha\beta)_{ij}$ es el efecto de la interacción entre F_1 en el nivel i y F_2 en el nivel j y ε_{ijk} es el residuo que también es debido al azar. La significancia F_1 y F_2 se determinan como en el

modelo anterior. Además, se debe comprobar si existe interacción entre los factores, lo cual supone contrastar la siguiente hipótesis:

$$H_0\colon\ (\alpha\beta)_{ij} = 0\ para\ todo\ i,j$$
$$H_1\colon algún\ (\alpha\beta)_{ij} \neq 0$$

Por otro lado, α_i y β_j se estiman como en el modelo anterior y $(\alpha\beta)_{ij}$ se estima como:

$$(\alpha\beta)_{ij} = \mu_{ij} - \mu_i - \mu_j + \mu \tag{4.13}$$

Los requisitos del modelo son análogos a los del caso anterior [25].

4.4 Análisis de componentes principales (ACP)

El objetivo principal del ACP es reducir la dimensión de las variables originales a un espacio de dimensión menor, al mismo tiempo que intenta tener en cuenta la máxima variación posible de los datos originales. Esta técnica transforma los datos a un nuevo conjunto de coordenadas o variables que son una combinación lineal de las variables originales. Además, las observaciones en el nuevo espacio de componentes principales están incorreladas. Un ejemplo se puede observar en la Fig 4.3

4.4.1 PCA usando la matriz de covarianza

Considerando la matriz centrada $\boldsymbol{X}_c$ de datos, con dimensión $n\ x\ p$, se obtiene la matriz de covarianza $\boldsymbol{S}$ como**:**

$$\boldsymbol{S} = \frac{1}{n-1}\boldsymbol{X}_c{}^T\boldsymbol{X}_c \tag{4.14}$$

El siguiente paso es calcular los autovectores y autovalores de la matriz $\boldsymbol{S}$.Los autovalores son calculados resolviendo la siguiente ecuación para cada l_j con $j = 1, \dots, p$:

$$|S - l\boldsymbol{I}| = 0 \tag{4.15}$$

donde I es la matriz de identidad con dimensión $p\ x\ p$. La ecuación (4.15) da como resultado un polinomio de grado p. Los autovectores son calculados resolviendo el siguiente conjunto de ecuaciones para a_j:

$$(S - j\boldsymbol{I})a_j = 0 \quad con\ j = 1, \dots, p \tag{4.16}$$

sujeto a la condición de que el nuevo conjunto de autovectores son ortonormales. Esto significa que la magnitud Generalidde cada autovector es uno, y que son ortogonales entre sí:

$$a_i a_i{}^T = 1$$
$$a_j a_i{}^T = 0$$

para $i, j = 1, \dots, p$ y $i \neq j$

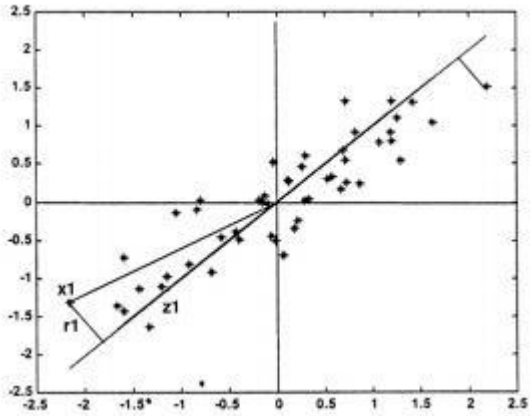


Fig 4.3. Ejemplo de recta que minimiza las distancias ortogonales de los puntos (proyecciones) a ella. Para esa nube de puntos, esa recta es adecuada porque conserva gran cantidad de variabilidad de los datos originales. Fuente: [24]

Mediante el álgebra matricial, cualquier matriz cuadrada, no singular o simétrica puede ser transformada a una matriz diagonal utilizando:

$$\boldsymbol{L = A^T S A} \tag{4.17}$$

donde las columnas de A contienen los autovectores de $\boldsymbol{S}$ y $\boldsymbol{L}$ es una matriz diagonal con los autovalores en la diagonal. Por convenio, los autovalores son ordenados de forma descendente ($l_1 \geq l_2 \geq \cdots \geq l_p$) con el mismo orden para los correspondientes autovectores.

Los autovectores de $\boldsymbol{S}$ son utilizados para obtener las componentes principales (CP), calculándose como:

$$z_j = a_j{}'(x - \bar{x}) \quad con\, j = 1, \dots, p \tag{4.18}$$

con a formada por los coeficientes o pesos de las antiguas variables en el nuevo espacio de componentes principales. El proceso que implica el ACP define una rotación de los ejes principales de las variables originales sobre sus medias y los elementos del autovector a son los cosenos directores que relacionan los dos sistemas de coordenadas.

Escalar los autovectores para que tengan valor unidad produce que las CP estén incorreladas y sus varianzas sean iguales a su autovector correspondiente.

Las observaciones se transforman al nuevo sistema de CP así:

$$\boldsymbol{Z} = \boldsymbol{X}_c \boldsymbol{A} \tag{4.19}$$

donde la matriz $\boldsymbol{Z}$ contiene los *scores* de las CP. Dichos *scores* tienen media cero y están incorreladas. También se pueden transformar las observaciones originales en $\boldsymbol{X}$ mediante una transformación similar, pero los *scores* de los PC en este caso tendrán media $\bar{z}$. Esta transformación puede invertirse para obtener una expresión con las variables originales en función de las componentes principales:

$$x = \bar{x} + \boldsymbol{A}z \tag{4.20}$$

La dimensión de los *scores* de las CP en la ecuación (4.20) es todavía p, por lo que aún no se ha realizado una reducción de la dimensión. La idea del ACP es que en el análisis se incluyan aquellos CP que tengan los mayores autovalores, que expliquen la mayor cantidad de variación con menores dimensiones o variables CP. Se puede reducir la dimensión a d de la siguiente manera:

$$\boldsymbol{Z}_d = \boldsymbol{X}_c \boldsymbol{A}_d \tag{4.21}$$

donde $\boldsymbol{A}_d$ contiene los primeros autovectores o columnas de $\boldsymbol{A}$ con dimensión d.

4.4.2 PCA usando la matriz de correlación

En primer lugar, es necesario tener las variables normalizadas:

$$x_j = \frac{(x_j - \bar{x_j})}{\sqrt{s_{jj}}} \quad con\ j = 1, \dots, p \tag{4.22}$$

donde s_{jj} es la varianza de x_j. Los datos normalizados son tomados como observaciones en el ACP.

La covarianza de este conjunto de datos normalizados es la misma que la matriz de correlación. El elemento ij de la matriz de correlación $\boldsymbol{R}$ vienen dado por:

$$r_{ij} = \frac{s_{ij}}{\sqrt{s_{ii}}\sqrt{s_{jj}}} \tag{4.23}$$

donde s_{ij} es el elemento ij de $\boldsymbol{S}$ y s_{ii} es el elemento diagonal i de $\boldsymbol{S}$.

La matriz de correlación debería emplearse cuando las varianzas entre las variables originales son muy diferentes. En este caso, las primeras CP estarán dominadas por aquellas mismas variables y no serán suficientemente informativas. Esto suele suceder cuando las unidades de las variables son diferentes. Otra ventaja de usar la matriz de correlación en vez de la matriz de covarianza es cuando se pretende comparar los resultados del ACP con análisis diferentes.

El ACP basado en la matriz de covarianza también tiene ventajas, como cuando se pretenden aplicar métodos de inferencia estadística. Sin embargo, las componentes principales obtenida mediante estas dos matrices no son iguales.

4.4.3 Número de componentes principales a mantener

Existen varias maneras de determinar cuántas componentes principales sin perder información. El método más popular es el porcentaje acumulado de varianza explicada. La idea es escoger aquellas componentes principales que tengan mayor contribución en el porcentaje de la variación total en los datos, que es calculado como:

$$t_d = 100 \sum_{i=1}^{d} l_i + \sum_{j=1}^{p} l_j \tag{4.24}$$

si se utiliza la matriz de correlación entonces:

$$t_d = \frac{100}{p} \sum_{i=1}^{d} l_i \tag{4.25}$$

escoger un valor de t_d puede ser problemático, pero los valores típicos comprenden un rango del 70% y 95% [26].

4.5 Significación de los modelos

Algunos modelos, como la regresión lineal y el ANOVA, hacen uso de pruebas estadísticas para determinar si los resultados que ofrecen tienen significancia estadística.

4.5.1 Prueba F

Para demostrar la validez del modelo y de los coeficientes de regresión se hacen uso de pruebas estadísticas. En este caso, se utilizará el estadístico F.

La prueba F está asociada al análisis de la varianza. A partir de la variabilidad explicada por la regresión y la variabilidad residual calculamos el estadístico F, cuya hipótesis nula es el rechazo del modelo. Si la probabilidad de F es mayor a 0.05 se rechazará la hipótesis nula y se aceptará que el modelo es válido. Se puede calcular como [21]:

$$F = \frac{\frac{VE}{p}}{\frac{VNE}{n-p-1}} \tag{4.26}$$

4.5.2 Valor p

El método del valor p implica determinar si es probable o poco probable, suponiendo que la hipótesis nula es cierta, observar una estadística de prueba más

extrema en la dirección de la hipótesis alternativa a la observada. Si el valor p es menor o igual a α (nivel de significancia o umbral establecido a criterio del observador), entonces es "poco probable", rechazándose la hipótesis nula. Y si el valor p es mayor que α, entonces es "probable" y no se rechaza la hipótesis nula.

En concreto, los cuatro pasos necesarios para utilizar el método del valor p en la realización de cualquier prueba de hipótesis son [27]:

1. Especificar las hipótesis nula y alternativa.
2. Utilizando los datos de la muestra y suponiendo que la hipótesis nula es verdadera, se calcula el valor del estadístico de prueba. Además, para llevar a cabo la prueba de hipótesis para la media de la población μ, se utiliza el estadístico t de student $t^* = \frac{\bar{x}-\mu}{s/\sqrt{n}}$, que sigue una distribución t con n - 1 grados de libertad.
3. Usando la distribución conocida de la estadística de prueba, se calcula el valor p teniendo en cuenta lo descrito en el primer párrafo.
4. Se ajusta el nivel de significancia (α) y comparar con el valor p.

Capítulo 5

Análisis y resultados

Capítulo 5. Análisis y resultados

5.1 Análisis de los datos

En este tema se analizarán los resultados obtenidos sobre la influencia que pueden tener los diversos factores clínicos y físicos de cada paciente en la degradación de pared de la aorta en casos de ATA. Para ello, se cuenta con un conjunto de muestras de 54 pacientes reales que presentan aortas sana (control) o aortas provenientes de aneurismas torácicos ascendentes con niveles de degradación variables. Estas muestras provienen del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y su estudio se enmarca en el proyecto DA2TOI (FIS2010-19860) "Diagnóstico automatizado de aneurismas de aorta mediante nuevas técnicas ópticas de imagen" realizado mediante la colaboración entre el Grupo de Ingeniería Fotónica del Dep. TEISA de la Universidad de Cantabria, el Servicio de Cirugía Cardiovascular del HUMV y el Servicio de Patología también del HUMV. Del conjunto analizado de 54 pacientes, 24 presentan aortas de control y 30 son muestras provenientes de aneurismas. Por otro lado, los factores a tener en cuenta se agrupan en varios grupos: factores genéticos, factores de riesgo, patologías y deficiencias cardiovasculares, como se puede apreciar en la Tabla 1.

5.1.1 Cálculo del *score* patológico y OCT

La degradación de la ATA es un concepto abstracto, esto es, no es posible determinarla de manera exacta. Por tanto, surge un problema cuando se quiere comprobar su relación con otras variables. Sin embargo, existen diversas técnicas que tratan de cuantificar dicha degradación. En este proyecto se empleará el *score* patológico y el proporcionado por la técnica OCT.

El *score* patológico es un estudio histopatológico que consiste en analizar las alteraciones histológicas que presentan muestras de tejido seleccionadas macroscópicamente (a simple vista). Entre estas alteraciones se encuentra: fibrosis (incremento del colágeno instersticial), medionecrosis (pérdida focalizada de células de músculo liso), cambios quísticos (acumulación de material mucoide), fragmentación elástica (fragmentación local de las láminas elásticas en el medio) y cambios en la orientación de las células del músculo liso. El *score* histopatológico se determina cuantificando en primer lugar las alteraciones presentes desde el 0 (sin cambio) al 3 (cambio severo) y después sumando, quedando un *score* total que varía del 0 al 15. [19]

Por otro lado, el *score* OCT considera que el área de las alteraciones está relacionada con la alteración presente en la muestra según se evidencia en las imágenes OCT. La degradación en la imagen OCT aparece como áreas con diferente índice de refracción que su entorno.

	Nº observaciones	Rango medidas	Promedio
Factores genéticos			
Anillo (mm)	18	0-44	24.12
Senos (mm)	21	34-64	45.86
Diámetro (mm)	26	41-70	51.269
Capa íntima (um)	51	11.3-652.95	120.96
Capa media (um)	54	984.87-2176.91	1446.15
Edad	27	25-80	61.15

	Nº observaciones	% Pacientes afectados
Factores de riesgo		
Hipertensión	24	66.67%
Dislipemia	24	25%
Obesidad	24	8.33%
Exfumador	24	16.67%
Fumador	24	20.83%
Diabetes	24	4.17%
Hipercolesterolemia	24	12.5%
Insuficiencia renal	24	4.17%
Sexo	24	79.17% (Hombres)

	Nº observaciones	% casos 0	% casos 1	% casos 2	% valor 3
Patologías					
Fibrosis	54	57.41%	35.18%	7.41%	0%
Medionecrosis	54	38.88%	40.74%	20.37%	0%
Cambios quísticos	54	1.85%	51.85%	37.04%	9.26%
Fragmentación elástica	54	70.37%	14.81%	5.55%	9.26%
SMC	54	87.03%	5.55%	5.55%	1.85%

	Nº observaciones	% Pacientes afectados
Deficiencias cardiovasculares		
TAV	27	7.41%
BAV	27	22.22%
TAV con insuficiencia aórtica	27	25.93%
BAV con estenosis	27	29.63%
Otras deficiencias	27	14.815%

Tabla 1. El conjunto de datos utilizados (factores) que serán utilizados en el análisis estadístico

Se asume la hipótesis que estas áreas de diferente índice se corresponden a la pérdida de la estructura organizada de las fibras de elastina y células musculares lisas. La degradación en este caso será proporcional al número de zonas con anomalía en su índice de refracción y al tamaño de las mismas. La cuantificación del *score* OCT para cada B-scan (imagen en 2D de cada sección medida de la parece arterial) es calculada como:

$$B - scan\ score = \sum_{k=1}^{N_a} e^{\frac{a_k}{512*1024}} \tag{5.1}$$

donde a_k es el área de cada anomalía en píxeles y N_a representa el número de áreas con anomalía en cada B-scan. La exponencial proporciona una aproximación a lo que se ve visualmente: algunas anomalías grandes son peores que muchas áreas pequeñas en términos de degradación. El número de píxeles total (512*1024) en una imagen es usado para normalizar el exponente. Cuando se añade la degradación de todo el conjunto de B-scan para una sola muestra, el score OCT puede ser estimado:

$$OCT\ score = \frac{1}{N_b}\sum_{N_b} B - scan\ score \tag{5.2}$$

donde N_b representa el conjunto de B-scans para la muestra. El termino $1/N_b$ es usado para normalizar el *score* OCT. [17]

5.2 Análisis estadístico bivariante

Para comenzar con el estudio, se comprobará si existe relación entre los factores genéticos y el *score* patológico aplicando regresión lineal y calculando el coeficiente de correlación de Pearson. Los resultados obtenidos se pueden observar en la Fig. 5.1. Ninguna de las relaciones es significativa como indica el valor p, aunque el anillo y el diámetro tengan coeficientes de correlación moderadamente altos.

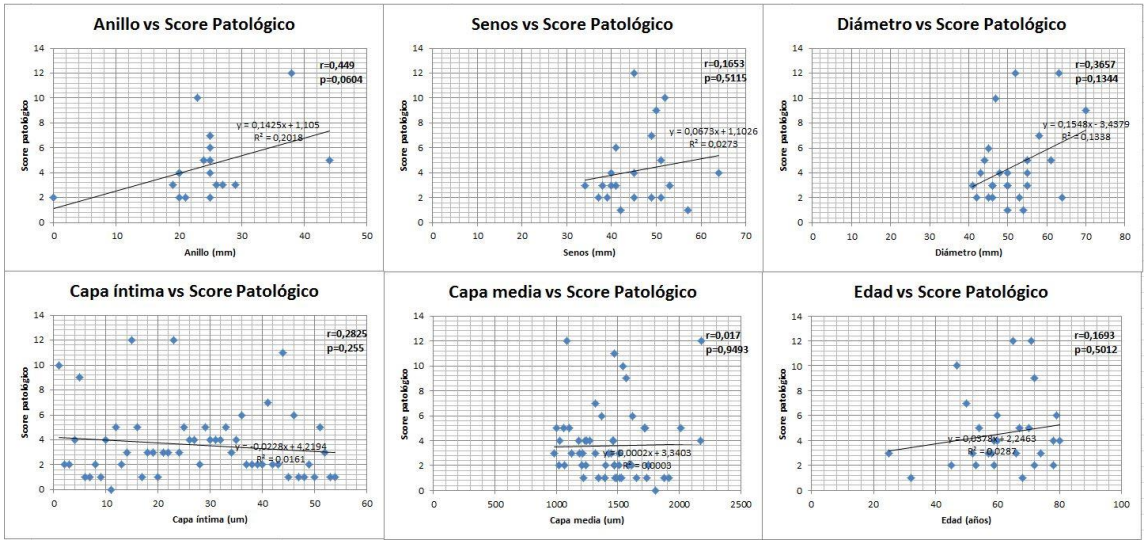


Fig 5.1. Regresión lineal y correlación entre los factores genéticos y el *score* patológico

Por otro lado, los resultados correspondientes para el *score* OCT se muestran en la Fig 5.2. En este caso, el diámetro posee el coeficiente de correlación más elevado además de ser el único resultado significativo. Este hecho tiene cierto sentido y relevancia. Se supone que el crecimiento del diámetro del vaso repercutirá en la debilitación de la pared arterial. Por otro lado, la medida histopatológica se realiza únicamente sobre un número muy limitado de secciones de cada muestra. La experiencia ha demostrado que el fenómeno de degradación no es un fenómeno continuo, sino que aparece de forma puntual por diferentes zonas en la pared arterial. Por ello, al ser las medidas OCT más numerosas que las que se pueden realizar por el procedimiento convencional mediante histología, es natural que el score OCT sea capaz de obtener estos resultados.

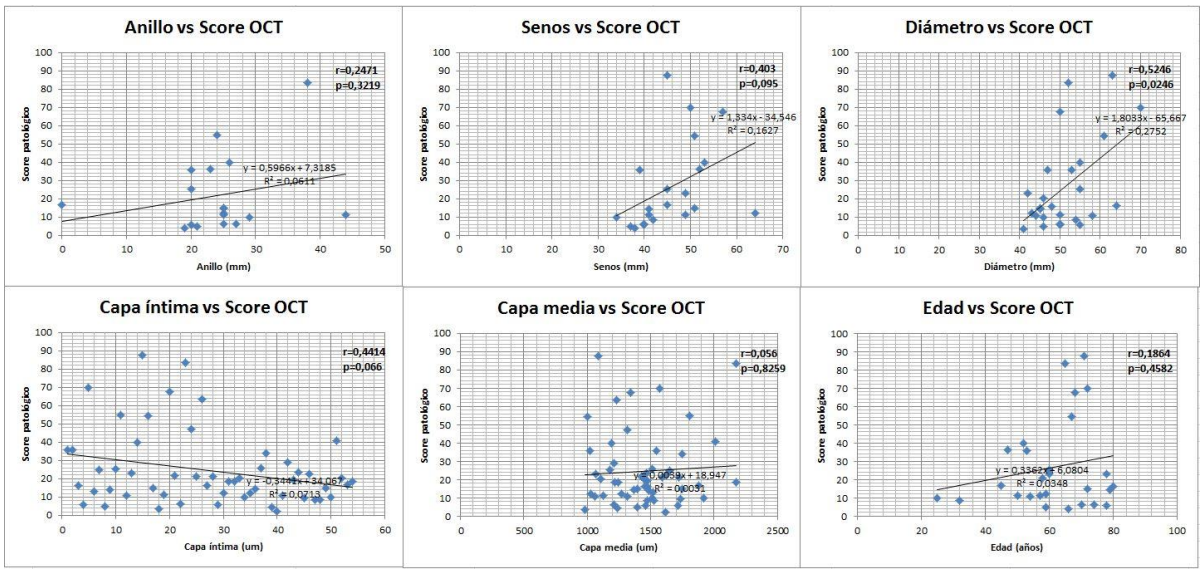


Fig 5.2. Regresión lineal y correlación entre los factores genéticos y el score patológico

A continuación, se estudiará la relación entre los factores de riesgo y el score patológico y el score OCT. Para ello se utilizarán diagramas de cajas, una herramienta gráfica útil que suministra información sobre los valores mínimo y máximo, los cuartiles Q1, Q2 o mediana y Q3, y sobre la existencia de valores atípicos y la simetría de la distribución. El objetivo es encontrar aquellas variables cuyas cajas no se solapen y que la caja que representa la existencia de factor de riesgo tenga valores de *score* altos, porque con ello se puede afirmar que dicha existencia influye en la degradación de la ATA. Así, en la Fig 5.3 y en la Fig 5.4 se puede observar que la hipercolesterolemia es la única variable que cumple esta consideración ya que es el único factor de riesgo que parece que es discriminante de forma clara de las dos clases de muestras (control y aneurisma). Es decir, los pacientes sin hipercolesterolemia presentan medidas de degradación histológica meno que los pacientes con ella.

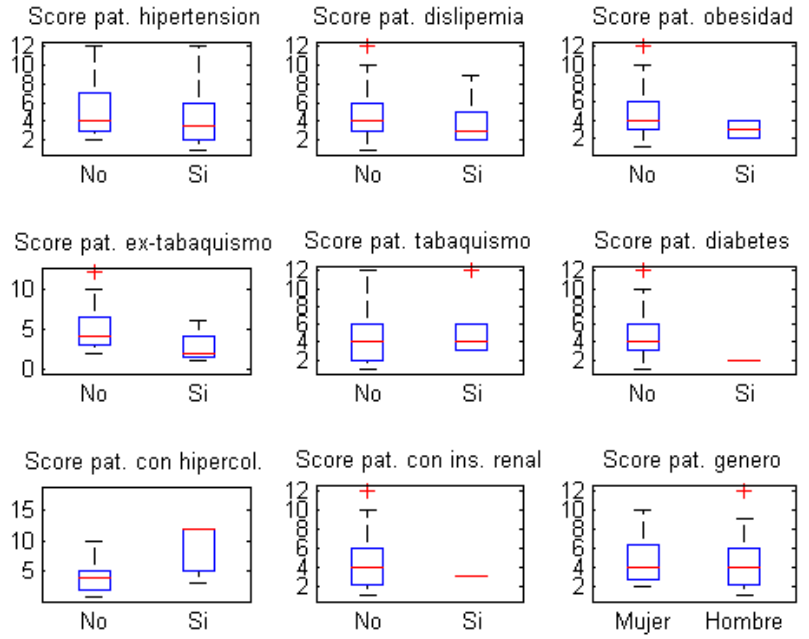


Fig 5.3. Factores de riesgo y score patológico

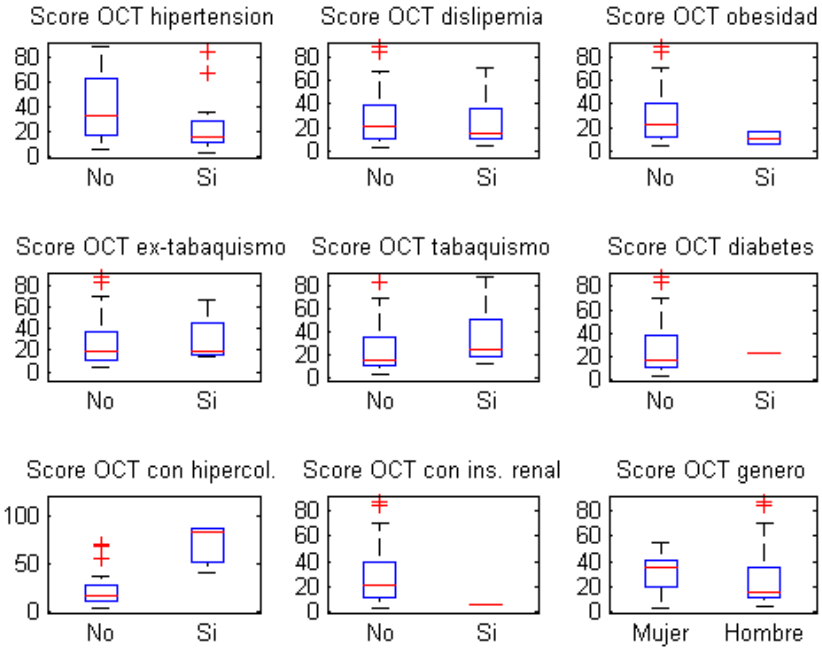


Fig 5.4. Factores de riesgo y score OCT

Por último, se aplicarán los diagramas de cajas para las patologías y el *score patológico* y *score OCT* siguiendo la misma consideración que para los factores de riesgo. En las Fig. 5.5 y en la Fig. 5.6 se puede observar que, aunque a medida que aumenta la severidad de las patologías aumentan los *scores* aunque no se observan relaciones claras entre las variables.

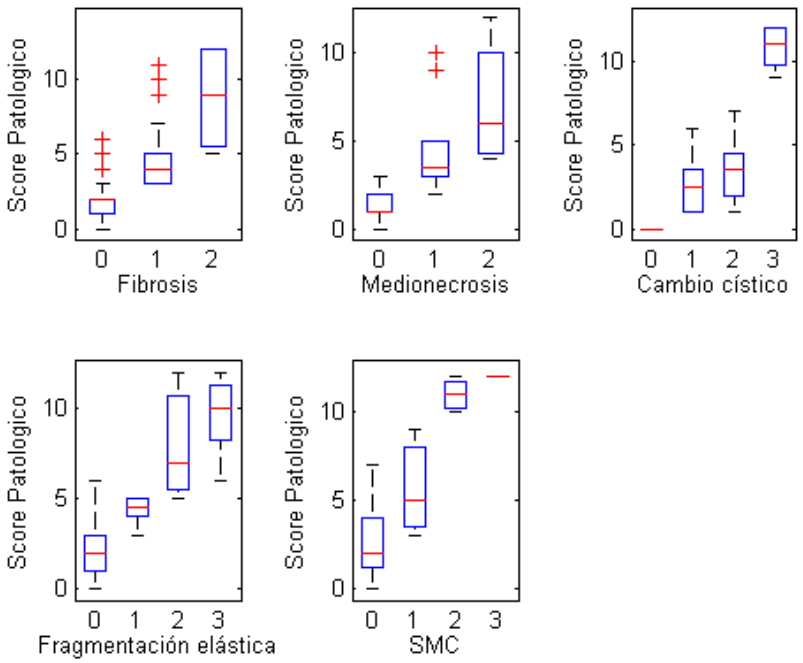


Fig 5.5 Relación entre patologías y *score* patológico

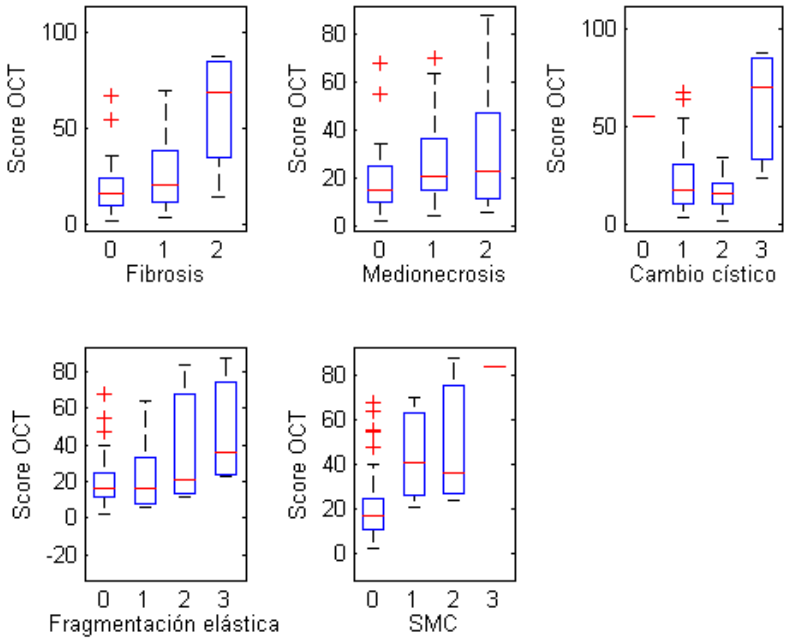


Fig 5.6 Relación entre patologías y score OCT

De los resultados anteriores no se pueden extraer resultados concluyentes. Sin embargo, existe la alternativa de realizar un análisis multivariante para averiguar si la degradación está más relacionada con una combinación de causas que con una causa única.

5.3 Análisis estadístico multivariante

Para comenzar, se estudiará la relación entre los factores genéticos y el *score* patológico y el score OCT. En primer lugar, se aplicará el análisis de componentes principales, ya que permite observar gráficamente qué variables son las que más influyen. En la Fig.5.7, Fig. 5.8 y Fig 5.9 se observan las variables originales (líneas azules) en términos de los coeficientes de los componentes principales, en donde el punto azul del final de cada recta es el valor de los coeficientes para las correspondientes variables. Además, los puntos rojos son los *scores* que proporciona el ACP, que son las variables originales pero cambiadas de base. En la representación se han escogido 3 componentes principales, ya que explican el 71.82% de la varianza. La variable que más influye es el diámetro, ya que tiene para la primera componente (siendo esta la que explica gran parte de la varianza) el coeficiente más alto, seguida del grosor la capa media y de la capa íntima. Los coeficientes se muestran en la Tabla 2.

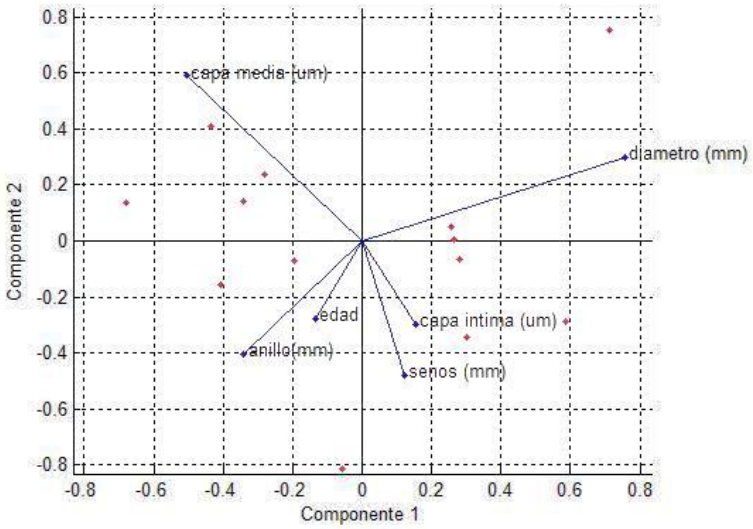


Fig 5.7. Resultado del ACP para el componente 1 y el componente 2

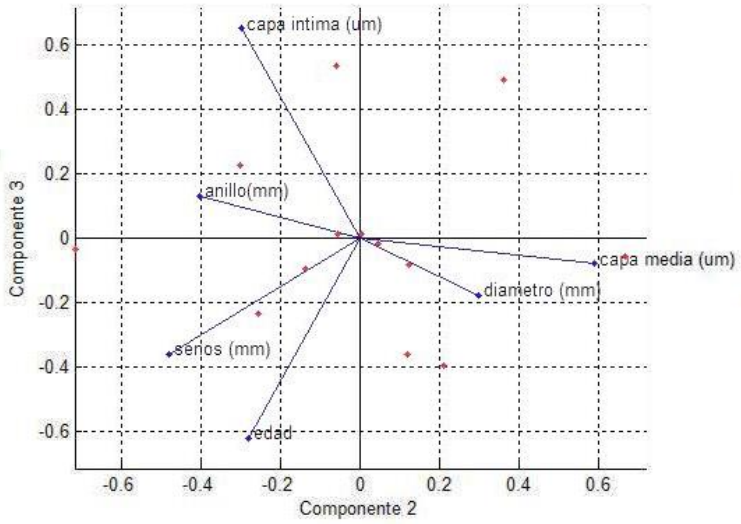


Fig 5.8. Resultado del ACP para el componente 2 y el componente 3

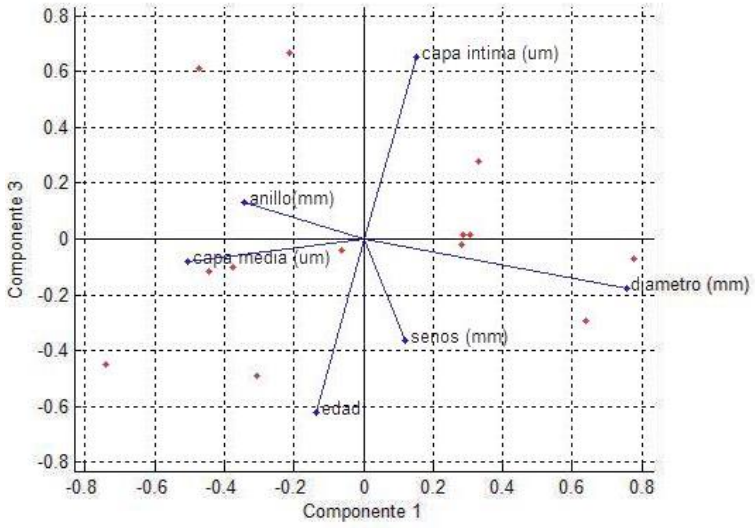


Fig 5.9. Resultados del ACP para el componente 1 y el componente 3

	Anillo	Senos	Diámetro	Capa íntima	Capa media	Edad
CP 1	-0.34	0.12	0.76	0.15	-0.5	-0.13
CP 2	-0.4	-0.48	0.29	-0.29	0.59	-0.28
CP 3	0.13	-0.36	-0.18	0.65	-0.08	-0.62

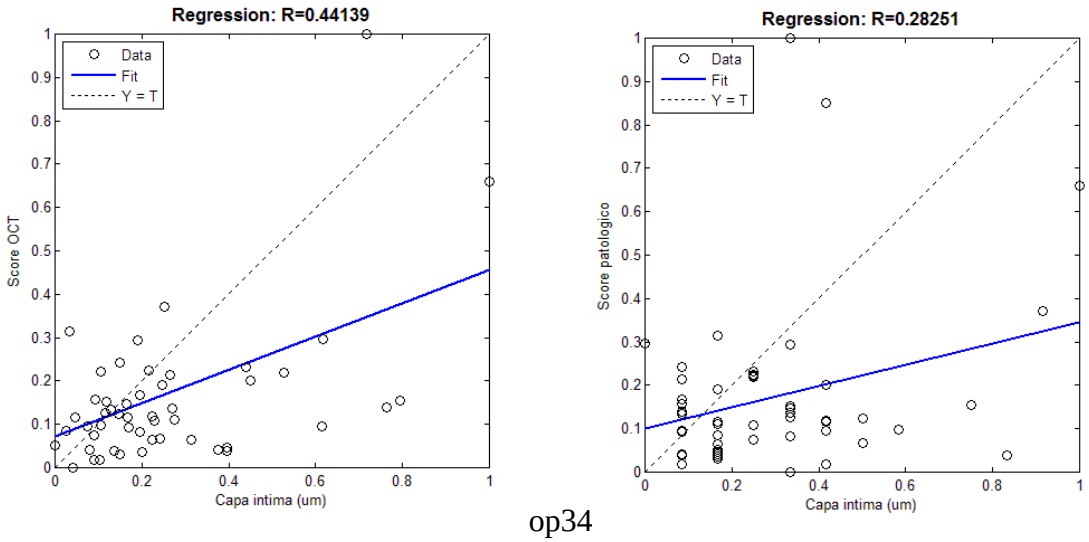
Tabla 2. Resultados del análisis de componentes principales.

Una vez visto qué variables son las más influyentes, se determinará cuáles son las que están relacionadas con la degradación de la pared arterial en casos de ATA. Para ello, se hará uso de la regresión lineal múltiple. En este método, en función del número de variables que se tengan en cuenta en el modelo de regresión lineal, el coeficiente de regresión y la significancia estadística de cada variable cambiará. Matlab® incluye una función iterativa que tiene en cuenta esto y funciona de la siguiente manera: en primer lugar, mete en el modelo la primera variable que sea significante estadísticamente. Después, mete la siguiente en el modelo, comprobando que la anterior siga siendo significante. Si el nuevo modelo sigue siendo significante, las variables se quedan en el modelo y se busca añadir la siguiente. Si el nuevo modelo pierde significancia, se elimina del modelo la/las variables que no sean significativas. Este proceso se realiza para todas las variables consideradas. En la Tabla 3 se pueden ver los modelos finales.

Aunque los resultados entre el *score* patológico y el de OCT son ligeramente diferentes (Fig. 5.10) tienen ambos un factor común: están relacionados con el grosor de la capa íntima.

	***Score* patológico**		***Score* OCT**		
Modelo de regresión lineal	*y ~ 1 + x1*		*y ~ 1 + x1 + x2*		
Variables	x1	1	x1	x2	1
Coeficiente	0.32699	0.2317	0.48447	0.7569	-0.01099
SE	0.15861	0.040391	0.1807	0.34671	0.085495
Estad. t	2.0615	5.7364	2.6811	2.1831	-0.12864
Valor p	0.044577	5.9461e-07	0.014359	0.041119	0.89893
R^2	0.214		0.445		
R^2 Ajustado	0.0798		0.39		
Estadístico F vs modelo constante	4.25		8.03		
Valor p del modelo	0.0446		0.00276		

Tabla 3. Resultados del análisis de componentes principales. La variable x1 para el *score* patológico se corresponde a la capa media, mientras que para el OCT, el x1 es el diámetro y el x2 la capa media. SE: *Square Error* que se traduce como error cuadrático



op34

Fig 5.10. Diagrama de dispersión para el *score* OCT a la izquierda y el patológico a la derecha.

Ya que no se cuenta con las suficientes muestras, no es posible aplicar un análisis ANOVA. Sin embargo, no ocurre lo mismo para los factores de riesgo. El objetivo del análisis ANOVA es rechazar la hipótesis nula de que un conjunto de variables no van a tener media diferente a la variable dependiente. En el caso de que alguna variable rechace la hipótesis nula ($p<0.05$) entonces se concluye que la diferencia de media entre las variables no es producto del azar, esto es, un cambio en la media de un factor implica el cambio en el otro, por lo que estarían relacionadas. Los resultados coinciden en que la hipercolesterolemia está relacionada con los *scores* (Tabla 4). Se puede contrastar aplicando una regresión lineal múltiple, el cual confirma los resultados anteriores (Tabla 5).

ANOVA – Score OCT					
Variables	Suma de los cuadrados	Grados de libertad	Media cuadrática	Estad. F	Prob>F
Hipertensión	1425.4	1	1425.44	3.82	0.0711
Dislipemia	166.8	1	166.75	0.45	0.5149
Obesidad	679.3	1	679.28	1.82	0.1989
Exfumador	928.2	1	928.15	2.48	0.1373
Fumador	882.4	1	882.4	2.36	0.1466
Diabetes	886.4	1	886.42	2.37	0.1458
Hipercolesterolemia	4883.4	1	4883.37	13.07	0.0028
Insuficiencia renal	710.8	1	810.8	2.17	0.1628
Sexo	146.8	1	146.79	0.39	0.5409
Error	5230.4	14	373.6		
Total	14834.9	23			

ANOVA – Score Patológico					
Variables	Suma de los cuadrados	Grados de libertad	Media cuadrática	Estad. F	Prob>F
Hipertensión	8.079	1	8.0792	0.86	0.3696
Dislipemia	2.833	1	2.8332	0.3	0.5916
Obesidad	0.06	1	0.0597	0.01	0.9376
Exfumador	5.761	1	5.761	0.61	0.4467
Fumador	20.51	1	20.5098	2.18	0.1618
Diabetes	5.962	1	5.962	0.63	0.4391
Hipercolesterolemia	43.907	1	43.9067	4.67	0.0485
Insuficiencia renal	10.159	1	10.1587	1.08	0.3161
Sexo	0.123	1	0.1235	0.01	0.9104
Error	131.585	14	9.399		
Total	228.5	23			

Tabla 4. Resultados de ANOVA

	***Score* patológico**		***Score* OCT**	
Modelo de regresión lineal	*y ~ 1 + x7*		*y ~ 1 + x7*	
Variables	x7	1	x7	1
Coeficiente	0.44156	0.28571	0.56309	0.22975
SE	0.15439	0.054587	0.14882	0.052617
Estad. t	2.8599	5.2341	3.7836	4.3665
Valor p	0.0091036	2.994e-05	0.001021	0.00024648
R^2	0.271		0.394	
R^2 Ajustado	0.238		0.367	
Estadístico F vs modelo constante	8.18		14.3	
Valor p del modelo	0.0091		0.00102	

Tabla 5. Resultados del análisis de regresión múltiple. La variable x7 se corresponde con la hipercolesterolemia

A continuación, las variables independientes que se analizarán serán las patologías. En este caso, no es posible aplicar ANOVA, ya que el *score* patológico se obtiene de la suma de las diferentes patologías y es requisito que las variables sean independientes. Sin embargo, si que se puede aplicar el ACP. La variable más influyente es la fragmentación elástica (valor más alto de coeficiente de CP1), seguida de la medionecrosis, los cambios quísticos y el SMC (Fig 5.11, Fig 5.12, Fig 5.13). Los coeficientes obtenidos con el ACP se recogen en la Tabla 6.

	Anillo	**Senos**	**Diámetro**	**Capa íntima**	**Capa media**
CP 1	0.2725	0.3120	0.2883	0.4706	0.3076
CP 2	0.2907	0.4662	-0.3696	-0.1475	-0.2021
CP 3	-0.4	0.2203	-0.2735	0.5815	0.0248

Tabla 6. Resultados del análisis de componentes principales.

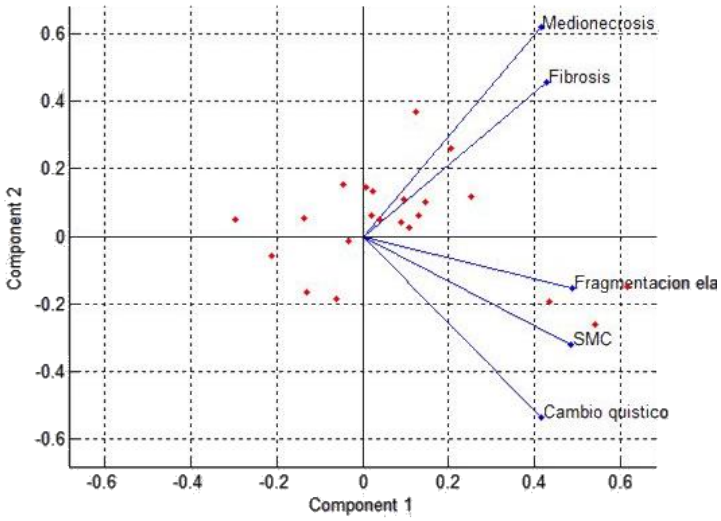


Fig 5.11. Resultado del ACP sobre el score patológico para el componente 1 y el componente 2

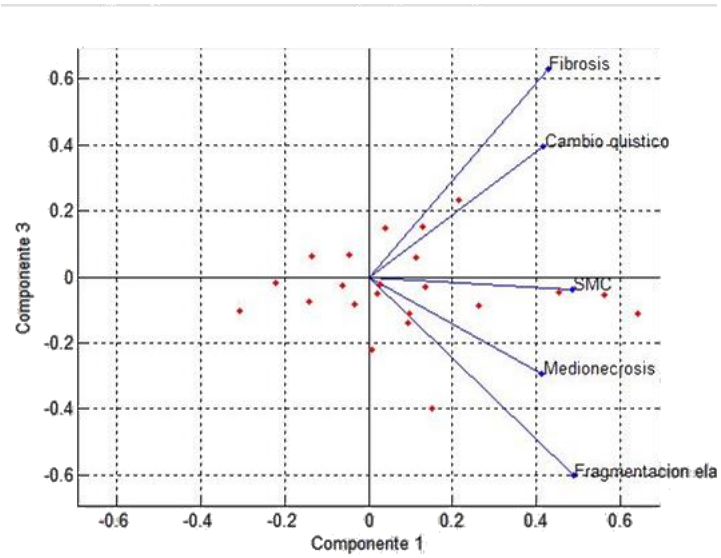


Fig 5.12. Resultado del ACP sobre el score patológico para el componente 1 y el componente 3

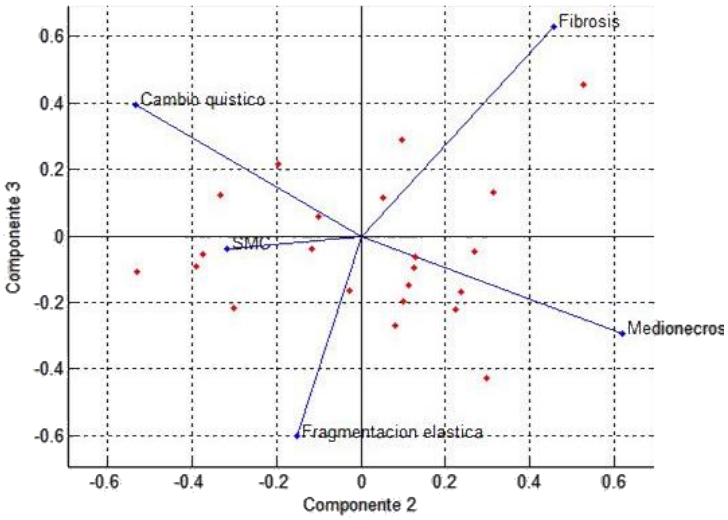


Fig 5.13. Resultado del ACP sobre el score patológico para el componente 2 y el componente 3

Para obtener cuales son los factores que están relacionados con los *scores*, se aplica una regresión lineal múltiple, dando como resultado que el SMC es la variable que está asociada (Tabla 7).

	***Score* patológico**						***Score* OCT**	
Modelo de regresión lineal	*y ~ 1 + x1 + x2 + x3 + x4 + x5*						*y ~ 1 + x5*	
Variables	X1	X2	X3	X4	X5	1	x5	1
Coeficiente	0.001	0.17	0.24	0.25	0.25	0.0019	0.63	0.22
SE	0.007	0.006	0.009	0.008	0.01	0.001	0.13	0.029
Estad. t	25.17	28.92	27.05	33.37	22.41	0.26	4.86	7.52
Valor p	2.61e-29	5.03e-32	1.03e-30	7.19e-35	4.56e-27	0.79	1.137e-05	7.2573e-10
R^2	0.998						0.312	
R^2 Ajustado	0.998						0.299	
Estadístico F vs modelo constante	4.35e+03						23.6	
Valor p del modelo	1.63e-62						1.14e-05	

Tabla 7. Resultados del análisis de regresión múltiple. La variable x5 se corresponde al SMC

Por último, se estudiará si las deficiencias cardiovasculares tienen algún efecto en las puntuaciones de la degradación de la ATA. No se aplicará ninguna técnica estadística, ya que no se dispone de suficientes muestras, pero se pueden extraer otros resultados. Es decir, comprobar si por el hecho de padecer alguna deficiencia, las puntuaciones de los score de diagnóstico son elevadas (> 6 para el patológico y >40 para el OCT).

Sin embargo, como se observa en la Fig 5.14 y en la Fig 5.15, no existe ninguna variable en la que todos sus valores superen el umbral.

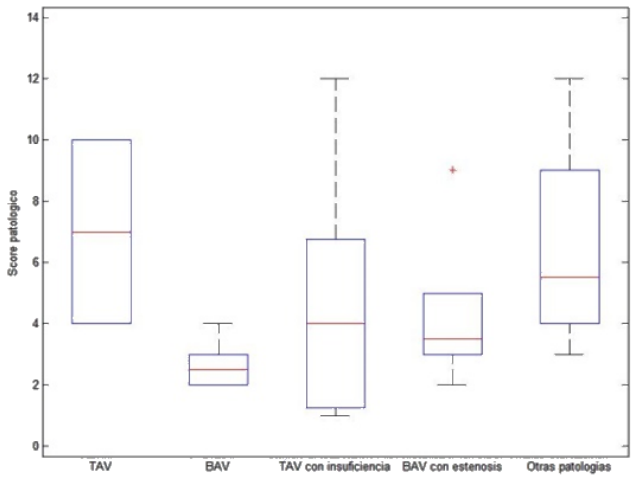


Fig 5.14. Deficiencias cardiovasculares vs *scores* OCT

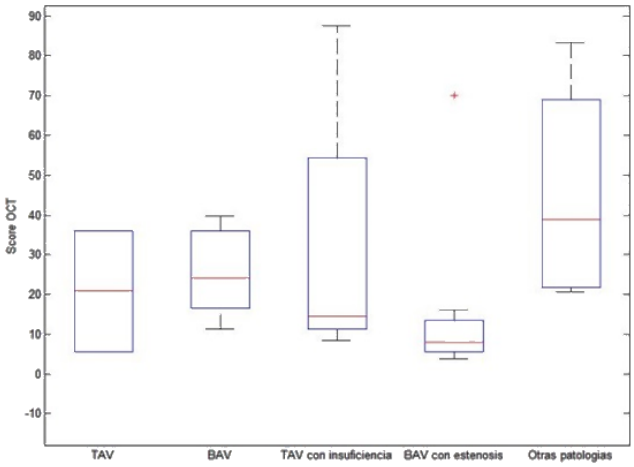


Fig 5.15. Deficiencias cardiovasculares vs *scores* OCT

Capítulo 6

Conclusiones

Capítulo 6. Conclusiones

6.1 Conclusiones

En este trabajo se ha tratado de determinar los factores que afectan a la degradación de la arteria aorta torácica como consecuencia de la incidencia de aneurismas de esta arteria. Los aneurismas son una de las afecciones cardiovasculares más graves conocidas. Por ello, este mismo estudio se lleva realizando hasta el día de hoy, y otros tantos para descubrir las causas de la formación de los aneurismas ya que podría suponer un gran avance en el campo de la medicina y en de la salud mundial.

Por otro lado, se ha pretendido analizar la calidad de la tomografía de coherencia óptica comparando los resultados con la técnica histopatólogica tradicional, con el fin de implementar su uso definitivo en hospitales y con las ventajas que implica esta técnica.

Los métodos de análisis estadístico multivariante (regresión lineal múltiple, análisis de componentes principales y análisis de la varianza) han resultado ser más eficientes que los bivariantes (regresión lineal simple), dando resultados que las últimas no llegaban a dar. Además, los diagramas de cajas han sido una herramienta gráfica muy útil para localizar relaciones de forma relativamente intuitiva.

Como conclusiones clínicas relevantes extraidas del conjunto de pacientes analizado se puede decir que la degradación de la pared arterial está principalmente relacionada con la longitud de la capa íntima, además de por la hipercolesterolemia y por la orientación de las células del músculo liso o SMC. Para las demás variables, no se ha detectado correlación.

Por otro lado, se ha puesto de manifiesto que el score diagnóstico proporcionado por la técnica OCT es comparable con el score patológico. Incluso, en algunas ocasiones, al estar basado en un mayor número de medidas sobre la muestra, es capaz de analizar de forma más precisa el aspecto localizado de la degradación de la pared arterial. Este hecho, unido a su capacidad para la medida en tiempo real en entornos intraoperativos hace que esta técnica se presente como una alternativa válida para la ayuda al cirujano cardiovascular en las intervenciones de ATA.

El objetivo que se planteó para este trabajo se ha cumplido en parte: se han determinado ciertas variables que influyen en la degradación de la pared aórtica torácica pero no se han podido extraer resultados concluyentes para las deficiencias cardiovasculares. Sin embargo, estos resultados no deben tomarse como definitvos, ya que la base de datos que se ha utilizado no era lo suficientemente amplia, aunque esto no implica a que se tomen como una base para estudios y proyectos futuros.

6.2 Líneas futuras

El análisis que se ha realizado en este trabajo se puede repetir con una base de datos más extensa, pudiendo llegar a resultados concluyentes y que estén en concordancia con lo recogido en la literatura, definiendo finalmente qué factores son los más relavantes a la hora de que se genere un ATA. Además, si los resultados del

OCT coinciden con los del score patológico y además los mejoran, supondría un hito en el campo de la bioingenieria.

Por otro lado, este trabajo puede ser repetido haciendo uso de nuevas técnicas estadísticas que por ejemplo contemplen más de un variable dependiente, como el análisis de la covarianza o el modelo lineal general, que respectivamente son parecidas al ANOVA y al modelo de regresión lineal pero teniendo en cuenta el número de variables dependientes. En este nuevo estudio se afirmarían los resultados de este trabajo y se buscarían nuevas variables que los análisis anteriormente utilizados no hayan detectado.

Capítulo 7

Bibliografía

Bibliografía

[1] Booher A. M. y Eagle K. A. (2011). Diagnosis and management issues in thoracic aortic aneurysm. *Am Heart Journal*, *162*(1), 38-46

[2] Erbel R. (2014). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *European Heart Journal 35*, 2873–2926

[3] Joseph Woo Y. J., y Mohler III E. R. (2016). Epidemiology, risk factors, pathogenesis and natural history of thoracic aortic aneurysm. Recuperado de: http://androsma.5gbfree.com/contents/mobipreview.htm?11/11/11450?source=see_link

[4] Stratchan D. P. (1991). Predictors of death from aortic aneurysm among middle-aged men: the Whitehall study. *Br.J.Surg, 78*(4), 401-404

[5] Killinger C. R. (2014). Válvula aórtica bicúspide. *Rev Argent Cardiol*, (82), 569

[6] Sociedad Argentina de Cardiología. Wikicardio, Válvula aórtica bicúspide. Recuperado de: http://www.wikicardio.org.ar/wiki/V%C3%A1lvula_a%C3%B3rtica_bic%C3%BAspide

[7] Etz C. D., Misfeld M., A. Borger M. A., Luehr M., Strotdress E. y Mohr F (2012). Current Indications for Surgical Repair in Patients with Bicuspid Aortic Valve and Ascending Aortic Ectasia. *Hindawi Publishing Corporation, Cardiology Research and Practice, Volume 2012*

[8] Charles Brunicardi, F. (2010). *Schwartz. Principios de cirugía*. Mexico DF, Mexico, McGraw Hill

[9] Coady M. A., Rizzo J. A., Goldstein L. J. y Elefteriades J. A., (1999). Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiology Clinics of North America, 17*(4):615-635

[10] Pasta S., Phillippi J. A., Gleason T. G. y Vorp D. A. (2012). Effect of aneurysm on the mechanical dissection properties of the human ascending thoracic aorta. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *142*(2), 460-467

[11] Clínica DAM Madrid. (2015). Disección aórtica. Madrid. Recuperado de: https://www.clinicadam.com/salud/5/000181.html

[12] Dugdale D. C., III. (2012). Disección aórtica. University of Maryland Medical Center. Recuperado de: http://umm.edu/health/medical/spanishency/articles/diseccion-aortica

[13] Tsamis A., Phillippi J. A., Koch R. G., Pasta S., D'Amore A., Watkins S. C., Wagner W. R., Gleason T. G. y Vorp D. A. (2013). Fiber micro-architecture in the longitudinal-radial and circumferential-radial planes of ascending thoracic aortic aneurysm media. *Journal of Biomechanics*, *46*, 2787-2794

[14] Díez Bru N. (1992). Principios básicos de la ecografía. *Clínica veterinaria de pequeños animales*, *12*(3), 138-147

[15] Siemens. (2011) Imaging using X-rays. Recuperado de: https://www.medicalradiation.com/types-of-medical-imaging/imaging-using-x-rays/

[16] Pertusa Martínez S. Resonancia magnética. El Español. Recuperado de: http://netdoctor.elespanol.com/articulo/resonancia-magnetica-o-rmn

[17] Real E., Val-Bernal J. F., Revuelta J. M., Pontón A., Díez M. C., Mayo (3.3) López-Higuera J. M., y Conde O. M. (2016). Hessian analysis for the delineation of amorphous anomalies in optical coherence tomography images of the aortic wall. *Biomedical Optics Express, 7*(3), 1415-1429

[18] Real Peña E. (2013). Tomografía de coherencia óptica aplicada al diagnóstico de aneurismas de aorta torácica. *Trabajo Fin de Máster TICRM de la Universidad de Cantabria*

[19] Matthias Bechtel J. F. M., Noack F., Sayk F., Erasmi A. W., Bartels C. y Sievers H. (2003). Histopathological Grading of Ascending Aortic Aneurysm: Comparison of Patients with Bicuspid versus Tricuspid Aortic Valve. *J Heart Valve Dis, 12*(1), 56-61

[20] Isselbacher E. M. (2005) Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms. *Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine*, *111* (2005), 816-828

[21] Arriaza Balmón M. (2006) *Guía práctica de análisis de datos*. Andalucía, España. Junta de Andalucía, Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa. Instituto de investigación y Formación Agraria y Pesquera

[22] Departamento Sociología IV. Análisis de correlación lineal: los procedimientos Correlaciones bivariadas y Correlaciones parciales. Universidad Complutense de Madrid. MADRID. Recuperado de: http://pendientedemigracion.ucm.es/info/socivmyt/paginas/D_departamento/materiales/analisis_datosyMultivariable/17corlin_SPSS.pdf

[23] Álvarez González F. (2009). *Regresión y Correlación.* Cádiz, España. Universidad de Cádiz

[24] Peña D. (2002) *Análisis de Datos Multivariantes*. McGraw-Hill.

[25] Alcázar J. ANOVA multifactorial. Alcalá de Henares, España. Universidad de Alcalá

[26] Martinez W. L. y Martinez A. R. (2005). Exploratory Data Analysis with MATLAB®. Boca Raton, Florida. Chapman & Hall/CRC Press

[27] Pennstate Eberly College of Science Hypothesis Testing (P-value approach). Pennsylvania. Recuperado de: https://onlinecourses.science.psu.edu/statprogram/node/138