

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE CIENCIAS ECONÓMICAS Y SOCIALES
INSTITUTO DE ESTADÍSTICA APLICADA Y COMPUTACIÓN

**ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA APLICADO
A UN CASO DE DIÁLISIS RENAL:
DIÁLISIS PERITONEAL EN EL HOSPITAL CLÍNICO
UNIVERSITARIO DE CARACAS Y HEMODIÁLISIS
EN EL HOSPITAL DE CLÍNICAS CARACAS,
1980-2000.**

POR

RAFAEL E. BORGES P.

TUTOR

GIAMPAOLO ORLANDONI

Proyecto de grado presentado ante la Ilustre Universidad de
Los Andes como requisito final para optar al grado de
Magister Scientiae en Estadística Aplicada.

MÉRIDA, VENEZUELA

SEPTIEMBRE, 2002

ACTA

Quienes suscribimos, Miembros del Jurado designado por el Consejo Técnico del Instituto de Estadística Aplicada y Computación, según oficio No. 191 de fecha 15 de Septiembre de 1999, para calificar el Trabajo de Grado titulado: "Análisis de Supervivencia Aplicado a un caso de Diálisis Renal: Diálisis Peritoneal en el Hospital Clínico Universitario de Caracas y Hemodiálisis en el Hospital de Clínicas Caracas, 1980-2000" presentado por el alumno **Rafael E. Borges P.** como credencial para optar al grado de: "**MAGÍSTER SCIENTIAE EN ESTADÍSTICA APLICADA**", hacemos constar por medio de la presente Acta, que con fecha veinticinco de septiembre del dos mil dos, nos reunimos para oír la exposición de dicho Trabajo de Grado por parte de su autor. El alumno expuso ante el Jurado el contenido del Trabajo y respondió a las preguntas que se le formularon, después de lo cual el Jurado decidió por unanimidad **APROBARLO**, dándole Mención Publicación.

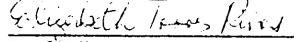


Prof. Giampaolo Orlandoni Merli

Tutor



Prof. Pablo Amair Miani
C.I. 2.997.413
Profesor del Postgrado de Nefrología
Hospital Universitario Caracas
UCV, Medicina
Miembro del Jurado



Prof. Elizabeth Torres Rivas
Miembro del Jurado

Lucina/

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Giampaolo Orlandoni, por su guía y apoyo durante la maestría,
lo cual sirvió de estímulo para continuar con mi trabajo.

Al Dr. Pablo Amaír por haber tenido la paciencia y haber brindado
todo el apoyo necesario para la culminación de este trabajo.

DEDICATORIA

Quiero dedicar trabajo a mi gran amor y compañera incondicional, quién me brindó constantemente el apoyo, el cariño, la solidaridad y el apoyo, necesarios para la culminación de este trabajo:

Daysi

A mi pequeña hija, que se ha convertido en el estímulo fundamental para poder seguir adelante en mi trabajo:

María Fernanda

Y a mis padres, que me apoyaron en todo momento:

Rafael Horacio y María

RESUMEN

Se llevó a cabo un análisis de supervivencia en 246 pacientes en diálisis peritoneal y 140 pacientes en hemodiálisis, que acudían al Servicio de diálisis peritoneal del Hospital Universitario de Caracas y a la Unidad de hemodiálisis del Hospital de Clínicas Caracas, respectivamente, entre los años 1980 y 2000. Para realizar el análisis de supervivencia se utilizaron dos (2) eventos de interés: Muerte y salida de la diálisis por razones médicas asociadas a la misma. Se elaboraron varios modelos de riesgos proporcionales (modelos de Cox) para las distintas combinaciones de tipo de diálisis y tipo de evento para encontrar variables predictivas significativas en la supervivencia de los pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis, seleccionadas entre diversas covariables dicotómicas y continuas en cada uno de los tipos de diálisis. En este evento se presentan los mejores modelos obtenidos en cada caso, incluyendo: Estimaciones de las funciones de supervivencia mediante el estimador de Kaplan y Meier, obtención de los modelos semiparamétricos de riesgos proporcionales (modelos de Cox), incluyendo en estos casos: verificación de los supuestos y análisis de residuos. Los análisis son realizados utilizando las técnicas del “estado del arte” en análisis de supervivencia.

ABSTRACT

A survival analysis was performed over 246 patients on CAPD and 140 patients on HD that followed a dialysis program between the years 1980 and 2000 on the peritoneal dialysis service of the division of Nephrology in the Hospital Universitario de Caracas and on the unit of hemodialysis of the Hospital de Clinicas Caracas, Venezuela, respectively. To perform the survival analysis two (2) censoring variables were used: death and dropout associated with medical reasons. Several Cox's Proportional Hazard Models were performed to model survival with combinations of type of dialysis and censoring type to find significant predictor selected from several continuous and dichotomous covariates. The best models are presented and analysed according to the "state of art" techniques on survival analysis. Adequacies of the models were verified using the methods based on counting processes: Residuals and testing proportional hazard.

ÍNDICE GENERAL.

AGRADECIMIENTOS.....	iii
DEDICATORIA.....	iv
RESUMEN.....	v
ABSTRACT.....	vi
ÍNDICE GENERAL.....	vii
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	xi
ÍNDICE DE TABLAS.....	xvi
Introducción.....	1
Antecedentes.....	2
CAPÍTULO 1: Planteamiento del problema, objetivos del trabajo y descripción de las bases de datos utilizadas.....	5
1.1. Planteamiento del Problema.....	5
1.2. Objetivos.....	6
1.2.1. Objetivo general.....	6
1.2.2. Objetivos específicos.....	6
1.3. Bases de datos.....	7
1.3.1. Bases de datos para diálisis peritoneal (Dpa).....	7
1.3.2. Bases de datos para hemodiálisis (Hd).....	8
CAPÍTULO 2: Elementos de la Teoría de Análisis de Supervivencia.....	10
2.1. Definiciones básicas.....	10
2.1.1. Función de Supervivencia.....	10
2.1.2. Función de Razón de Riesgos (hazard rate).....	10
2.2. Estimador de Kaplan y Meier.....	11
2.3. Comparación de las funciones de supervivencia.....	12
2.4. Sobrevida media y mediana.....	13
2.4.1. Sobrevida media.....	13
2.4.2. Sobrevida mediana.....	14
2.5. El modelo de regresión de Cox.....	14
2.6. Contrastes de hipótesis para el modelo de Cox.....	15
2.6.1. Test de razón de verosimilud.....	15
2.6.1. Test de razón de Wald.....	15

2.6.3. Test de puntajes (score test).....	15
2.7. Modelos de Cox estratificados.....	16
2.8. Estudio de residuos en el análisis de supervivencia.....	16
2.8.1. Residuos de martingala.....	17
2.8.2. Residuos de desvíos (deviances).....	17
2.8.3. Residuos de puntajes (scores).....	18
2.8.4. Residuos de Schoenfeld.....	18
2.9. Interpretación del modelo de Cox.....	18
2.10. Software y programas utilizados.....	19
2.10.1. Estimación de la función de supervivencia mediante el estimador de Kaplan y Meier.....	19
2.10.2. Estimación de los Modelos de Cox.....	20
2.11. Notas.....	21

CAPÍTULO 3: Modelos Estimados de Análisis de Supervivencia para diálisis peritoneal en el Hospital Clínico Universitario de Caracas y para hemodiálisis en el Hospital de Clínicas Caracas, 1980-2000.....	23
3.1. Modelos para Diálisis peritoneal (Dpa) con muerte como evento de interés (censor2).....	24
3.1.1. Estimación de la función de supervivencia a través del estimador de Kaplan y Meier.....	24
3.1.2. Modelo de definitivo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses (censor2).....	27
3.2. Modelos para Diálisis peritoneal (Dpa) con muerte o causas médicas para culminación de la diálisis peritoneal como evento de interés (censor1).....	41
3.2.1. Estimación de la función de supervivencia a través del estimador de Kaplan y Meier.....	41
3.2.2. Modelo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses incluyendo una covariable que no cumple el supuesto de riesgos proporcionales (Modelo previo a los modelos definitivos, censor1).....	44
3.2.3. Estimación de la función de supervivencia para pacientes en diálisis peritoneal (Dpa) por el estimador de Kaplan y Meier según hipertensión arterial (HA).....	46
3.2.4. Modelos de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses estratificado por HA.....	52
3.2.4.1. Primer modelo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses estratificado por HA (incluyendo a QUETELLET).....	52
3.2.4.2. Segundo modelo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses estratificado por HA (incluyendo a CARDIOPATÍA).....	61

3.2.4.3. Tercer modelo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses estratificado por HA (incluyendo a DIABETES).....	70
3.3. Modelos para Diálisis peritoneal (Dpa) con causas médicas para culminación de la diálisis peritoneal como evento de interés (censor3).....	80
3.3.1. Estimación de la función de supervivencia a través del estimador de Kaplan y Meier.....	80
3.3.2. Modelo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses incluyendo una covariable que no cumple el supuesto de riesgos proporcionales (Modelo previo a los modelos definitivos, censor3).....	83
3.3.3. Estimación de la función de supervivencia para pacientes en diálisis peritoneal (Dpa) por el estimador de Kaplan y Meier según hipertensión arterial (HA).....	86
3.3.4. Modelos de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses estratificado por HA.....	91
3.3.4.1. Primer modelo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses estratificado por HA (incluyendo a PESO).....	91
3.3.4.2. Segundo modelo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses estratificado por HA (incluyendo a superficie corporal (SUPERFCORP)).....	102
3.4. Modelos para hemodiálisis (Hd) con muerte como evento de interés (censor2).....	114
3.4.1. Estimación de la función de supervivencia a través del estimador de Kaplan y Meier.....	114
3.4.2. Modelos definitivos de regresión de riesgo proporcional (modelos de Cox) para Hd según meses (censor2).....	116
3.4.2.1. Primer modelo definitivo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Hd según meses (censor2).....	116
3.4.2.2. Segundo modelo definitivo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Hd según meses (censor2).....	126
3.5. Modelos para hemodiálisis (Hd) con muerte o causas médicas para culminación de la hemodiálisis como evento de interés (censor1).....	136
3.5.1. Estimación de la función de supervivencia a través del estimador de Kaplan y Meier.....	136
3.5.2. Modelo definitivo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Hd según meses (censor2).....	138
3.6. Modelos para hemodiálisis (Hd) con salida por razones médicas asociadas a la diálisis como evento de interés (censor3).....	146
3.6.1. Estimación de la función de supervivencia a través del estimador de Kaplan y Meier.....	146
3.6.2. Modelos definitivos de regresión de riesgo proporcional (modelos de Cox) para Hd según meses (censor3).....	148
3.6.2.1. Primer modelo definitivo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Hd según meses (censor3).....	148

3.6.2.2. Segundo modelo definitivo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Hd según meses(censor3).....	155
3.7. Notas.....	163
CAPÍTULO 4: Conclusiones y recomendaciones.....	164
4.1. Conclusiones.....	164
4.1.1. Conclusiones respecto a la metodología utilizada.....	164
4.1.2. Conclusiones respecto a los resultados obtenidos del análisis.....	164
4.1.2.1. Conclusiones para los modelos para diálisis peritoneal (Dpa).....	164
4.1.2.2. Conclusiones para los modelos para hemodiálisis (HD).....	165
4.2. Recomendaciones.....	166
Bibliografía.....	168
<u>ANEXO 1.</u> Descripción de las bases de datos.....	173
<u>ANEXO 2.</u> Código de computación para la obtención de los modelos.....	186

ÍNDICE DE GRÁFICOS.

Gráfico No. 1. Función de supervivencia (KM) para Dpa según meses (censor2).....	26
Gráfico No. 2. Supervivencia (Modelo de Cox) para Dpa según meses (Modelo definitivo, censor2).....	30
Gráfico No. 3. Comparación del ajuste del modelo de Cox y la función de KM para Dpa según meses (Modelo definitivo, censor2).....	31
Gráfico No. 4. Test de riesgo proporcional (PH) para DIABETES para el modelo de Cox para Dpa según meses (Modelo definitivo, censor2).....	32
Gráfico No. 5. Test de riesgo proporcional (PH) para Edad para el modelo de Cox para Dpa según meses (Modelo definitivo, censor2).....	33
Gráfico No. 6. Test de riesgo proporcional (PH) para QUETELLET para el modelo de Cox para Dpa según meses (Modelo definitivo, censor2).....	34
Gráfico No. 7. Gráfico de los desvíos (deviance) para el Modelo definitivo de Cox para Dpa según meses (censor2).....	35
Gráfico No. 8. Gráfico de influencias para DIABETES (Modelo definitivo de Cox para Dpa según meses, censor2).....	36
Gráfico No. 9. Gráfico de influencias para Edad (Modelo definitivo de Cox para Dpa según meses, censor2).....	37
Gráfico No. 10. Gráfico de influencias para QUETELLET (Modelo definitivo de Cox para Dpa según meses, censor2).....	38
Gráfico No. 11. Gráfico para la verificación de la forma funcional para edad (Modelo definitivo para Dpa según meses, censor2).....	39
Gráfico No. 12. Gráfico para la verificación de la forma funcional para QUETELLET (Modelo definitivo para Dpa según meses, censor2).....	40
Gráfico No. 13. Función de supervivencia (KM) para Dpa según meses (censor1).....	44
Gráfico No. 14. Test de riesgo proporcional (PH) para HA para el modelo de Cox para Dpa según meses (Modelo previo a los definitivos, censor1).....	46
Gráfico No. 15. Función de supervivencia (KM) para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	51
Gráfico No. 16. Ajustes del modelo de Cox para Dpa según meses (Primer modelo estratificado por HA, censor1).....	56
Gráfico No. 17. Comparaciones del ajuste por el primer modelo de COX y la función de KM para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	57
Gráfico No. 18. Test de riesgo proporcional (PH) para QUETELLET para el primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificado por HA (censor1).....	58
Gráfico No. 19. Gráfico de los desvíos (deviance) para el primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	59

Gráfico No. 20. Gráfico de influencias para QUETELLET(Primer modelo estratificado de Cox para Dpa según meses, censor1).....	60
Gráfico No. 21. Gráfico para la verificación de la forma funcional para QUETELLET (Primer modelo estratificado de Cox para Dpa según meses, censor1).....	61
Gráfico No. 22. Ajustes del modelo de COX para Dpa según meses (Segundo modelo estratificado por HA, censor1).....	66
Gráfico No. 23. Comparaciones del ajuste por el segundo modelo de Cox y la función de KM para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	67
Gráfico No. 24. Test de riesgo proporcional (PH) para CARDIOPATIA para el segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificado por HA (censor1).....	68
Gráfico No. 25. Gráfico de los desvíos (deviance) para el segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	69
Gráfico No. 26. Gráfico de influencias para CARDIOPATÍA (Segundo modelo de Cox para Dpa según meses, censor1).....	70
Gráfico No. 27. Ajustes del modelo de COX para Dpa según meses (Tercer modelo estratificado por HA, censor1).....	75
Gráfico No. 28. Comparaciones del ajuste por el tercer modelo de Cox y la función de KM para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	76
Gráfico No. 29. Test de riesgo proporcional (PH) para DIABETES para el segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificado por HA (censor1).....	77
Gráfico No. 30. Gráfico de los desvíos (deviance) para el tercer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	78
Gráfico No. 31. Gráfico de influencias para DIABETES (Tercer modelo de Cox para Dpa según meses, censor1).....	79
Gráfico No. 32. Función de supervivencia (KM) para Dpa según meses (censor3).....	83
Gráfico No. 33. Test de Riesgo Proporcional (PH) para CARDIOPATÍA para el modelo de Cox de Dpa según meses (Modelo previo a los definitivos, censor3).....	85
Gráfico No. 34. Test de Riesgo Proporcional (PH) para HA para el modelo de Cox de Dpa según meses (Modelo previo a los definitivos, censor3).....	86
Gráfico No. 35. Función de supervivencia (KM) para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).....	90
Gráfico No. 36. Ajustes del Modelo de COX para Dpa según meses estratificando por HA (Modelo definitivo incluyendo a PESO, censor3).....	93
Gráfico No. 37. Comparaciones del ajuste por el Modelo de COX y la función de KM para Dpa según HA (Modelo definitivo incluyendo PESO, censor3).....	96
Gráfico No. 38. Test de Riesgo Proporcional (PH) para CARDIOPATÍA para el modelo de Cox de Dpa según meses (Modelo definitivo incluyendo PESO, censor3).....	97

Gráfico No. 39. Test de Riesgo Proporcional (PH) para PESO para el Modelo de Cox de Dpa según meses (Modelo definitivo incluyendo PESO, censor3).....	98
Gráfico No. 40. Gráfico de los desvíos (deviance) para el Modelo de Cox de Dpa según meses estratificando por HA (Modelo definitivo incluyendo PESO, censor3).....	99
Gráfico No. 41. Gráfico de influencias para CARDIOPATÍA (Modelo definitivo estratificado por HA incluyendo PESO, censor3).....	100
Gráfico No. 42. Gráfico de influencias para PESO (Modelo definitivo estratificado por HA incluyendo PESO, censor3).....	101
Gráfico No. 43. Gráfico para la verificación de la forma funcional para PESO (Modelo definitivo de Dpa según meses estratificado por HA, censor3).....	102
Gráfico No. 44. Ajustes del Modelo de COX para Dpa según meses estratificando por HA (Modelo definitivo incluyendo a SUPERFCORP, censor3).....	104
Gráfico No. 45. Comparaciones del ajuste por el Modelo de COX y la función de KM para Dpa según HA (Modelo definitivo incluyendo SUPERFCORP, censor3).....	107
Gráfico No. 46. Test de Riesgo Proporcional (PH) para CARDIOPATÍA para el modelo de Cox de Dpa según meses (Modelo definitivo incluyendo SUPERFCORP, censor3).....	108
Gráfico No. 47. Test de Riesgo Proporcional (PH) para SUPERFCORP para el modelo de Cox de Dpa según meses (Modelo definitivo incluyendo SUPERFCORP, censor3).....	109
Gráfico No. 48. Gráfico de los desvíos (deviance) para el Modelo de Cox de Dpa según meses estratificando por HA (Modelo definitivo incluyendo SUPERFCORP, censor3).....	110
Gráfico No. 49. Gráfico de influencias para CARDIOPATÍA (Modelo definitivo estratificado por HA incluyendo SUPERFCORP, censor3).....	111
Gráfico No. 50. Gráfico de influencias para SUPERFCORP (Modelo definitivo estratificado por HA incluyendo SUPERFCORP, censor3).....	112
Gráfico No. 51. Gráfico para la verificación de la forma funcional para SUPERFCORP (Modelo definitivo de Dpa según meses estratificado por HA, censor3).....	113
Gráfico No. 52. Función de supervivencia (KM) para Hd según meses (censor2).....	116
Gráfico No. 53. Supervivencia (Modelo de Cox) para Hd según meses (Primer modelo definitivo, censor2).....	119
Gráfico No. 54. Comparación del ajuste del modelo de COX y la función de KM para Hd según meses (Primer modelo definitivo, censor2).....	120
Gráfico No. 55. Test de Riesgo Proporcional (PH) para CARDIOPATIA.ISQ para el modelo de Cox de Hd según meses (Primer modelo definitivo, censor2).....	121
Gráfico No. 56. Test de Riesgo Proporcional (PH) para Edad para el modelo de	

Cox de Hd según meses (Primer modelo definitivo, censor2).....	122
Gráfico No. 57. Gráfico de los desvíos (deviance) para el primer Modelo definitivo de Cox de Hd según meses (censor2).....	123
Gráfico No. 58. Gráfico de influencias para CARDIOPATÍA.ISQ (Primer modelo definitivo de Cox, censor2).....	124
Gráfico No. 59. Gráfico de influencias para Edad (Primer modelo definitivo de Cox, censor2).....	125
Gráfico No. 60. Gráfico para la verificación de la forma funcional para Edad (Primer modelo definitivo de Hd según meses, censor2).....	126
Gráfico No. 61. Supervivencia (Modelo de Cox) para Hd según meses (Segundo modelo definitivo, censor2).....	129
Gráfico No. 62. Comparación del ajuste del modelo de COX y la función de KM para Hd según meses (Segundo modelo definitivo, censor2).....	130
Gráfico No. 63. Test de Riesgo Proporcional (PH) para CARDIOPATIA.ISQ para el modelo de Cox de Hd según meses (Segundo modelo definitivo, censor2).....	131
Gráfico No. 64. Test de Riesgo Proporcional (PH) para ICC para el modelo de Cox de Hd según meses (Segundo modelo definitivo, censor2).....	132
Gráfico No. 65. Gráfico de los desvíos (deviance) para el Segundo Modelo definitivo de Cox de Hd según meses (censor2).....	133
Gráfico No. 66. Gráfico de influencias para CARDIOPATÍA.ISQ (Segundo modelo definitivo de Cox, censor2).....	134
Gráfico No. 67. Gráfico de influencias para ICC (Segundo modelo definitivo de Cox, censor2).....	135
Gráfico No. 68. Función de supervivencia (KM) para Hd según meses (censor1).....	138
Gráfico No. 69. Supervivencia (Modelo de Cox) para Hd según meses (Modelo definitivo, censor1).....	141
Gráfico No. 70. Comparación del ajuste del modelo de COX y la función de KM para Hd según meses (Modelo definitivo, censor1).....	142
Gráfico No. 71. Test de Riesgo Proporcional (PH) para CARDIOPATIA.ISQ para el modelo de Cox de Hd según meses (Modelo definitivo, censor1).....	143
Gráfico No. 72. Gráfico de los desvíos (deviance) para el Modelo definitivo de Cox de Hd según meses (censor1).....	144
Gráfico No. 73. Gráfico de influencias para CARDIOPATIA.ISQ (Modelo definitivo de Cox, censor1).....	145
Gráfico No. 74. Función de supervivencia (KM) para Hd según meses (censor3).....	148
Gráfico No. 75. Supervivencia (Modelo de Cox) para Hd según meses (Primer modelo definitivo, censor3).....	151
Gráfico No. 76. Comparación del ajuste del modelo de COX y la función de KM para Hd según meses (Primer modelo definitivo, censor3).....	152
Gráfico No. 77. Test de Riesgo Proporcional (PH) para Sexo para el modelo de	

Cox de Hd según meses (Primer modelo definitivo, censor3).....	153
Gráfico No. 78. Gráfico de los desvíos (deviance) para el Primer modelo definitivo de Cox de Hd según meses (censor3).....	154
Gráfico No. 79. Gráfico de influencias para Sexo (Primer modelo definitivo de Cox, censor3).....	155
Gráfico No. 80. Supervivencia (Modelo de Cox) para Hd según meses (Segundo modelo definitivo, censor3).....	158
Gráfico No. 81. Comparación del ajuste del modelo de COX y la función de KM para Hd según meses (Segundo modelo definitivo, censor3).....	159
Gráfico No. 82. Test de Riesgo Proporcional (PH) para CARDIOPATÍA para el modelo de Cox de Hd según meses (Segundo modelo definitivo, censor3).....	160
Gráfico No. 83. Gráfico de los desvíos (deviance) para el Segundo modelo definitivo de Cox de Hd según meses (censor3).....	161
Gráfico No. 84. Gráfico de influencias para CARDIOPATÍA (Segundo modelo definitivo de Cox, censor3).....	162

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla No. 1. Tabla usada para el contraste de igualdad de funciones de supervivencia en dos grupos en el tiempo de observación t_i	12
Tabla No. 2. Valores resumen en la estimación de la función de supervivencia para Dpa según meses (censor2).....	24
Tabla No. 3. Función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier para Dpa según meses (censor2).....	25-26
Tabla No. 4. Estimación de los coeficientes para el modelo definitivo de Cox para Dpa según meses (censor2).....	27
Tabla No. 5. Significación del modelo definitivo de Cox para Dpa según meses (censor2).....	28
Tabla No. 6. Exponencial de los coeficientes para el modelo definitivo de Cox para Dpa según meses (censor2).....	28
Tabla No. 7. Función de supervivencia estimada mediante el modelo definitivo de Cox para Dpa según meses (censor2).....	29-30
Tabla No. 8. Test de riesgos proporcionales para el modelo definitivo de Cox para Dpa según meses (censor2).....	31
Tabla No. 9. Valores resumen en la estimación de la función de supervivencia para Dpa según meses (censor1).....	41
Tabla No. 10. Función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier para Dpa según meses (censor1).....	42-43
Tabla No. 11. Estimación de los coeficientes para el modelo previo a los definitivos de Cox para Dpa según meses (censor1).....	45
Tabla No. 12. Significación del modelo previo al definitivo de Cox para Dpa según meses (censor1).....	45
Tabla No. 13. Test de riesgos proporcionales para el modelo previo a los definitivos de Cox para Dpa según meses (censor1).....	45
Tabla No. 14. Valores resumen en la estimación de la función de supervivencia para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	47
Tabla No. 15. Funciones de supervivencia estimadas mediante el estimador de Kaplan y Meier para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	48-50
Tabla No. 16. Test de rangos de los logaritmos (Logrank) para verificación de igualdad de curvas de supervivencia para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	51
Tabla No. 17. Test de Peto y Peto para verificación de igualdad de curvas de supervivencia según HA para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	52
Tabla No. 18. Estimación de los coeficientes para el primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	52
Tabla No. 19. Significación del primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	53
Tabla No. 20. Exponencial de los coeficientes para el primer modelo de	

Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	53
Tabla No. 21. Funciones de supervivencias estimadas mediante el primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	54-56
Tabla No. 22. Test de riesgos proporcionales para el primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	57
Tabla No. 23. Estimación de los coeficientes para el segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	62
Tabla No. 24. Significación del segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	62
Tabla No. 25. Exponencial de los coeficientes para el segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	62
Tabla No. 26. Funciones de supervivencias estimadas mediante el segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	63-65
Tabla No. 27. Test de riesgos proporcionales para el segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	67
Tabla No. 28. Estimación de los coeficientes para el tercer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	71
Tabla No. 29. Significación del tercer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	71
Tabla No. 30. Exponencial de los coeficientes para el tercer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	71
Tabla No. 31. Funciones de supervivencias estimadas mediante el tercer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	72-74
Tabla No. 32. Test de riesgos proporcionales para el tercer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	76
Tabla No. 33. Valores resumen en la estimación de la función de supervivencia para Dpa según meses (censor3).....	80
Tabla No. 34. Función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier para Dpa según meses (censor3).....	81-82
Tabla No. 35. Estimación de los coeficientes para el modelo previo a los definitivos de Cox para Dpa según meses (censor3).....	84
Tabla No. 36. Significación del modelo previo al definitivo de Cox para Dpa según meses (censor3).....	84
Tabla No. 37. Test de riesgos proporcionales para el modelo previo a los definitivos de Cox para Dpa según meses (censor3).....	84
Tabla No. 38. Valores resumen en la estimación de la función de supervivencia para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).....	87
Tabla No. 39. Función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).....	88-89
Tabla No. 40. Test de rangos de los logaritmos (Logrank) para verificación de igualdad de curvas de supervivencia para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).....	91

Tabla No. 41. Test de Peto y Peto para verificación de igualdad de curvas de supervivencia según HA para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).....	91
Tabla No. 42. Estimación de los coeficientes para el primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).....	92
Tabla No. 43. Significación del primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).....	92
Tabla No. 44. Exponencial de los coeficientes para el primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).....	93
Tabla No. 45. Funciones de supervivencias estimadas mediante el primer modelo definitivo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).....	94-95
Tabla No. 46. Test de riesgos proporcionales para el primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).....	96
Tabla No. 47. Estimación de los coeficientes para el segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).....	103
Tabla No. 48. Significación del segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).....	103
Tabla No. 49. Exponencial de los coeficientes para el segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).....	104
Tabla No. 50. Funciones de supervivencias estimadas mediante el segundo modelo definitivo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).....	105-106
Tabla No. 51. Test de riesgos proporcionales para el segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).....	107
Tabla No. 52. Valores resumen en la estimación de la función de supervivencia para Hd según meses (censor2).....	114
Tabla No. 53. Función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier para Hd según meses (censor2).....	115
Tabla No. 54. Estimación de los coeficientes para primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor2).....	117
Tabla No. 55. Significación del primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor2).....	117
Tabla No. 56. Exponencial de los coeficientes para el primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor2).....	117
Tabla No. 57. Función de supervivencia estimada mediante el primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor2).....	118
Tabla No. 58. Test de riesgos proporcionales para el primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses(censor2).....	120
Tabla No. 59. Estimación de los coeficientes para segundo modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor2).....	126
Tabla No. 60. Significación del segundo modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor2).....	127
Tabla No. 61. Exponencial de los coeficientes para el segundo modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor2).....	127
Tabla No. 62. Función de supervivencia estimada mediante el segundo modelo	

definitivo de Cox para Hd según meses (censor2).....	128
Tabla No. 63. Test de riesgos proporcionales para el segundo modelo definitivo de Cox para Hd según meses(censor2).....	130
Tabla No. 64. Valores resumen en la estimación de la función de supervivencia para Hd según meses (censor1).....	136
Tabla No. 65. Función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier para Hd según meses (censor1).....	137
Tabla No. 66. Estimación de los coeficientes para modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor1).....	139
Tabla No. 67. Significación del modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor1).....	139
Tabla No. 68. Exponencial de los coeficientes para el modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor1).....	139
Tabla No. 69. Función de supervivencia estimada mediante el modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor1).....	140-141
Tabla No. 70. Test de riesgos proporcionales para el modelo definitivo de Cox para Hd según meses(censor1).....	142
Tabla No. 71. Valores resumen en la estimación de la función de supervivencia para Hd según meses (censor3).....	146
Tabla No. 72. Función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier para Hd según meses (censor3).....	147
Tabla No. 73. Estimación de los coeficientes para el primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor3).....	149
Tabla No. 74. Significación del primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor3).....	149
Tabla No. 75. Exponencial de los coeficientes para el primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor3).....	149
Tabla No. 76. Función de supervivencia estimada mediante el primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor3).....	150
Tabla No. 77. Test de riesgos proporcionales para el primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses(censor3).....	152
Tabla No. 78. Estimación de los coeficientes para el segundo modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor3).....	155
Tabla No. 79. Significación del segundo modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor3).....	156
Tabla No. 80. Exponencial de los coeficientes para el segundo modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor3).....	156
Tabla No. 81. Función de supervivencia estimada mediante el segundo modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor3).....	157
Tabla No. 82. Test de riesgos proporcionales para el segundo modelo definitivo de Cox para Hd según meses(censor3).....	159
Tabla No. 83. Resumen de los modelos de Cox para Dpa.....	164
Tabla No. 84. Resumen de los modelos de Cox para Hd.....	165

Introducción.

Las aplicaciones del análisis de supervivencia a datos relacionados con diálisis y transplante renal no son nuevas, éstas vienen apareciendo en la literatura médica desde mediados de los ochenta.

La mayoría de las aplicaciones publicadas se refieren a la búsqueda de predictores de la función de supervivencia o función de riesgo y en la comparación de la sobrevida según el tipo de tratamiento: diálisis peritoneal, hemodiálisis y transplante renal (Hutchinson et al, 1983, Burton y Walls, 1987, Maiorca et al, 1988 y 1991, Held et al, 1993, Maggiore et al, 1996, Iseki et al, 1996, Woods et al, 1998, Amair y Weisenberg, 1999 y Vonesh, s.f.).

A pesar de que se han formulado modelos predictivos, estos no han sido verificados ya que la metodología para la verificación de los modelos no había estado disponible sino hasta mediados de los noventa (Andersen et al, 1993 y Fleming y Harrington, 1991) y la incorporación de la metodología al software comercial se llevó a cabo posteriormente (Therneau y Grambsch, 2000).

En la presente monografía se presentarán los resultados de los análisis de supervivencia para datos relacionados a pacientes que acudían al servicio de diálisis peritoneal del Hospital Clínico Universitario de Caracas y a la unidad de hemodiálisis del Hospital de Clínicas Caracas, entre 1980 y 2000, incorporando las técnicas más recientes o “estado de arte” del análisis de supervivencia, como lo constituyen la escogencia de los modelos predictivos a través de modelos de Cox y la verificación de los supuestos a través del análisis de residuos.

Antecedentes.

Existe un número considerable de trabajos en los cuales se ha aplicado el análisis de supervivencia para la determinación de factores predictivos y la comparación de técnicas de diálisis y transplante renal. Alguno de estos antecedentes serán considerados a continuación.

En 1983, Hutchinson y colaboradores determinaron algunos factores predictivos en la supervivencia de diálisis y transplante renal. También se comparó la sobrevida entre los pacientes en diálisis y que habían recibido transplante renal en pacientes del Royal Victoria Hospital de Montreal, Canadá. En este estudio se determinó que lo que afecta la supervivencia de los pacientes son los factores antes del tratamiento, entre los que se encuentran: edad, duración de diabetes, falla ventricular derecha, infarto al miocardio y otras enfermedades serias, todas con un efecto adverso (Hutchinson et al, 1983).

Burton y Walls (1987) estudian las covariables asociadas a la supervivencia de los pacientes en diálisis peritoneal, hemodiálisis y transplante renal y comparan las tres técnicas, este estudio fue llevado a cabo en pacientes del Leicester General Hospital de Leicester, Inglaterra. En este estudio se encontraron los siguientes factores adversos asociados a la supervivencia de los pacientes renales: edad, amiloidosis, enfermedad isquémica del corazón, convulsiones y presentación aguda.

En 1988, Maiorca y colaboradores estudiaron los factores asociados a la supervivencia y la comparación de la diálisis peritoneal y hemodialisis en pacientes de la división de nefrología, de la Universidad de Brescia y el Espedali Civili de Brescia, Italia. En este estudio se encontró que los factores adversos asociados a la supervivencia fueron: edad, diabetes, malignidad y enfermedad vascular periférica. (Maiorca et al, 1988).

El estudio anterior fue ampliado a seis centros de diálisis renal en Brescia, Italia, encontrándose que los siguientes factores adversos en la supervivencia de pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis: edad, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, diabetes, malignidad y enfermedades multisistemas (Maiorca et al, 1991)

En 1993, Held y colaboradores utilizaron las técnicas de análisis de supervivencia para determinar la asociación entre diabetes y otras condiciones de morbilidad en pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis de la red ESRD (end-stage renal disease) de los Estados Unidos. En este estudio se encontró que la diabetes es un factor adverso a la mortalidad por causas renales en pacientes sometidos a diálisis peritoneal, aunque sugieren la realización de otros estudios controlados (Held et al, 1993).

En 1996, Maggiore y colaboradores estudiaron algunos factores nutricionales e índices de bioimpedimentos (índices que reflejan el estatus nutricional) en pacientes sometidos a hemodiálisis en tres hospitales italianos. En este estudio se encontró una asociación entre el

índice denominado ángulo de fase y la supervivencia de los pacientes en hemodiálisis, sugiriéndose que este índice pudiera reflejar alguna dimensión de la enfermedad. El resto de los factores estudiados no presentó asociación con la supervivencia de los pacientes en hemodiálisis (Maggiore et al, 1996).

En 1996, Iseki y colaboradores publicaron un estudio en pacientes sometidos a hemodiálisis en pacientes de la ciudad de Okinawa, Japón, en donde se encontró una correlación inversa entre los pacientes con baja presión diastólica y mortalidad asociada a la hemodiálisis. En este mismo trabajo sugieren que la presión diastólica puede ser un indicador de malnutrición y enfermedad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis (Iseki et al, 1996)

En 1998, Woods y colaboradores publicaron un estudio llevado a cabo en pacientes en hemodiálisis de nueve centros de los Estados Unidos, encontrándose que los pacientes bajo hemodiálisis mejoraron los niveles de la presión sistólica y diastólica, siendo la disminución más significativa en pacientes tratados con medicamentos antihipertensivos; esto mejoraría algunas condiciones de los pacientes, mejorando así la supervivencia (Woods et al, 1999).

Amair y Weisinger (1999) presentan los resultados de un estudio llevado a cabo en pacientes del Hospital Clínico Universitario de Caracas para determinar si algunas medidas antropométricas estaban asociadas a la supervivencia de los pacientes en diálisis peritoneal. En este estudio se determinó que el peso corporal, el índice de masa corporal y el área de superficie corporal no son predictores en la supervivencia de los pacientes en diálisis peritoneal.

Por último, Vonesh presenta una revisión de los métodos clásicos de supervivencia utilizados en datos relacionados a diálisis y transplantes renales. En este trabajo se exponen las principales técnicas clásicas del análisis de supervivencia tomando como ejemplos los datos de estudios publicados anteriormente (Vonesh, s.f.).

En la revisión no se encontraron otras referencias de análisis de supervivencias en pacientes sometidos a diálisis renal en Venezuela (excepto el de Amair y Weisinger). Este trabajo pudiera contribuir como una primera aproximación al problema en nuestro país.

Otro aspecto que debe ser considerado es que a pesar de que muchos artículos efectúan la comparación de las distintas técnicas de diálisis, estas no son comparables por que las técnicas no se aplican al mismo tipo de pacientes, por lo tanto, no son equivalentes (Amair, 1999).

Una amplia discusión de las condiciones que permitan escoger el tipo de diálisis como tratamiento para pacientes renales es discutido en el trabajo de Thodis y colaboradores (Thodis et al, 2000).

Debido a que las condiciones del paciente renal, condicionan la escogencia de la modalidad de diálisis, la asignación del tratamiento no puede hacerse de manera aleatoria, lo cual

imposibilita la comparación de datos de pacientes provenientes de distintas modalidades de diálisis.

Otro de los aspectos que debe ser considerados a la hora de ajustar modelos de regresión de Cox, es la verificación de los supuestos de riesgos proporcionales (Blake, 1998a). La verificación de estos supuestos no era posible hasta hace sólo unos años, luego del desarrollo del enfoque del análisis de supervivencia basado en los procesos de conteo.

Una de las dificultades al efectuar análisis de supervivencias en datos de pacientes renales es que la significación estadística suele ser distinta a la significación clínica, es decir, si sólo se consideran los resultados estadísticos, se corre el riesgo de encontrar predictores que sean estadísticamente significativos, pero completamente irrelevantes desde el punto de vista médico (Blake, 1998b, Xue et al, 2002). Es por esto, que se hace necesaria una mayor interacción entre el estadístico y el médico.

Durante la revisión y realización de este trabajo, no se encontraron referencias de las técnicas recientes utilizadas en el análisis de supervivencia en datos de pacientes renales.

CAPÍTULO 1: Planteamiento del problema, objetivos del trabajo y descripción de las bases de datos utilizadas.

1.1. Planteamiento del Problema.

Cómo se ha establecido anteriormente, se pretendió llevar a cabo un análisis de supervivencia para pacientes del servicio de diálisis peritoneal del Hospital Clínico Universitario de Caracas y de la unidad de hemodiálisis del Hospital de Clínicas Caracas, entre 1980 y 2000.

El análisis de supervivencia se efectuó para dos tipos de diálisis: diálisis peritoneal y hemodiálisis. Para diálisis peritoneal se analizan 246 individuos y para hemodiálisis se estudian 140 individuos.

El análisis de supervivencia se efectuó considerando en cada caso tres eventos de interés: muerte por causas asociadas a la diálisis (censor2), finalización del estudio por causas médicas asociadas a la diálisis (censor3) y ambos eventos (censor1).

El análisis de supervivencia se llevó a cabo de manera clásica. Primero se obtuvo en cada caso el estimador de la función de supervivencia de Kaplan y Meier (1958). Posteriormente se trató de obtener el mejor modelo de regresión, para explicar el comportamiento de la función de supervivencia mediante algunas covariables. Esto último se hizo partiendo de los modelos con todas las variables e ir considerando posteriormente los modelos con las variables que resultan significativas en los modelos anteriores. El modelo de regresión considerado es el modelo semiparamétrico de riesgos proporcionales de Cox (1972).

En aquellos modelos en los que no se verificó al supuesto de proporcionalidad de los riesgos se procedió a hallar modelos estratificados.

En los modelos considerados como definitivos, se efectuó un análisis de residuos siguiendo la metodología propuesta por Therneau y Grambsch (2000). Este aspecto no ha sido considerado anteriormente para datos relacionados con diálisis renal.

La escogencia de la regresión a través de modelos semiparamétricos se basó en los estudios anteriores encontrados en la revisión de la literatura médica. También resultaría factible tratar modelos paramétricos, pero esto no fue contemplado en este trabajo.

1.2. Objetivos.

1.2.1. Objetivo general.

Realizar un análisis de supervivencia para los datos relacionados con pacientes que del servicio de diálisis peritoneal del Hospital Clínico Universitario de Caracas y de la unidad de Hemodiálisis del Hospital de Clínicas Caracas, entre 1980 y 2000.

1.2.2. Objetivos específicos.

Los siguientes objetivos se plantearon para dos tipos de diálisis: diálisis peritoneal y hemodiálisis, y según tres tipos de eventos de interés: muerte por causas asociadas a la diálisis (censor2), finalización del estudio por causas médicas asociadas a la diálisis (censor3) y ambos eventos (censor1).

1. Estimar la función de supervivencia a través del estimador de Kaplan y Meier en cada caso.
2. Seleccionar el mejor modelo de regresión de riesgos proporcionales (Modelo de Cox), para obtener los mejores predictores de la supervivencia en cada uno de los casos.
3. Interpretar los resultados de los mejores modelos de Cox obtenidos en cada caso.
4. Efectuar el análisis de residuos para los mejores modelos de regresión de Cox obtenidos en cada caso.

1.3. Bases de datos.

1.3.1. Bases de datos para diálisis peritoneal (Dpa).

Se registraron un conjunto de variables para 246 individuos en diálisis peritoneal que ingresaron al servicio de diálisis peritoneal del Hospital Clínico Universitario de Caracas entre el 2 de junio de 1980 y el 6 de diciembre de 1996, y salieron del servicio entre el 15 de enero de 1981 y el 31 de octubre de 1997.

Para diálisis peritoneal (Dpa), se disponían de dos (2) bases de datos:

Dpa1: Esta es la base de datos referente a la información general de cada paciente. Las variables de esta base de datos son:

<u>Variable:</u>	<u>Descripción:</u>
nombre	Nombre del paciente
apelli	Apellido del paciente
lhisto	Lugar de ubicación de la historia médica
histor	Número de historia médica
sexofm	Sexo del paciente
fenaci	Fecha de nacimiento del paciente
feindp	Fecha de ingreso del paciente
feegdp	Fecha de egreso del paciente
causae	Causa de egreso
enfbas	Enfermedad de base
observ	Observación(es)
comorb	Comorbilidad(es)
dias_vivi	Días vividos o días de seguimiento
meses_viv	Meses vividos o meses de seguimiento
censor1	Estatus de vivo o muerto
censor2	Estatus que indica la permanencia o no en el estudio
edad	Edad del paciente

Dpa5: Es una base de datos que contiene algunas variables físicas del paciente, así como algunos resultados de pruebas de laboratorio. Esta base de datos está relacionada con la base de datos anterior, mediante el nombre, apellido e historia. Las variables que fueron consideradas en los análisis son:

<u>Variable:</u>	<u>Descripción:</u>
PESO	Peso del paciente
TALLA	Talla o altura del paciente
QUETELLET	Índice de Quetelet del paciente
SUPERFCORP	Superficie corporal del paciente

El orden en que se presentan los individuos en ambas bases de datos es el mismo; para facilitar el trabajo con las bases de datos se creó una variable que permitía mantener el orden original de los registros. A esta variable se le dio el nombre de Orden. Las bases de datos están relacionadas por el orden y concuerdan en Nombre, Apellido y Número de historia.

Algunos individuos tienen un doble registro porque se trata de dos períodos de seguimiento.

Las variables enfbas (enfermedad de base) y comorbilidad (comorb) de Dpa1 se han recodificado, con lo cual se generaron 99 variables que serán consideradas como covariables en los modelos de regresión de Cox. Estas variables se definen en el anexo 1.

Se creó adicionalmente otra variable de censura (censor3). Las tres variables de censura se describen a continuación:

censor1: representa la ausencia o presencia del evento definido como muerte asociada a diálisis peritoneal o salida de diálisis peritoneal por causas médicas asociadas a diálisis peritoneal.

censor2: representa la ausencia o presencia del evento muerte asociada a la diálisis peritoneal.

censor3: representa la ausencia o presencia del evento definido como salida de diálisis peritoneal por causas médicas asociadas a diálisis peritoneal.

Debido a ciertas incongruencias con los meses de seguimiento (meses_viv) se creó otra variable de tiempo de seguimiento (meses) la cual se construyó dividiendo el número de días de seguimiento (dias_viv) entre 365.25, este valor es luego multiplicado por 12 y por último se le calcula la parte entera. Se detectó una diferencia de hasta dos meses entre las variables meses_viv y meses.

Las bases de datos Dpa1 y Dpa5 se han unido en una sola base de datos y se han suprimido algunas variables que son de poco interés para el análisis de supervivencia y se han incorporado otras variables. Esta base de datos se ha llamado Dpadefinred. Las variables, medidas descriptivas, y frecuencias y porcentajes de esta base de datos son presentadas en el anexo 1.

1.3.2. Bases de datos para hemodiálisis (Hd).

La base de datos para pacientes en hemodiálisis recoge la información referente a 140 pacientes que ingresaron a la unidad de hemodiálisis del Hospital de Clínicas Caracas entre el 23 de junio de 1986 y el 18 de agosto de 1996 y que salieron de la unidad entre el 22 de agosto de 1986 y el 31 de diciembre de 2000.

Para hemodiálisis la base de datos original incluye las variables que se listan a continuación para 140 individuos:

<u>Variable:</u>	<u>Descripción:</u>
nombre	Nombre del paciente
apellido	Apellido del paciente
sexo	Sexo del paciente
fecnacimie	Fecha de nacimiento del paciente
fecingreso	Fecha de ingreso del paciente
fecegresos	Fecha de egreso del paciente
causa	Causa de egreso
enfbase	Enfermedad de base
comorbilid	Comorbilidad(es)
observacio	Observación(es)Comorbilidad(es)
dias	Días vividos o de seguimiento
censor	Estatus de vivo o muerto.

Se agregó la variable Orden, la cual permite una mejor manipulación de los datos.

Se construyó la variable edad mediante la diferencia entre las variables feingreso y fecnacimie.

Las variables enfbase y comorbilid fueron recodificadas en 85 variables dicotómicas. Estas variables se definen en el anexo 2.

Se calculó la variable dias que representan los días totales de seguimiento; esta variable se calculó mediante la diferencia entre las variables fecegresos y fecingreso. Para aquellos pacientes a los cuales no se les había registrado fecha de egreso, se ubicó la misma al 31 de diciembre de 2000.

Se creó la variable meses, esto se hizo dividiendo la variable dias entre 365.25, multiplicando por 12 y tomando la parte entera.

Se crearon 3 variables de censura. Estas variables están explicadas a continuación:

censor1: representa la ausencia o presencia del evento definido como muerte asociada a hemodiálisis o salida de hemodiálisis por causas médicas asociadas a hemodiálisis.

censor2: representa la ausencia o presencia del evento muerte asociada a la hemodiálisis.

censor3: representa la ausencia o presencia del evento definido como salida de hemodiálisis por causas médicas asociadas a hemodiálisis.

Las modificaciones a la base de datos original, es decir, inclusión o modificación de variables y exclusión de variables que no hacen aporte al análisis de supervivencia, han sido registradas en la base de datos hdhcrcd. Las variables, medidas descriptivas, y frecuencias y porcentajes de esta base de datos son presentadas en el anexo 1.

CÁPITULO 2: Elementos de la Teoría de Análisis de Supervivencia.

El análisis de supervivencia consiste en un conjunto de técnicas para analizar el tiempo de seguimiento hasta la ocurrencia de un evento de interés y cobra vital importancia en el caso de que existan observaciones censuradas^[1].

Existen varios tipos de censura: censura por la derecha, por la izquierda y por intervalos; en este caso trataremos con la más común de todas las censuras, la censura por la derecha. Este tipo de censura se presenta cuando hasta el último instante en que se ha seguido al individuo todavía no ha ocurrido el evento de interés. Para obtener un panorama general de los distintos tipos de censura puede verse el libro de Andersen y colaboradores (Andersen et al., 1993) o el de Klein y Moeschberger (1997).

2.1. Definiciones básicas.

2.1.1. Función de Supervivencia.

La función de supervivencia se define como la probabilidad de que una persona sobreviva (no le ocurra el evento de interés) al menos hasta el tiempo t . Una definición más formal puede darse de la siguiente manera: sea T una variable aleatoria positiva (o no negativa) con función de distribución $F(t)$ y función de densidad de probabilidad $f(t)$. La función de supervivencia $S(t)$ es:

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

2.1.2. Función de Razón de Riesgos (hazard rate).

La función de razón de riesgos o tasa instantánea de fallas $\lambda(t)$ se define como el cociente entre la función de densidad y la función de supervivencia:

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$$

Se interpreta como la probabilidad de que a un individuo le ocurra el evento de interés en la siguiente unidad de tiempo Δt dado que ha sobrevivido hasta el tiempo t .

Dicha función proviene de la tasa media de fallas, como sigue:

Dada la Probabilidad condicional de fallas en el período $(t; t + \Delta t)$, dado que la persona sobrevive en el período $(0; t)$, la tasa media de fallas (TMF) se define como:

$$\text{TMF} = \frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} \frac{1}{S(t)}$$

Tomando límites para $\Delta t \rightarrow 0$, queda:

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \text{TMF} = \frac{F'(t)}{S(t)} = \frac{f(t)}{S(t)}$$

La función de riesgo acumulada $\Lambda(t)$ se define como:

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u) du = -\log S(t)$$

Como habíamos planteado anteriormente, lo que distingue al análisis de supervivencia es la presencia de la censura. El caso más común de censura es la censura por la derecha, que se caracteriza porque sólo se sabe que el tiempo de ocurrencia del evento de interés es mayor que el último tiempo de observación.

Los datos de supervivencia suelen presentarse en la forma (t_i, δ_i) donde t_i es el tiempo de observación y, $\delta_i = 0$ si la observación es censurada y $\delta_i = 1$ cuando se observa la ocurrencia del evento de interés.

2.2. Estimador de Kaplan y Meier^[2].

El estimador de Kaplan y Meier (1958) es el estimador de la función de supervivencia más utilizado y se define como:

$$\hat{S}_{KM}(t) = \prod_{t_i \leq t} \frac{r(t_i) - d(t_i)}{r(t_i)}$$

donde $r(t_i)$ y $d(t_i)$ son el número de individuos en riesgo y el número de muertes (o de ocurrencia del evento de interés en el momento t_i).

La varianza del estimador de Kaplan y Meier se obtiene a través de la fórmula de Greenwood (1926):

$$V(\hat{S}_{KM}(t)) = \hat{S}_{KM}^2(t) \sum_{t_i \leq t} \frac{d(t_i)}{r(t_i)[r(t_i) - d(t_i)]}$$

El intervalo de confianza del 95% para escala plana (o de identidad), llamado así porque es obtenido de manera estándar al que se obtiene cualquiera de los intervalos de confianza, sin utilizar ninguna transformación, se obtiene mediante:

$$\hat{S}_{KM}^2(t) \pm 1.96 \text{ee}(\hat{S}_{KM}(t))$$

donde $\text{ee}(\hat{S}_{KM}(t))$ es el error estándar de estimación del estimador de Kaplan y Meier.

2.3. Comparación de las funciones de supervivencia.

La comparación de dos curvas de supervivencias se efectúa a través de contrastes basados en tablas de contingencia como la siguiente:

Tabla No. 1. Tabla usada para el contraste de igualdad de funciones de supervivencia en dos grupos en el tiempo de observación t_i

Evento	Grupo		Total
	1	0	
Muerte	$d_1(t_i)$	$d_0(t_i)$	$d(t_i)$
No muerte	$r_1(t_i) - d_1(t_i)$	$r_0(t_i) - d_0(t_i)$	$r(t_i) - d(t_i)$
En riesgo	$r_1(t_i)$	$r_0(t_i)$	$r(t_i)$

Donde por comodidad se han definido los grupos, como 1 y 0, correspondiendo estos grupos a cada una de las dos curvas de supervivencia.

Para construir el estadístico de contraste basta con calcular el número esperado de muertes y la varianza estimada del número de muertes para uno de los grupos; por ejemplo, para el grupo 1 el número esperado de muertes se calcula de la siguiente manera:

$$\hat{e}_1(t_i) = \frac{r_1(t_i)d(t_i)}{r(t_i)}$$

La varianza estimada de $d_1(t_i)$ está basada en la distribución hipergeométrica y para el grupo 1 está definida como:

$$\hat{V}(d_1(t_i)) = \frac{r_1(t_i)r_0(t_i)(r(t_i) - d(t_i))}{r^2(t_i)(r(t_i) - 1)}$$

Finalmente, el estadístico de contraste se define de la siguiente manera:

$$Q = \frac{\left[\sum_{i=1}^m w_i (d_1(t_i) - \hat{e}_1(t_i)) \right]^2}{\sum_{i=1}^m w_i^2 \hat{V}(d_1(t_i))}$$

Puede demostrarse que el estadístico anterior se puede aproximar mediante una Chi cuadrado de un grado de libertad si el número de ocurrencias de eventos es grande.

Bajo la hipótesis nula que asume que las dos funciones de supervivencia son iguales. En esta fórmula m es el número de tiempos de ocurrencia de eventos en ambos grupos y w_i denota los pesos, que toman valores distintos dependiendo del test utilizado. En nuestro caso sólo utilizaremos dos de los casos: el test de Mantel y Haenzel, mas conocido como el test de los rangos de logaritmos (log-rank test) y el test de Peto y Peto. Para una enumeración muy completa de los distintos test, basados en procesos de conteo (Andersen et al, 1993, Fleming y Harrington, 1991).

- a) Como establecimos anteriormente, el más común de los test es de Mantel y Haenzel (o log-rank). Este test está diseñado para verificar igualdad o diferencia en la función de supervivencia en todos los tiempos. En este test los pesos son iguales a 1, es decir, $w_i = 1$. (Mantel, 1966).
- b) Otro de los test comúnmente utilizados es el de Peto y Peto (1972). Este test permite verificar igualdad o diferencia de las funciones de supervivencia en los tiempos iniciales. En este test los pesos toman la forma:

$$w_i = \tilde{S}(t_{i-1}) \frac{r(t_i)}{r(t_i) - 1}$$

donde $\tilde{S}(t)$ es el estimador de la función de supervivencia definida por:

$$\tilde{S}(t) = \prod_{t_i \leq t} \left(\frac{r(t_i) + 1 - d(t_i)}{r(t_i) + 1} \right)$$

- c) Otra forma de estudiar los test anteriores fue propuesta por Harrington y Fleming (Harrington y Fleming, 1982, Fleming y Harrington, 1991). Esos dos autores sugieren pesos de la forma:

$$w_i = [\hat{S}_{KM}(t_{i-1})]^\rho$$

y haciendo $\rho = 0$ se tiene que $w_i = 1$ (test log-rank) y, si $\rho = 1$, se obtiene el test de Peto y Peto. Esta manera de definir los pesos es la forma como trabaja el S-PLUS.

2.4. Sobrevida media y mediana.

2.4.1. Sobrevida media.

La sobrevida media o media de la supervivencia puede ser estimada mediante la siguiente expresión:

$$\hat{\mu} = \int_0^T \hat{S}_{KM}(t) dt$$

donde T es tiempo máximo de seguimiento observado durante el estudio.

La varianza de la media es:

$$\text{var}(\hat{\mu}) = \int_0^T \left(\int_0^T \hat{S}_{KM}(u) du \right)^2 \frac{dN(t)}{r(t)(r(t)-N(t))}$$

donde $N(t) = \sum N_i(t) = d(t)$ es el número total de muertes (o de ocurrencia del evento de interés hasta el tiempo t) y $r(t)$ es el número de individuos en riesgo en el tiempo t .

2.4.2. Sobrevida mediana.

La sobrevida mediana o mediana de la supervivencia se define como el primer tiempo t que satisface la siguiente condición:

$$\hat{S}_{KM}(t) \leq 0.5$$

2.5. El modelo de regresión de Cox.

El modelo de regresión de Cox (1972) es el modelo de regresión más utilizado para datos de supervivencia en el área médica^[3].

En el modelo de regresión de Cox, el riesgo para el i -ésimo individuo se define mediante la siguiente expresión:

$$\lambda(t; Z_i(t)) = \lambda_0(t) e^{\beta' Z_i(t)}$$

donde $Z_i(t)$ es el vector de covariables para el i -ésimo individuo en el tiempo t .

El modelo de Cox establecido anteriormente se dice que es un modelo semiparamétrico debido a que incluye una parte paramétrica y otra parte no paramétrica.

- i) La parte paramétrica es $r_i(t) = e^{\beta' Z_i(t)}$, llamada puntaje de riesgo (risk score), y β es el vector de parámetros de la regresión.
- ii) La parte no paramétrica es $\lambda_0(t)$ que es llamada función de riesgo base, es una función arbitraria y no especificada.

El modelo de regresión de Cox se llama también modelo de riesgos proporcionales debido a que el cociente entre el riesgo para dos sujetos con el mismo vector de covariables es constante en el tiempo, es decir:

$$\frac{\lambda(t; Z_i(t))}{\lambda(t; Z_j(t))} = \frac{\lambda_0(t) e^{\beta' Z_i(t)}}{\lambda_0(t) e^{\beta' Z_j(t)}} = \frac{e^{\beta' Z_i(t)}}{e^{\beta' Z_j(t)}}$$

Suponiendo que una muerte ha ocurrido en el tiempo t^* , entonces la verosimilitud de que la muerte le ocurra al individuo i -ésimo y no a otro individuo es:

$$L_i(\beta) = \frac{\lambda_0(t^*) r_i(t^*)}{\sum_j Y_j(t^*) \lambda_0(t^*) r_j(t^*)} = \frac{r_i(t^*)}{\sum_j Y_j(t^*) r_j(t^*)}$$

El producto de los términos de la expresión anterior $L(\beta) = \prod L_i(\beta)$ es llamada la verosimilitud parcial y fue introducida por Cox (1972).

La maximización de $\log(L(\beta))$ da una estimación para β sin necesidad de estimar el parámetro de ruido o función de riesgo base $\lambda_0(t)$

2.6. Contrastes de hipótesis para el modelo de Cox.

Una vez que se ha ajustado un modelo de Cox, existen tres contrastes de hipótesis para verificar la significación del modelo, estos tests son asintóticamente equivalentes, pero no siempre sucede lo mismo en la práctica.

2.6.1. Test de razón de verosimilitud.

El primero de los contrastes es el denominado test de razón de verosimilitud y es el que presenta una mayor confiabilidad. Este test se define como:

$$2 \left\{ \log(L(\beta_0)) - \log(L(\hat{\beta})) \right\}$$

donde β_0 son los valores iniciales de los coeficientes y $\hat{\beta}$ es la solución luego de ajustar el modelo.

2.6.2. Test de Wald.

El segundo de los contrastes es conocido como el test de Wald y es quizás el más natural debido a que proporciona un contraste por variables en vez de una medida de significación global. El estadístico de contraste se define mediante:

$$(\hat{\beta} - \beta_0)^T \hat{\Sigma}_{\beta}^{-1} (\hat{\beta} - \beta_0)$$

donde $\hat{\Sigma}_{\beta}$ es la matriz de varianzas y covarianzas estimada.

2.6.3. Test de puntajes (score test).

El tercer contraste es el conocido como test de los puntajes, definido como $U' I U$, donde U es el vector de derivadas del $\log(L(\beta))$ dado por:

$$U(\beta) = \sum_{i=1}^n \int_0^\infty [Z_i(t) - \bar{Z}(\beta, t)] dN_i(t)$$

I es la matriz de información dada por:

$$I(\beta) = \sum_{i=1}^n \int_0^\infty \frac{\sum_j Y_j(t) r_j(t) [Z_i(t) - \bar{Z}(\beta, t)] [Z_i(t) - \bar{Z}(\beta, t)]^T}{\sum_j Y_j(t) r_j(t)} dN_i(t)$$

y $\bar{Z}(\beta, t)$ es la media de las covariables para aquellos todavía en riesgo en el tiempo t , dada por:

$$\bar{Z}(\beta, t) = \frac{\sum_j Y_j(t) r_j(t) Z_i(t)}{\sum_i Y_i(t) r_i(t)}$$

2.7. Modelos de Cox estratificados.

Una extensión del modelo de Cox permite obtener la estimación de los modelos para distintos grupos disjuntos o estratos. El modelo obtenido se conoce como modelo de Cox estratificado y está definido para el estrato j -ésimo como:

$$\lambda(t; Z_i(t)) = \lambda_j(t) e^{\beta' Z_i(t)}$$

Este modelo permite obtener la estimación del modelo en presencia de una variable de estratificación sobre la cual se desean obtener funciones de supervivencia por cada uno de los distintos grupos y probablemente poder estudiar la existencia o no de las funciones de supervivencia entre los grupos.

El modelo de Cox estratificado también constituye una de las maneras de corregir el modelo de Cox cuando no se cumple el supuesto de riesgos proporcionales para alguna de las covariables. Es este caso suele correrse el modelo estratificando por la covariable que no cumple con el supuesto de riesgo proporcional. Este procedimiento permite corregir el sesgo en la estimación del parámetro que puede presentarse cuando se viola el supuesto de riesgo proporcional. Sin embargo, presenta una desventaja y es que no existe ningún β que permita estimar el efecto de la covariable de estratificación.

2.8. Estudio de residuos en el análisis de supervivencia.

Una de las ventajas que han surgido del enfoque del análisis de supervivencia es la posibilidad de efectuar análisis de residuos (Andersen et al., 1993, Fleming y Harrington, 1991, Therneau y Grambsch, 2000, Therneau et al., 1990).

Los residuos se pueden utilizar para:

1. Descubrir la forma funcional correcta de un predictor continuo.
2. Identificar los sujetos que están pobremente predichos por el modelo.
3. Identificar los puntos o individuos de influencia.
4. Verificar el supuesto de riesgo proporcional.

Existen cuatro tipos de residuos de interés en el modelo de Cox: los residuos de martingala, los de desvíos (deviances), los de puntaje (score) y los de Schoenfeld. De estos cuatro residuos pueden derivarse otros dos: los dfbetas y los residuos escalados de Schoenfeld. A continuación explicaremos brevemente cada uno de estos residuos.

2.8.1. Residuos de martingala.

Los residuos de martingala se definen como:

$$\hat{M}_i(t) = N_i(t) - \hat{E}_i(t) = N_i(t) - \int_0^t Y_i(s) e^{\beta' Z_i(s)} d\hat{\Lambda}_0(\beta, s)$$

donde $\hat{\Lambda}_0(\beta, s)$ es el estimador del riesgo base de Breslow (o de Tsiatis o de Nelson y Aalen) definido como:

$$\hat{\Lambda}_0(\beta, s) = \int_0^s \frac{\sum_{i=1}^n dN_i(s)}{\sum_{i=1}^n Y_i(s) e^{\beta' Z_i(s)}}$$

y están basados en la martingala de un proceso de conteo para el i-ésimo individuo, $M_i(t) = N_i(t) - E_i(t)$, definida mediante:

$$M_i(t) = N_i(t) - \int_0^t Y_i(s) e^{\beta' Z_i(s)} \lambda_0(s) ds$$

Los residuos de martingala son muy asimétricos y con una cola muy larga hacia la derecha, particularmente para datos de supervivencia para un solo evento.

Los residuos de martingala se usan para estudiar la forma funcional de una covariable.

2.8.2. Residuos de desvíos (deviances).

Los residuos de desvíos se obtienen mediante una transformación de normalización de los desvíos de martingala y son similares en forma a los residuos de desvíos (deviances) en la regresión de Poisson.

Los residuos de desvíos se definen de la manera siguiente: si todas las covariables son fijas en el tiempo, los residuos toman la forma:

$$d_i = \text{signo}(\hat{M}_i) * \sqrt{-\hat{M}_i - N_i \log((N_i - \hat{M}_i)/N_i)}$$

Una expansión de Taylor de un término muestra que:

$$d_i \approx \frac{N_i - \hat{E}_i}{\sqrt{\hat{E}_i}}$$

que es formalmente equivalente a los residuos de Pearson de los modelos lineales generalizados.

Los residuos de desvíos se utilizan para la detección de valores atípicos (outliers).

2.8.3. Residuos de puntajes (scores).

Los residuos de puntajes se definen como:

$$U_{ij} = U_{ij}(\hat{\beta}, \infty)$$

donde $U_{ij}(\beta, t), j=1, \dots, p$ son las componentes del vector fila de longitud p obtenido a través del proceso de puntaje para el i -ésimo individuo:

$$U_i(\beta) = \int_0^t [Z_i(t) - \bar{Z}(\beta, t)] dN_i(t)$$

Los residuos de puntajes se utilizan para verificar la influencia individual y para la estimación robusta de la varianza.

2.8.4. Residuos de Schoenfeld.

Los residuos de Schoenfeld (1982) se definen como la matriz:

$$s_{ij}(\beta) = Z_{ij}(t_i) - \bar{Z}_j(\beta, t_i)$$

con una fila por muerte y una columna por covariable, donde i y t_i son los individuos y el tiempo de ocurrencia del evento respectivamente.

Los residuos de Schoenfeld son útiles para la verificación del supuesto de riesgo proporcional en el modelo de Cox.

2.9. Interpretación del modelo de Cox.

La interpretación del modelo de Cox no se hace directamente a través de su coeficiente estimado sino del exponencial de la estimación del coeficiente estimado, $\exp(\hat{\beta})$.

Para variables dicotómicas $\exp(\hat{\beta})$ es un estimador de la razón de riesgos (hazard ratio) y se interpreta como la cantidad de riesgo que se tiene con la presencia de cada covariable en relación a la ausencia del resto de las covariables.

Los intervalos de confianza del 95% para $\exp(\hat{\beta})$ se obtienen mediante:

$$\exp(\hat{\beta} \pm 1.96ee(\hat{\beta}))$$

donde $ee(\hat{\beta})$ es el error estándar de $\hat{\beta}$.

Para el caso de covariables continuas, $\exp(\hat{\beta})$ representa la razón de riesgos (hazard ratio) al incrementar en una unidad la covariable.

Resulta más interesante estimar la razón de riesgos al incrementar la covariable en c unidades y esto se hace mediante $\exp(c\hat{\beta})$, siendo su intervalo de confianza del 95% de la forma:

$$\exp(c\hat{\beta} \pm 1.96|c|ee(\hat{\beta}))$$

Para una explicación más detallada puede verse Hosmer y Lemeshow (1999).

2.10. Software y programas utilizados.

El software utilizado para el análisis fue el S-PLUS 2000^[4]. Para una visión detallada de la parte relacionada con el análisis de supervivencia puede verse el manual de estadística (Mathsoft, Inc., 1999), también pueden revisarse el texto de Venables y Ripley (1999).

Las funciones relacionadas con el análisis de supervivencia han sido creadas por Terry Therneau (Mathsoft, Inc., 1999, Therneau y Gramsch, 2000).

La estructura de las funciones utilizadas para generar cada tipo de salida que posteriormente se utilizarán para los gráficos y la construcción de las tablas se presentan a continuación.

2.10.1. Estimación de la función de supervivencia mediante el estimador de Kaplan y Meier:

```
> # Estimacion de la funcion de supervivencia de Kaplan y Meier,
> nombre.km<-survfit(Surv(meses,censor2),data=Basedat)
> # Donde:
> # nombre.km es el nombre del objeto al cual se le asignará la función
> # survfit (es conveniente cambiar el nombre si se desea hacer
> # operaciones posteriores), km indica que se trata de objeto
> # tipo Kaplan-Meier (opcional).
> # survfit es la función para estimar la función de supervivencia.
> # meses es el tiempo de supervivencia.
> # Basedat es la base de datos correspondiente (Dpadefin o hdhcc311200).

> # Obtencion de los valores resumen:
> nombre.km

> # Obtencion de la funcion de supervivencia:
> summary(nombre.km)

> # Obtencion del grafico de la funcion de supervivencia:
> plot(nombre.km,ylab="Supervivencia",xlab="Meses")
> title("Titulo del gráfico")
```

```
> # Nota: Los Títulos de los gráfico no deben llevar acentos,
> # estos se colocan posteriormente a través de función de edición
> # en las pantallas gráficas.
```

2.10.2. Estimación de los Modelos de Cox:

```
> # Estimación modelo de Cox:
> nombre.cox<-coxph(Surv(meses, censor)~formcovar,
+ data = Basedat, na.action = na.exclude, iter.max=50)
> # Donde:
> # nombre.cox es el nombre del objeto al cual se le asignará la función
> # coxph (es conveniente cambiar el nombre si se desea hacer
> # operaciones posteriores), cox indica que se trata de objeto
> # tipo Cox (opcional).
> # coxph es la función para la obtención del ajuste por el modelo de
> # Cox.
> # formcovar es la fórmula correspondiente a las covariables,
> # en este caso se ha utilizado covariables aditivas, separadas
> # mediante el signo "+". En el caso de estratificar por una
> # variable esta se coloca dentro de stata().
> # na.action = na.exclude se utiliza para que excluya los individuos con
> # valores faltantes.
> # iter.max = se utiliza para fijar el número máximo de iteraciones,
> # se utiliza cuando no se logra la convergencia en el número de
> # iteraciones por defecto.

> # Obtención de los resultados del modelo de Cox estimado:
> summary(nombre.cox)

> # Obtencion de la funcion de supervivencia estimada mediante el modelo
> # de Cox:
> summary(survfit(nombre.cox))

> # Obtención del grafico de la función de supervivencia estimada
> # mediante el modelo de Cox:
> plot(survfit(nombre.cox), ylab="Supervivencia",xlab="Meses")
> title("Titulo del grafico")

> # Obtencion del grafico para comparar la funcion de supervivencia
> # estimadas mediante el modelo de Cox y el estimador de Kaplan y Meier:
> plot(survfit(nombre.cox),ylab="Supervivencia",
+ xlab="Meses",conf.int=F,col=5)
> lines(nombre.km,col=2)
> title("Titulo del grafico")
> legend(10,0.3,c("Modelo de Cox","Funcion de KM"),lty=c(1,1),col=c(5,2))
```

2.11. Notas:

1. El análisis de supervivencia es uno de los aspectos de la teoría estadística que ha logrado un mayor desarrollo en los últimos años, hasta el punto de que puede ser considerado como una disciplina con personalidad propia. Desde la década de los ochenta han venido apareciendo una serie de libros que evidencian el desarrollo de esta disciplina, comenzando por el enfocado hacia un enfoque actuarial y demográfico de Elandt-Johnson y Johnson (1980), seguido de los libros con un enfoque que pudiera ser considerados como clásico, como lo son: el de Miller (1981), el de Kalbfleisch y Prentice (1980), el de Lawless (1982) y el de Cox y Oakes (1984). El enfoque de los procesos de conteo es cubierto por el libro de Andersen y colaboradores (Andersen et al, 1993) y el de Fleming y Harrington (1981). Más recientemente se han publicado diversos libros con un enfoque más aplicado como lo son: el de Collett (1994), el de Kleinbaum (1995), el de Klein y Moeschberger (1997), el de Hosmer y Lemeshow (1999), el de Therneau y Grambsch y el de Smith (2002). También se han publicado libros relacionados con temas más específicos como uno dedicado a análisis de supervivencia multivariante (Hougaard, 2000), uno dedicado a modelos de riesgos en competencia (Crowder, 2001) otro dedicado a análisis de supervivencia Bayesiano (Ibrahim et al, 2001). El análisis de supervivencia también ha sido tema de diversos eventos entre los que destacan: el taller de investigación avanzada en análisis de supervivencia y tópicos relacionados, llevado a cabo en Columbus, Ohio en 1991 (Klein y Goel, editores, 1992), La conferencia internacional de investigación en modelos de datos de tiempos de vida en confiabilidad y análisis de supervivencia, llevada a cabo en la Universidad de Harvard en 1994 (Jewell et al, editores, 1996) y el primer simposio de Seattle en bioestadística: análisis de supervivencia de 1995 (Lin y Fleming, editores, 1997). El análisis de supervivencia es también uno de las áreas abordadas con exhaustividad en la enciclopedia de bioestadística (Armitage y Colton, editores, 1998) y cuentan con una revista: Lifetime Data Análisis, editada por Kluwer Academic Publishers.
2. El estimador de Kaplan y Meier (1958) es un estimador refinado del desarrollo de las ideas de Böhmer (1912). Kaplan y Meier proponen un estimador de la curva de supervivencia, conocido también como el estimador de límite del producto (product-limit), y demuestran que este estimador es: (1) cercanamente insesgado, (2) consistente, (3) el estimador máximo verosímil no paramétrico de 1 menos la función de distribución y (4) tiene una varianza dada por la fórmula de Greenwood (1926). A pesar de que este estimador fue ampliamente utilizado en investigaciones médica de estudios de seguimientos, algunas de las propiedades que actualmente se conocen de este estimador fueron desarrolladas posteriormente al desarrollo del enfoque del análisis de supervivencia basados en procesos de conteo propuestos por Aalen (1975, 1978a, 1978b). Los aportes más importante para completar la teoría del estimador de Kaplan y Meier pueden ser revisados en Andersen, y colaboradores (Andersen et al, 1982), Gill (1983), Andersen y Borgan (1984), Pepe y Fleming (1989, 1991) y en Gill y Johansen (1990).

3. El modelo de Cox (1972) es el modelo de regresión más utilizado en análisis de supervivencia, principalmente en el área médica. Sin embargo, no fue sino a partir del desarrollo del enfoque basado en los procesos de conteo, que este modelo logra su completa madurez, este enfoque ha permitido la verificación de los supuestos de riesgos proporcionales y el estudio de los residuos. Algunos desarrollos y generalizaciones del modelo de Cox pueden verse en: Tsiatis (1981), Andersen y Gill (1982), Johansen (1983), Andersen y Borgan (1984), Gill (1984) y en Lin y Wei (1989, 1993).
4. S-PLUS es la versión comercial del lenguaje estadístico S, creado originalmente por laboratorios Bell y comercializado por Mathsoft Inc. (actualmente Insightful Inc.).

CAPÍTULO 3: Modelos Estimados de Análisis de Supervivencia para diálisis peritoneal en el Hospital Clínico Universitario de Caracas y para hemodiálisis en el Hospital de Clínicas Caracas, 1980-2000.

En esta sección se incluirán sólo los modelos definitivos estimados^[1].

Para cada tipo de diálisis y cada tipo de censura se incluirán salidas para:

1. Estimación de la función de supervivencia a través del estimador de Kaplan y Meier.
2. Modelo(s) definitivo(s) de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox).
3. Modelo de regresión de riesgos proporcionales (modelo de Cox) previo a los modelos definitivos. (estos modelos se construyen en los casos en donde existe la violación de un supuesto de riesgos proporcionales y se tenga la necesidad de eliminar covariables o de estratificar).
4. Estimación de la función de supervivencia a través del estimador de Kaplan y Meier, estratificando por las covariables que violan los supuestos de riesgos proporcionales.
5. Modelo(s) de regresión de riesgos proporcionales (modelo de Cox) definitivo(s) luego de la estratificar por las covariables que violan los supuestos de riesgos proporcionales.

En los casos en que no se violen los supuestos de riesgos proporcionales se incluyen las salidas del tipo 1 y 2.

En los casos en que alguna covariable viole el supuesto de riesgos proporcionales se incluyen salidas de los tipos 1, 3, 4 y 5.

3.1. Modelos para Diálisis peritoneal (Dpa) con muerte como evento de interés (censor2)^[2].

3.1.1. Estimación de la función de supervivencia a través del estimador de Kaplan y Meier.

a) La estimación de la función de supervivencia, se obtiene para los 246 individuos, con una mediana de la supervivencia de 61 meses, es decir que al menos la mitad de los individuos que estaban recibiendo diálisis peritoneal lograron sobrevivir hasta el mes 61 de seguimiento (ver Tabla No. 2).

Tabla No. 2. Valores resumen en la estimación de la función de supervivencia para Dpa según meses (censor2).

n	eventos	media	ee(media)	mediana	LCI(0.95)	LCS(0.95)
246	64	67.2	4.46	61	55	NA

Donde:

n es el numero de individuos.

eventos es el número total de muertes.

media es la sobrevida media.

ee(media) es el el error estándar de la media.

mediana es la sobrevida mediana.

LCI(0.95) es el Límite de Confianza Inferior de 95% para la sobrevida mediana.

LCS(0.95) es el Límite de Confianza Superior de 95% para la sobrevida mediana.

b) La Tabla No. 3, muestra la función de supervivencia estimada. En esta tabla puede observarse que la fracción de individuos que lograron sobrevivir hasta el primer año fue de 91.6%, hasta el segundo año logran sobrevivir el 78.8% y hasta el quinto año lo logran el 50.4% y a partir de los 110 meses es de lo logran el 17.7%.

Tabla No. 3. Función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier para Dpa según meses (censor2).

Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCl(95%)	LCS(95%)
0	246	2	0.992	0.00573	0.9807	1
1	240	1	0.988	0.00704	0.974	1
3	228	4	0.97	0.01102	0.949	0.992
4	221	1	0.966	0.01182	0.9431	0.989
5	215	1	0.962	0.01259	0.9372	0.987
6	209	1	0.957	0.01334	0.9311	0.983
7	202	1	0.952	0.01409	0.925	0.98
8	197	1	0.947	0.01483	0.9187	0.977
9	193	1	0.942	0.01554	0.9125	0.973
10	188	1	0.937	0.01625	0.9061	0.97
11	180	3	0.922	0.01831	0.8866	0.958
12	171	1	0.916	0.01898	0.88	0.954
13	161	1	0.911	0.0197	0.8729	0.95
14	151	4	0.887	0.02257	0.8435	0.932
15	144	1	0.88	0.02324	0.8361	0.927
17	135	3	0.861	0.02532	0.8127	0.912
19	124	1	0.854	0.02605	0.8044	0.907
20	119	2	0.84	0.02752	0.7873	0.895
21	115	3	0.818	0.02956	0.7617	0.878
22	110	3	0.795	0.03143	0.7361	0.859
23	104	1	0.788	0.03205	0.7274	0.853
25	94	1	0.779	0.03278	0.7177	0.846
26	90	1	0.771	0.03354	0.7077	0.839
28	81	1	0.761	0.03445	0.6966	0.832
30	78	2	0.742	0.03623	0.6739	0.816
31	75	4	0.702	0.03933	0.6291	0.784
33	63	1	0.691	0.04025	0.6164	0.775
34	59	1	0.679	0.04124	0.6031	0.765
37	53	2	0.654	0.04348	0.5737	0.745
39	50	1	0.641	0.04453	0.5589	0.734
42	43	1	0.626	0.04592	0.5418	0.722
47	38	1	0.609	0.04757	0.5227	0.71
52	33	1	0.591	0.04958	0.5011	0.696
55	31	1	0.572	0.05152	0.4791	0.682
59	26	2	0.528	0.05616	0.4283	0.65
60	22	1	0.504	0.0585	0.4012	0.632
61	21	1	0.48	0.06044	0.3748	0.614
65	18	1	0.453	0.06268	0.3455	0.594
77	11	1	0.412	0.0692	0.2963	0.573
96	7	1	0.353	0.08054	0.2258	0.552
110	4	2	0.177	0.09701	0.0601	0.518

Donde:

Tiempo es el último mes de seguimiento.

n.riesgo es el número de individuos en riesgo antes del Tiempo.

n.evento es el número de muertes entre el Tiempo y el mes siguiente

Supervivencia es la probabilidad de que un individuo sobreviva por un número de meses mayor al Tiempo.

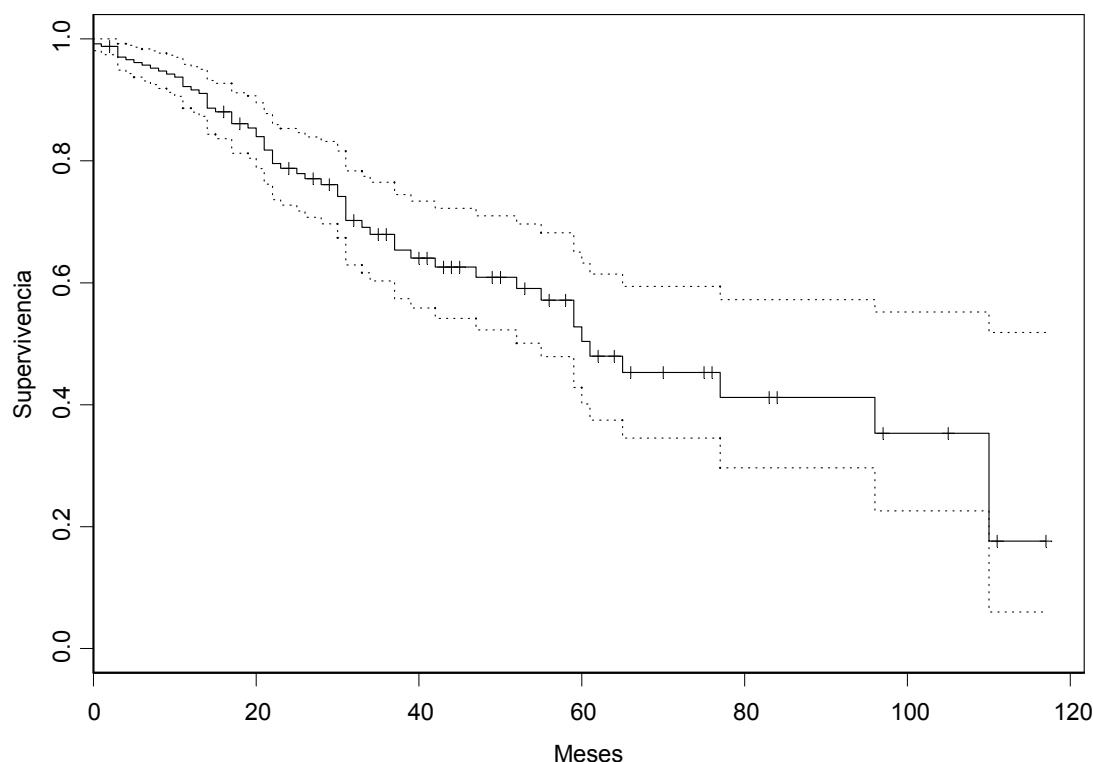
err.est es el error estándar de la Supervivencia.

LCI(95%) el el Límite de Confianza Inferior del 95% para la Supervivencia.

LCS(95%) el Límite de Confianza Superior del 95% para la Supervivencia.

- c) El Gráfico No. 1 muestra un patrón decreciente casi lineal de la función de supervivencia, lo cual pareciera estar indicando que las muertes por diálisis peritoneal tienen un comportamiento uniforme en el tiempo.

Gráfico No. 1. Función de supervivencia (KM) para Dpa según meses (censor2).



3.1.2. Modelo de definitivo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses (censor2).

Para obtener este modelo se construyó primero un modelo en donde se incluyeron todas las variables dicotómicas que tenían una frecuencia mayor o igual que cinco (5) y las covariables continuas, de este modelo se fueron excluyendo las variables que no resultaban significativas al 10%, y se continuó el proceso de exclusión de covariables en otros modelos sucesivos, posteriormente se probaron modelos incluyendo todas las variables excluidas tomando a cada una por separado, obteniéndose al final un modelo que sólo incluye las covariables que resultaron significativas al 10%.

Adicionalmente a la significación de cada covariable, también fue tomada en cuenta la significación global del modelo, fijando en este caso un nivel de significación del 5%.

Covariables incluidas en el modelo: DIABETES, Edad y QUETELLET.

Existen otros modelos alternativos, que también resultaron significativos. Estos modelos son similares al presentado en esta sección y pueden ser obtenidos utilizando PESO o Superficie corporal (SUPERFCORP) en lugar de la variable QUETELLET. Sin embargo se decidió analizar el modelo con esta última covariable por ser un índice obtenido mediante la combinación del PESO y SUPERFCORP.

a) En la tabla No. 4 se observa que las tres variables son significativas al 10%, ya que los valores de probabilidad son menores a 0.10. En este caso DIABETES resultó significativa al 10%, Edad al 1% y QUETELLET al 5%.

Tabla No. 4. Estimación de los coeficientes para el modelo definitivo de Cox para Dpa según meses (censor2).

covariable	coef	exp(coef)	ee(coef)	z	p
DIABETES	0.5492	1.732	0.3208	1.71	0.087
edad	0.0315	1.032	0.0097	3.25	0.0011
QUETELLET	-0.0969	0.908	0.0389	-2.49	0.013

Donde:

coef es el coeficiente estimado mediante el modelo.

exp(coef) es el exponencial del coef y se interpreta como el riesgo.

ee(coef) es el error estándar del coeficiente.

z es el estadístico de contraste para la significación del coeficiente.

p es el p-valor o valor de probabilidad de la significación del coeficiente

b) La tabla No. 5, indica que el modelo es significativo (al 0.1%) según los tres criterios (razón de verosimilitud, Wald y puntajes).

Tabla No. 5. Significación del modelo definitivo de Cox para Dpa según meses (censor2).

Test	Estadístico	G. De Libertad	p-valor
Test de razón de verosimilitud	18.8	3	0.000308
Test de Wald	19.4	3	0.000229
Test de puntajes (logrank)	19.8	3	0.000184

c) De la tabla No. 6 puede extraerse la información para analizar los riesgos y sus intervalos de confianza. La interpretación se hace de manera diferente para covariables dicotómicas y para covariables continuas. Los exponentiales de los coeficientes estimados pueden interpretarse de la manera siguiente:

La presencia de DIABETES aumenta el riesgo de muerte por causas asociadas a diálisis peritoneal en 1.732 veces, es decir, que un individuo con DIABETES tiene 1.732 veces más riesgo de morir por causas asociadas a la diálisis peritoneal que un individuo que no tenga DIABETES. El intervalo de confianza del 95% ubica el riesgo entre 0.924 y 3.248, lo cual indica que éste no resulta significativo al 5%, ya que el intervalo incluye al uno.

Para el caso de la Edad, por cada año que aumenta la edad del paciente el riesgo de morir por causas asociadas a la diálisis peritoneal es de 1.032 veces que los de un año inmediatamente anterior. Como esta es una variable continua, la interpretación puede hacerse para un período de distinto tamaño, pudiera decirse que al aumentar la edad de un paciente en 5 años el riesgo de morir pos causas asociadas a diálisis peritoneal es 1.171 y para un aumento de 10 años es de 1.370. El intervalo de confianza del 95% para el riesgo de un año se ubica entre 1.013 y 1.052.

La interpretación del índice de QUETELLET es análoga a la de la edad, al aumentar el índice de QUETELLET es una unidad, el riesgo es 0.908 veces en comparación con la unidad menor. Este resultado está indicando que el índice de QUETELLET pareciera ser un factor de protección, en lugar de un factor de riesgo, es decir, que mientras mayor es el índice, menor es la mortalidad por causas asociadas a diálisis peritoneal. El intervalo de confianza del 95% para el riesgo se ubica entre 0.841 y 0.979.

Tabla No. 6. Exponencial de los coeficientes para el modelo definitivo de Cox para Dpa según meses (censor2).

covariable	exp(coef)	exp(-coef)	LCI (95%)	LCS (95%)
DIABETES	1.732	0.577	0.924	3.248
Edad	1.304	0.969	1.013	1.052
QUETELLET	0.908	1.102	0.841	0.979

d) La tabla No. 7 y el gráfico No. 2 muestran la función de supervivencia estimada mediante el modelo de Cox. En esta tabla, puede observarse que los valores de la función de supervivencia estimados mediante este modelo son sistemáticamente superiores al los obtenidos mediante el estimador de Kaplan y Meier. Esto puede visualizarse a través del gráfico No. 3.

Tabla No. 7. Función de supervivencia estimada mediante el modelo definitivo de Cox para Dpa según meses (censor2).

Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCl(95%)	LCS(95%)
0	233	2	0.993	0.00516	0.983	1.000
3	220	2	0.985	0.00751	0.97	1.000
4	215	1	0.981	0.00847	0.965	0.998
5	209	1	0.977	0.00938	0.959	0.996
6	203	1	0.973	0.01024	0.953	0.993
7	196	1	0.969	0.01109	0.947	0.991
9	188	1	0.965	0.01195	0.941	0.988
10	183	1	0.96	0.01278	0.935	0.985
11	175	3	0.946	0.0152	0.917	0.976
12	166	1	0.941	0.01597	0.91	0.973
13	156	1	0.936	0.01678	0.904	0.97
14	148	4	0.915	0.01996	0.877	0.955
15	142	1	0.91	0.02069	0.87	0.951
17	133	3	0.893	0.02297	0.849	0.939
19	122	1	0.887	0.02378	0.841	0.935
20	117	2	0.874	0.02539	0.826	0.925
21	113	3	0.855	0.02768	0.802	0.911
22	108	3	0.835	0.02992	0.778	0.896
23	102	1	0.828	0.03068	0.77	0.89
25	92	1	0.82	0.0316	0.76	0.884
26	88	1	0.812	0.0325	0.751	0.878
28	79	1	0.803	0.0336	0.74	0.872
30	76	2	0.785	0.0357	0.718	0.858
31	73	4	0.747	0.0396	0.673	0.829
33	62	1	0.736	0.0407	0.66	0.82
34	58	1	0.725	0.042	0.647	0.812
37	52	2	0.699	0.0447	0.616	0.792
39	49	1	0.685	0.0461	0.6	0.781
42	42	1	0.669	0.0478	0.582	0.77
47	37	1	0.652	0.0498	0.562	0.758
52	32	1	0.634	0.0521	0.539	0.744
55	30	1	0.614	0.0542	0.517	0.73
59	25	2	0.569	0.0596	0.463	0.699
60	21	1	0.544	0.0625	0.434	0.681
61	20	1	0.519	0.0647	0.406	0.663
65	17	1	0.49	0.0676	0.374	0.642

77	10	1	0.44	0.0775	0.311	0.621
96	6	1	0.356	0.0978	0.208	0.61
110	3	1	0.224	0.121	0.078	0.643

Donde:

n es el numero de individuos.

eventos es el número total de muertes.

media es la sobrevida media.

ee(media) es el el error estándar de la media.

mediana es la sobrevida mediana.

LCI(0.95) es el Límite de Confianza Inferior de 95% para la sobrevida mediana.

LCS(0.95) es el Límite de Confianza Superior de 95% para la sobrevida mediana.

Gráfico No. 2. Supervivencia (Modelo de Cox) para Dpa según meses
(Modelo definitivo, censor2)

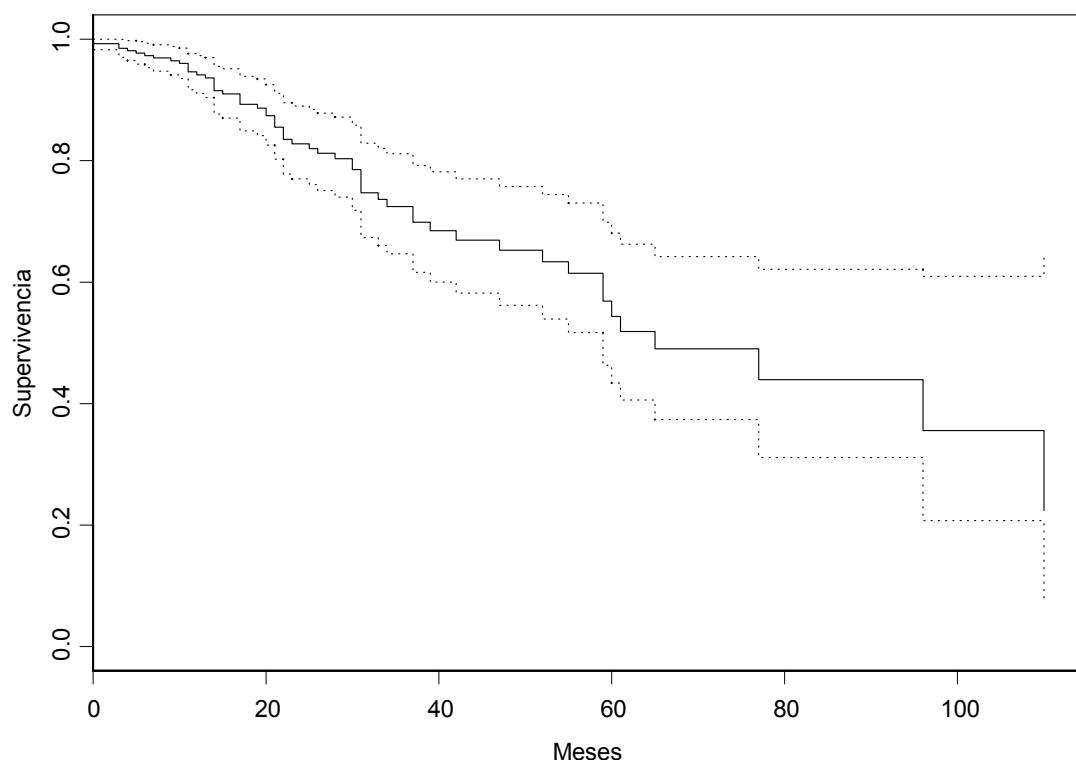
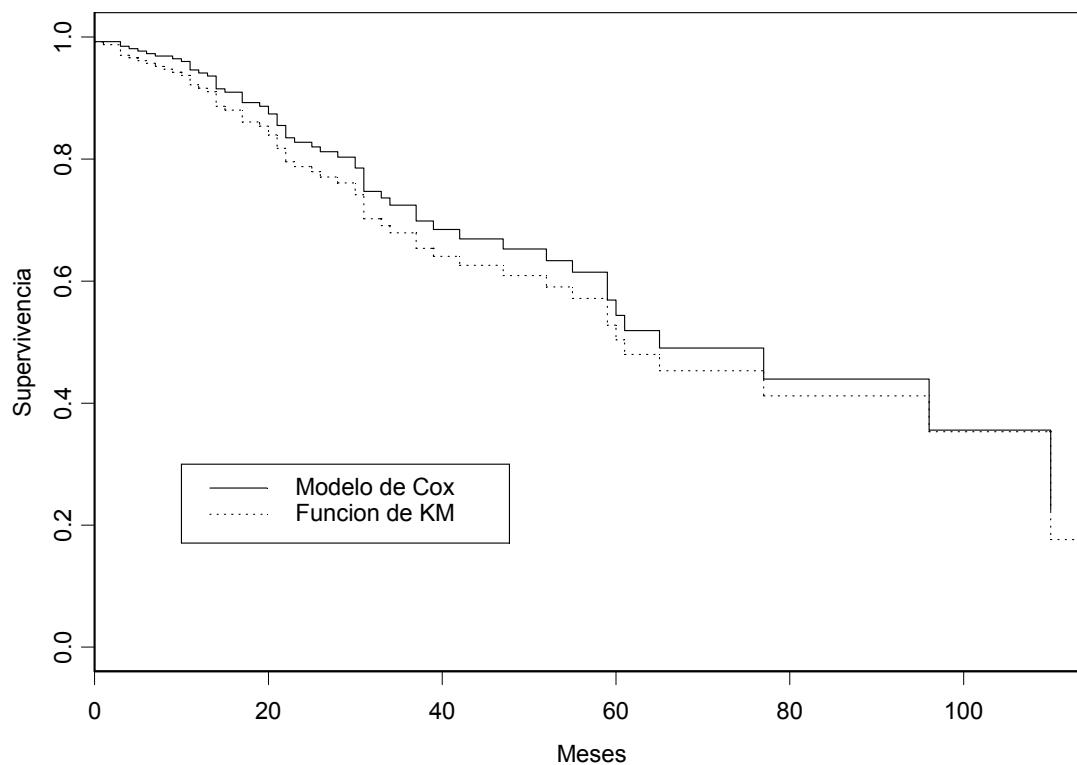


Gráfico No. 3. Comparación del ajuste del modelo de Cox y la función de KM para Dpa según meses (Modelo definitivo, censor2)



Debido a que el modelo resulta ser significativo, así como las covariables que intervienen en el modelo, es necesario llevar a cabo un análisis de residuos.

e) Lo Primero que se analiza es si las covariables y el modelo satisfacen los supuestos de riesgos proporcionales. Esto puede hacerse utilizando la información de la tabla No. 8.

Tabla No. 8. Test de riesgos proporcionales para el modelo definitivo de Cox para Dpa según meses (censor2).

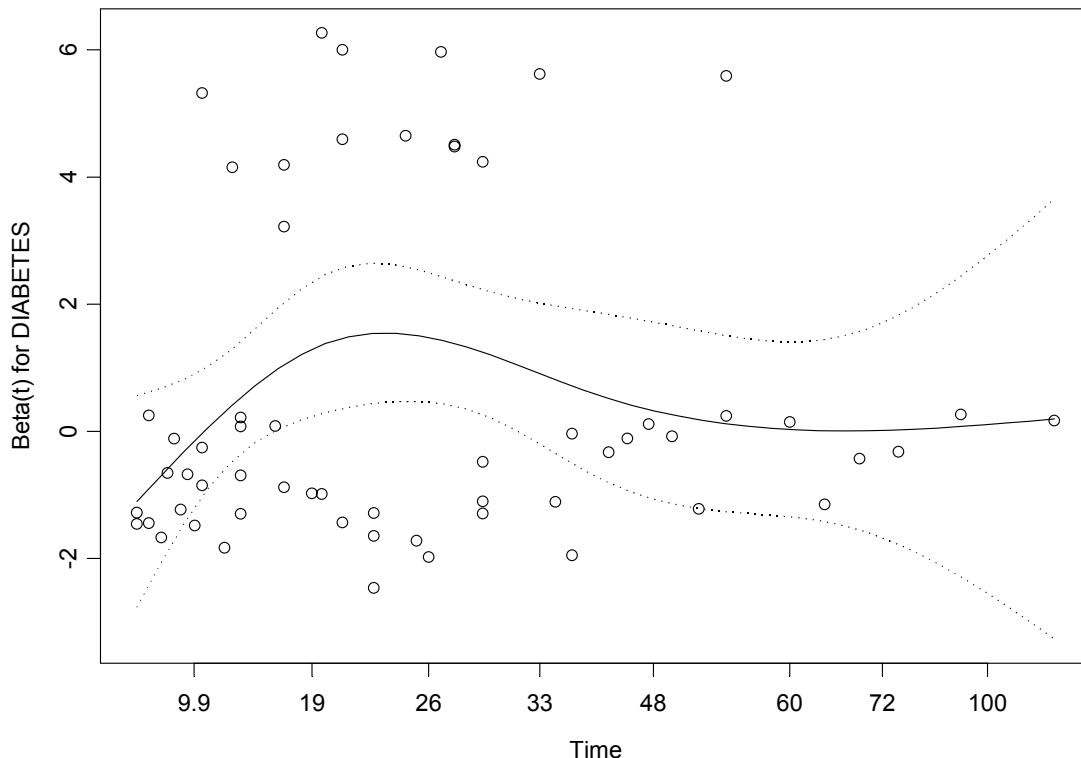
covariable	rho	chi2	p-valor
DIABETES	0.0357	0.0808	0.776
Edad	0.1165	1.0519	0.305
QUETELLET	-0.0540	0.2278	0.633
GLOBAL	No disponible	1.3791	0.71

Como puede observarse en la tabla anterior, al comparar los p-valores con un nivel de significación del 5%, observamos que cada una de las covariables se acepta la hipótesis

nula de los supuestos de riesgos proporcionales. Al analizar el p-valor global, se concluye que no se viola el supuesto de riesgos proporcionales del modelo.

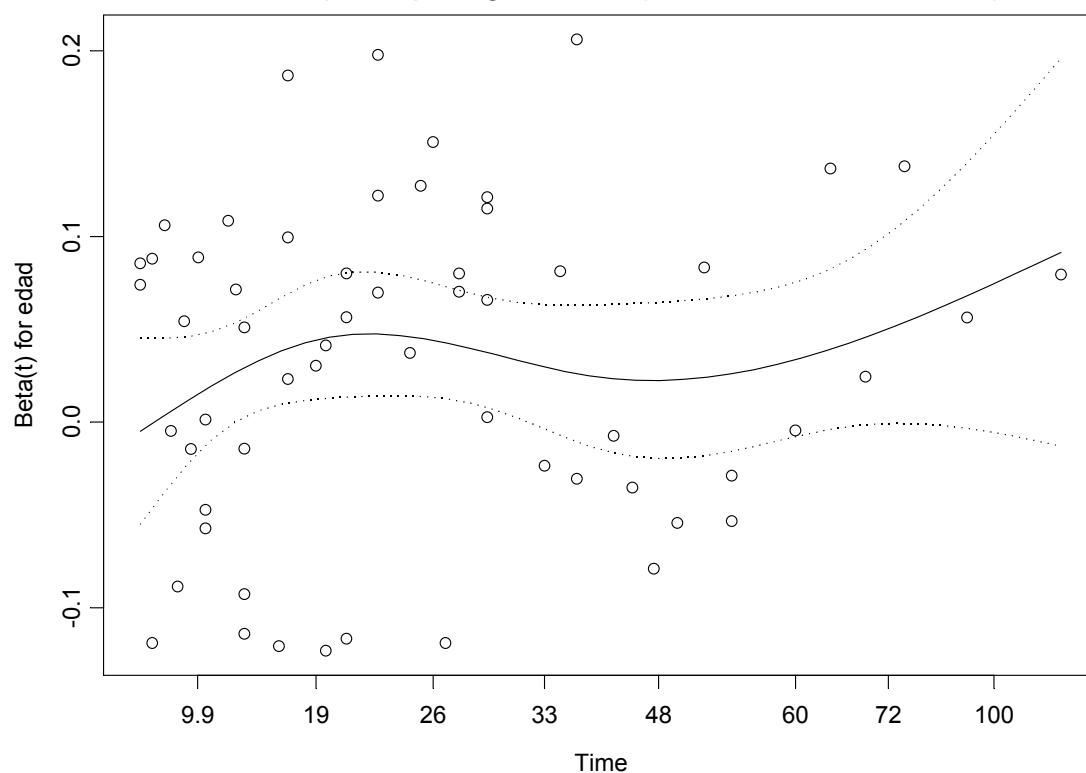
Los gráficos No. 4, 5 y 6 corroboran las conclusiones acerca de los supuestos de riesgos proporcionales para cada una de las covariables.

Gráfico No. 4. Test de riesgo proporcional (PH) para DIABETES para el modelo de Cox para Dpa según meses (Modelo definitivo, censor2).



En este gráfico se observa que el patrón que no es completamente horizontal sino más bien se presenta un patrón curvilíneo pero muy atenuado. Esto pudiera servir de base para plantear otros análisis con modelos de Cox frágiles (frailty models) que no están contemplados en este trabajo.

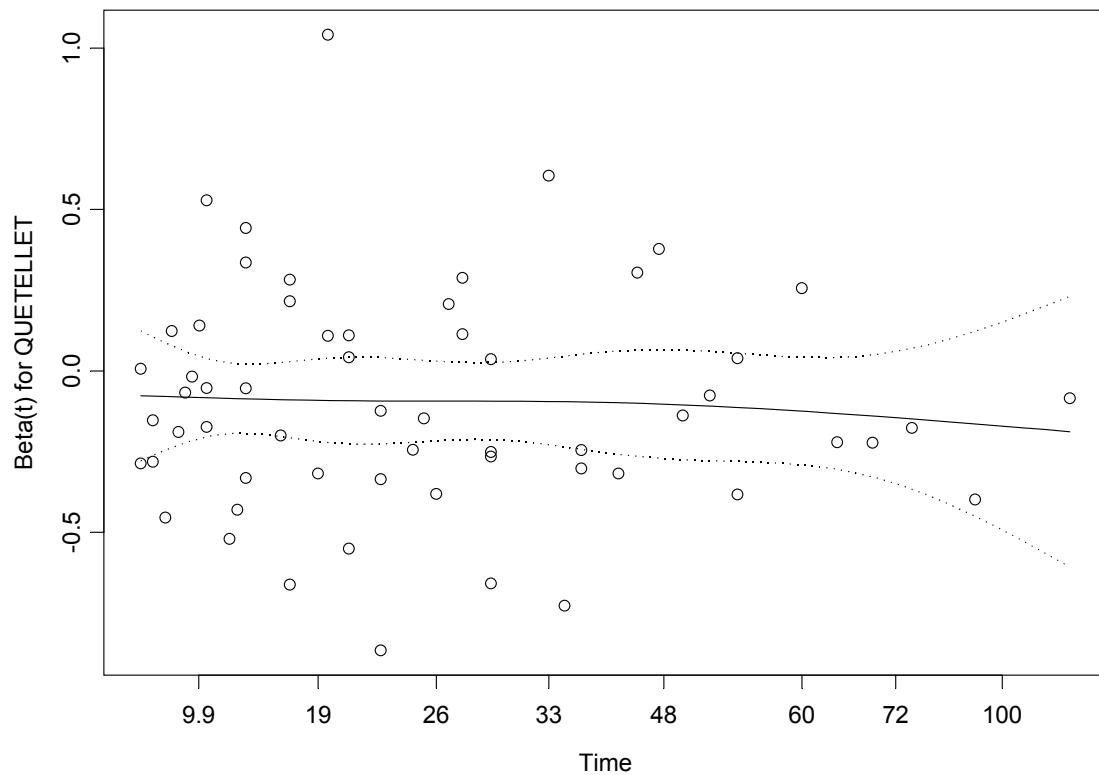
Gráfico No. 5. Test de riesgo proporcional (PH) para Edad para el modelo de Cox para Dpa según meses (Modelo definitivo, censor2).



En el gráfico anterior se observa un patrón cíclico atenuado.

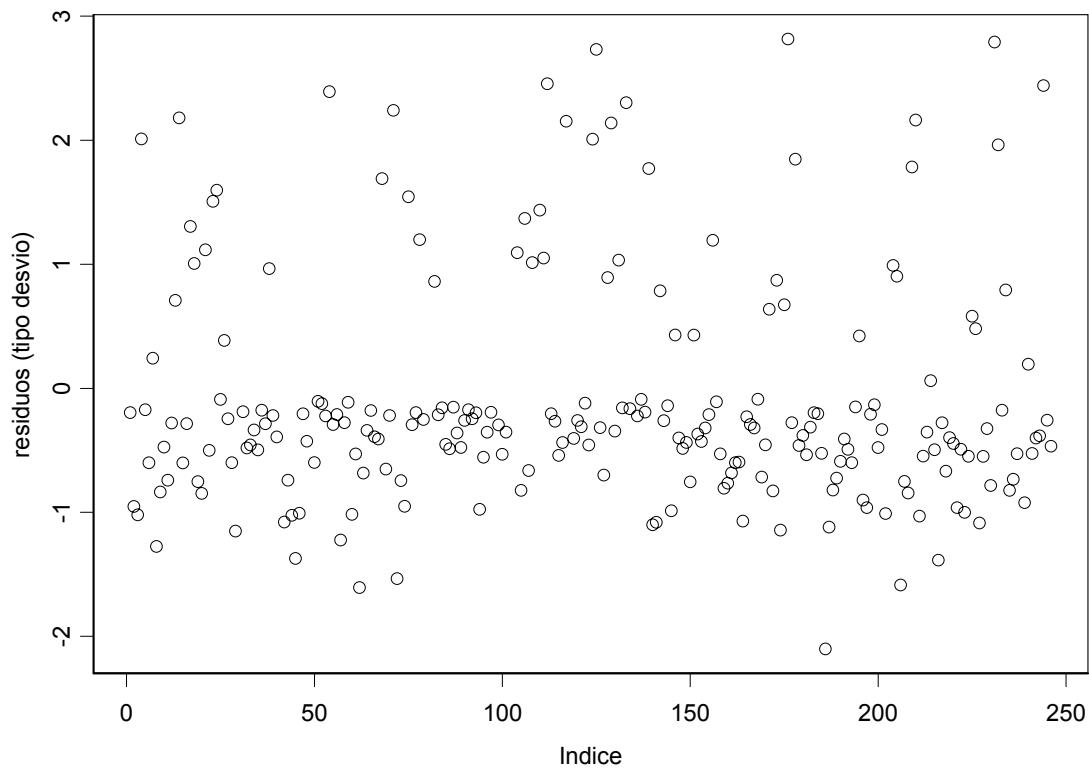
Para el caso del índice de QUETELLET si no pareciera haber ningún problema con el supuesto de riesgo proporcional (ver gráfico No. 6).

Gráfico No. 6. Test de riesgo proporcional (PH) para QUETELLET para el modelo de Cox para Dpa según meses (Modelo definitivo, censor2).



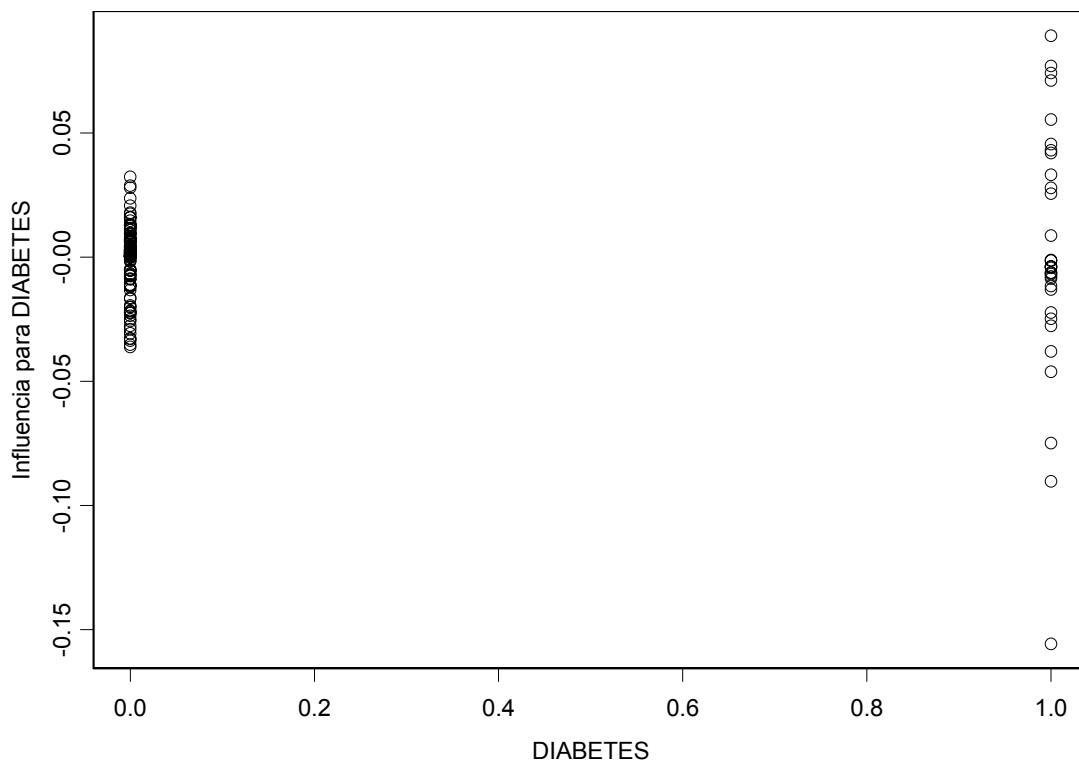
f) El gráfico No. 7 muestra un patrón aleatorio de los desvíos (deviances) lo que indica que no existen patrones de contribuciones de pacientes a la determinación del modelo, así como tampoco individuos mal representados.

Gráfico No. 7. Gráfico de los desvíos (deviance) para el Modelo definitivo de Cox para Dpa según meses (censor2).



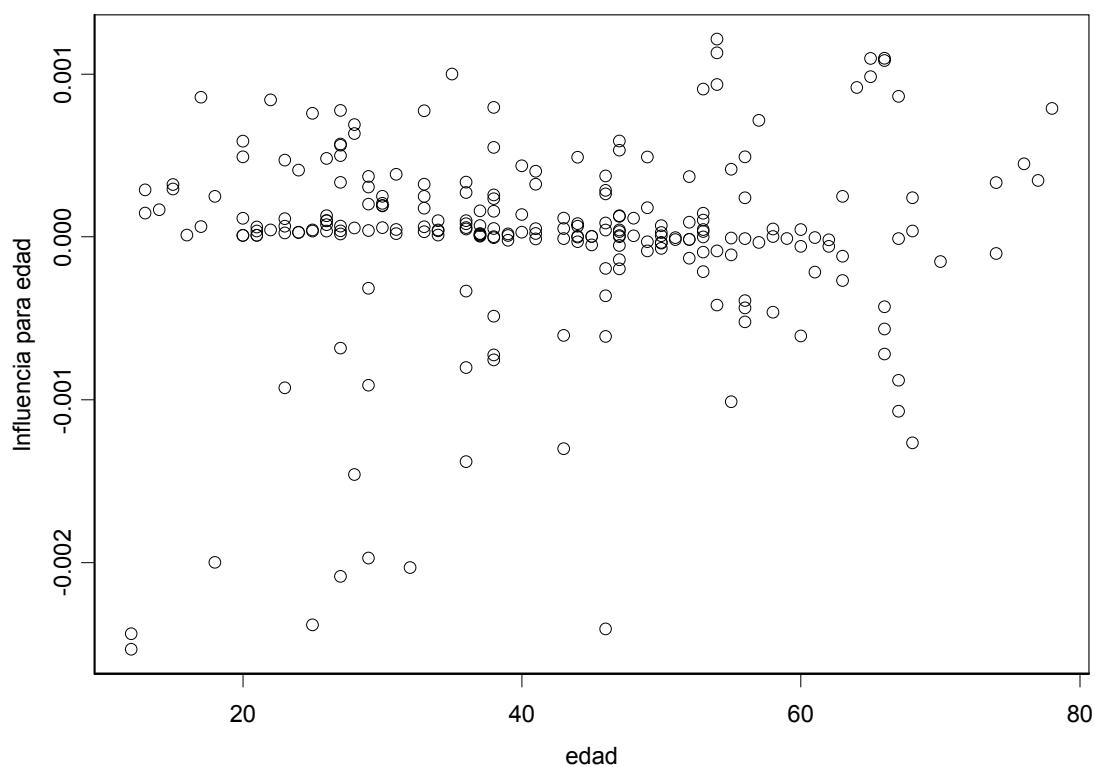
g) Otro aspecto a analizar es la influencia de los individuos a la estimación de cada uno de los coeficientes, esto se puede visualizar a través de los gráfico No. 8, 9 y 10.

Gráfico No. 8. Gráfico de influencias para DIABETES
(Modelo definitivo de Cox para Dpa según meses, censor2).



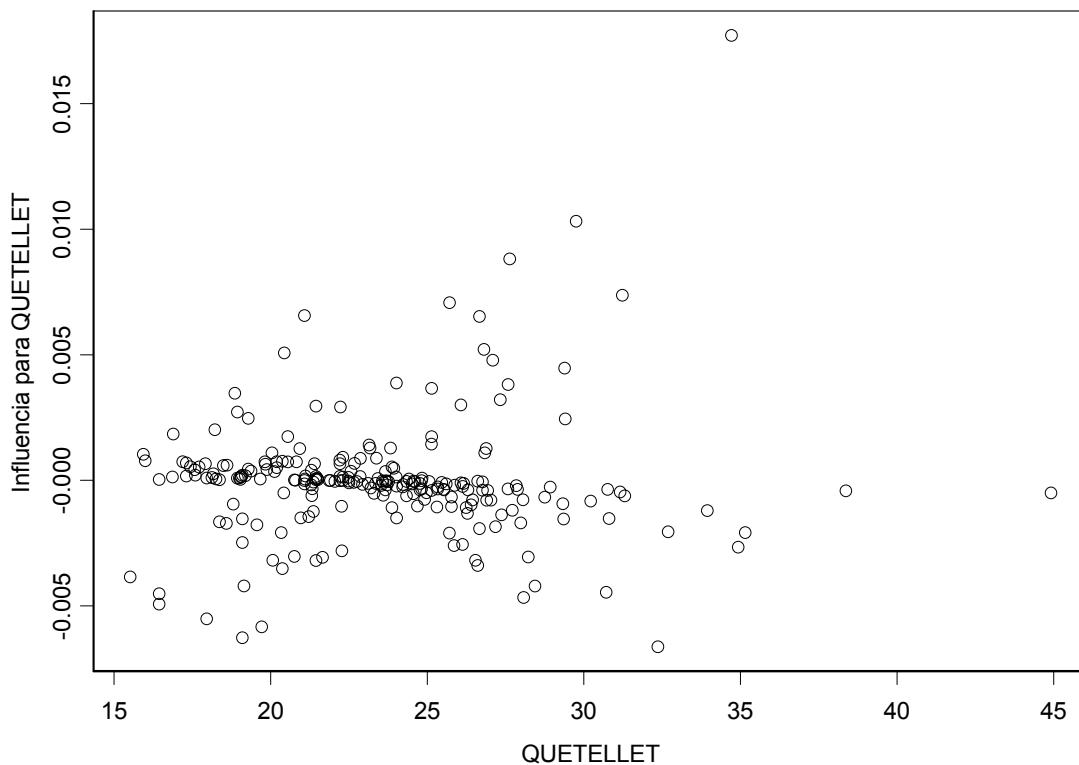
El gráfico No. 8 indica que no existe individuos que estén contribuyendo a estimación del coeficiente para DIABETES.

Gráfico No. 9. Gráfico de influencias para Edad
(Modelo definitivo de Cox para Dpa según meses, censor2).



El gráfico No. 8 indica que no existe individuos que estén contribuyendo a estimación del coeficiente para Edad.

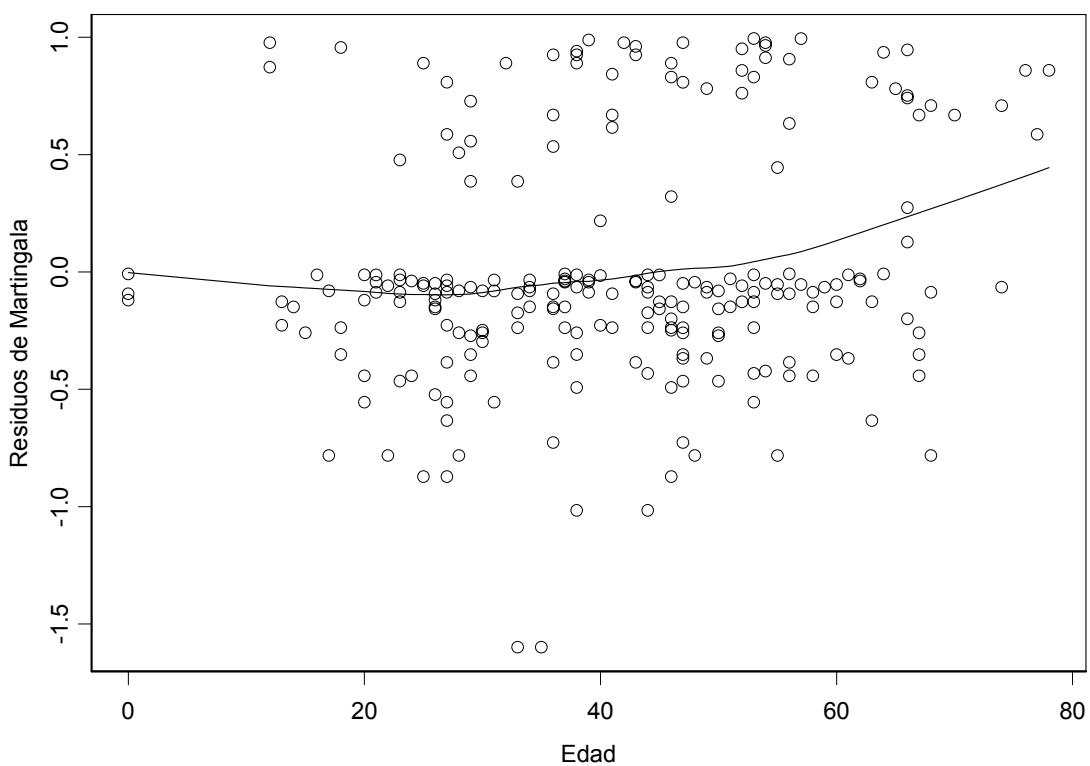
Gráfico No. 10. Gráfico de influencias para QUETELLET
(Modelo definitivo de Cox para Dpa según meses, censor2).



En el gráfico No. 10 se observa que probablemente existe un individuo que está influyendo en la estimación del parámetro asociado al índice de QUETELLET. Este es el que está ubicado en la parte superior y corresponde al individuo # 6.

h) Un último aspecto a considerar es el estudio de la forma funcional de las covariables continuas, esto se hace para ver si su forma funcional es correcta dentro del modelo o si hace falta efectuar una transformación. Este análisis se hará mediante los gráficos No. 11 y 12.

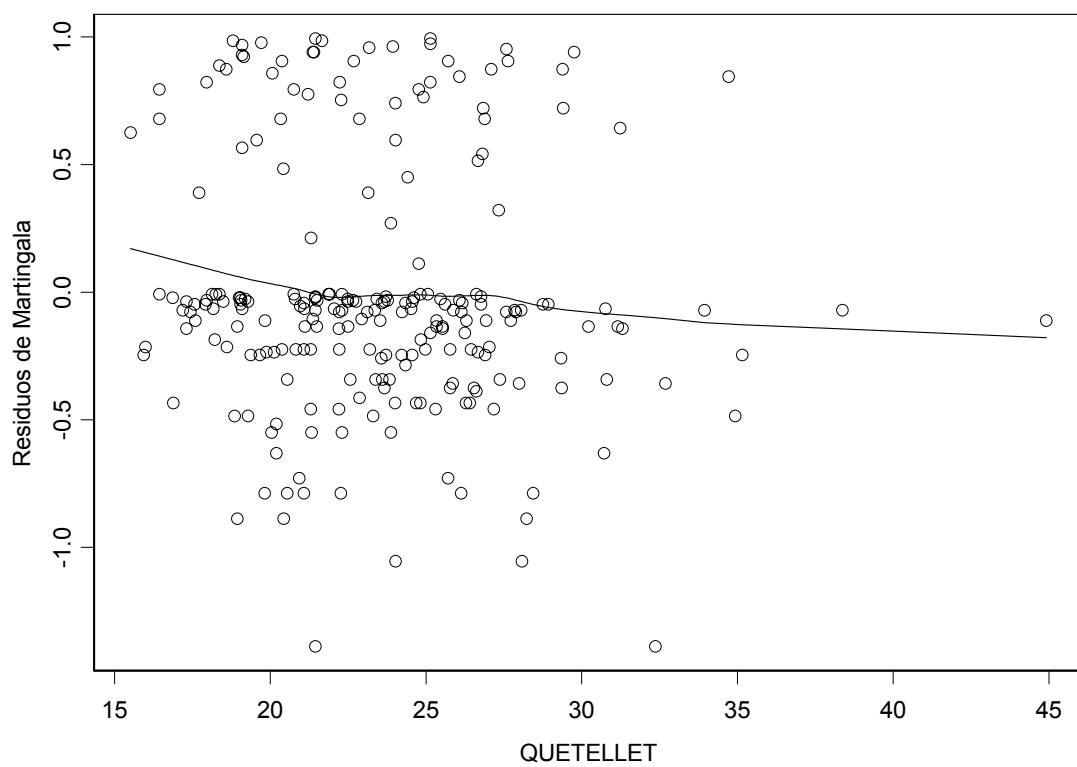
Gráfico No. 11. Gráfico para la verificación de la forma funcional para edad (Modelo definitivo para Dpa según meses, censor2).



En el gráfico anterior se observa un comportamiento no lineal de los residuos de martingala, lo que pudiera indicar que la forma funcional para Edad no pareciera ser la más adecuada. Sin embargo, observamos que esta curvatura no es demasiado pronunciada, por lo que el problema no parece ser tan grave.

Para tratar de solucionar el problema de la forma funcional de la Edad se probaron modelos con varias transformaciones en análisis de supervivencia de la covariable Edad y no se encontró ninguna que mejorara la forma funcional.

Gráfico No. 12. Gráfico para la verificación de la forma funcional para QUETELLET (Modelo definitivo para Dpa según meses, censor2).



Respecto al índice de QUETELLET, no se observa ningún problema con su forma funcional dentro del modelo.

3.2. Modelos para Diálisis peritoneal (Dpa) con muerte o causas médicas para culminación de la diálisis peritoneal como evento de interés (censor1)^[2].

3.2.1. Estimación de la función de supervivencia a través del estimador de Kaplan y Meier.

a) La tabla No. 9 muestra valores resumen para el estimador de Kaplan y Meier para los datos de los pacientes de diálisis peritoneal. En esta tabla se puede observar una mediana del tiempo de sobrevida de 25 meses, lo que indica que por lo menos la mitad de los individuos permanece en diálisis peritoneal (sin salir por muerte o razones médicas) por 25 meses.

Tabla No. 9. Valores resumen en la estimación de la función de supervivencia para Dpa según meses (censor1).

n	eventos	media	ee(media)	mediana	LCI(0.95)	LCS(0.95)
246	162	37	2.46	25	22	31

Donde:

n es el numero de individuos.

eventos es el número total de muertes.

media es la sobrevida media.

ee(media) es el el error estándar de la media.

mediana es la sobrevida mediana.

LCI(0.95) es el Límite de Confianza Inferior de 95% para la sobrevida mediana.

LCS(0.95) es el Límite de Confianza Superior de 95% para la sobrevida mediana.

b) La tabla No. 10 muestra la función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier. En ella se puede observar que la supervivencia al año de seguimiento fue de 0.768, a los dos años de 0.509, a los cinco años de 0.209 y a partir de los 110 meses de 0.0298.

Tabla No. 10. Función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier para Dpa según meses (censor1).

Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCI(95%)	LCS(95%)
0	246	4	0.984	0.00806	0.968	1
1	240	3	0.971	0.01064	0.951	0.993
2	234	3	0.959	0.0127	0.934	0.984
3	228	4	0.942	0.01501	0.913	0.972
4	221	5	0.921	0.01744	0.887	0.956
5	215	3	0.908	0.0187	0.872	0.945
6	209	4	0.891	0.02026	0.852	0.931
7	202	4	0.873	0.0217	0.831	0.917
8	197	3	0.86	0.02268	0.816	0.905
9	193	2	0.851	0.02331	0.806	0.898
10	188	6	0.824	0.02506	0.776	0.874
11	180	6	0.796	0.02661	0.746	0.85
12	171	6	0.768	0.02802	0.715	0.825
13	161	4	0.749	0.0289	0.695	0.808
14	151	6	0.719	0.0302	0.663	0.781
15	144	3	0.704	0.03079	0.647	0.767
16	141	5	0.679	0.03166	0.62	0.744
17	135	5	0.654	0.03242	0.594	0.721
18	129	5	0.629	0.03309	0.567	0.697
19	124	3	0.614	0.0334	0.552	0.683
20	119	4	0.593	0.0339	0.53	0.663
21	115	4	0.572	0.0342	0.509	0.644
22	110	5	0.546	0.0346	0.483	0.619
23	104	4	0.525	0.0348	0.461	0.598
24	99	3	0.509	0.035	0.445	0.583
25	94	3	0.493	0.0351	0.429	0.567
26	90	4	0.471	0.0352	0.407	0.546
27	84	1	0.466	0.0352	0.402	0.54
28	81	2	0.454	0.0353	0.39	0.529
29	79	1	0.448	0.0353	0.384	0.523
30	78	3	0.431	0.0353	0.367	0.506
31	75	5	0.402	0.0352	0.339	0.478
32	67	1	0.396	0.0352	0.333	0.472
33	63	3	0.378	0.0352	0.315	0.453
34	59	1	0.371	0.0352	0.308	0.447
36	57	1	0.365	0.0351	0.302	0.44
37	53	2	0.351	0.0351	0.288	0.427
39	50	2	0.337	0.0351	0.275	0.413
40	47	1	0.33	0.0351	0.2676	0.406
41	45	1	0.322	0.0351	0.2605	0.399
42	43	1	0.315	0.035	0.2532	0.392

43	41	1	0.307	0.035	0.2457	0.384
44	40	1	0.299	0.035	0.2382	0.377
47	38	1	0.292	0.0349	0.2306	0.369
49	36	1	0.284	0.0349	0.2228	0.361
52	33	1	0.275	0.0349	0.2144	0.352
55	31	1	0.266	0.0348	0.2058	0.344
56	28	1	0.257	0.0349	0.1965	0.335
58	27	1	0.247	0.0349	0.1874	0.326
59	26	3	0.219	0.0345	0.1604	0.298
60	22	1	0.209	0.0343	0.1511	0.288
61	21	1	0.199	0.0341	0.1419	0.278
62	20	1	0.189	0.0338	0.1329	0.268
64	19	1	0.179	0.0335	0.1239	0.258
65	18	1	0.169	0.033	0.1151	0.248
66	17	1	0.159	0.0326	0.1064	0.237
76	12	1	0.146	0.0324	0.0942	0.225
77	11	2	0.1192	0.0315	0.07104	0.2
84	8	1	0.1043	0.0309	0.0584	0.186
96	7	1	0.0894	0.0298	0.04648	0.172
97	6	1	0.0745	0.0283	0.03535	0.157
105	5	1	0.0596	0.0263	0.0251	0.142
110	4	2	0.0298	0.0199	0.00806	0.11

Donde:

Tiempo es el último mes de seguimiento.

n.riesgo es el número de individuos en riesgo antes del Tiempo.

n.evento es el número de muertes entre el Tiempo y el mes siguiente

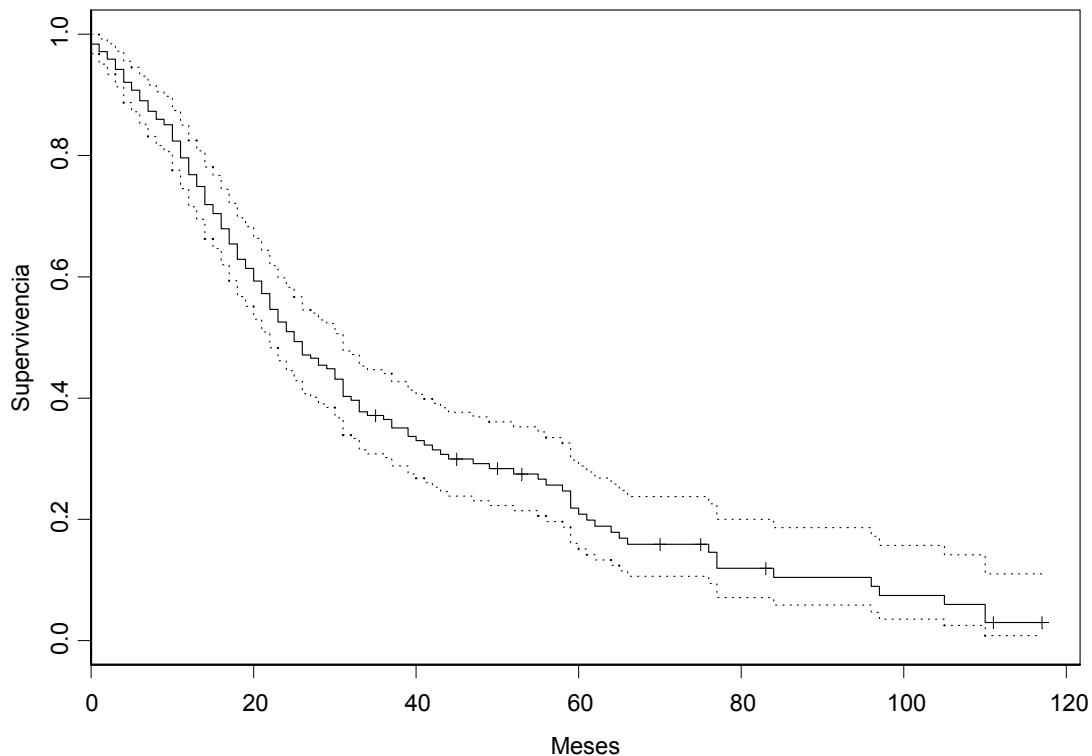
Supervivencia es la probabilidad de que un individuo sobreviva por un número de meses mayor al Tiempo.

err.est es el error estándar de la Supervivencia.

LCI(95%) el el Límite de Confianza Inferior del 95% para la Supervivencia.

LCS(95%) el el Límite de Confianza Superior del 95% para la Supervivencia.

- c) En el gráfico No. 13 se puede observar una disminución acentuada de la función de supervivencia durante los dos primeros años y una disminución menor para el resto del tiempo de seguimiento.

Gráfico No. 13. Función de supervivencia (KM) para Dpa según meses (censor1).

3.2.2. Modelo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses incluyendo una covariable que no cumple el supuesto de riesgos proporcionales (Modelo previo a los modelos definitivos, censor1).

Para obtener este modelo se construyó primero un modelo en donde se incluyeron todas las variables dicotómicas que tenían una frecuencia mayor o igual que cinco (5) y las covariables continuas, de este modelo se fueron excluyendo las variables que no resultaban significativas al 10%, y se continuó el proceso de exclusión de covariables en otros modelos sucesivos, posteriormente se probaron modelos incluyendo todas las variables excluidas, obteniéndose al final un modelo que sólo incluye una covariable que resultó significativa al 5%.

Covariable incluida en el Modelo: Hipertensión Arterial (HA).

- Como puede apreciarse en la tabla No. 11, la covariable Hipertensión arterial resultó significativa al 5%.

Tabla No. 11. Estimación de los coeficientes para el modelo previo a los definitivos de Cox para Dpa según meses (censor1).

covariable	coef	exp(coef)	ee(coef)	z	p
Hipertensión Arterial (HA)	-0.388	0.679	0.166	-2.33	0.02

Donde:

coef es el coeficiente estimado mediante el modelo.

exp(coef) es el exponencial del coef y se interpreta como el riesgo.

ee(coef) es el error estándar del coeficiente.

z es el estadístico de contraste para la significación del coeficiente.

p es el p-valor o valor de probabilidad de la significación del coeficiente

b) El modelo también resultó ser significativo al 5%, ya que para las pruebas de razón de verosimilitud, de Wald y de puntajes se obtuvieron p-valores menores que 0.05 (ver tabla No. 12).

Tabla No. 12. Significación del modelo previo al definitivo de Cox para Dpa según meses (censor1).

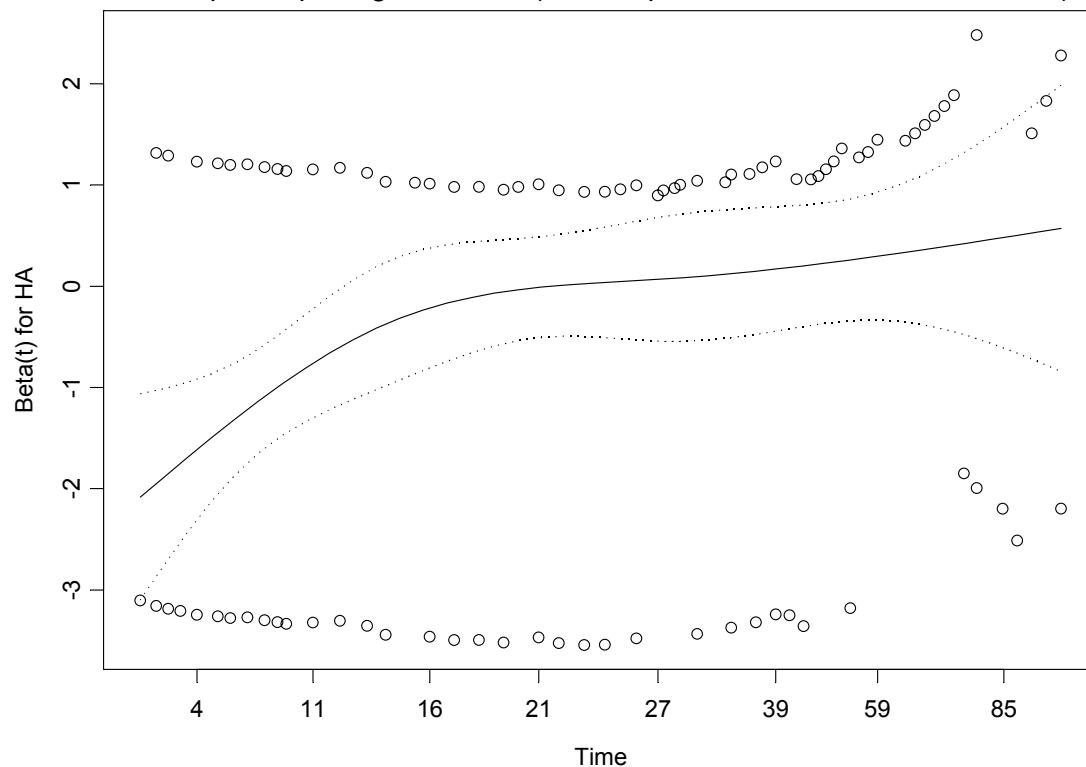
Test	Estadístico	G. De Libertad	p-valor
Test de razón de verosimilitud	5.21	1	0.0224
Test de Wald	5.44	1	0.0197
Test de puntajes (logrank)	5.5	1	0.019

c) Sin embargo, este modelo no es un modelo que pueda considerarse como un modelo adecuado, ya que el supuesto de riesgo proporcional no se cumple para la covariable hipertensión arterial, esto puede verse a través del contraste presentado en la tabla No. 13, en donde se observa que se rechaza la hipótesis nula de no proporcionalidad del riesgo (p-valor<0.001). La violación del supuesto de riesgo proporcional de la hipertensión arterial también se observa mediante el gráfico No. 14, en donde se presenta un patrón de los residuos de Schoenfeld creciente.

Tabla No. 13. Test de riesgos proporcionales para el modelo previo a los definitivos de Cox para Dpa según meses (censor1).

covariable	rho	chi2	p-valor
Hipertensión Arterial (HA)	0.304	14.9	0.000114

Gráfico No. 14. Test de riesgo proporcional (PH) para HA para el modelo de Cox para Dpa según meses (Modelo previo a los definitivos, censor1).



Debido a la violación del supuesto de riesgos proporcionales, es necesario estratificar por la covariable Hipertensión Arterial (HA) y conseguir un modelo adecuado.

Presentaremos primero la estimación de la función de supervivencia mediante el estimador de Kaplan y Meier estratificado por HA y, posteriormente los mejor modelos de Cox estratificados por HA.

3.2.3. Estimación de la función de supervivencia para pacientes en diálisis peritoneal (Dpa) por el estimador de Kaplan y Meier según hipertensión arterial (HA).

- a) La tabla No. 14 muestra los valores resumen para la función de supervivencia según HA. HA=0 denota la ausencia de HA y HA=1 denota la presencia de HA. En esta tabla puede apreciarse una diferencia en las medias de la supervivencia, 31.4 meses para los que no padecen de hipertensión arterial y 39.9 meses para los que padecen de hipertensión arterial. La diferencia también es apreciada en las medianas, donde se obtuvieron supervivencias de 17 meses para los no hipertensos y 29 meses para los hipertensos.

Tabla No. 14. Valores resumen en la estimación de la función de supervivencia para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

HA	n	eventos	media	ee(media)	mediana	LCI(0.95)	LCS(0.95)
0	76	57	31.4	4.44	17	13	24
1	170	105	39.9	2.88	29	25	34

Donde:

HA es Hipertensión Arterial (HA=0 denota sin HA, HA=1 denota con HA)

n es el numero de individuos.

eventos es el número total de muertes.

media es la sobrevida media.

ee(media) es el el error estándar de la media.

mediana es la sobrevida mediana.

LCI(0.95) es el Límite de Confianza Inferior de 95% para la sobrevida mediana.

LCS(0.95) es el Límite de Confianza Superior de 95% para la sobrevida mediana.

b) La tabla No. 15 muestra la función de supervivencia para pacientes en diálisis peritoneal según ausencia o presencia de hipertensión arterial.

Tabla No. 15. Funciones de supervivencia estimadas mediante el estimador de Kaplan y Meier para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

HA=0						
Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCl(95%)	LCS(95%)
0	76	4	0.9474	0.0256	0.8985	0.999
1	71	2	0.9207	0.0311	0.8617	0.984
2	68	2	0.8936	0.0356	0.8265	0.966
3	66	4	0.8394	0.0425	0.7602	0.927
4	62	3	0.7988	0.0465	0.7128	0.895
5	59	1	0.7853	0.0476	0.6973	0.884
6	57	2	0.7577	0.0498	0.6662	0.862
7	55	1	0.744	0.0507	0.6509	0.85
8	53	2	0.7159	0.0526	0.6199	0.827
9	51	1	0.7018	0.0534	0.6047	0.815
10	49	2	0.6732	0.0549	0.5738	0.79
11	47	1	0.6589	0.0556	0.5585	0.777
12	46	3	0.6159	0.0572	0.5134	0.739
13	42	3	0.5719	0.0585	0.468	0.699
14	36	1	0.556	0.059	0.4516	0.685
16	34	3	0.507	0.0602	0.4017	0.64
17	31	1	0.4906	0.0604	0.3854	0.625
18	30	2	0.4579	0.0607	0.3532	0.594
19	28	1	0.4415	0.0607	0.3373	0.578
21	27	1	0.4252	0.0606	0.3216	0.562
22	25	2	0.3912	0.0603	0.2891	0.529
23	23	1	0.3742	0.0601	0.2732	0.512
24	22	1	0.3572	0.0597	0.2574	0.496
26	21	1	0.3402	0.0592	0.2418	0.478
31	18	1	0.3213	0.0589	0.2243	0.46
33	16	1	0.3012	0.0585	0.2058	0.441
36	15	1	0.2811	0.058	0.1877	0.421
39	14	1	0.261	0.0572	0.1699	0.401
40	13	1	0.2409	0.0562	0.1525	0.381
42	11	1	0.219	0.0552	0.1337	0.359
55	9	1	0.1947	0.0542	0.1129	0.336
76	7	1	0.1669	0.0531	0.0895	0.311
77	6	1	0.1391	0.051	0.0678	0.285
84	4	1	0.1043	0.0487	0.0418	0.26
96	3	1	0.0695	0.0431	0.0206	0.234
110	2	1	0.0348	0.0327	0.0055	0.22

HA=1						
Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCl(95%)	LCS(95%)
1	169	1	0.9941	0.0059	0.98259	1
2	166	1	0.9881	0.00837	0.97183	1

4	159	2	0.9757	0.01202	0.95238	1
5	156	2	0.9632	0.01477	0.93464	0.993
6	152	2	0.9505	0.01708	0.9176	0.985
7	147	3	0.9311	0.02007	0.89257	0.971
8	144	1	0.9246	0.02094	0.88447	0.967
9	142	1	0.9181	0.02179	0.87639	0.962
10	139	4	0.8917	0.02484	0.8443	0.942
11	133	5	0.8582	0.02807	0.80488	0.915
12	125	3	0.8376	0.02981	0.78114	0.898
13	119	1	0.8305	0.03038	0.77308	0.892
14	115	5	0.7944	0.03307	0.73218	0.862
15	110	3	0.7728	0.03445	0.70809	0.843
16	107	2	0.7583	0.03529	0.6922	0.831
17	104	4	0.7291	0.03682	0.66043	0.805
18	99	3	0.7071	0.03785	0.63662	0.785
19	96	2	0.6923	0.03847	0.62088	0.772
20	92	4	0.6622	0.03963	0.58892	0.745
21	88	3	0.6396	0.04037	0.56522	0.724
22	85	3	0.6171	0.04099	0.54173	0.703
23	81	3	0.5942	0.04155	0.51812	0.681
24	77	2	0.5788	0.04188	0.50226	0.667
25	73	3	0.555	0.04235	0.47791	0.645
26	69	3	0.5309	0.04274	0.45338	0.622
27	66	1	0.5228	0.04284	0.44525	0.614
28	63	2	0.5062	0.04306	0.42849	0.598
29	61	1	0.4979	0.04314	0.42016	0.59
30	60	3	0.473	0.04331	0.39532	0.566
31	57	4	0.4398	0.04334	0.36259	0.534
32	51	1	0.4312	0.04334	0.35411	0.525
33	47	2	0.4129	0.04339	0.336	0.507
34	44	1	0.4035	0.04341	0.32677	0.498
37	39	2	0.3828	0.04358	0.30623	0.478
39	36	1	0.3722	0.04365	0.29573	0.468
41	34	1	0.3612	0.04371	0.28493	0.458
43	31	1	0.3496	0.04383	0.27339	0.447
44	30	1	0.3379	0.04389	0.26196	0.436
47	28	1	0.3258	0.04395	0.25014	0.424
49	26	1	0.3133	0.04401	0.2379	0.413
52	23	1	0.2997	0.04415	0.22452	0.4
56	20	1	0.2847	0.04442	0.20969	0.387
58	19	1	0.2697	0.04453	0.19514	0.373
59	18	3	0.2248	0.04403	0.1531	0.33
60	15	1	0.2098	0.04357	0.13963	0.315
61	14	1	0.1948	0.04296	0.12643	0.3
62	13	1	0.1798	0.04218	0.11353	0.285
64	12	1	0.1648	0.04124	0.10093	0.269

65	11	1	0.1498	0.04012	0.08865	0.253
66	10	1	0.1349	0.03881	0.07672	0.237
77	5	1	0.1079	0.03932	0.05281	0.22
97	4	1	0.0809	0.03762	0.03253	0.201
105	3	1	0.0539	0.03338	0.01604	0.181
110	2	1	0.027	0.02534	0.00428	0.17

Donde:

Tiempo es el último mes de seguimiento.

n.riesgo es el número de individuos en riesgo antes del Tiempo.

n.evento es el número de muertes entre el Tiempo y el mes siguiente

Supervivencia es la probabilidad de que un individuo sobreviva por un número de meses mayor al Tiempo.

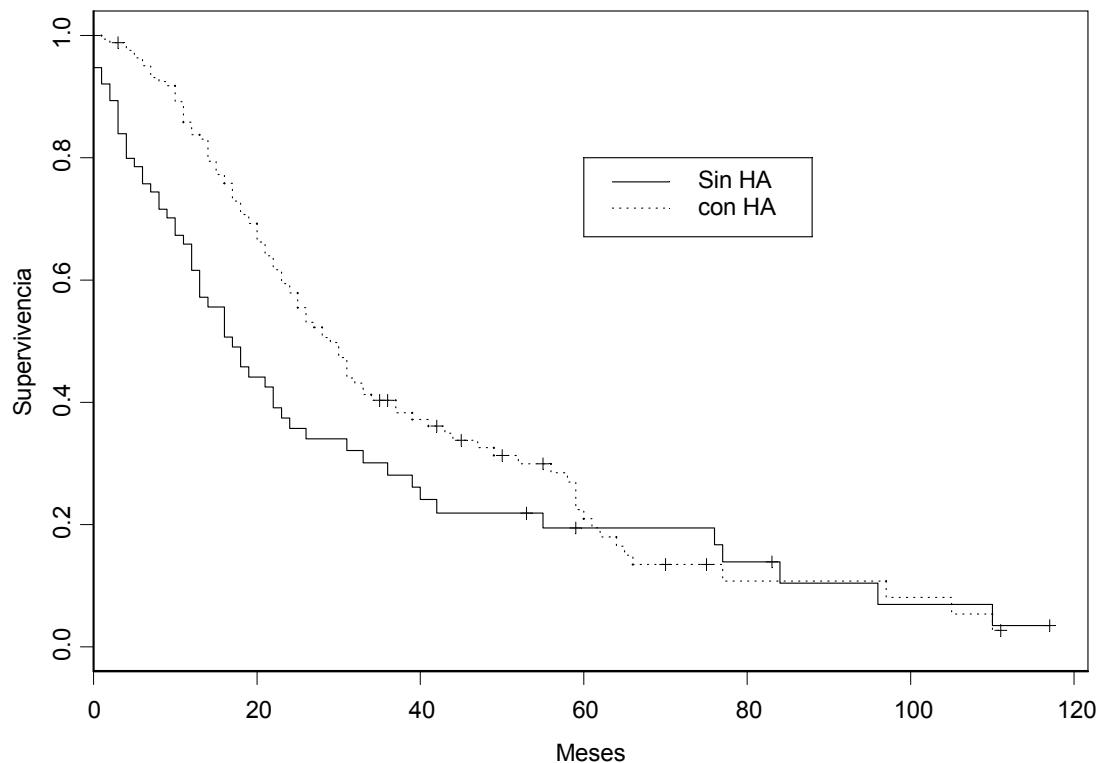
err.est es el error estándar de la Supervivencia.

LCI(95%) el el Límite de Confianza Inferior del 95% para la Supervivencia.

LCS(95%) el el Límite de Confianza Superior del 95% para la Supervivencia.

La función de supervivencia se encuentra representada en el gráfico No. 15. En este gráfico se puede observar una sobrevida mayor en el grupo de pacientes con hipertensión arterial que en los que no padecen hipertensión arterial. Este fenómeno se observa principalmente durante los primeros 60 meses, luego se presentan unos meses en donde la sobrevida es ligeramente mayor en el grupo de pacientes sin hipertensión arterial y al final de los tiempos de seguimiento, ambas curvas son similares.

Gráfico No. 15. Función de supervivencia (KM) para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).



c) Para determinar si existe diferencia entre las funciones de supervivencia se utiliza el test de rangos de logaritmos, el cual es presentado en la tabla No. 16. En esta tabla se observa que la diferencia entre las funciones de supervivencias es significativa al 5% pero no es significativa al 1% ($p=0.0183$).

Tabla No. 16. Test de rangos de los logaritmos (Logrank) para verificación de igualdad de curvas de supervivencia para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

Grupo	N	Observado	Esperado	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$
HA=0	76	57	44	3.87	5.57
HA=1	170	105	118	1.44	5.57
Chi2= 5.6 con un grado de libertad, $p=0.0183$					

d) Para determinar si existe diferencia entre las funciones de supervivencia para los tiempos iniciales de seguimiento se utiliza el test de Peto y Peto, el cual es presentado en la Tabla No. 17. En esta tabla se observa una diferencia significativa en las funciones de

supervivencia en los períodos iniciales para un nivel de significación de 0.001 ($p=0.000166$).

Tabla No. 17. Test de Peto y Peto para verificación de igualdad de curvas de supervivencia según HA para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

Grupo	N	Observado	Esperado	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$
HA=0	76	39.9	26	7.41	14.2
HA=1	170	59.7	73.6	2.62	14.2
Chi2= 14.2 con un grado de libertad, $p=0.000166$					

3.2.4. Modelos de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses estratificado por HA.

Los modelos siguientes fueron obtenidos luego de la estratificación por HA, al que posteriormente se le fueron incluyendo cada una del resto de las covariable y seleccionando aquellos modelos en los que resultaban significativos, así como sus coeficiente al 10%. Finalmente se seleccionaron aquellos modelos significativos al 10% que incluían covariables significativa al 10%.

3.2.4.1. Primer modelo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses estratificado por HA (incluyendo a QUETELLET).

Covariable incluida en el Modelo: QUETELLET y HA (como variable de estratificación).

En cuanto a las covariables continuas también pueden plantearse modelos con PESO y Superficie corporal (SUPERFCORP). Se ha decidido tomar el modelo con el índice de QUETELLET debido a que esta es una variable que engloba las dos primeras.

a) La tabla No. 18, nos indica que el índice de QUETELLET es una covariable significativa en el modelo para un nivel del 10%.

Tabla No. 18. Estimación de los coeficientes para el primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

covariable	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
QUETELLET	-0.0345	0.966	0.0206	1.67	0.094

b) La significación del modelo puede verse a través de la tabla No.19. En esta tabla puede observarse que el modelo es significativo por cualquiera de los tres criterios para un nivel de significación del 10%

Tabla No. 19. Significación del primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

Test	Estadístico	G. De Libertad	p-valor
Test de razón de verosimilitud	2.88	1	0.0894
Test de Wald	2.8	1	0.0942
Test de puntajes (logrank)	2.8	1	0.0943

c) Una interpretación de la estimación del modelo puede obtenerse de la tabla No. 20. En esta tabla se obtiene un $\exp(\text{coef})$ de 0.966, lo cual se interpreta de la siguiente manera: Al aumentar el índice de QUETELLET en una unidad, el riesgo es 0.966 veces en comparación con la unidad menor. El intervalo de confianza del 95% para el riesgo se ubica entre 0.928 y 1.01, lo cual indica que no es significativo al 5%. Este resultado está indicando que el índice de QUETELLET pareciera ser un factor de protección, en lugar de un factor de riesgo, es decir, que mientras mayor es el índice, menor es la mortalidad o salida por razones médicas por causas asociadas a diálisis peritoneal.

Tabla No. 20. Exponencial de los coeficientes para el primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

covariable	exp(coef)	exp(-coef)	LCI (95%)	LCS (95%)
QUETELLET	0.966	1.04	0.928	1.01

d) La tabla No. 21 y el gráfico No. 16 muestran las estimaciones de la función de supervivencia a través del modelo. Puede observarse que la función obtenida es muy parecida a la obtenida mediante el estimador de Kaplan y Meier, lo cual puede visualizarse mediante el gráfico No. 17.

Tabla No. 21. Funciones de supervivencias estimadas mediante el primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

HA=0						
Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCI(95%)	LCS(95%)
0	76	4	0.947	0.0256	0.898	0.999
1	71	2	0.921	0.0311	0.862	0.984
2	68	2	0.894	0.0356	0.827	0.966
3	66	4	0.839	0.0425	0.76	0.927
4	62	3	0.799	0.0465	0.713	0.895
5	59	1	0.785	0.0476	0.697	0.884
6	57	2	0.758	0.0498	0.666	0.862
7	55	1	0.744	0.0507	0.651	0.85
8	53	2	0.716	0.0526	0.62	0.827
9	51	1	0.702	0.0534	0.605	0.815
10	49	2	0.673	0.0549	0.574	0.79
11	47	1	0.659	0.0556	0.558	0.777
12	46	3	0.616	0.0572	0.513	0.739
13	42	3	0.572	0.0585	0.468	0.699
14	36	1	0.556	0.059	0.452	0.685
16	34	3	0.507	0.0602	0.402	0.64
17	31	1	0.491	0.0604	0.385	0.625
18	30	2	0.458	0.0607	0.353	0.594
19	28	1	0.442	0.0607	0.337	0.578
21	27	1	0.4252	0.0606	0.3216	0.562
22	25	2	0.3912	0.0603	0.2891	0.529
23	23	1	0.3742	0.0601	0.2732	0.512
24	22	1	0.3572	0.0597	0.2574	0.496
26	21	1	0.3402	0.0592	0.2418	0.478
31	18	1	0.3213	0.0589	0.2243	0.46
33	16	1	0.3012	0.0585	0.2058	0.441
36	15	1	0.2811	0.058	0.1877	0.421
39	14	1	0.261	0.0572	0.1699	0.401
40	13	1	0.2409	0.0562	0.1525	0.381
42	11	1	0.219	0.0552	0.1337	0.359
55	9	1	0.1947	0.0542	0.1129	0.336
76	7	1	0.1669	0.0531	0.0895	0.311
77	6	1	0.1391	0.051	0.0678	0.285
84	4	1	0.1043	0.0487	0.0418	0.26
96	3	1	0.0695	0.0431	0.0206	0.234
110	2	1	0.0348	0.0327	0.0055	0.22

HA=1						
Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCI(95%)	LCS(95%)
1	169	1	0.994	0.0059	0.983	1
2	166	1	0.988	0.00837	0.972	1

4	159	2	0.976	0.01202	0.952	1
5	156	2	0.963	0.01477	0.935	0.993
6	152	2	0.95	0.01708	0.918	0.985
7	147	3	0.931	0.02007	0.893	0.971
8	144	1	0.925	0.02094	0.884	0.967
9	142	1	0.918	0.02179	0.876	0.962
10	139	4	0.892	0.02484	0.844	0.942
11	133	5	0.858	0.02807	0.805	0.915
12	125	3	0.838	0.02981	0.781	0.898
13	119	1	0.831	0.03038	0.773	0.892
14	115	5	0.794	0.03307	0.732	0.862
15	110	3	0.773	0.03445	0.708	0.843
16	107	2	0.758	0.03529	0.692	0.831
17	104	4	0.729	0.03682	0.66	0.805
18	99	3	0.707	0.03785	0.637	0.785
19	96	2	0.692	0.03847	0.621	0.772
20	92	4	0.662	0.03963	0.589	0.745
21	88	3	0.64	0.0404	0.565	0.724
22	85	3	0.617	0.041	0.542	0.703
23	81	3	0.594	0.0415	0.518	0.681
24	77	2	0.579	0.0419	0.502	0.667
25	73	3	0.555	0.0423	0.478	0.645
26	69	3	0.531	0.0427	0.453	0.622
27	66	1	0.523	0.0428	0.445	0.614
28	63	2	0.506	0.0431	0.428	0.598
29	61	1	0.498	0.0431	0.42	0.59
30	60	3	0.473	0.0433	0.395	0.566
31	57	4	0.44	0.0433	0.363	0.534
32	51	1	0.431	0.0433	0.354	0.525
33	47	2	0.413	0.0434	0.336	0.507
34	44	1	0.403	0.0434	0.327	0.498
37	39	2	0.383	0.0436	0.306	0.478
39	36	1	0.372	0.0436	0.296	0.468
41	34	1	0.361	0.0437	0.285	0.458
43	31	1	0.35	0.0438	0.273	0.447
44	30	1	0.338	0.0439	0.262	0.436
47	28	1	0.3258	0.0439	0.25014	0.424
49	26	1	0.3133	0.044	0.2379	0.413
52	23	1	0.2997	0.0442	0.22452	0.4
56	20	1	0.2847	0.0444	0.20969	0.387
58	19	1	0.2697	0.0445	0.19514	0.373
59	18	3	0.2248	0.044	0.1531	0.33
60	15	1	0.2098	0.0436	0.13963	0.315
61	14	1	0.1948	0.043	0.12643	0.3
62	13	1	0.1798	0.0422	0.11353	0.285
64	12	1	0.1648	0.0412	0.10093	0.269

65	11	1	0.1498	0.0401	0.08865	0.253
66	10	1	0.1349	0.0388	0.07672	0.237
77	5	1	0.1079	0.0393	0.05281	0.22
97	4	1	0.0809	0.0376	0.03253	0.201
105	3	1	0.0539	0.0334	0.01604	0.181
110	2	1	0.027	0.0253	0.00428	0.17

Donde:

Tiempo es el último mes de seguimiento.

n.riesgo es el número de individuos en riesgo antes del Tiempo.

n.evento es el número de muertes entre el Tiempo y el mes siguiente

Supervivencia es la probabilidad de que un individuo sobreviva por un número de meses mayor al Tiempo.

err.est es el error estándar de la Supervivencia.

LCI(95%) el el Límite de Confianza Inferior del 95% para la Supervivencia.

LCS(95%) el Límite de Confianza Superior del 95% para la Supervivencia.

Gráfico No. 16. Ajustes del modelo de Cox para Dpa según meses
(Primer modelo estratificado por HA, censor1)

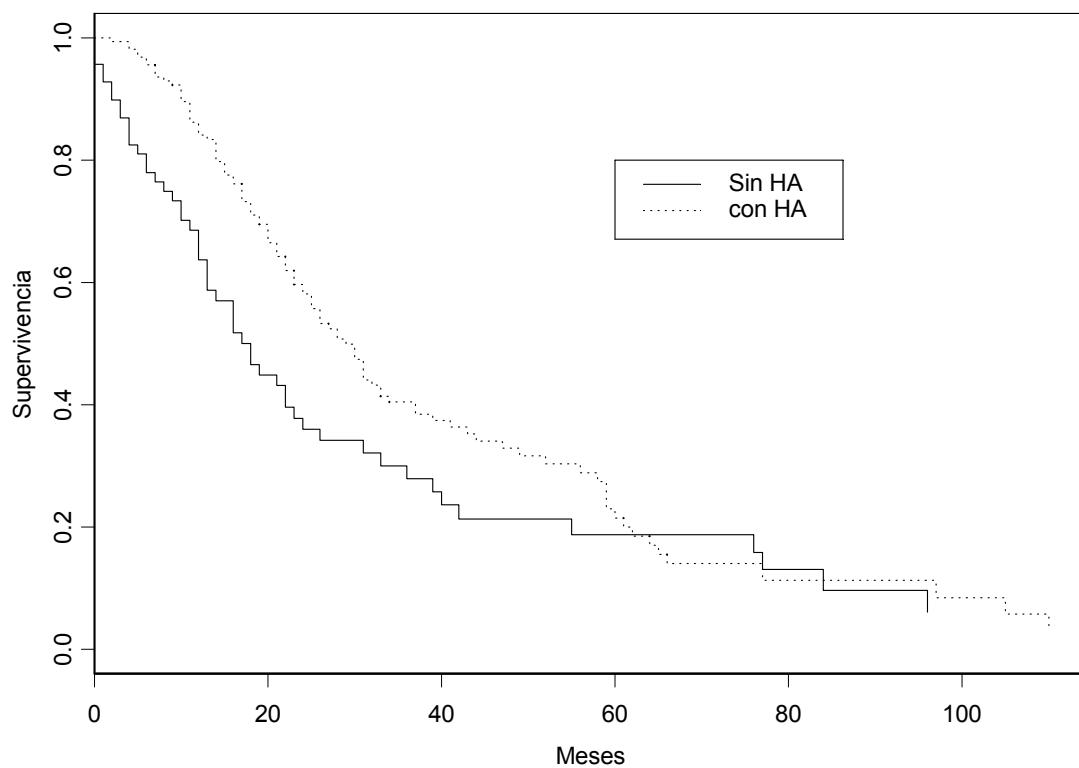
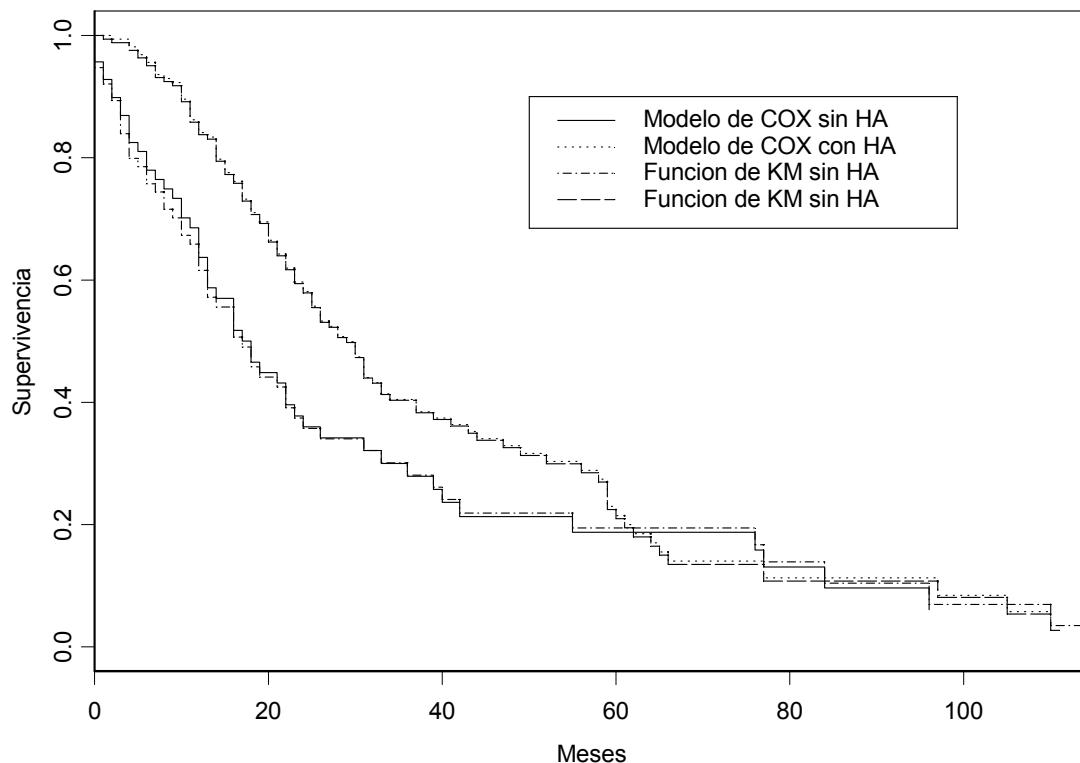


Gráfico No. 17. Comparaciones del ajuste por el primer modelo de COX y la función de KM para Dpa según meses estratificando por HA (censor1)



Debido a que el modelo resulta ser significativo, así como la covariable que interviene en el modelo, es necesario llevar a cabo un análisis de residuos.

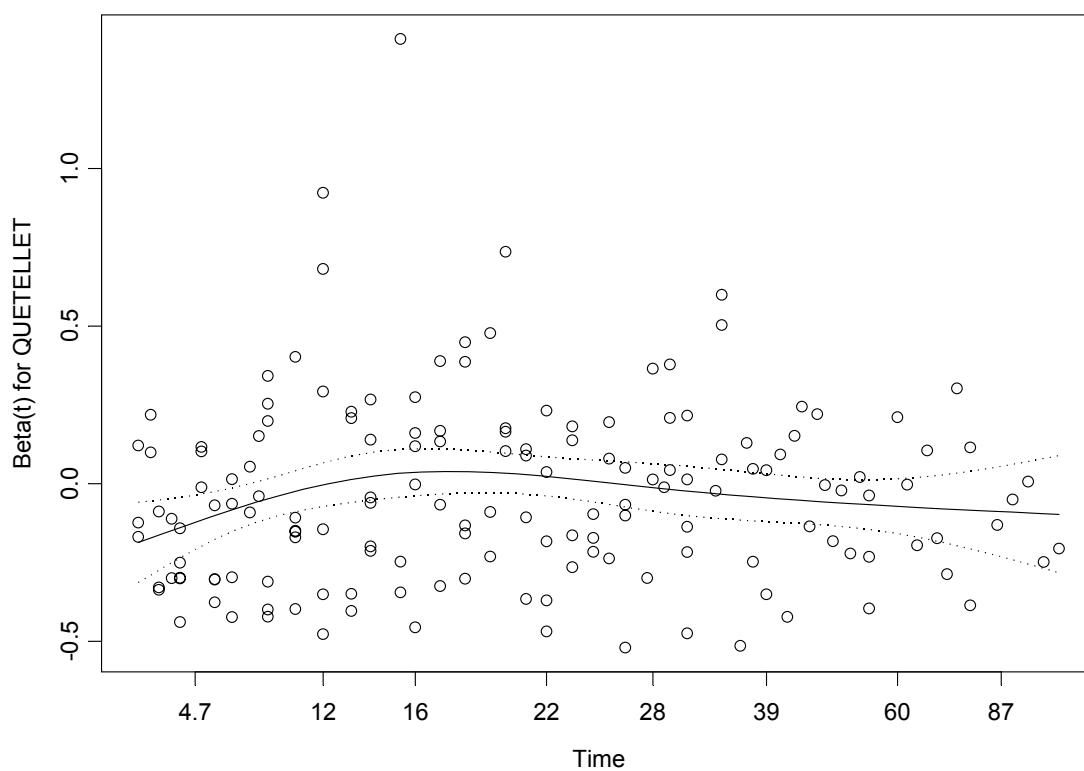
- e) Lo primero que se analiza es si las covariable QUETELLET satisface el supuesto de riesgo proporcional. Esto puede hacerse utilizando la información de la tabla No. 22. En esta tabla puede observarse que el supuesto de riesgo proporcional es significativo para un nivel de significación del 5%.

Tabla No. 22. Test de riesgos proporcionales para el primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

covariable	rho	chi2	p-valor
QUETELLET	0.0292	0.171	0.679

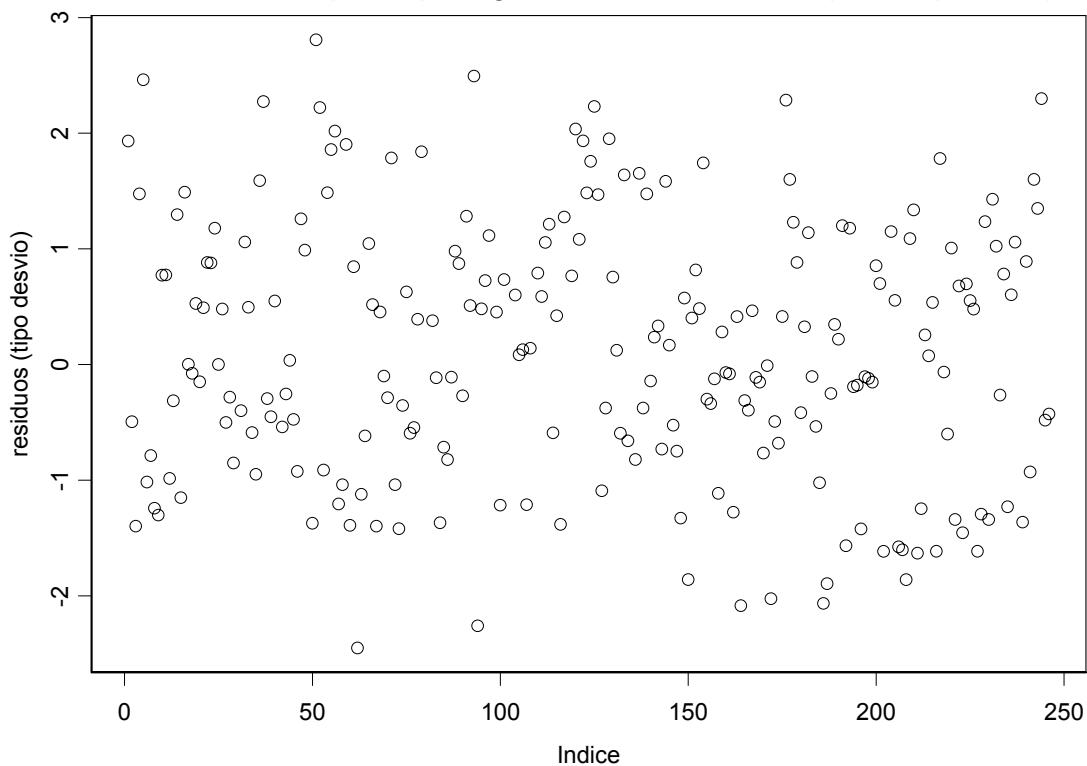
El gráfico No. 18 corrobora la conclusión acerca del supuesto de riesgo proporcional para la covariable QUETELLET.

Gráfico No. 18. Test de riesgo proporcional (PH) para QUETELLET para el primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificado por HA (censor1).



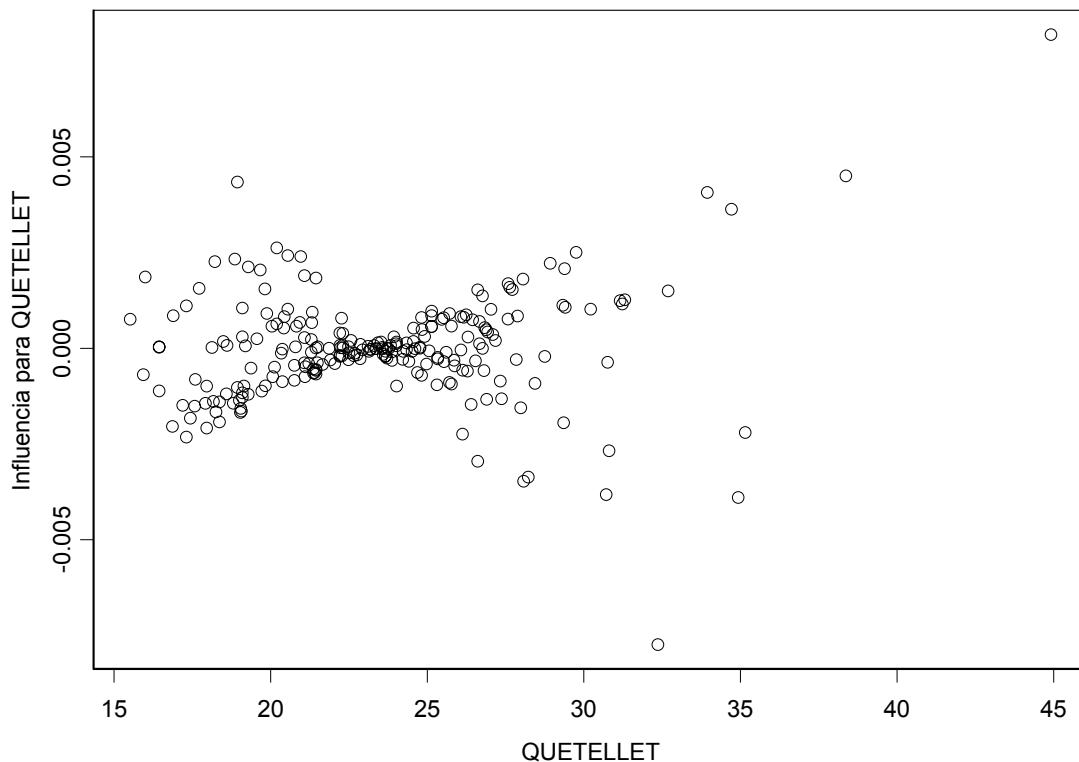
f) El gráfico No. 19 muestra un patrón aleatorio de los desvíos (deviances) lo que indica que no existen patrones de contribuciones de pacientes a la determinación del modelo así como tampoco individuos mal representados.

Gráfico No. 19. Gráfico de los desvíos (deviance) para el primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).



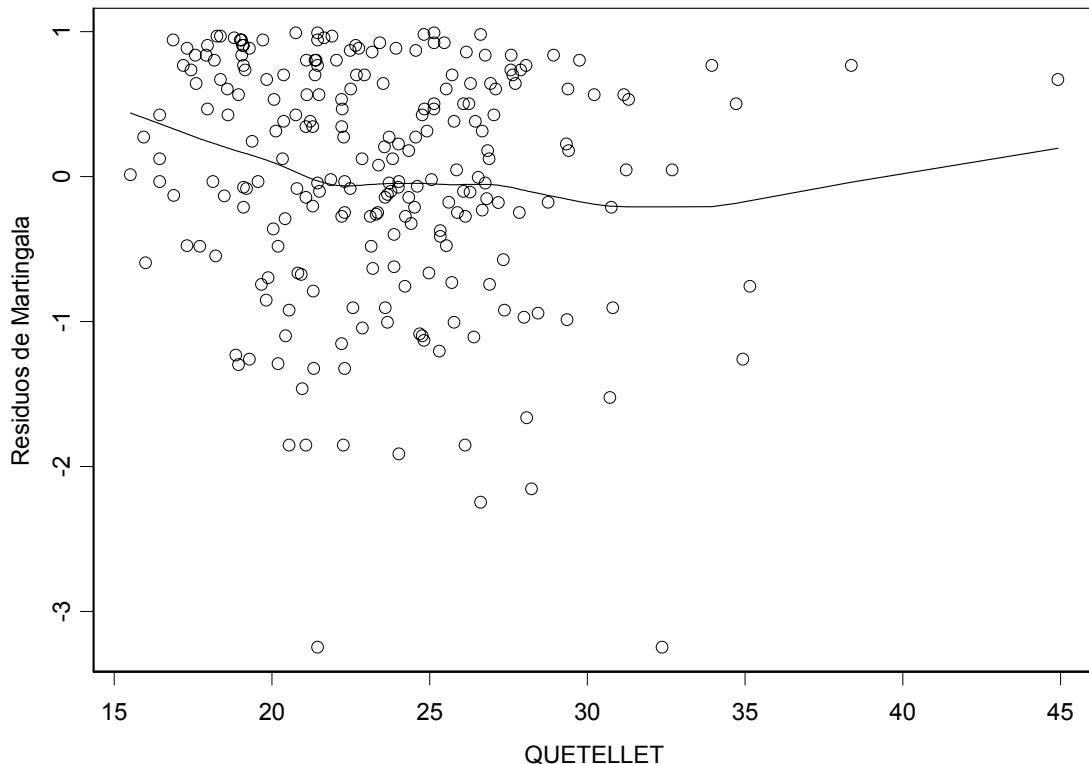
g) Otro aspecto a analizar es la influencia de los individuos a la estimación del coeficiente de QUETELLET, esto se puede visualizar a través del gráfico No. 20. En este gráfico se observa que probablemente existen dos individuos que están influyendo en la estimación del parámetro asociado al índice de QUETELLET. Estos son el que está ubicado en la parte superior derecha (individuo # 6) y el que se encuentra en la parte inferior (individuo #13).

Gráfico No. 20. Gráfico de influencias para QUETELLET
(Primer modelo estratificado de Cox para Dpa según meses, censor1).



h) Un último aspecto a considerar es el estudio de la forma funcional de la covariante QUETELLET, esto se hace para ver si su forma funcional es correcta dentro del modelo o si hace falta efectuar una transformación. Este análisis se hará mediante los gráficos No. 21. En este gráfico no se observa ningún problema con su forma funcional dentro del modelo.

Gráfico No. 21. Gráfico para la verificación de la forma funcional para QUETELLET (Primer modelo estratificado de Cox para Dpa según meses, censor1).



3.2.4.2. Segundo modelo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses estratificado por HA (incluyendo a CARDIOPATÍA).

Covariante incluida en el Modelo: CARDIOPATÍA y HA (como variable de estratificación).

a) La tabla No. 23, nos indica que CARDIOPATÍA es una covariante significativa en el modelo para un nivel del 10%.

Tabla No. 23. Estimación de los coeficientes para el segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

covariable	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
CARDIOPATÍA	0.669	1.95	0.351	1.91	0.057

b) La significación del modelo puede verse a través de la tabla No. 24. En esta tabla puede observarse que el modelo es significativo por cualquiera de los tres criterios para un nivel de significación del 10%

Tabla No. 24. Significación del segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

Test	Estadístico	G. De Libertad	p-valor
Test de razón de verosimilitud	3.04	1	0.0812
Test de Wald	3.63	1	0.0567
Test de puntajes (logrank)	3.76	1	0.0524

c) Una interpretación de la estimación del modelo puede obtenerse de la tabla No. 25. En esta tabla se obtiene un exp(coef) de 1.95, lo cual se interpreta de la siguiente manera: Los individuos con CARDIOPATÍA tienen 1.95 más riesgo de morir o salir de diálisis peritoneal por razones médicas que los que no padecen de CARDIOPATÍA. El intervalo de confianza del 95% para el riesgo se ubica entre 0.981 y 3.88.

Tabla No. 25. Exponencial de los coeficientes para el segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

covariable	exp(coef)	exp(-coef)	LCI (95%)	LCS (95%)
CARDIOPATÍA	1.95	0.512	0.981	3.88

d) La tabla No. 26 y el gráfico No. 22 muestran las estimaciones de la función de supervivencia a través del modelo. Puede observarse que la función obtenida es parecida a la obtenida mediante el estimador de Kaplan y Meier, siendo casi perfecta para el caso de los no hipertensos y observándose una ligera diferencia en los hipertensos a partir del mes 20 de seguimiento, ésto puede visualizarse mediante el gráfico No. 23.

Tabla No. 26. Funciones de supervivencias estimadas mediante el segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

HA=0						
Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCI(95%)	LCS(95%)
0	76	4	0.947	0.0256	0.899	0.999
1	71	2	0.921	0.031	0.862	0.984
2	68	2	0.894	0.0355	0.827	0.966
3	66	4	0.84	0.0423	0.761	0.927
4	62	3	0.8	0.0463	0.714	0.896
5	59	1	0.786	0.0474	0.699	0.885
6	57	2	0.759	0.0495	0.668	0.863
7	55	1	0.746	0.0505	0.653	0.851
8	53	2	0.718	0.0523	0.622	0.828
9	51	1	0.704	0.0531	0.607	0.816
10	49	2	0.676	0.0546	0.577	0.792
11	47	1	0.662	0.0552	0.562	0.779
12	46	3	0.619	0.0568	0.518	0.742
13	42	3	0.576	0.0581	0.473	0.702
14	36	1	0.561	0.0586	0.457	0.688
16	34	3	0.513	0.0598	0.409	0.645
17	31	1	0.498	0.06	0.393	0.63
18	30	2	0.466	0.0603	0.362	0.6
19	28	1	0.45	0.0603	0.346	0.585
21	27	1	0.4344	0.0603	0.331	0.57
22	25	2	0.4018	0.0601	0.2997	0.539
23	23	1	0.3855	0.0599	0.2843	0.523
24	22	1	0.3692	0.0596	0.2691	0.507
26	21	1	0.353	0.0592	0.2541	0.49
31	18	1	0.3352	0.059	0.2374	0.473
33	16	1	0.3164	0.0587	0.2199	0.455
36	15	1	0.2966	0.0584	0.2017	0.436
39	14	1	0.2756	0.0578	0.1826	0.416
40	13	1	0.2546	0.0571	0.1641	0.395
42	11	1	0.2318	0.0563	0.144	0.373
55	9	1	0.2067	0.0555	0.1222	0.35
76	7	1	0.1784	0.0546	0.098	0.325
77	6	1	0.1503	0.0527	0.0756	0.299
84	4	1	0.1162	0.0505	0.0495	0.272
96	3	1	0.0824	0.0457	0.0278	0.244
110	2	1	0.0492	0.0372	0.0112	0.217

HA=1						
Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCI(95%)	LCS(95%)
1	169	1	0.994	0.0058	0.983	1
2	166	1	0.988	0.00823	0.972	1

4	159	2	0.976	0.01181	0.953	1
5	156	2	0.964	0.0145	0.936	0.993
6	152	2	0.951	0.01677	0.919	0.985
7	147	3	0.932	0.01971	0.895	0.972
8	144	1	0.926	0.02058	0.887	0.967
9	142	1	0.92	0.02142	0.879	0.963
10	139	4	0.894	0.02445	0.847	0.943
11	133	5	0.861	0.02766	0.808	0.917
12	125	3	0.841	0.02939	0.785	0.9
13	119	1	0.834	0.02996	0.777	0.895
14	115	5	0.798	0.03268	0.737	0.865
15	110	3	0.777	0.03409	0.713	0.847
16	107	2	0.763	0.03495	0.697	0.834
17	104	4	0.734	0.03652	0.666	0.809
18	99	3	0.712	0.03759	0.642	0.789
19	96	2	0.697	0.03824	0.626	0.776
20	92	4	0.667	0.03948	0.594	0.749
21	88	3	0.644	0.0403	0.57	0.728
22	85	3	0.621	0.0409	0.545	0.706
23	81	3	0.598	0.0415	0.521	0.685
24	77	2	0.582	0.0419	0.505	0.67
25	73	3	0.557	0.0424	0.48	0.647
26	69	3	0.533	0.0429	0.455	0.624
27	66	1	0.524	0.043	0.446	0.616
28	63	2	0.507	0.0432	0.429	0.6
29	61	1	0.499	0.0433	0.421	0.591
30	60	3	0.473	0.0435	0.395	0.567
31	57	4	0.439	0.0436	0.362	0.534
32	51	1	0.431	0.0436	0.353	0.525
33	47	2	0.412	0.0437	0.335	0.507
34	44	1	0.402	0.0437	0.325	0.498
37	39	2	0.381	0.0439	0.305	0.478
39	36	1	0.371	0.0439	0.294	0.468
41	34	1	0.36	0.044	0.283	0.457
43	31	1	0.348	0.0441	0.271	0.446
44	30	1	0.336	0.0441	0.26	0.435
47	28	1	0.324	0.0442	0.24799	0.423
49	26	1	0.3114	0.0442	0.23572	0.411
52	23	1	0.2978	0.0444	0.22236	0.399
56	20	1	0.2828	0.0446	0.20763	0.385
58	19	1	0.2679	0.0447	0.19319	0.371
59	18	3	0.2233	0.0441	0.15163	0.329
60	15	1	0.2084	0.0436	0.13836	0.314
61	14	1	0.1936	0.0429	0.1254	0.299
62	13	1	0.1789	0.0421	0.11275	0.284
64	12	1	0.1642	0.0412	0.10043	0.268

65	11	1	0.1495	0.04	0.08845	0.253
66	10	1	0.1349	0.0387	0.07684	0.237
77	5	1	0.1097	0.0388	0.05489	0.219
97	4	1	0.0848	0.0371	0.03597	0.2
105	3	1	0.0602	0.0335	0.02021	0.179
110	2	1	0.0359	0.0273	0.00812	0.159

Donde:

Tiempo es el último mes de seguimiento.

n.riesgo es el número de individuos en riesgo antes del Tiempo.

n.evento es el número de muertes entre el Tiempo y el mes siguiente

Supervivencia es la probabilidad de que un individuo sobreviva por un número de meses mayor al Tiempo.

err.est es el error estándar de la Supervivencia.

LCI(95%) el el Límite de Confianza Inferior del 95% para la Supervivencia.

LCS(95%) el el Límite de Confianza Superior del 95% para la Supervivencia.

Gráfico No. 22. Ajustes del modelo de COX para Dpa según meses
(Segundo modelo estratificado por HA, censor1)

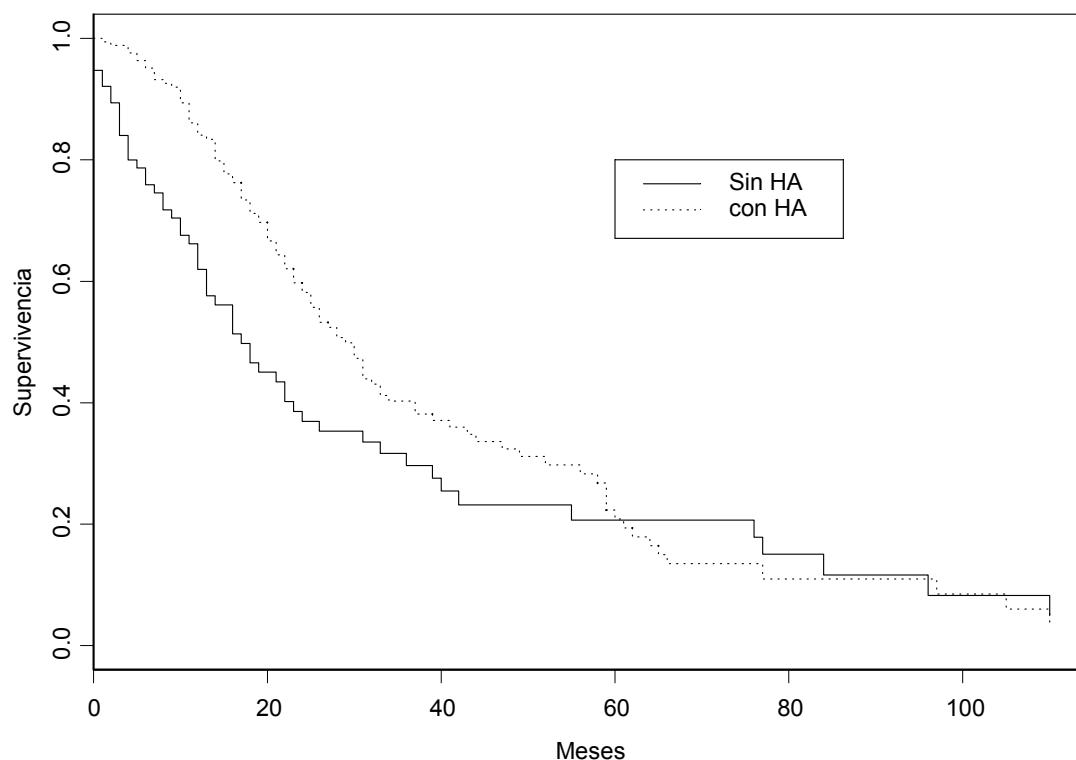
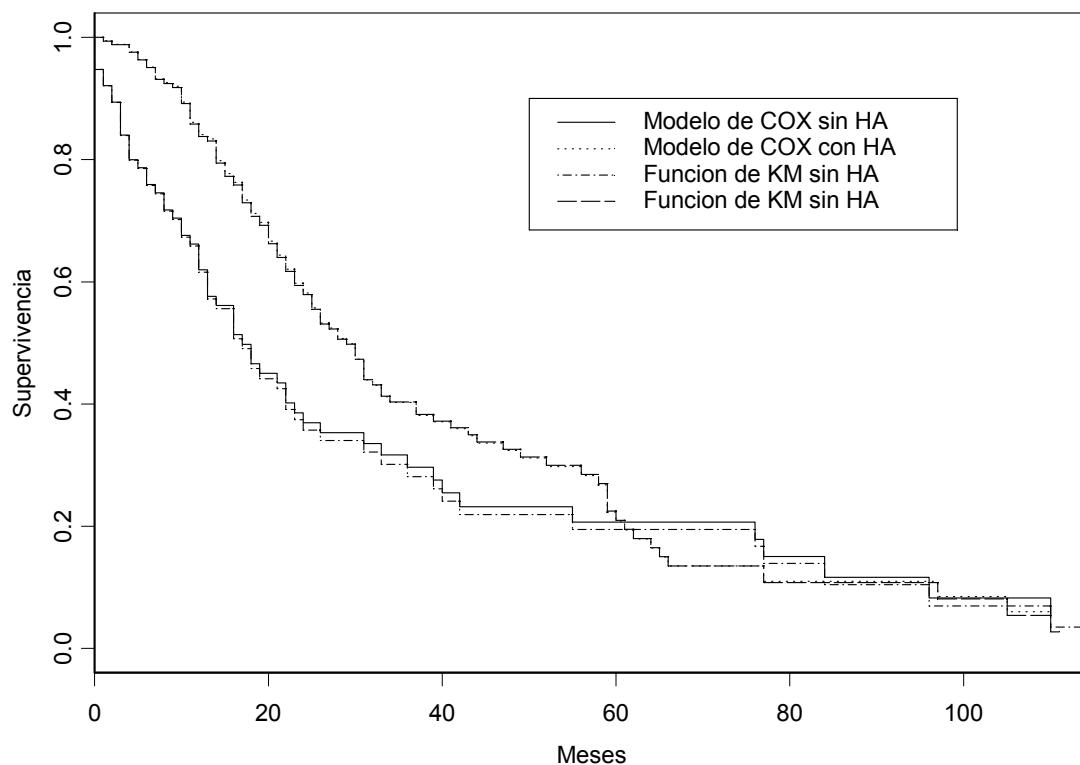


Gráfico No. 23. Comparaciones del ajuste por el segundo modelo de Cox y la función de KM para Dpa según meses estratificando por HA (censor1)



Debido a que el modelo resulta ser significativo, así como la covariable que interviene en el modelo, es necesario llevar a cabo un análisis de residuos.

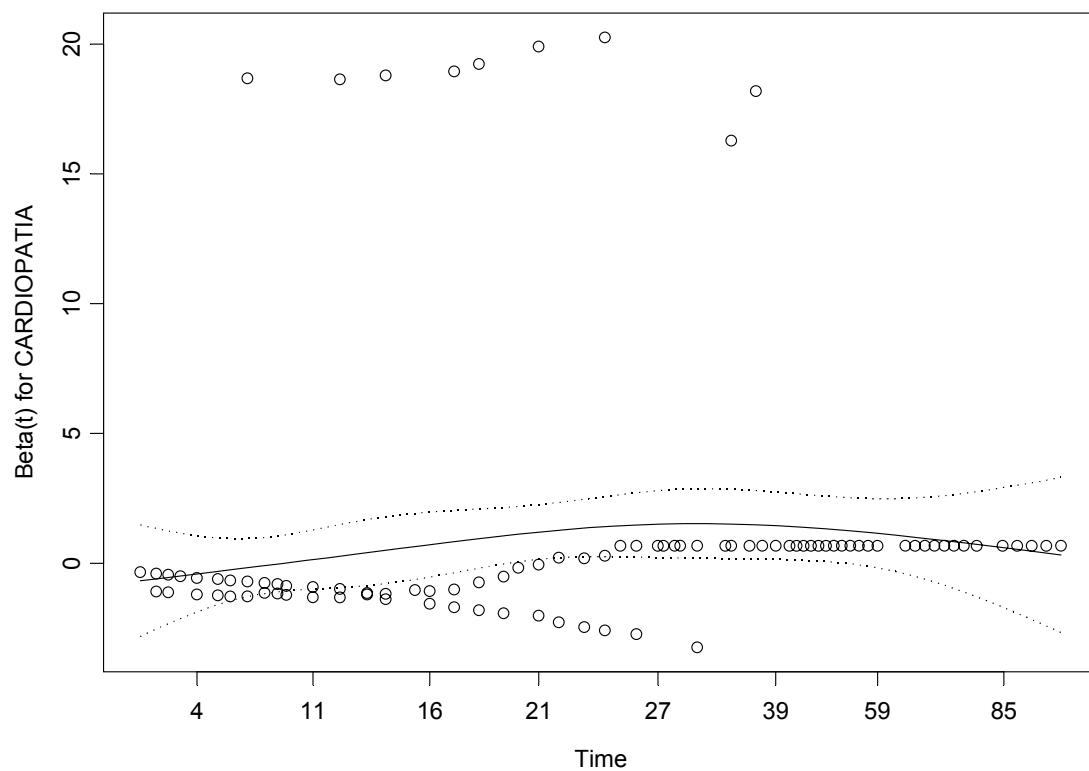
e) Lo primero que se analiza es si la covariable CARDIOPATÍA satisface el supuesto de riesgo proporcional. Esto puede hacerse utilizando la información de la tabla No. 27. En esta tabla puede observarse que el supuesto de riesgo proporcional es significativo para un nivel de significación del 5%.

Tabla No. 27. Test de riesgos proporcionales para el segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

covariable	rho	chi2	p-valor
CARDIOPATÍA	0.117	2.23	0.136

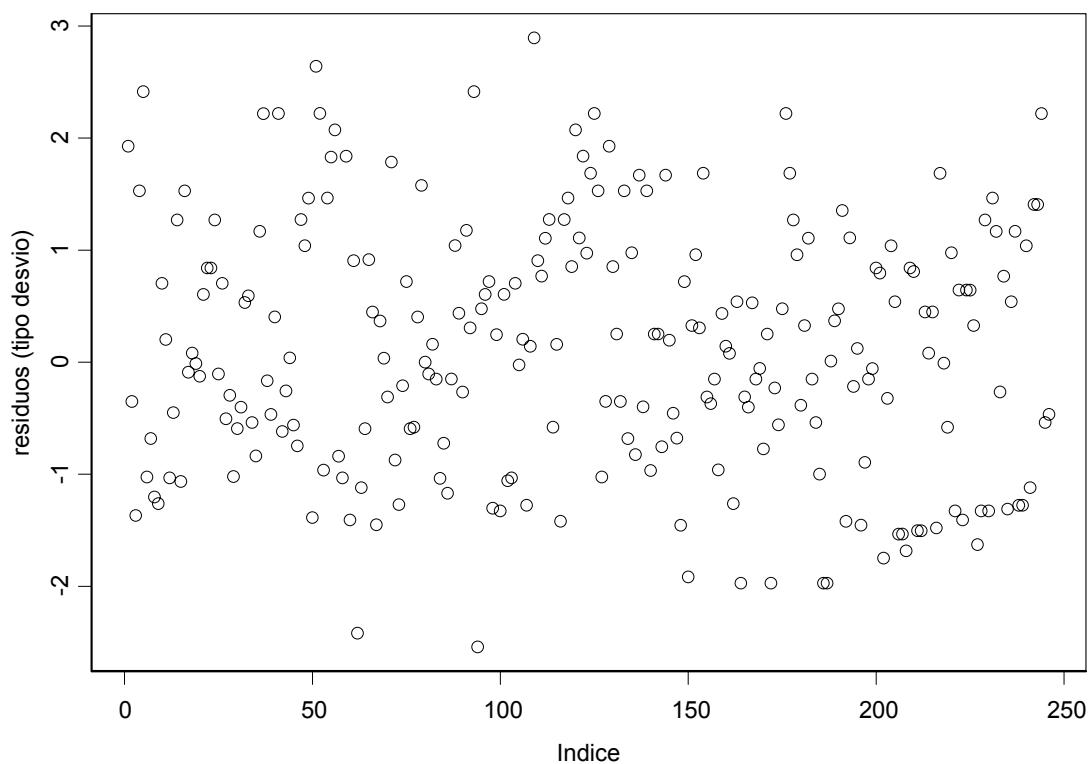
El gráfico No. 24 corrobora la conclusión acerca del supuesto de riesgo proporcional para la covariable CARDIOPATÍA.

Gráfico No. 24. Test de riesgo proporcional (PH) para CARDIOPATIA para el segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificado por HA (censor1).



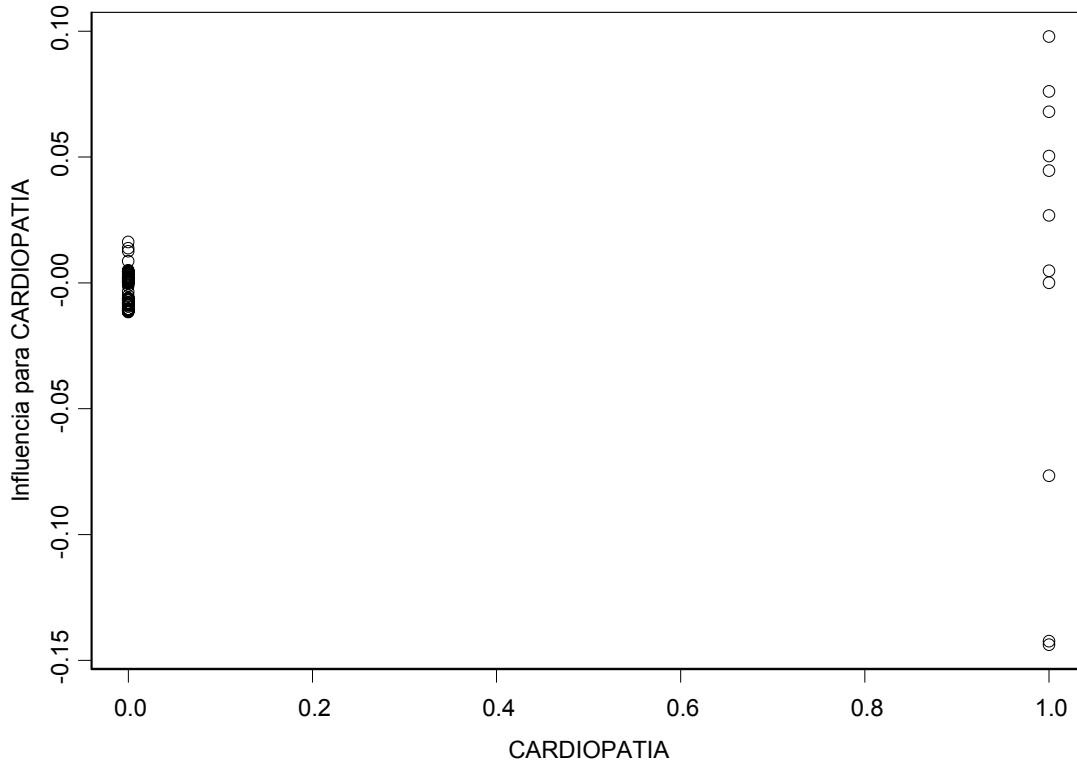
f) El gráfico No. 25 muestra un patrón aleatorio de los desvíos (deviances) lo que indica que no existen patrones de contribuciones de pacientes a la determinación del modelo así como tampoco individuos mal representados.

Gráfico No. 25. Gráfico de los desvíos (deviance) para el segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).



g) Un último aspecto a analizar es la influencia de los individuos a la estimación del coeficiente de CARDIOPATÍA, esto se puede visualizar a través del gráfico No. 26. En este gráfico se observa que no parecen existir individuos que estén influyendo en la estimación del parámetro de la covariable CARDIOPATÍA.

Gráfico No. 26. Gráfico de influencias para CARDIOPATÍA (Segundo modelo de Cox para Dpa según meses, censor1).



3.2.4.3. Tercer modelo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses estratificado por HA (incluyendo a DIABETES).

Covariable incluida en el Modelo: DIABETES y HA (como variable de estratificación).

a) La tabla No. 28, nos indica que DIABETES es una covariante significativa en el modelo para un nivel del 10%.

Tabla No. 28. Estimación de los coeficientes para el tercer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

covariable	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
DIABETES	0.376	1.46	0.213	1.76	0.078

b) La significación del modelo puede verse a través de la tabla No. 29. En esta tabla puede observarse que el modelo es significativo por cualquiera de los tres criterios para un nivel de significación del 10%

Tabla No. 29. Significación del tercer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

Test	Estadístico	G. De Libertad	p-valor
Test de razón de verosimilitud	2.85	1	0.0912
Test de Wald	3.11	1	0.0779
Test de puntajes (logrank)	3.13	1	0.0769

c) Una interpretación de la estimación del modelo puede obtenerse de la tabla No. 30. En esta tabla se obtiene un exp(coef) de 1.46, lo cual se interpreta de la siguiente manera: Los individuos con DIABETES tienen 1.46 más riesgo de morir o salir de diálisis peritoneal por razones médicas que los que no padecen de DIABETES. El intervalo de confianza del 95% para el riesgo se ubica entre 0.959 y 2.21.

Tabla No. 30. Exponencial de los coeficientes para el tercer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

covariable	exp(coef)	exp(-coef)	LCI (95%)	LCS (95%)
DIABETES	1.46	1.46	0.959	2.21

d) La tabla No. 31 y el gráfico No. 27 muestran las estimaciones de la función de supervivencia a través del modelo. Puede observarse que la función obtenida es muy parecida a la obtenida mediante el estimador de Kaplan y Meier, ésto puede verse a través del gráfico No. 28.

Tabla No. 31. Funciones de supervivencias estimadas mediante el tercer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

HA=0						
Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCI(95%)	LCS(95%)
0	76	4	0.948	0.0254	0.899	0.999
1	71	2	0.921	0.0308	0.863	0.984
2	68	2	0.895	0.0353	0.828	0.966
3	66	4	0.841	0.0422	0.762	0.928
4	62	3	0.801	0.0461	0.715	0.896
5	59	1	0.787	0.0472	0.7	0.886
6	57	2	0.76	0.0493	0.669	0.863
7	55	1	0.747	0.0503	0.654	0.852
8	53	2	0.719	0.0521	0.624	0.829
9	51	1	0.705	0.053	0.608	0.817
10	49	2	0.677	0.0545	0.578	0.792
11	47	1	0.662	0.0552	0.563	0.78
12	46	3	0.62	0.0568	0.518	0.742
13	42	3	0.577	0.0581	0.473	0.703
14	36	1	0.561	0.0586	0.457	0.688
16	34	3	0.513	0.0598	0.408	0.645
17	31	1	0.497	0.0601	0.392	0.63
18	30	2	0.465	0.0603	0.361	0.6
19	28	1	0.449	0.0604	0.345	0.584
21	27	1	0.4332	0.0603	0.3297	0.569
22	25	2	0.3997	0.0601	0.2976	0.537
23	23	1	0.3828	0.0599	0.2816	0.52
24	22	1	0.3659	0.0596	0.2659	0.504
26	21	1	0.3491	0.0592	0.2503	0.487
31	18	1	0.3306	0.0589	0.2331	0.469
33	16	1	0.3107	0.0587	0.2146	0.45
36	15	1	0.2902	0.0583	0.1958	0.43
39	14	1	0.2692	0.0577	0.1769	0.41
40	13	1	0.2482	0.0568	0.1585	0.389
42	11	1	0.2255	0.056	0.1387	0.367
55	9	1	0.2006	0.055	0.1172	0.343
76	7	1	0.1726	0.054	0.0935	0.319
77	6	1	0.1448	0.052	0.0717	0.293
84	4	1	0.1113	0.0496	0.0465	0.266
96	3	1	0.0783	0.0444	0.0258	0.238
110	2	1	0.0463	0.0358	0.0101	0.211
HA=1						
Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCI(95%)	LCS(95%)
1	169	1	0.994	0.00581	0.983	1
2	166	1	0.988	0.00825	0.972	1

4	159	2	0.976	0.01187	0.953	1
5	156	2	0.964	0.01458	0.935	0.993
6	152	2	0.951	0.01686	0.919	0.985
7	147	3	0.932	0.0198	0.894	0.972
8	144	1	0.926	0.02066	0.886	0.967
9	142	1	0.919	0.02149	0.878	0.962
10	139	4	0.893	0.0245	0.847	0.943
11	133	5	0.86	0.02771	0.808	0.916
12	125	3	0.84	0.02945	0.784	0.9
13	119	1	0.833	0.03002	0.776	0.894
14	115	5	0.798	0.03272	0.736	0.864
15	110	3	0.776	0.0341	0.712	0.846
16	107	2	0.762	0.03494	0.697	0.834
17	104	4	0.733	0.0365	0.665	0.808
18	99	3	0.711	0.03755	0.642	0.789
19	96	2	0.697	0.03819	0.626	0.776
20	92	4	0.667	0.03938	0.594	0.749
21	88	3	0.645	0.0402	0.571	0.728
22	85	3	0.622	0.0408	0.547	0.708
23	81	3	0.599	0.0414	0.524	0.686
24	77	2	0.584	0.0418	0.508	0.672
25	73	3	0.56	0.0423	0.483	0.65
26	69	3	0.536	0.0427	0.459	0.627
27	66	1	0.528	0.0428	0.451	0.619
28	63	2	0.512	0.043	0.434	0.604
29	61	1	0.503	0.0431	0.426	0.596
30	60	3	0.478	0.0434	0.401	0.571
31	57	4	0.445	0.0434	0.367	0.539
32	51	1	0.436	0.0435	0.359	0.53
33	47	2	0.418	0.0435	0.34	0.512
34	44	1	0.408	0.0436	0.331	0.503
37	39	2	0.387	0.0438	0.31	0.483
39	36	1	0.377	0.0438	0.3	0.473
41	34	1	0.366	0.0439	0.289	0.463
43	31	1	0.354	0.044	0.278	0.452
44	30	1	0.343	0.0441	0.266	0.441
47	28	1	0.3308	0.0441	0.25467	0.43
49	26	1	0.3183	0.0442	0.24245	0.418
52	23	1	0.3048	0.0443	0.22921	0.405
56	20	1	0.2899	0.0446	0.21436	0.392
58	19	1	0.2749	0.0448	0.19982	0.378
59	18	3	0.23	0.0443	0.15765	0.336
60	15	1	0.2148	0.0439	0.14393	0.321
61	14	1	0.1997	0.0433	0.13056	0.306
62	13	1	0.1847	0.0426	0.11754	0.29
64	12	1	0.1697	0.0417	0.10488	0.275

65	11	1	0.1548	0.0406	0.0926	0.259
66	10	1	0.14	0.0393	0.08071	0.243
77	5	1	0.1134	0.0398	0.05698	0.226
97	4	1	0.0871	0.0382	0.03687	0.206
105	3	1	0.0613	0.0345	0.02038	0.185
110	2	1	0.0362	0.0279	0.00799	0.164

Donde:

Tiempo es el último mes de seguimiento.

n.riesgo es el número de individuos en riesgo antes del Tiempo.

n.evento es el número de muertes entre el Tiempo y el mes siguiente

Supervivencia es la probabilidad de que un individuo sobreviva por un número de meses mayor al Tiempo.

err.est es el error estándar de la Supervivencia.

LCI(95%) el el Límite de Confianza Inferior del 95% para la Supervivencia.

LCS(95%) el el Límite de Confianza Superior del 95% para la Supervivencia.

Gráfico No. 27. Ajustes del modelo de COX para Dpa según meses
(Tercer modelo estratificado por HA, censor1)

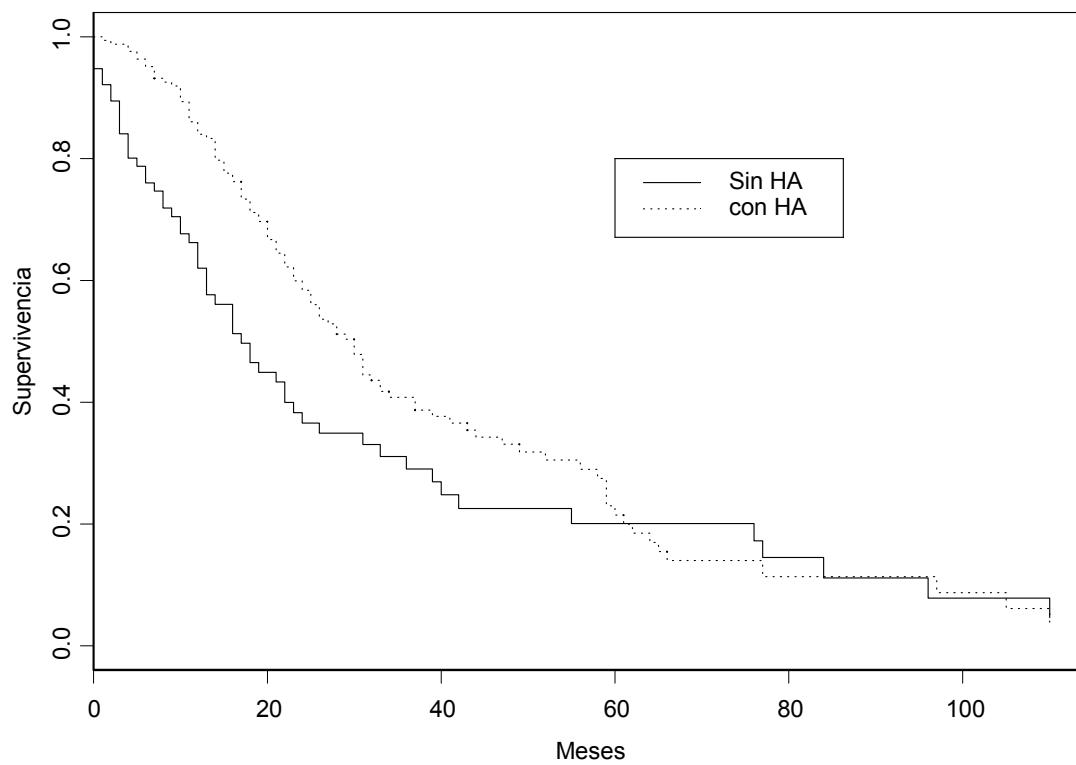
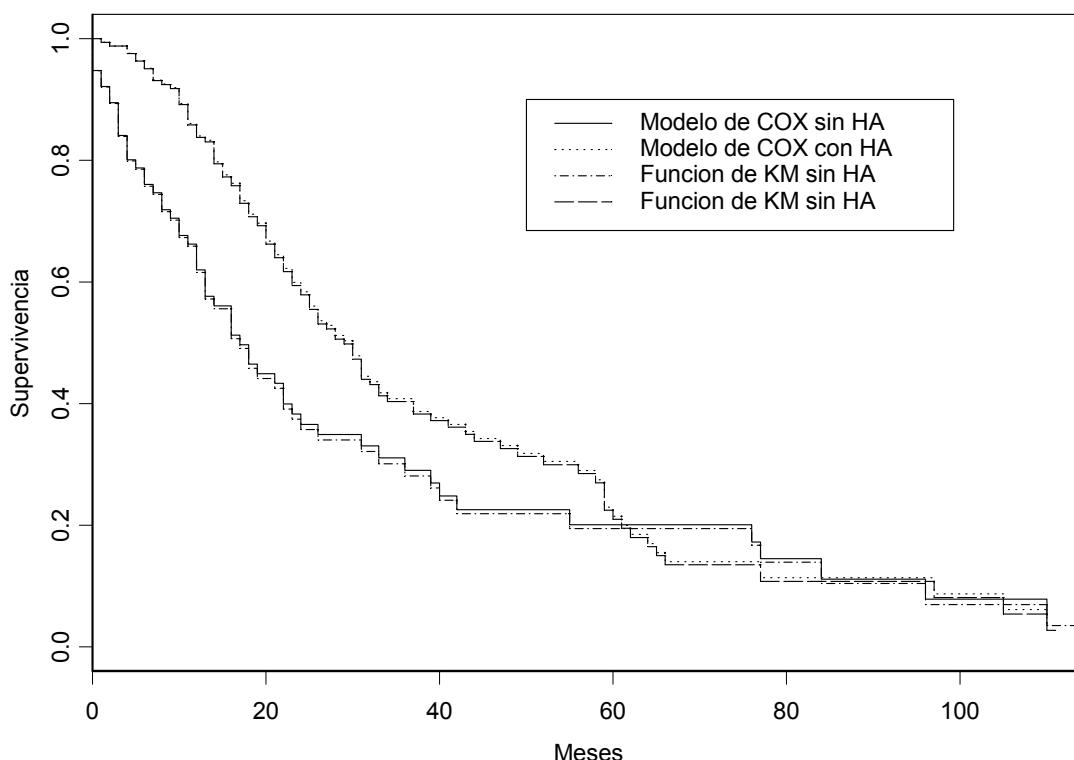


Gráfico No. 28. Comparaciones del ajuste por el tercer modelo de Cox y la función de KM para Dpa según meses estratificando por HA (censor1)



Debido a que el modelo resulta ser significativo, así como la covariable que interviene en el modelo, es necesario llevar a cabo un análisis de residuos.

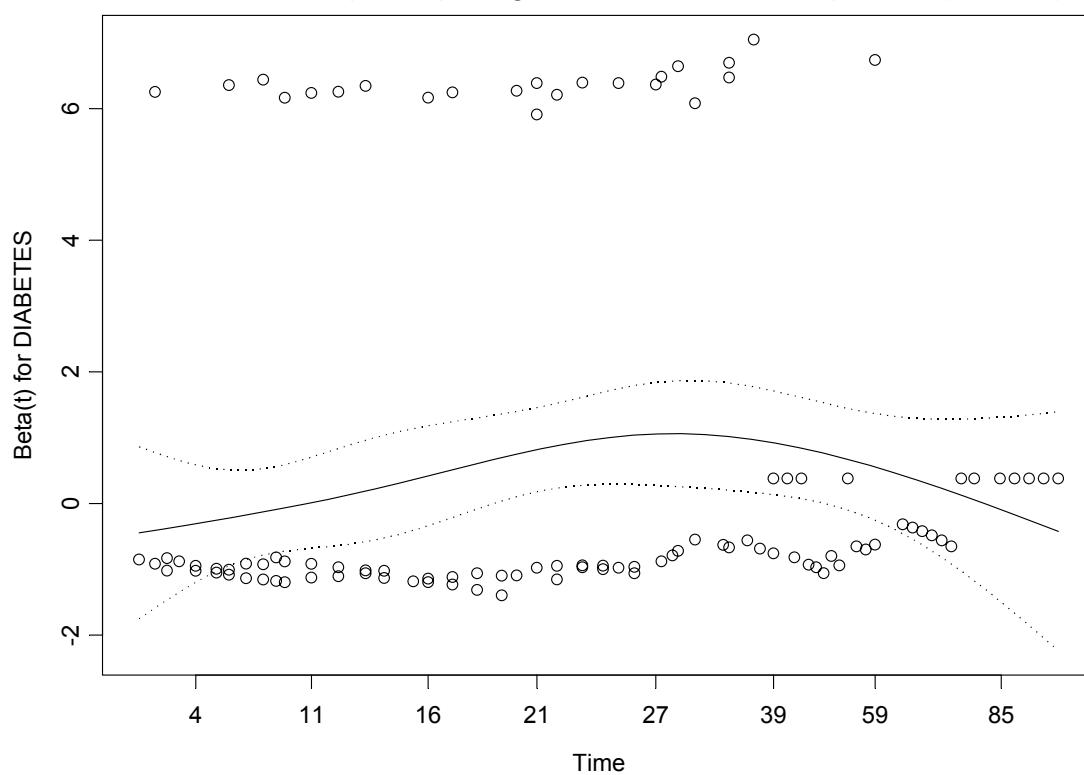
e) Lo primero que se analiza es si la covariable DIABETES satisface el supuesto de riesgo proporcional. Esto puede hacerse utilizando la información de la tabla No. 32. En esta tabla puede observarse que el supuesto de riesgo proporcional es significativo para un nivel de significación del 5%.

Tabla No. 32. Test de riesgos proporcionales para el tercer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

covariable	rho	chi2	p-valor
DIABETES	0.103	1.7	0.192

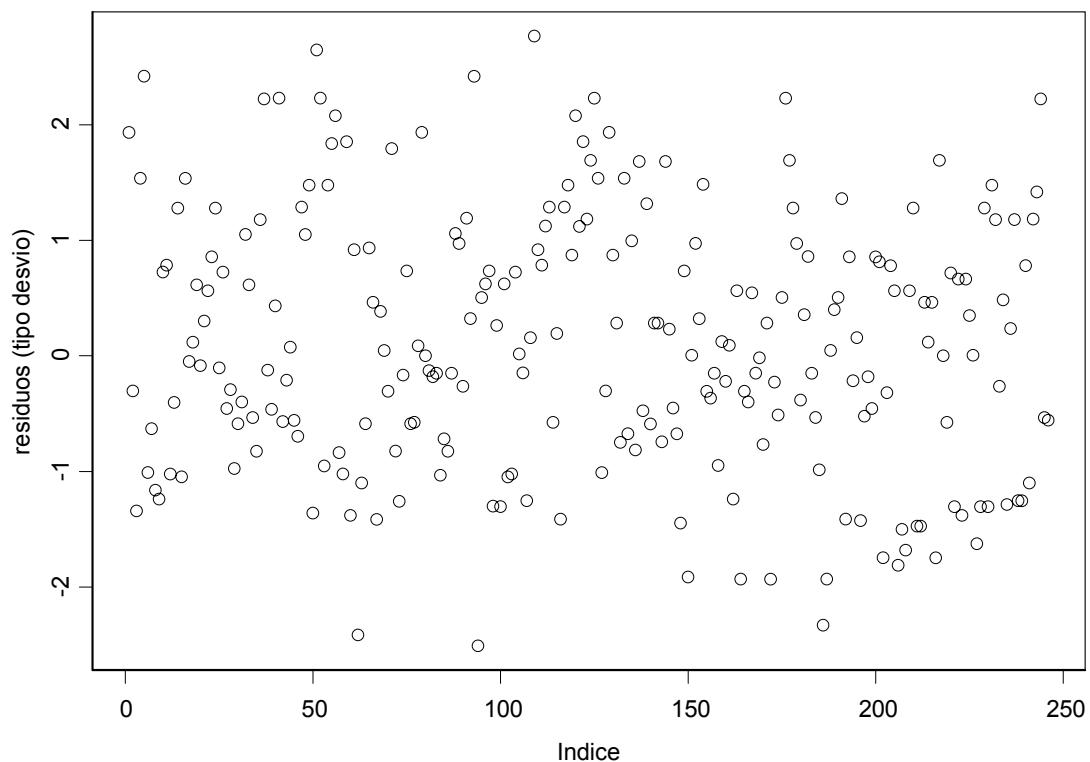
El gráfico No. 29 corrobora la conclusión acerca del supuesto de riesgo proporcional para la covariable DIABETES.

Gráfico No. 29. Test de riesgo proporcional (PH) para DIABETES para el tercer modelo de Cox para Dpa según meses estratificado por HA (censor1).



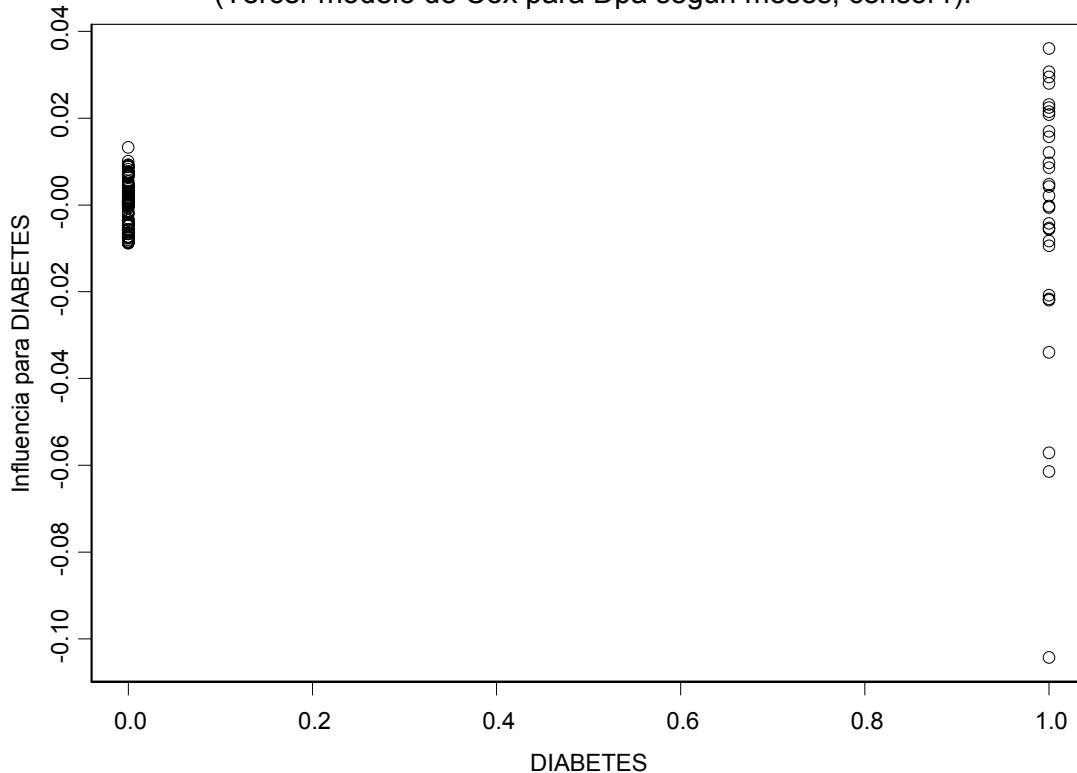
f) El gráfico No. 30 muestra un patrón aleatorio de los desvíos (deviances) lo que indica que no existen patrones de contribuciones de pacientes a la determinación del modelo así como tampoco individuos mal representados.

Gráfico No. 30. Gráfico de los desvíos (deviance) para el tercer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).



g) Un último aspecto a analizar es la influencia de los individuos a la estimación del coeficiente de DIABETES, esto se puede visualizar a través del gráfico No. 31. En este gráfico se observa que pudiera existir un individuo que esté influyendo en la estimación del parámetro de la covariable DIABETES, éste es el que se encuentra en la parte inferior derecha y corresponde al individuo # 186.

Gráfico No. 31. Gráfico de influencias para DIABETES
(Tercer modelo de Cox para Dpa según meses, censor1).



3.3. Modelos para Diálisis peritoneal (Dpa) con causas médicas para culminación de la diálisis peritoneal como evento de interés (censor3)^[2].

3.3.1. Estimación de la función de supervivencia a través del estimador de Kaplan y Meier.

a) La tabla No. 33 muestra valores resumen para el estimador de Kaplan y Meier para los datos de los pacientes de diálisis peritoneal. En esta tabla se puede observar una mediana del tiempo de sobrevida de 43 meses, lo que indica que por lo menos la mitad de los individuos permanece en diálisis peritoneal sin salir por razones médicas por 43 meses.

Tabla No. 33. Valores resumen en la estimación de la función de supervivencia para Dpa según meses (censor3).

n	eventos	media	ee(media)	mediana	LCI(0.95)	LCS(0.95)
246	98	54.4	3.89	43	32	64

Donde:

n es el numero de individuos.

eventos es el número total de muertes.

media es la sobrevida media.

ee(media) es el el error estándar de la media.

mediana es la sobrevida mediana.

LCI(0.95) es el Límite de Confianza Inferior de 95% para la sobrevida mediana.

LCS(0.95) es el Límite de Confianza Superior de 95% para la sobrevida mediana.

b) La tabla No. 34 muestra la función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier. En ella se puede observar que la proporción de individuos que llegan al año de seguimiento sin salir de diálisis peritoneal por razones médicas fue de 0.839, a los dos años fue de 0.649, a los cinco años de 0.418 y a partir de los 105 meses de 0.172.

Tabla No. 34. Función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier para Dpa según meses (censor3).

Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCl(95%)	LCS(95%)
0	246	2	0.992	0.00573	0.981	1
1	240	2	0.984	0.00813	0.968	1
2	234	3	0.971	0.01081	0.95	0.992
4	221	4	0.953	0.01373	0.927	0.981
5	215	2	0.945	0.01496	0.916	0.974
6	209	3	0.931	0.01667	0.899	0.964
7	202	3	0.917	0.01823	0.882	0.954
8	197	2	0.908	0.0192	0.871	0.946
9	193	1	0.903	0.01967	0.865	0.943
10	188	5	0.879	0.02188	0.837	0.923
11	180	3	0.864	0.0231	0.82	0.911
12	171	5	0.839	0.02503	0.792	0.89
13	161	3	0.824	0.02615	0.774	0.876
14	151	2	0.813	0.02691	0.762	0.867
15	144	2	0.801	0.0277	0.749	0.858
16	141	5	0.773	0.02949	0.717	0.833
17	135	2	0.762	0.03014	0.705	0.823
18	129	5	0.732	0.03173	0.672	0.797
19	124	2	0.72	0.0323	0.66	0.786
20	119	2	0.708	0.0329	0.646	0.776
21	115	1	0.702	0.0332	0.64	0.77
22	110	2	0.689	0.0338	0.626	0.759
23	104	3	0.669	0.0347	0.605	0.741
24	99	3	0.649	0.0356	0.583	0.723
25	94	2	0.635	0.0361	0.568	0.71
26	90	3	0.614	0.0369	0.546	0.691
27	84	1	0.607	0.0372	0.538	0.684
28	81	1	0.599	0.0375	0.53	0.677
29	79	1	0.592	0.0378	0.522	0.67
30	78	1	0.584	0.038	0.514	0.664
31	75	1	0.576	0.0383	0.506	0.656
32	67	1	0.568	0.0387	0.497	0.649
33	63	2	0.55	0.0395	0.477	0.633
36	57	1	0.54	0.04	0.467	0.624
39	50	1	0.529	0.0406	0.455	0.615
40	47	1	0.518	0.0413	0.443	0.606
41	45	1	0.506	0.0419	0.431	0.596
43	41	1	0.494	0.0427	0.417	0.585
44	40	1	0.482	0.0434	0.4038	0.575
49	36	1	0.468	0.0442	0.3893	0.563
56	28	1	0.452	0.0457	0.3704	0.551
58	27	1	0.435	0.0469	0.352	0.537

59	26	1	0.418	0.048	0.3339	0.524
62	20	1	0.397	0.05	0.3105	0.508
64	19	1	0.376	0.0515	0.2878	0.492
66	17	1	0.354	0.053	0.2641	0.475
76	12	1	0.325	0.0562	0.2312	0.456
77	11	1	0.295	0.0584	0.2003	0.435
84	8	1	0.258	0.0616	0.1618	0.412
97	6	1	0.215	0.0647	0.1194	0.388
105	5	1	0.172	0.0645	0.0826	0.359

Donde:

Tiempo es el último mes de seguimiento.

n.riesgo es el número de individuos en riesgo antes del Tiempo.

n.evento es el número de muertes entre el Tiempo y el mes siguiente

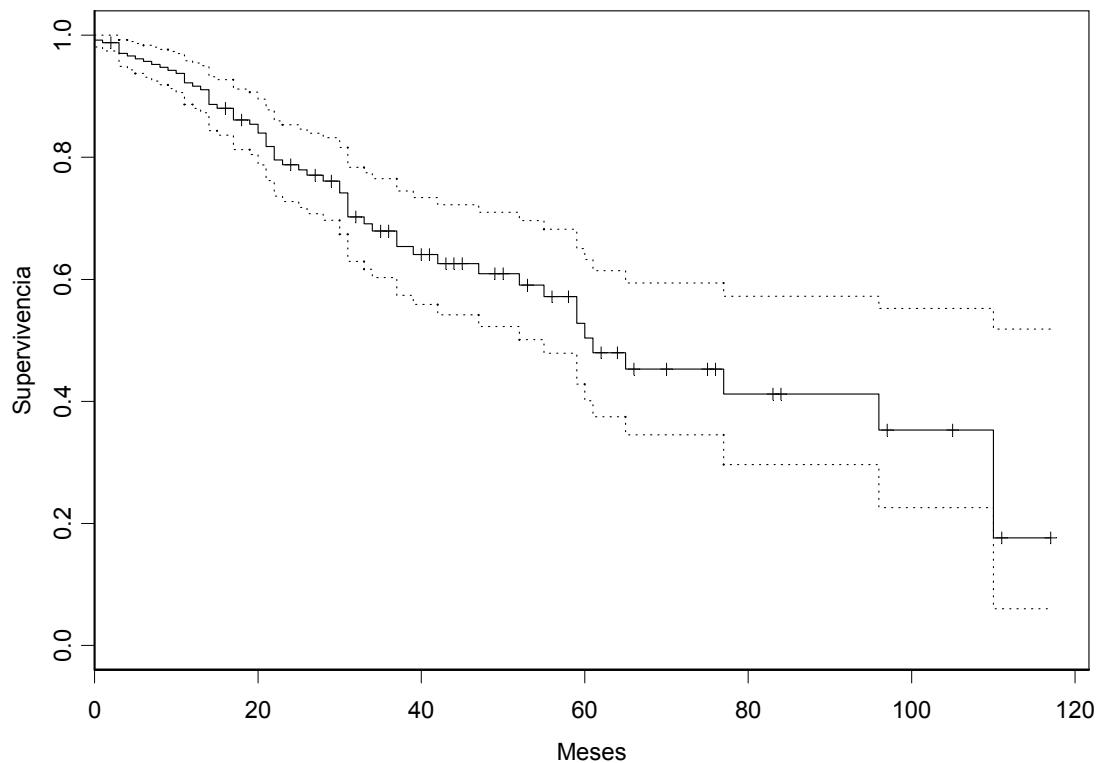
Supervivencia es la probabilidad de que un individuo sobreviva por un número de meses mayor al Tiempo.

err.est es el error estándar de la Supervivencia.

LCI(95%) es el Límite de Confianza Inferior del 95% para la Supervivencia.

LCS(95%) es el Límite de Confianza Superior del 95% para la Supervivencia.

- c) En el gráfico No. 32 se puede observar una disminución gradual de la función de supervivencia durante todo el tiempo de seguimiento.

Gráfico No. 32. Función de supervivencia (KM) para Dpa según meses (censor3).

3.3.2. Modelo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses incluyendo una covariable que no cumple el supuesto de riesgos proporcionales (Modelo previo a los modelos definitivos, censor3).

Para obtener este modelo se construyó primero un modelo en donde se incluyeron todas las variables dicotómicas que tenían una frecuencia mayor o igual que cinco (5) y las covariables continuas, de este modelo se fueron excluyendo las variables que no resultaban significativas al 10%, y se continuó el proceso de exclusión de covariables en otros modelos sucesivos, posteriormente se probaron modelos incluyendo todas las variables excluidas, obteniéndose al final un modelo que sólo incluye dos covariables que resultaron significativas al 5%.

Covariables incluidas en el Modelo: CARDIOPATÍA e Hipertensión Arterial (HA).

- a) Como puede apreciarse en la tabla No. 35, las covariables CARDIOPATÍA e Hipertensión arterial resultaron significativas al 5%.

Tabla No. 35. Estimación de los coeficientes para el modelo previo a los definitivos de Cox para Dpa según meses (censor3).

covariable	coef	exp(coef)	ee(coef)	z	p
CARDIOPATÍA	0.890	2.436	0.374	2.38	0.017
Hipertensión Arterial (HA)	-0.443	0.642	0.212	-2.09	0.036

Donde:

coef es el coeficiente estimado mediante el modelo.

exp(coef) es el exponencial del coef y se interpreta como el riesgo.

ee(coef) es el error estándar del coeficiente.

z es el estadístico de contraste para la significación del coeficiente.

p es el p-valor o valor de probabilidad de la significación del coeficiente

b) El modelo también resultó ser significativo al 5%, ya que para las pruebas de razón de verosimilitud, de Wald y de puntajes se obtuvieron p-valores menores que 0.05, tal y como puede apreciarse en la tabla 36. Se observa además que según los criterios de Wald y de puntajes el modelo resulta significativo al 1%.

Tabla No. 36. Significación del modelo previo al definitivo de Cox para Dpa según meses (censor3).

Test	Estadístico	G. De Libertad	p-valor
Test de razón de verosimilitud	9.19	2	0.0101
Test de Wald	10.9	2	0.0043
Test de puntajes (logrank)	11.4	2	0.00336

c) En la tabla No. 37 y los gráficos No. 33 y 34 se puede verificar que los supuestos de riesgos proporcionales se cumple para la covariable CARDIOPATÍA pero no se cumple para la hipertensión arterial. A través de la tabla No. 37 que para CARDIOPATÍA se acepta la hipótesis de riesgo proporcional para el 5%, mientras que para la hipertensión arterial se rechaza la hipótesis nula de proporcionalidad del riesgo ($p\text{-valor}<0.001$). La violación del supuesto de riesgo proporcional de la hipertensión arterial también se observa mediante el gráfico No. 34, en donde se presenta un patrón de los residuos de Schoenfeld creciente.

Tabla No. 37. Test de riesgos proporcionales para el modelo previo a los definitivos de Cox para Dpa según meses (censor3).

covariable	rho	chi2	p-valor
CARDIOPATÍA	0.163	2.72	0.098901
Hipertensión arterial (HA)	0.349	12.47	0.000414
Global	ND	14.37	0.000756

Gráfico No. 33. Test de Riesgo Proporcional (PH) para CARDIOPATÍA para el modelo de Cox de Dpa según meses (Modelo previo a los definitivos, censor3).

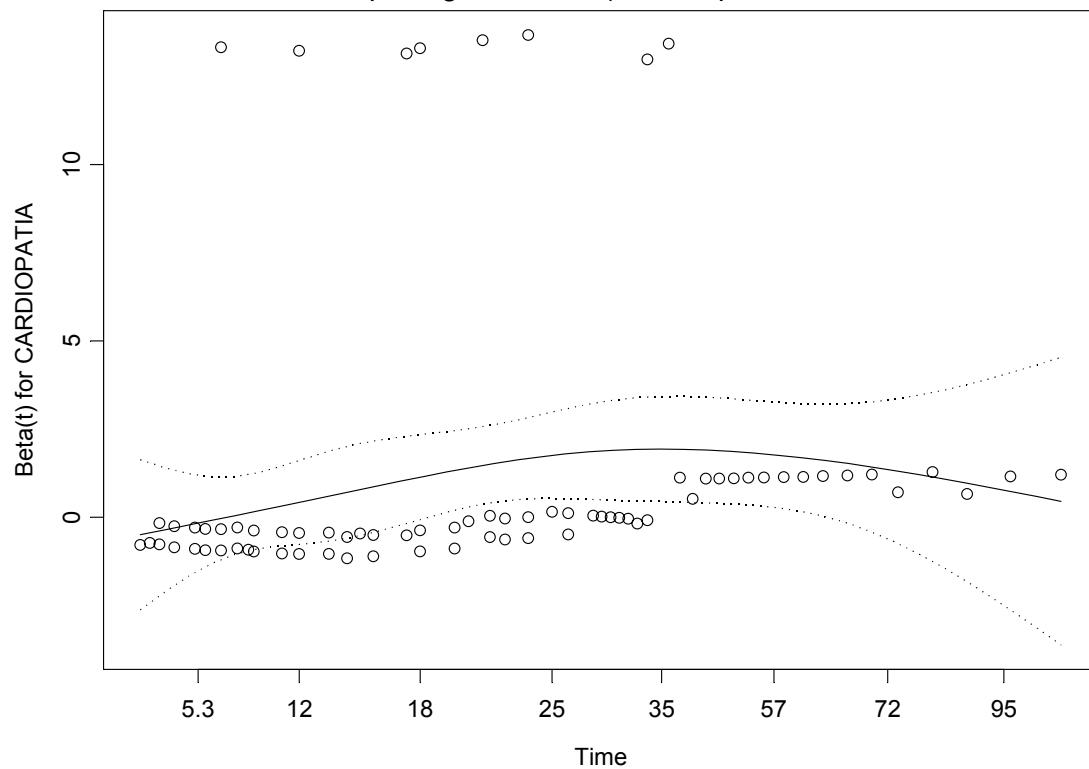
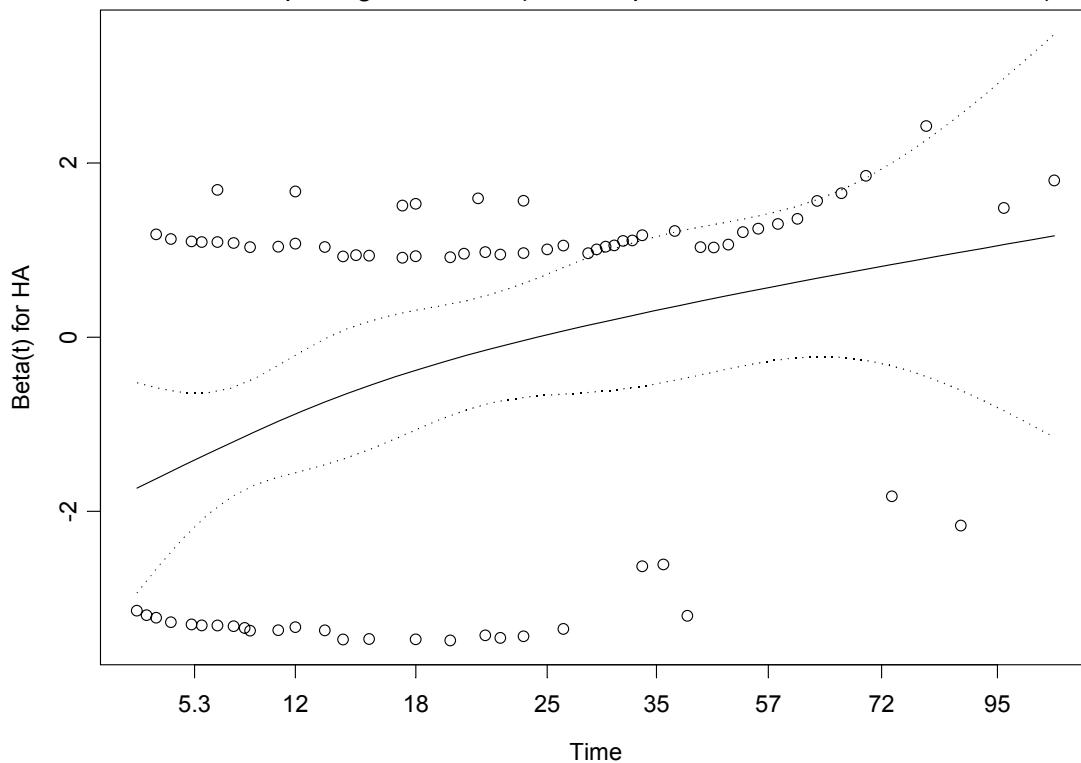


Gráfico No. 34. Test de Riesgo Proporcional (PH) para HA para el modelo de Cox de Dpa según meses (Modelo previo a los definitivos, censor3).



Debido a la violación del supuesto de riesgos proporcionales, es necesario estratificar por la covariable Hipertensión Arterial (HA) y conseguir un modelo adecuado.

Presentaremos primero la estimación de la función de supervivencia mediante el estimador de Kaplan y Meier estratificado por HA y, posteriormente los mejores modelos de Cox estratificados por HA.

3.3.3. Estimación de la función de supervivencia para pacientes en diálisis peritoneal (Dpa) por el estimador de Kaplan y Meier según hipertensión arterial (HA).

a) La tabla No. 38 muestra los valores resumen para la función de supervivencia según HA. HA=0 denota la ausencia de HA y HA=1 denota la presencia de HA. En esta tabla puede apreciarse una diferencia en las medias de la supervivencia, 48.7 meses para los que no padecen de hipertensión arterial y 55.4 meses para los que padecen de hipertensión arterial. La diferencia también es mayor cuando se consideran las medianas, donde se obtuvieron supervivencias de 24 meses para los no hipertensos y 56 meses para los hipertensos.

Tabla No. 38. Valores resumen en la estimación de la función de supervivencia para Dpa según meses estratificando por HA (censor1).

HA	n	eventos	media	ee(media)	mediana	LCI(0.95)	LCS(0.95)
0	76	36	48.7	6.82	24	18	ND
1	170	62	55.5	4.42	56	39	64

Donde:

HA es Hipertensión Arterial (HA=0 denota sin HA, HA=1 denota con HA)

n es el numero de individuos.

eventos es el número total de muertes.

media es la sobrevida media.

ee(media) es el el error estándar de la media.

mediana es la sobrevida mediana.

LCI(0.95) es el Límite de Confianza Inferior de 95% para la sobrevida mediana.

LCS(0.95) es el Límite de Confianza Superior de 95% para la sobrevida mediana.

b) La tabla No. 39 muestra la función de supervivencia para pacientes en diálisis peritoneal según ausencia o presencia de hipertensión arterial.

Tabla No. 39. Función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).

HA=0						
Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCI(95%)	LCS(95%)
0	76	2	0.974	0.0184	0.938	1
1	71	2	0.946	0.0262	0.896	0.999
2	68	2	0.918	0.0319	0.858	0.983
4	62	2	0.889	0.0372	0.819	0.965
5	59	1	0.874	0.0395	0.8	0.955
6	57	1	0.858	0.0416	0.781	0.944
7	55	1	0.843	0.0437	0.761	0.933
8	53	1	0.827	0.0457	0.742	0.921
9	51	1	0.811	0.0476	0.723	0.91
10	49	2	0.778	0.0511	0.684	0.884
11	47	1	0.761	0.0526	0.665	0.871
12	46	2	0.728	0.0553	0.627	0.845
13	42	2	0.693	0.0578	0.589	0.816
14	36	1	0.674	0.0593	0.567	0.801
16	34	3	0.615	0.0633	0.502	0.752
18	30	2	0.574	0.0653	0.459	0.717
19	28	1	0.553	0.0661	0.438	0.699
22	25	1	0.531	0.0671	0.415	0.68
23	23	1	0.508	0.068	0.391	0.66
24	22	1	0.485	0.0687	0.367	0.64
26	21	1	0.462	0.0692	0.344	0.619
33	16	1	0.433	0.0707	0.314	0.596
36	15	1	0.404	0.0716	0.285	0.572
40	13	1	0.373	0.0725	0.255	0.546
76	7	1	0.32	0.0794	0.196	0.52
84	4	1	0.24	0.0913	0.114	0.506

HA=1						
Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCI(95%)	LCS(95%)
2	166	1	0.994	0.00601	0.982	1
4	159	2	0.981	0.0106	0.961	1
5	156	1	0.975	0.01226	0.951	1
6	152	2	0.962	0.01508	0.933	0.992
7	147	2	0.949	0.01749	0.916	0.984
8	144	1	0.943	0.01857	0.907	0.98
10	139	3	0.922	0.02157	0.881	0.966
11	133	2	0.908	0.02337	0.864	0.955
12	125	3	0.887	0.02598	0.837	0.939
13	119	1	0.879	0.0268	0.828	0.933
14	115	1	0.872	0.02764	0.819	0.927
15	110	2	0.856	0.02932	0.8	0.915

16	107	2	0.84	0.03088	0.781	0.902
17	104	2	0.824	0.03233	0.763	0.889
18	99	3	0.799	0.03441	0.734	0.869
19	96	1	0.79	0.03504	0.725	0.862
20	92	2	0.773	0.03632	0.705	0.848
21	88	1	0.764	0.03696	0.695	0.84
22	85	1	0.755	0.0376	0.685	0.833
23	81	2	0.737	0.0389	0.664	0.817
24	77	2	0.718	0.0402	0.643	0.801
25	73	2	0.698	0.0414	0.621	0.784
26	69	2	0.678	0.0426	0.599	0.767
27	66	1	0.667	0.0432	0.588	0.758
28	63	1	0.657	0.0438	0.576	0.748
29	61	1	0.646	0.0444	0.565	0.739
30	60	1	0.635	0.0449	0.553	0.73
31	57	1	0.624	0.0455	0.541	0.72
32	51	1	0.612	0.0462	0.528	0.71
33	47	1	0.599	0.047	0.513	0.699
39	36	1	0.582	0.0486	0.494	0.686
41	34	1	0.565	0.0501	0.475	0.672
43	31	1	0.547	0.0517	0.454	0.658
44	30	1	0.529	0.0531	0.434	0.644
49	26	1	0.508	0.0548	0.412	0.628
56	20	1	0.483	0.0576	0.382	0.61
58	19	1	0.457	0.0599	0.354	0.591
59	18	1	0.432	0.0618	0.326	0.572
62	13	1	0.399	0.0654	0.2893	0.55
64	12	1	0.366	0.0678	0.2541	0.526
66	10	1	0.329	0.0702	0.2166	0.5
77	5	1	0.263	0.0814	0.1436	0.482
97	4	1	0.197	0.0835	0.0862	0.452
105	3	1	0.132	0.0774	0.0416	0.417

Donde:

Tiempo es el último mes de seguimiento.

n.riesgo es el número de individuos en riesgo antes del Tiempo.

n.evento es el número de muertes entre el Tiempo y el mes siguiente

Supervivencia es la probabilidad de que un individuo sobreviva por un número de meses mayor al Tiempo.

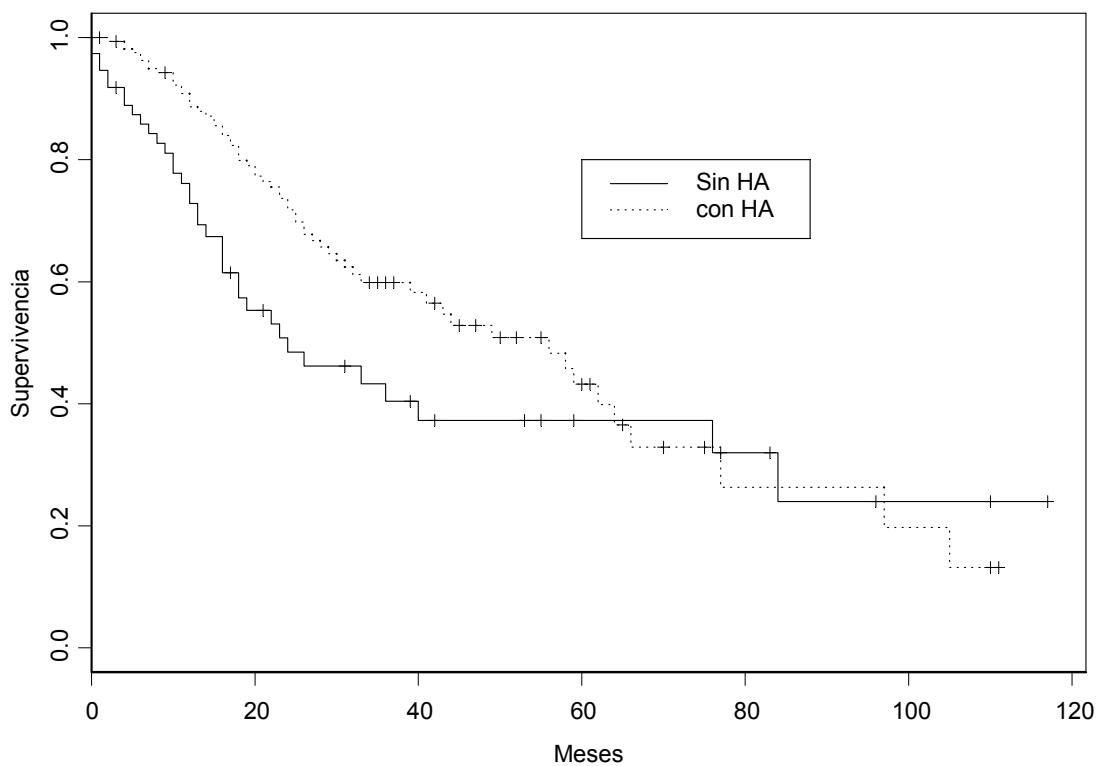
err.est es el error estándar de la Supervivencia.

LCI(95%) el el Límite de Confianza Inferior del 95% para la Supervivencia.

LCS(95%) el el Límite de Confianza Superior del 95% para la Supervivencia.

La función de supervivencia se encuentra representada en el gráfico No. 35. En este gráfico se puede observar una sobrevida mayor en el grupo de pacientes con hipertensión arterial que en los que no padecen hipertensión arterial. Este fenómeno se observa principalmente durante los primeros 60 meses, luego se presentan unos meses en donde la sobrevida es ligeramente mayor en el grupo de pacientes sin hipertensión arterial y al final de los tiempos de seguimiento, ambas curvas son similares.

Gráfico No. 35. Función de supervivencia (KM) para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).



- c) Para determinar si existe diferencia entre las funciones de supervivencia se utiliza el test de rangos de logaritmos, el cual es presentado en la tabla No. 40. En esta tabla se observa que la diferencia entre las funciones de supervivencias es significativa al 5% ($p=0.0257$).

Tabla No. 40. Test de rangos de los logaritmos (Logrank) para verificación de igualdad de curvas de supervivencia para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).

Grupo	N	Observado	Esperado	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$
HA=0	76	36	26.4	3.53	4.98
HA=1	170	62	71.6	1.30	4.98
Chi2= 5 con un grado de libertad, p=0.0257					

d) Para determinar si existe diferencia entre las funciones de supervivencia para los tiempos iniciales de seguimiento se utiliza el test de Peto y Peto, el cual es presentado en la Tabla No. 41. En esta tabla se observa una diferencia significativa en las funciones de supervivencia en los períodos iniciales para un nivel de significación del 1% (p=0.00209).

Tabla No. 41. Test de Peto y Peto para verificación de igualdad de curvas de supervivencia según HA para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).

Grupo	N	Observado	Esperado	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$
HA=0	76	29.1	19.0	5.39	9.47
HA=1	170	43.2	53.3	1.92	9.47
Chi2= 9.5 con un grado de libertad, p=0.00209					

3.3.4. Modelos de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses estratificado por HA.

Los modelos siguientes fueron obtenidos luego de la estratificación por HA, al que posteriormente se le fueron incluyendo cada una del resto de las covariable y seleccionando aquellos modelos en los que resultaban significativos, así como sus coeficiente al 10%. Finalmente se seleccionaron aquellos modelos significativos al 10% que incluían covariables significativa al 10%.

3.3.4.1. Primer modelo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses estratificado por HA (incluyendo a PESO).

Covariable incluida en el Modelo: CARDIOPATÍA, PESO y HA (como variable de estratificación).

a) La tabla No. 42, nos indica que CARDIOPATÍA y PESO son covariables significativas en el modelo para un nivel del 5%.

Tabla No. 42. Estimación de los coeficientes para el primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).

covariable	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
CARDIOPATÍA	1.214	3.069	0.38866	2.89	0.0039
PESO	-0.0153	0.985	0.00781	-1.96	0.0500

b) La significación del modelo puede verse a través de la tabla No.43. En esta tabla puede observarse que el modelo es significativo por al 5% por el test de razón de verosimilitud y al 1% por el test de de Wald y el de puntajes.

Tabla No. 43. Significación del primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).

Test	Estadístico	G. De Libertad	p-valor
Test de razón de verosimilitud	8.94	2	0.0115
Test de Wald	10.2	2	0.00611
Test de puntajes (logrank)	10.7	2	0.00478

c) Una interpretación de la estimación del modelo puede obtenerse de la tabla No. 44, en este caso la interpretación del exp(coef) es distinta en cada caso:

Para la CARDIOPATÍA la interpretación sería: Una persona con CARDIOPATÍA tiene 3.069 veces más riesgo de salir de diálisis peritoneal por razones médicas que una que no tenga CARDIOPATÍA. Para un 95% de confianza, la razón de riesgos se ubicaría entre 1.43 y 6.57.

Respecto al PESO, podemos decir que al aumentar el PESO en un kilogramo, el riesgo es 0.985 veces en comparación con el kilogramo anterior. El intervalo de confianza del 95% para el riesgo se ubica entre 0.97 y 1.00, estado en el borde de la significación al 5%. Este resultado está indicando que PESO pareciera ser un factor de protección, en lugar de un factor de riesgo. Más interesante aún resulta analizar la razón de riesgos para cinco kilogramos de variación en el PESO: Un paciente que tenga cinco kilogramos más, tiene 0.926 veces más riesgo de salir de diálisis peritoneal por causas médicas asociadas a la diálisis.

Tabla No. 44. Exponencial de los coeficientes para el primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).

covariable	exp(coef)	exp(-coef)	LCI (95%)	LCS (95%)
CARDIOPATÍA	3.069	0.326	1.43	6.57
PESO	0.985	1.015	0.97	1.00

d) La tabla No. 45 y el gráfico No. 36 muestran las estimaciones de la función de supervivencia a través del modelo. Puede observarse que la función obtenida es muy parecida a la obtenida mediante el estimador de Kaplan y Meier, lo cual puede visualizarse mediante el gráfico No. 37.

Gráfico No. 36. Ajustes del Modelo de COX para Dpa según meses estratificando por HA (Modelo definitivo incluyendo a PESO, censor3)

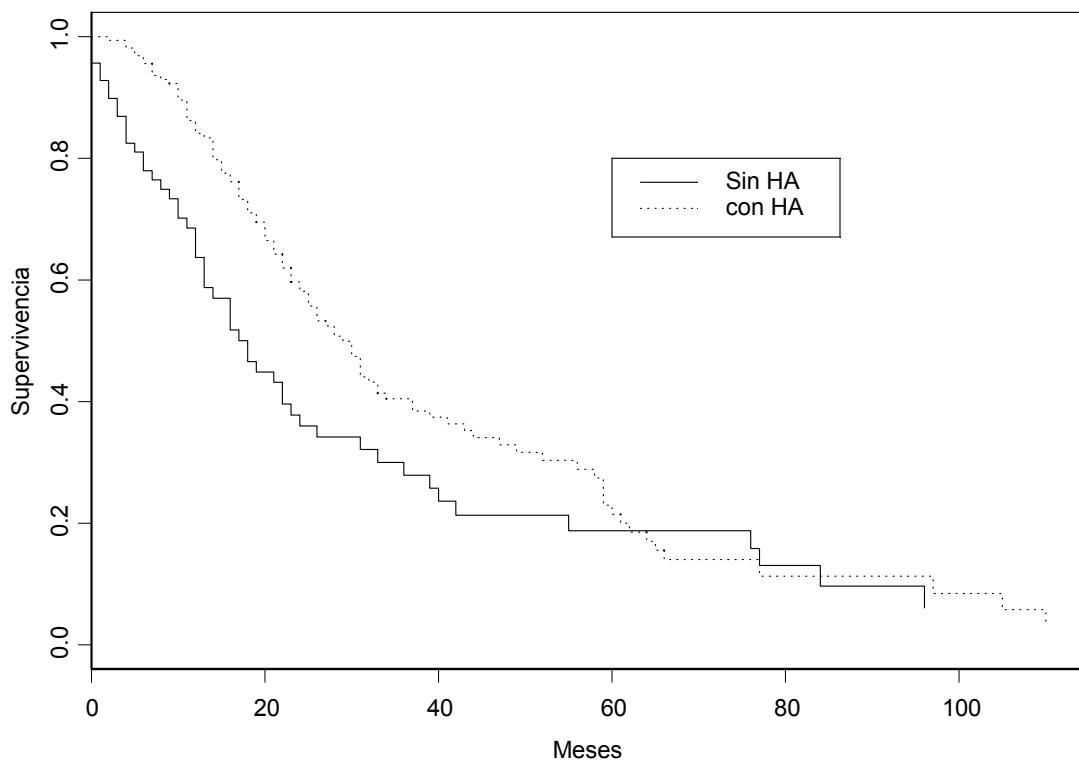


Tabla No. 45. Funciones de supervivencias estimadas mediante el primer modelo definitivo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).

HA=0						
Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCI(95%)	LCS(95%)
0	68	1	0.986	0.0141	0.958	1
1	65	2	0.957	0.0245	0.91	1
2	62	2	0.927	0.0314	0.867	0.991
4	58	2	0.896	0.0373	0.826	0.972
5	55	1	0.88	0.0399	0.805	0.962
6	53	1	0.864	0.0423	0.785	0.951
7	51	1	0.848	0.0446	0.764	0.94
8	49	1	0.831	0.0468	0.744	0.928
9	48	1	0.814	0.0488	0.724	0.916
10	46	2	0.78	0.0525	0.683	0.89
11	44	1	0.762	0.0541	0.663	0.876
12	43	2	0.728	0.057	0.624	0.848
13	39	2	0.691	0.0598	0.584	0.819
14	34	1	0.672	0.0612	0.562	0.803
16	33	3	0.613	0.0648	0.498	0.754
18	29	2	0.572	0.0667	0.456	0.719
19	27	1	0.552	0.0674	0.435	0.702
22	24	1	0.531	0.0683	0.413	0.683
23	22	1	0.508	0.0692	0.389	0.664
24	21	1	0.486	0.0699	0.3665	0.644
26	20	1	0.463	0.0704	0.344	0.624
33	15	1	0.436	0.0718	0.3157	0.602
36	14	1	0.406	0.0731	0.2851	0.578
40	12	1	0.37	0.0749	0.2486	0.55
76	6	1	0.309	0.0834	0.1823	0.525
84	3	1	0.223	0.0943	0.0976	0.511

HA=1						
Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCI(95%)	LCS(95%)
2	164	1	0.994	0.00569	0.983	1
4	157	2	0.982	0.01008	0.963	1
5	154	1	0.976	0.01167	0.954	1
6	150	2	0.964	0.0144	0.936	0.993
7	145	2	0.952	0.01676	0.92	0.985
8	142	1	0.945	0.01784	0.911	0.981
10	137	3	0.926	0.02084	0.886	0.968
11	131	2	0.913	0.02263	0.869	0.958
12	123	3	0.892	0.02524	0.844	0.943
13	117	1	0.885	0.02608	0.835	0.937
14	114	1	0.877	0.0269	0.826	0.932

15	109	2	0.862	0.02859	0.808	0.92
16	106	2	0.847	0.03016	0.79	0.908
17	103	2	0.832	0.03164	0.772	0.896
18	98	3	0.807	0.03381	0.744	0.877
19	95	1	0.799	0.0345	0.734	0.87
20	91	2	0.782	0.03591	0.715	0.856
21	87	1	0.773	0.0366	0.705	0.848
22	84	1	0.764	0.03732	0.694	0.841
23	80	2	0.745	0.0388	0.672	0.825
24	76	2	0.725	0.0402	0.65	0.808
25	72	2	0.704	0.0416	0.627	0.791
26	68	2	0.683	0.043	0.604	0.773
27	65	1	0.672	0.0436	0.592	0.764
28	62	1	0.661	0.0443	0.58	0.754
29	60	1	0.65	0.045	0.568	0.744
30	59	1	0.639	0.0456	0.556	0.735
31	56	1	0.627	0.0462	0.543	0.725
32	50	1	0.615	0.047	0.529	0.714
33	47	1	0.601	0.0479	0.514	0.703
39	36	1	0.584	0.0494	0.495	0.69
41	34	1	0.567	0.0509	0.476	0.676
43	31	1	0.549	0.0525	0.455	0.662
44	30	1	0.53	0.0539	0.434	0.647
49	26	1	0.51	0.0556	0.412	0.631
56	20	1	0.484	0.0585	0.382	0.613
58	19	1	0.459	0.0607	0.354	0.594
59	18	1	0.433	0.0625	0.326	0.575
62	13	1	0.4	0.0659	0.2901	0.553
64	12	1	0.367	0.0684	0.2547	0.529
66	10	1	0.33	0.0706	0.2174	0.502
77	5	1	0.261	0.0829	0.1402	0.487
97	4	1	0.191	0.0852	0.0799	0.458
105	3	1	0.129	0.0769	0.0401	0.415

Donde:

Tiempo es el último mes de seguimiento.

n.riesgo es el número de individuos en riesgo antes del Tiempo.

n.evento es el número de muertes entre el Tiempo y el mes siguiente

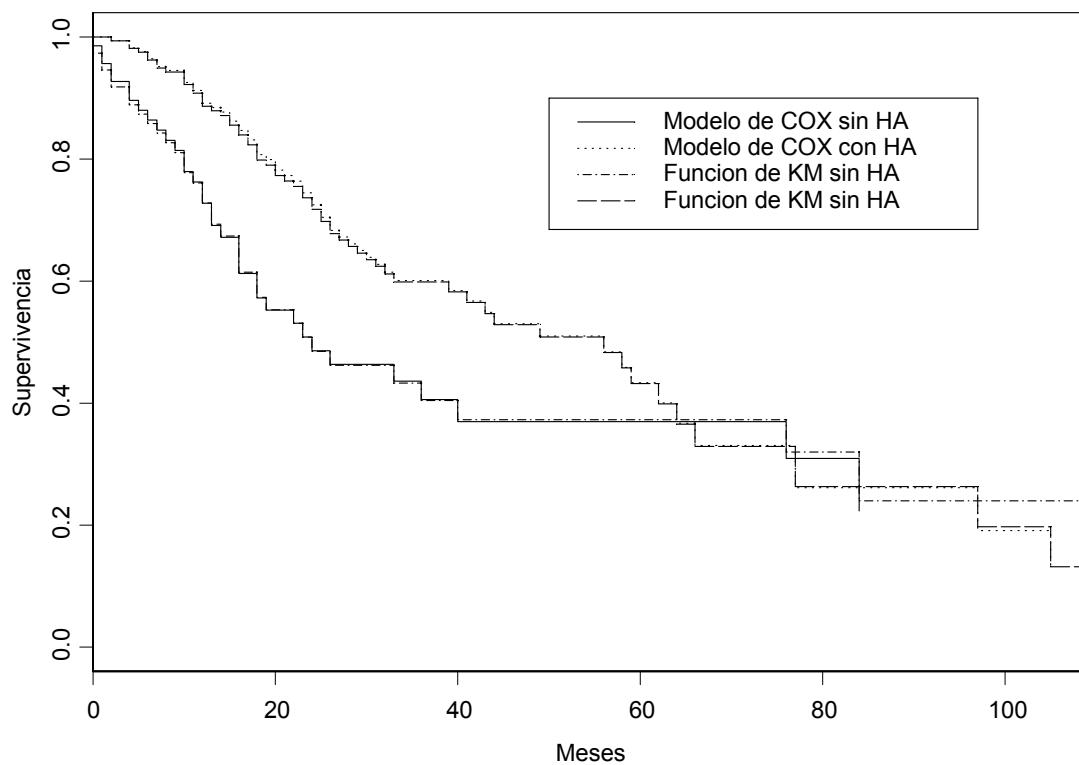
Supervivencia es la probabilidad de que un individuo sobreviva por un número de meses mayor al Tiempo.

err.est es el error estándar de la Supervivencia.

LCI(95%) el el Límite de Confianza Inferior del 95% para la Supervivencia.

LCS(95%) el el Límite de Confianza Superior del 95% para la Supervivencia.

Gráfico No. 37. Comparaciones del ajuste por el Modelo de COX y la función de KM para Dpa según HA (Modelo definitivo incluyendo PESO, censor3)



Debido a que tanto el modelo como las covariables resultan ser significativos, es necesario llevar a cabo un análisis de residuos.

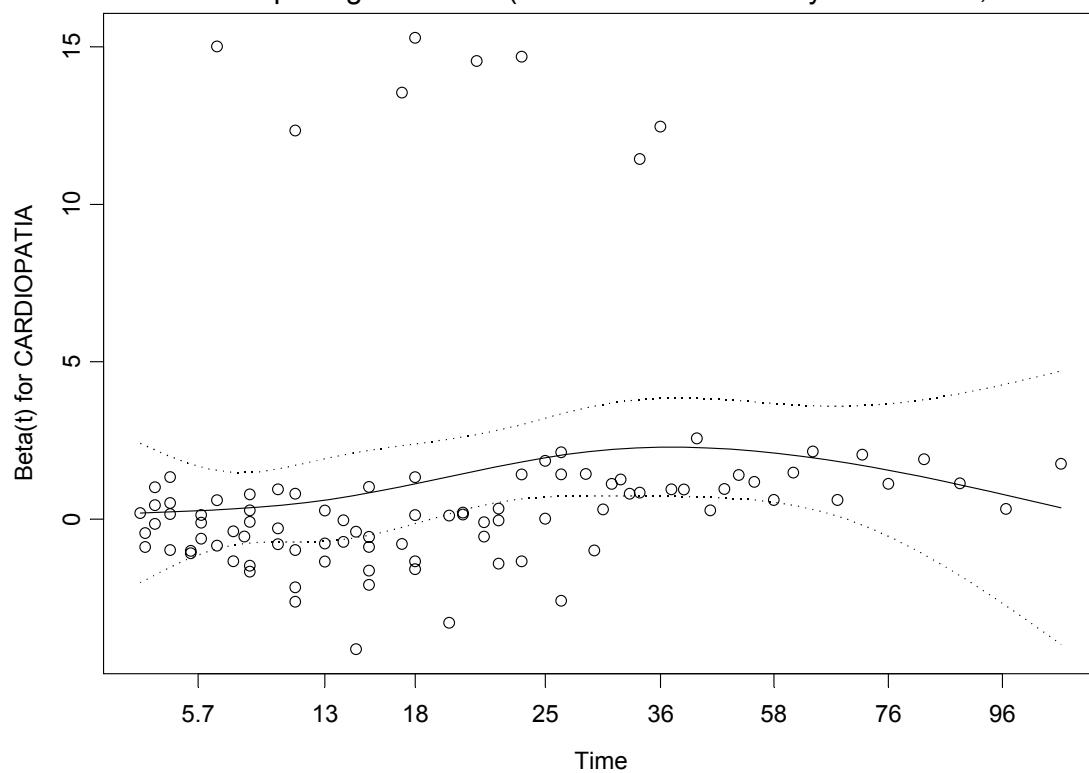
- a) Lo primero que se analiza es si las covariables satisfacen el supuesto de riesgos proporcionales. En la tabla No. 46 puede observarse que el supuesto de riesgos proporcionales es significativo para un nivel de significación del 5% para ambas covariables.

Tabla No. 46. Test de riesgos proporcionales para el primer modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).

covariable	rho	chi2	p-valor
CARDIOPATÍA	0.144	2.172	0.141
PESO	0.018	0.0372	0.295
GLOBAL	ND	2.4443	0.295

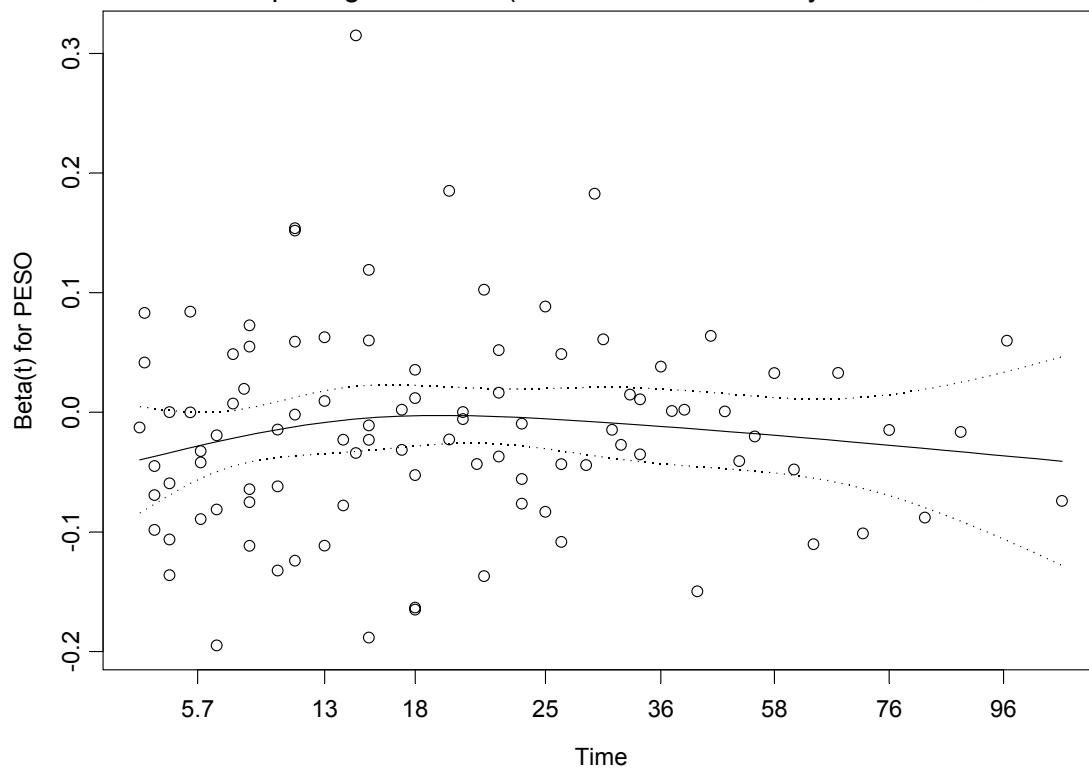
El gráfico No. 38 corrobora la conclusión acerca del supuesto de riesgo proporcional para la covariable CARDIOPATÍA.

Gráfico No. 38. Test de Riesgo Proporcional (PH) para CARDIOPATÍA para el modelo de Cox de Dpa según meses (Modelo definitivo incluyendo PESO, censor3).



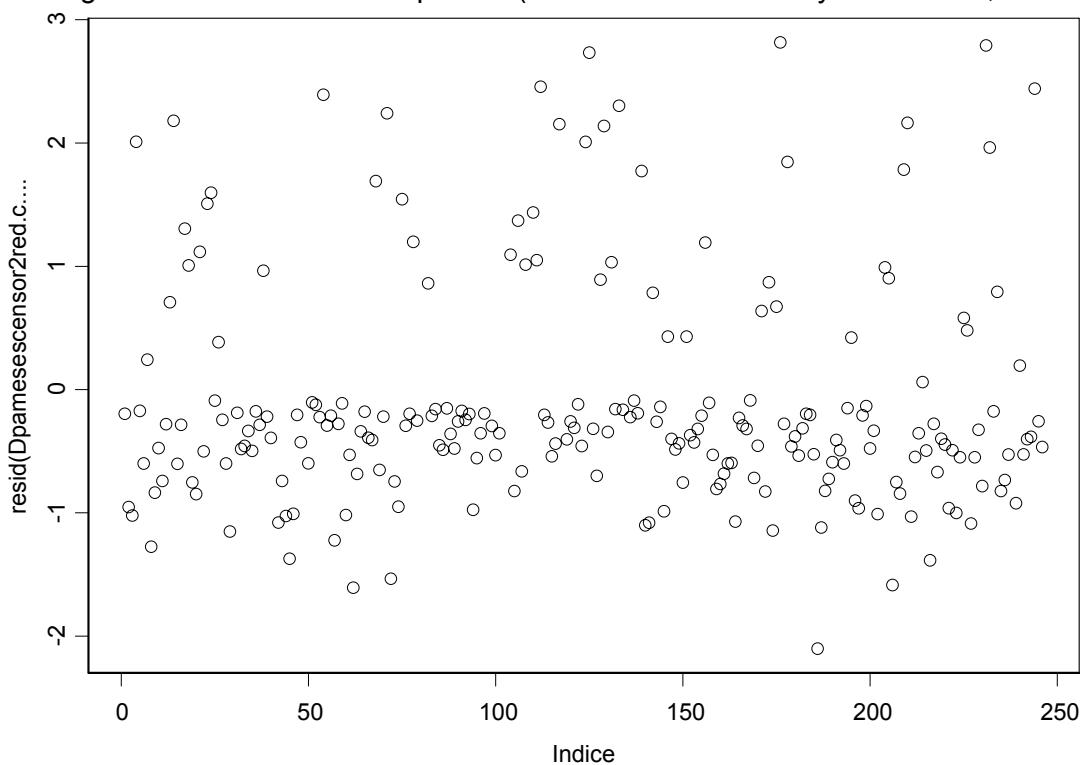
Mientras que el gráfico No. 39 corrobora la conclusión acerca del supuesto de riesgo proporcional para la covariable PESO.

Gráfico No. 39. Test de Riesgo Proporcional (PH) para PESO para el Modelo de Cox de Dpa según meses (Modelo definitivo incluyendo PESO, censor3).



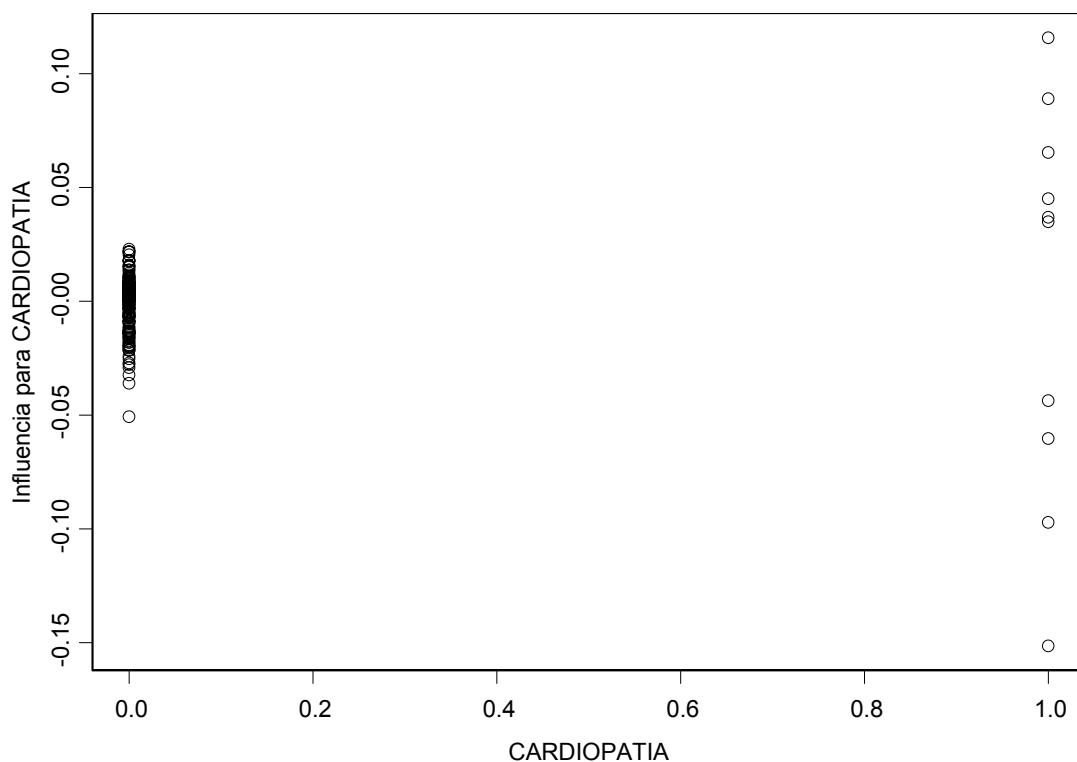
f) El gráfico No. 40 muestra un patrón aleatorio de los desvíos (deviances) lo que indica que no existen patrones de contribuciones de pacientes a la determinación del modelo así como tampoco individuos mal representados.

Gráfico No. 40. Gráfico de los desvíos (deviance) para el Modelo de Cox de Dpa según meses estratificando por HA (Modelo definitivo incluyendo PESO, censor3).



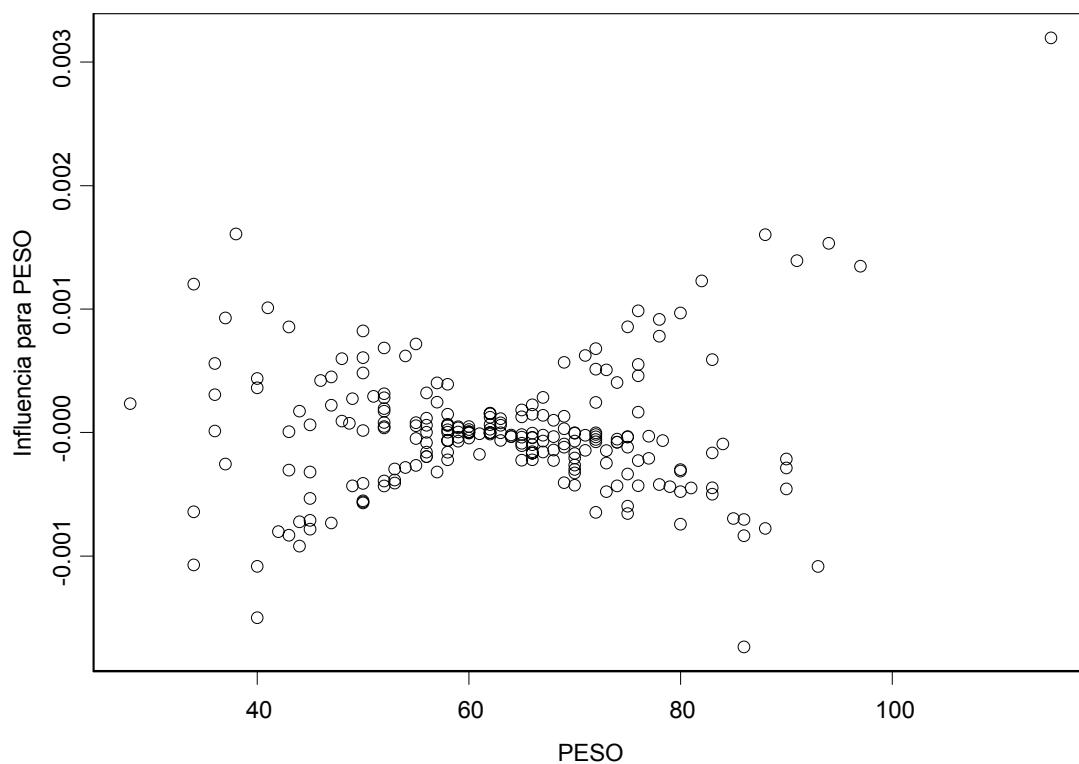
g) Otro aspecto a analizar es la influencia de los individuos a la estimación de los coeficientes del modelo. En el gráfico No. 41 se observa no parecen existir individuos que están influyendo en la estimación del parámetro asociado CARDIOPATÍA.

Gráfico No. 41. Gráfico de influencias para CARDIOPATÍA
(Modelo definitivo estratificado por HA incluyendo PESO, censor3).



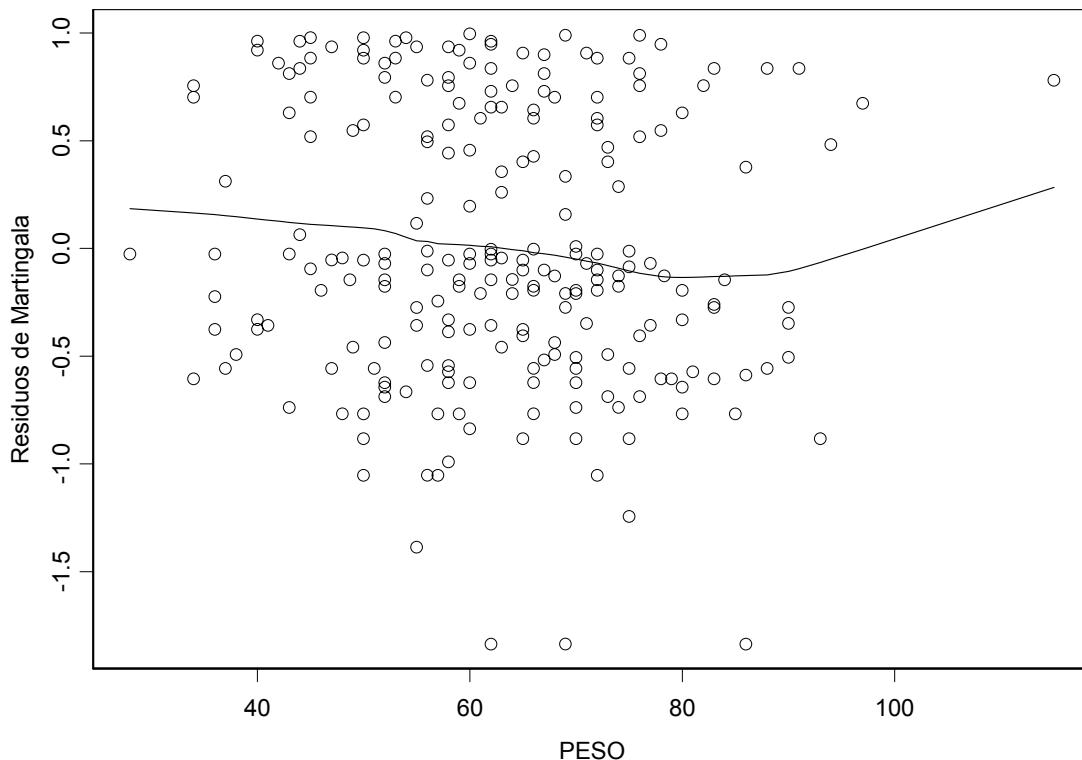
Mientras que el gráfico No. 42 se observa que probablemente exista un individuo que esté influyendo en la estimación del coeficiente del PESO. Este individuo es el que está ubicado en la parte superior derecha y corresponde al # 6.

Gráfico No. 42. Gráfico de influencias para PESO
(Modelo definitivo estratificado por HA incluyendo PESO, censor3).



h) Un último aspecto a considerar es el estudio de la forma funcional de la covariable PESO, esto se hace para ver si su forma funcional es correcta dentro del modelo o si hace falta efectuar una transformación. Este análisis se hará mediante los gráficos No. 43. En este gráfico no se observa ningún problema con su forma funcional dentro del modelo.

Gráfico No. 43. Gráfico para la verificación de la forma funcional para PESO (Modelo definitivo de Dpa según meses estratificado por HA, censor3).



3.3.4.2. Segundo modelo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Dpa según meses estratificado por HA (incluyendo a superficie corporal (SUPERFCORP)).

Covariable incluida en el Modelo: CARDIOPATÍA, SUPERFCORP y HA (como variable de estratificación).

a) La tabla No. 47, nos indica que CARDIOPATÍA y SUPERFCORP son covariables significativas en el modelo para un nivel del 5%, siendo significativa al 1% para CARDIOPATÍA.

Tabla No. 47. Estimación de los coeficientes para el segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).

covariable	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
CARDIOPATÍA	1.117	3.055	0.387	2.88	0.0039
SUPERFCORP	-0.997	0.369	0.493	-2.02	0.0430

b) La significación del modelo puede verse a través de la tabla No.48. En esta tabla puede observarse que el modelo es significativo por al 5% por el test de razón de verosimilitud y al 1% por el test de Wald y el de puntajes.

Tabla No. 48. Significación del segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).

Test	Estadístico	G. De Libertad	p-valor
Test de razón de verosimilitud	9.09	2	0.0106
Test de Wald	10.5	2	0.0052
Test de puntajes (logrank)	11	2	0.0041

c) Una interpretación de la estimación del modelo puede obtenerse de la tabla No. 49, en este caso la interpretación del exp(coef) es distinta en cada caso:

Para la CARDIOPATÍA la interpretación sería: Una persona con CARDIOPATÍA tiene 3.055 veces más riesgo de salir de diálisis peritoneal por razones médicas que una que no tenga CARDIOPATÍA. Para un 95% de confianza, la razón de riesgos se ubicaría entre 1.43 y 6.53.

Respecto a la SUPERFCORP, podemos decir que al aumentar la SUPERFCORP en una unidad, el riesgo es 0.369 veces en comparación con la unidad anterior. El intervalo de confianza del 95% para el riesgo se ubica entre 0.14 y 0.97. Este resultado está indicando que SUPERFCORP pareciera ser un factor de protección, en lugar de un factor de riesgo. Más interesante aún resulta analizar la razón de riesgos para cinco unidades de variación: Un paciente que tenga cinco unidades más en la SUPERFCORP, tiene 0.007 veces más riesgo de salir de diálisis peritoneal por causas médicas asociadas a la diálisis.

Tabla No. 49. Exponencial de los coeficientes para el segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).

covariable	exp(coef)	exp(-coef)	LCI (95%)	LCS (95%)
CARDIOPATÍA	3.055	0.327	1.43	6.53
SUPERFCORP	0.369	2.711	0.14	0.97

d) La tabla No. 50 y el gráfico No. 44 muestran las estimaciones de la función de supervivencia a través del modelo. Puede observarse que la función obtenida es muy parecida a la obtenida mediante el estimador de Kaplan y Meier, lo cual puede visualizarse mediante el gráfico No. 45.

Gráfico No. 44. Ajustes del Modelo de COX para Dpa según meses estratificando por HA (Modelo definitivo incluyendo a SUPERFCORP, censor3)

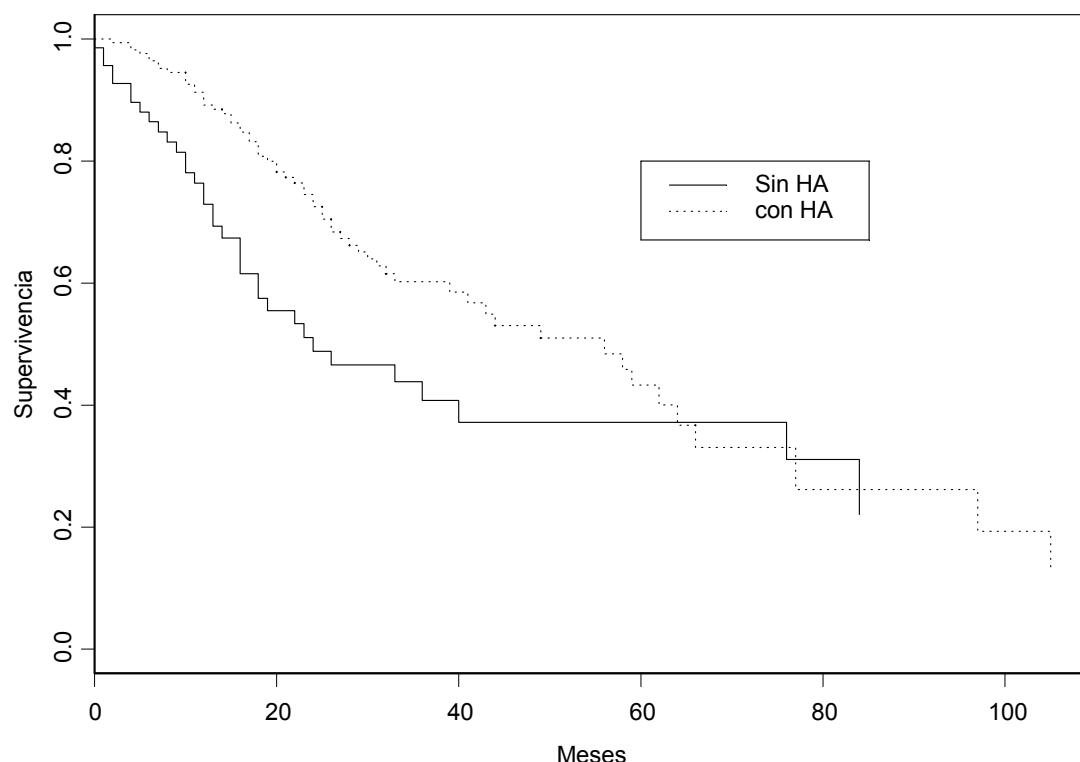


Tabla No. 50. Funciones de supervivencias estimadas mediante el segundo modelo definitivo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).

HA=0						
Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCI(95%)	LCS(95%)
0	68	1	0.986	0.0141	0.959	1
1	65	2	0.957	0.0245	0.91	1
2	62	2	0.927	0.0314	0.868	0.991
4	58	2	0.896	0.0372	0.826	0.972
5	55	1	0.88	0.0398	0.806	0.962
6	53	1	0.864	0.0422	0.785	0.951
7	51	1	0.848	0.0445	0.765	0.94
8	49	1	0.831	0.0467	0.745	0.928
9	48	1	0.815	0.0487	0.725	0.916
10	46	2	0.781	0.0523	0.685	0.89
11	44	1	0.764	0.0539	0.665	0.877
12	43	2	0.729	0.0567	0.626	0.849
13	39	2	0.693	0.0595	0.586	0.82
14	34	1	0.674	0.061	0.564	0.805
16	33	3	0.615	0.0645	0.501	0.756
18	29	2	0.575	0.0665	0.459	0.721
19	27	1	0.555	0.0672	0.438	0.704
22	24	1	0.533	0.0681	0.415	0.685
23	22	1	0.511	0.0691	0.392	0.666
24	21	1	0.488	0.0698	0.369	0.646
26	20	1	0.466	0.0703	0.346	0.626
33	15	1	0.438	0.0718	0.318	0.604
36	14	1	0.408	0.0731	0.287	0.58
40	12	1	0.372	0.0749	0.25	0.552
76	6	1	0.311	0.0838	0.183	0.527
84	3	1	0.221	0.096	0.094	0.518

HA=1						
Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCI(95%)	LCS(95%)
2	164	1	0.994	0.00569	0.983	1
4	157	2	0.982	0.01007	0.963	1
5	154	1	0.976	0.01166	0.954	1
6	150	2	0.964	0.01439	0.937	0.993
7	145	2	0.952	0.01673	0.92	0.985
8	142	1	0.946	0.01781	0.911	0.981
10	137	3	0.926	0.0208	0.886	0.968
11	131	2	0.913	0.02259	0.87	0.958
12	123	3	0.892	0.0252	0.844	0.943
13	117	1	0.885	0.02603	0.835	0.938
14	114	1	0.878	0.02685	0.827	0.932
15	109	2	0.863	0.02854	0.809	0.921

16	106	2	0.847	0.03012	0.79	0.909
17	103	2	0.832	0.03159	0.772	0.896
18	98	3	0.808	0.03377	0.744	0.877
19	95	1	0.8	0.03446	0.735	0.87
20	91	2	0.782	0.03588	0.715	0.856
21	87	1	0.773	0.03657	0.705	0.849
22	84	1	0.764	0.03729	0.695	0.841
23	80	2	0.745	0.0388	0.673	0.825
24	76	2	0.725	0.0402	0.651	0.809
25	72	2	0.705	0.0416	0.628	0.791
26	68	2	0.684	0.0429	0.605	0.773
27	65	1	0.673	0.0436	0.593	0.764
28	62	1	0.662	0.0443	0.581	0.755
29	60	1	0.651	0.0449	0.569	0.745
30	59	1	0.64	0.0455	0.557	0.736
31	56	1	0.628	0.0461	0.544	0.726
32	50	1	0.615	0.047	0.53	0.715
33	47	1	0.602	0.0478	0.515	0.704
39	36	1	0.585	0.0494	0.496	0.69
41	34	1	0.568	0.0509	0.476	0.677
43	31	1	0.549	0.0526	0.455	0.663
44	30	1	0.531	0.054	0.435	0.648
49	26	1	0.51	0.0557	0.412	0.632
56	20	1	0.484	0.0586	0.382	0.614
58	19	1	0.458	0.0609	0.353	0.595
59	18	1	0.433	0.0627	0.326	0.575
62	13	1	0.4	0.0659	0.29	0.553
64	12	1	0.367	0.0684	0.2547	0.529
66	10	1	0.331	0.0706	0.2175	0.503
77	5	1	0.262	0.0828	0.1408	0.486
97	4	1	0.193	0.0848	0.0816	0.457
105	3	1	0.132	0.0768	0.0419	0.413

Donde:

Tiempo es el último mes de seguimiento.

n.riesgo es el número de individuos en riesgo antes del Tiempo.

n.evento es el número de muertes entre el Tiempo y el mes siguiente

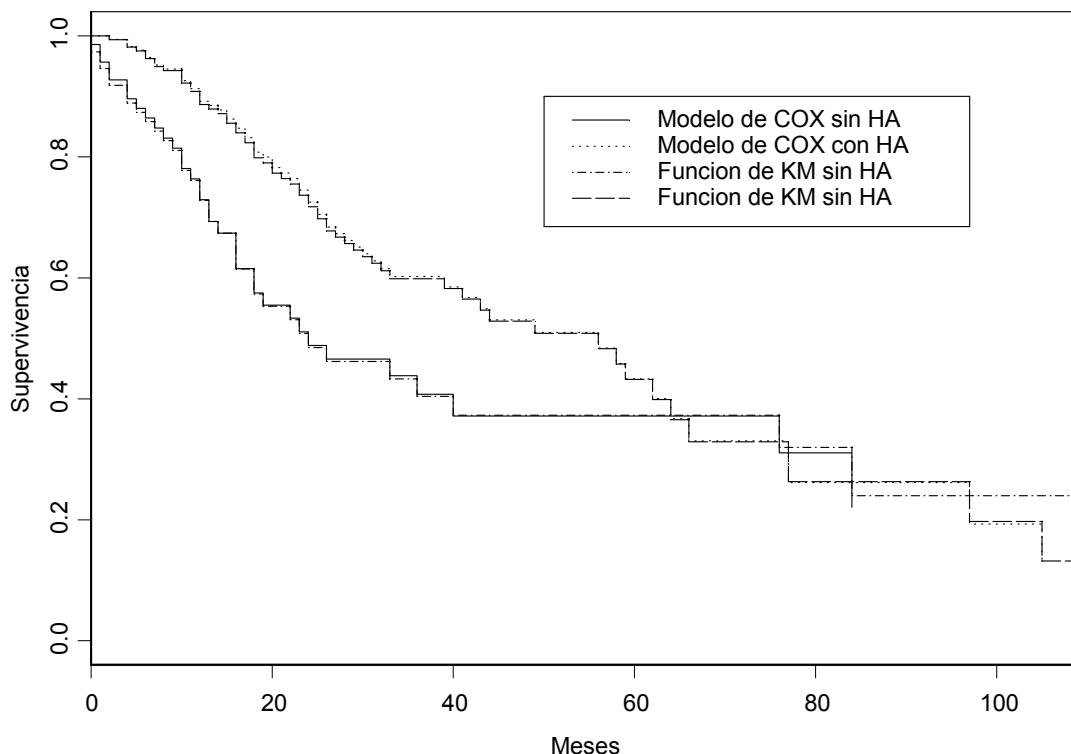
Supervivencia es la probabilidad de que un individuo sobreviva por un número de meses mayor al Tiempo.

err.est es el error estándar de la Supervivencia.

LCI(95%) el el Límite de Confianza Inferior del 95% para la Supervivencia.

LCS(95%) el el Límite de Confianza Superior del 95% para la Supervivencia.

Gráfico No. 45. Comparaciones del ajuste por el Modelo de COX y la función de KM para Dpa según HA (Modelo definitivo incluyendo SUPERFCORP, censor3)



Debido a que tanto el modelo como las covariables resultan ser significativos, es necesario llevar a cabo un análisis de residuos.

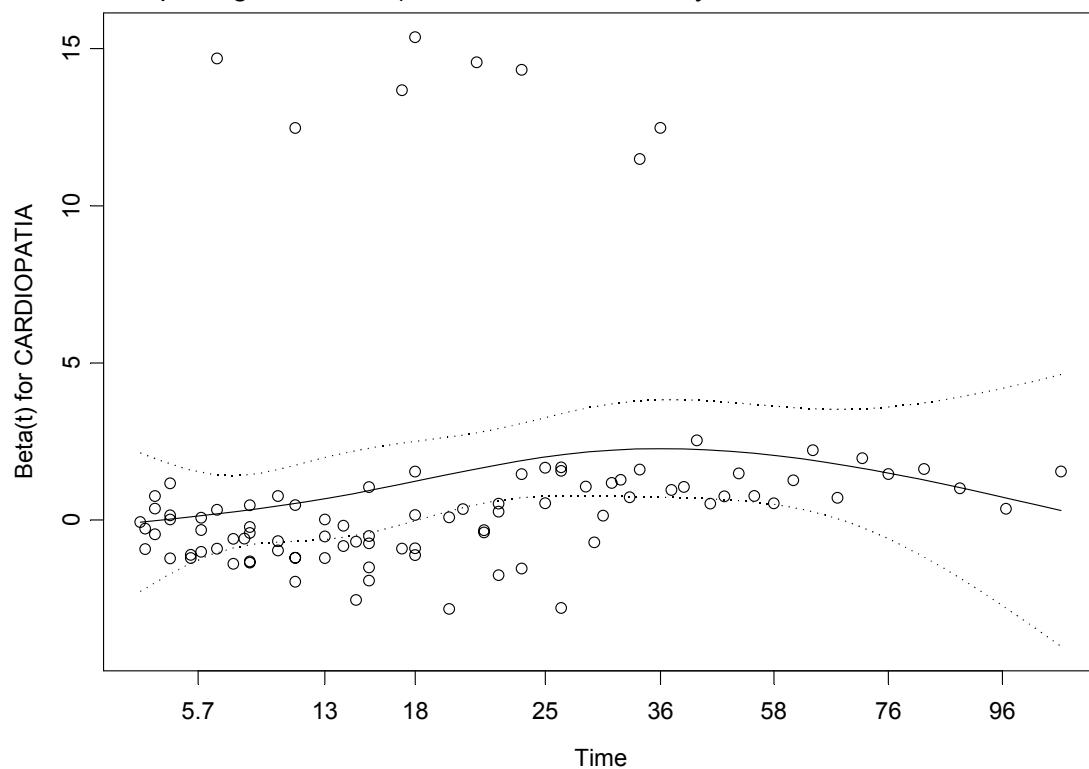
- a) Lo primero que se analiza es si las covariables satisfacen el supuesto de riesgos proporcionales. En la tabla No. 51 puede observarse que el supuesto de riesgos proporcionales es significativo para un nivel de significación del 5% para ambas covariables.

Tabla No. 51. Test de riesgos proporcionales para el segundo modelo de Cox para Dpa según meses estratificando por HA (censor3).

covariable	rho	chi2	p-valor
CARDIOPATÍA	0.15237	2.391	0.122
SUPERFCORP	-0.00658	0.004	0.950
GLOBAL	ND	2.451	0.294

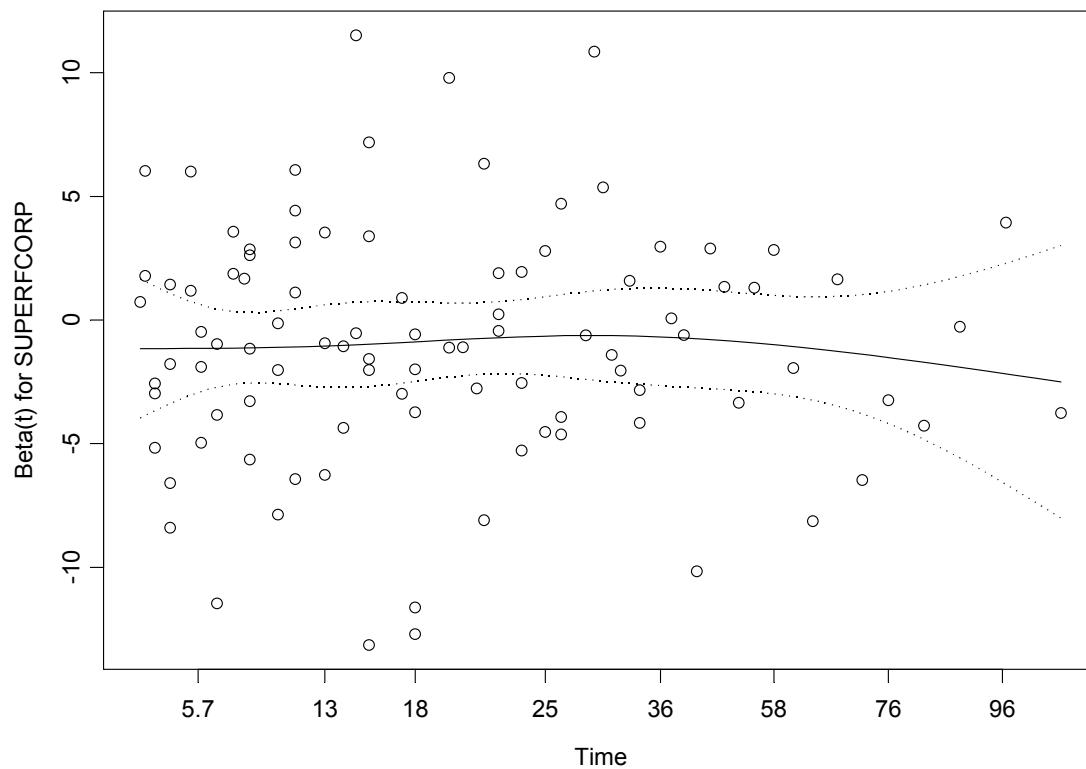
El gráfico No. 46 corrobora la conclusión acerca del supuesto de riesgo proporcional para la covariable CARDIOPATÍA.

Gráfico No. 46. Test de Riesgo Proporcional (PH) para CARDIOPATÍA para el modelo de Cox de Dpa según meses (Modelo definitivo incluyendo SUPERFCORP, censor3).



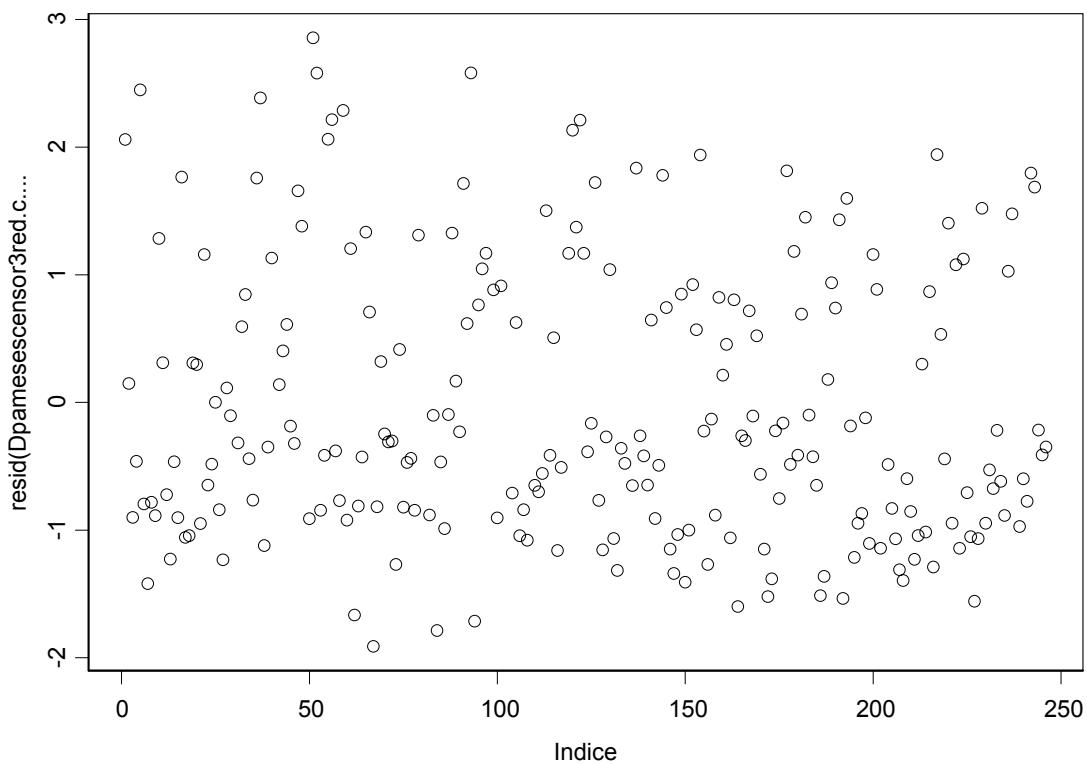
Mientras que el gráfico No. 47 corrobora la conclusión acerca del supuesto de riesgo proporcional para la covariable SUPERFCORP.

Gráfico No. 47. Test de Riesgo Proporcional (PH) para SUPERFCORP para el modelo de Cox de Dpa según meses (Modelo definitivo incluyendo SUPERFCORP, censor3).

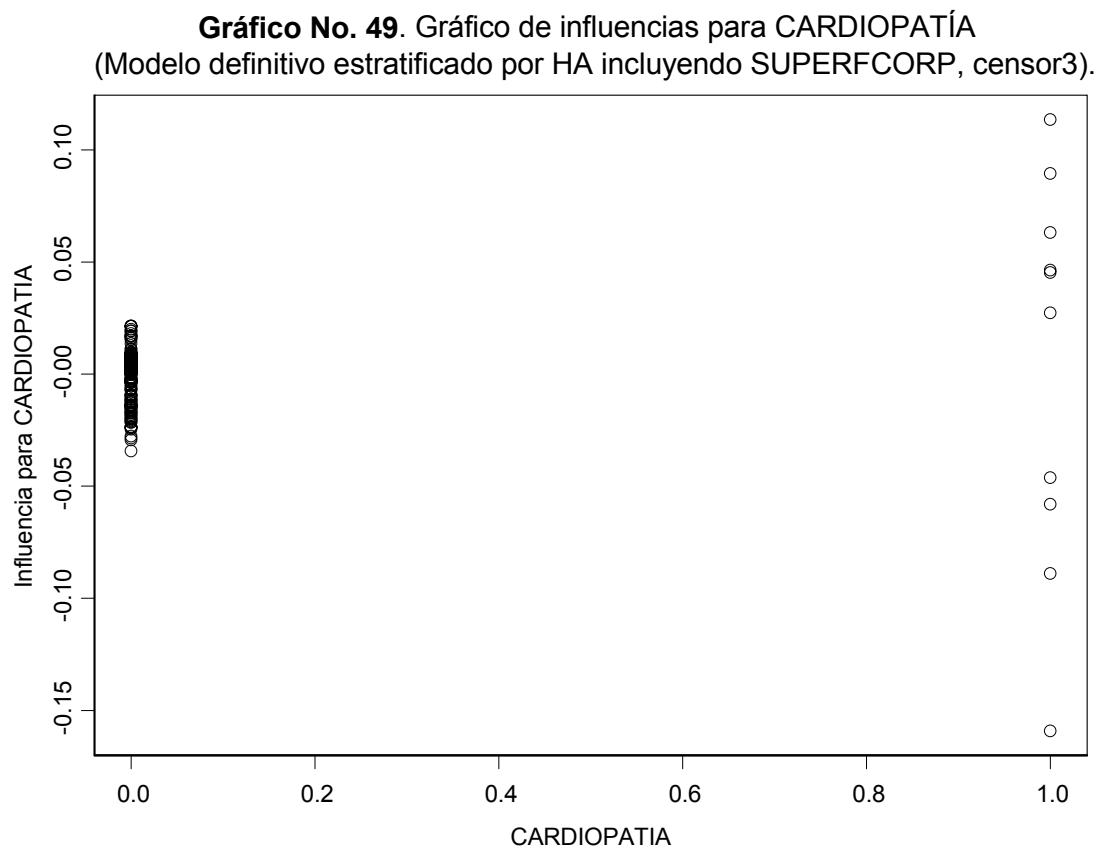


f) El gráfico No. 48 muestra un patrón aleatorio de los desvíos (deviances) lo que indica que no existen patrones de contribuciones de pacientes a la determinación del modelo así como tampoco individuos mal representados.

Gráfico No. 48. Gráfico de los desvíos (deviance) para el Modelo de Cox de Dpa según meses estratificando por HA (Modelo definitivo incluyendo SUPERFCORP, censor3)

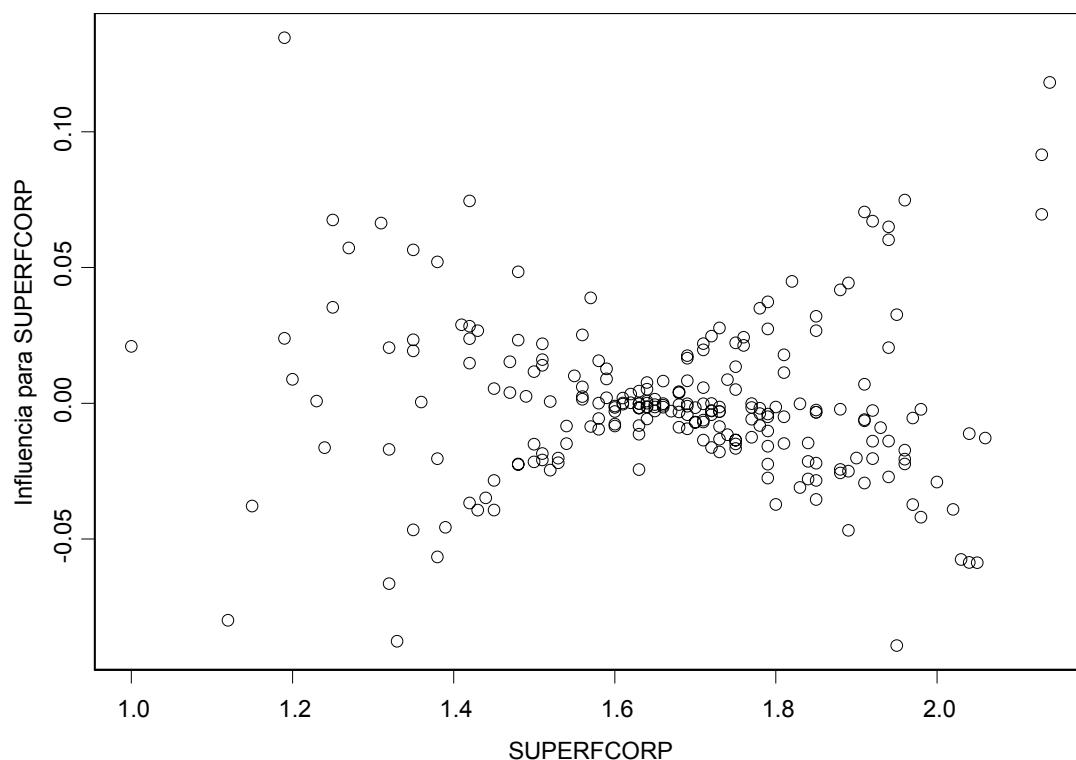


g) Otro aspecto a analizar es la influencia de los individuos a la estimación de los coeficientes del modelo. En el gráfico No. 49 se observa no parecen existir individuos que están influyendo en la estimación del parámetro asociado CARDIOPATÍA.



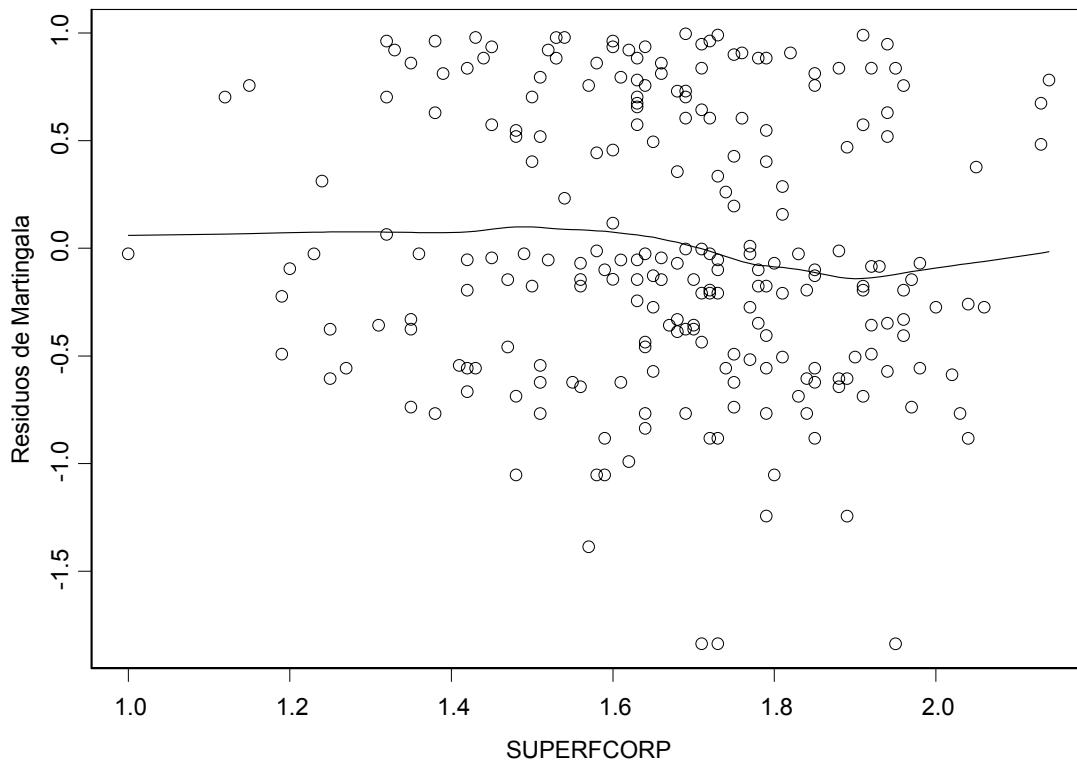
Mientras que el gráfico No. 50 se observa que probablemente existe un individuo que esté influyendo en la estimación del coeficiente de la SUPERFCORP. Este individuo es el que está ubicado en la parte superior y corresponde al # 57.

Gráfico No. 50. Gráfico de influencias para SUPERFCORP
(Modelo definitivo estratificado por HA incluyendo SUPERFCORP, censor3).



h) Un último aspecto a considerar es el estudio de la forma funcional de la covariante SUPERFCORP, esto se hace para ver si su forma funcional es correcta dentro del modelo o si hace falta efectuar una transformación. Este análisis se hará mediante los gráficos No. 51. En este gráfico no se observa ningún problema con su forma funcional dentro del modelo.

Gráfico No. 51. Gráfico para la verificación de la forma funcional para SUPERFCORP
(Modelo definitivo de Dpa según meses estratificado por HA, censor3).



3.4. Modelos para hemodiálisis (Hd) con muerte como evento de interés (censor2)^[3].

3.4.1. Estimación de la función de supervivencia a través del estimador de Kaplan y Meier.

a) La tabla No. 52 muestra las medidas resumen del estimador de Kaplan y Meier. Algo resaltante es el tiempo mediano de supervivencia (93 meses) es cual es bastante elevado. La sobrevida media es similar a la mediana (93.9 meses).

Tabla No. 52. Valores resumen en la estimación de la función de supervivencia para Hd según meses (censor2).

n	eventos	media	ee(media)	mediana	LCl(0.95)	LCS(0.95)
140	51	93.9	7.82	93	48	ND

Donde:

n es el numero de individuos.

eventos es el número total de muertes.

media es la sobrevida media.

ee(media) es el el error estándar de la media.

mediana es la sobrevida mediana.

LCl(0.95) es el Límite de Confianza Inferior de 95% para la sobrevida mediana.

LCS(0.95) es el Límite de Confianza Superior de 95% para la sobrevida mediana.

b) La tabla No. 53 y el gráfico No. 52 muestran a la función de supervivencia estimada a través del estimador de Kaplan y Meier. Puede destacarse que la proporción de individuos que logran sobrevivir hasta el primer año es de 0.807, hasta el segundo año es de 0.781, hasta el quinto año es de 0.658 y el 62.6% de los individuos permanece con vida hasta por lo menos 93 meses. Puede observarse además, que la función de supervivencia presenta una sobrevida elevada con algo de concavidad hacia arriba.

Tabla No. 53. Función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier para Hd según meses (censor2).

Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCI(95%)	LCS(95%)
0	140	7	0.95	0.0184	0.915	0.987
1	129	7	0.898	0.0257	0.849	0.95
2	115	5	0.859	0.03	0.803	0.92
3	106	3	0.835	0.0322	0.774	0.901
5	98	2	0.818	0.0338	0.754	0.887
7	88	1	0.809	0.0346	0.744	0.88
8	87	1	0.799	0.0355	0.733	0.872
9	83	2	0.78	0.0371	0.711	0.856
10	80	1	0.77	0.0379	0.7	0.848
11	79	3	0.741	0.0401	0.667	0.824
12	75	2	0.721	0.0414	0.645	0.807
14	72	1	0.711	0.042	0.634	0.799
18	70	1	0.701	0.0426	0.622	0.79
19	69	1	0.691	0.0432	0.611	0.781
26	65	1	0.68	0.0438	0.6	0.772
27	63	2	0.659	0.045	0.576	0.753
28	60	1	0.648	0.0456	0.564	0.744
31	59	1	0.637	0.0461	0.553	0.734
33	57	1	0.626	0.0466	0.541	0.724
36	56	1	0.615	0.0471	0.529	0.714
39	55	1	0.603	0.0476	0.517	0.704
41	53	1	0.592	0.048	0.505	0.694
48	47	1	0.579	0.0486	0.492	0.683
56	39	1	0.565	0.0496	0.475	0.671
59	37	1	0.549	0.0505	0.459	0.658
71	25	1	0.527	0.0531	0.433	0.642
93	13	1	0.487	0.0626	0.378	0.626

Donde:

Tiempo es el último mes de seguimiento.

n.riesgo es el número de individuos en riesgo antes del Tiempo.

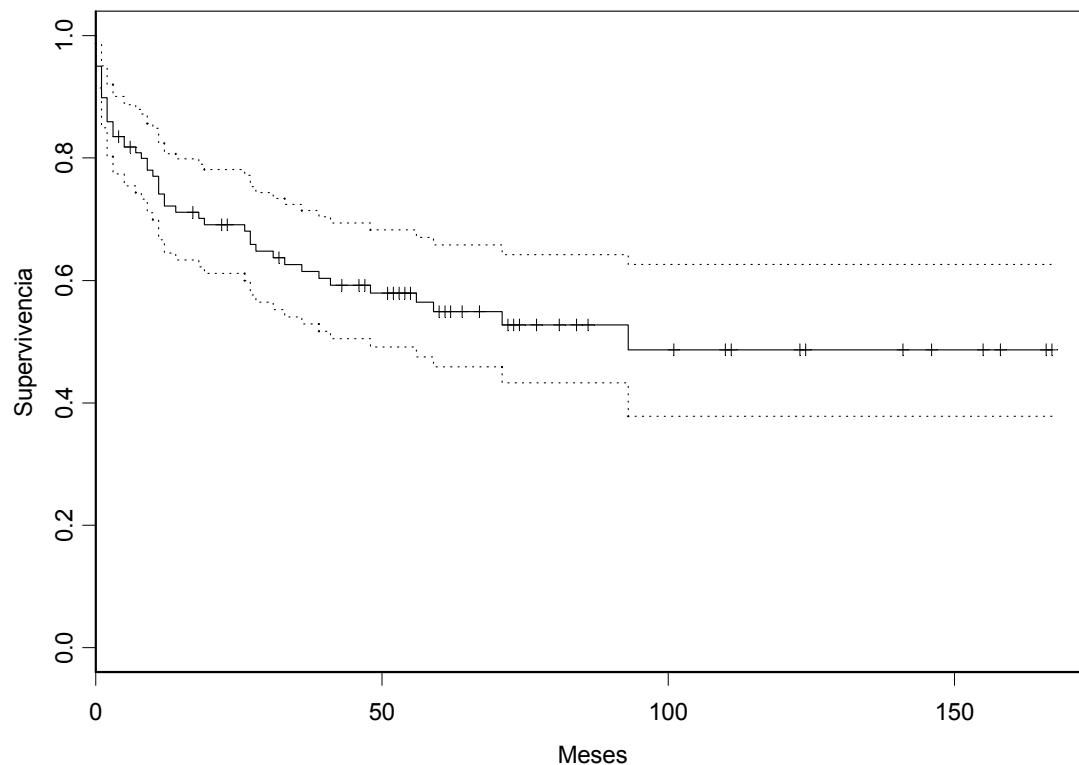
n.evento es el número de muertes entre el Tiempo y el mes siguiente

Supervivencia es la probabilidad de que un individuo sobreviva por un número de meses mayor al Tiempo.

err.est es el error estándar de la Supervivencia.

LCI(95%) es el Límite de Confianza Inferior del 95% para la Supervivencia.

LCS(95%) es el Límite de Confianza Superior del 95% para la Supervivencia.

Gráfico No. 52. Función de supervivencia (KM) para Hd según meses (censor2)

3.4.2. Modelos definitivos de regresión de riesgo proporcional (modelos de Cox) para Hd según meses (censor2).

Para obtener estos modelos se incluyeron todas las covariables, es decir, todas la comorbilidades que tenían frecuencia mayor o igual que 5 y el sexo y edad de cada paciente, posteriormente se fueron excluyendo las que no resultaban significativas al 10%.

3.4.2.1. Primer modelo definitivo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Hd según meses (censor2).

Covariables incluidas en el modelo: CARDIOPATÍA ISQUÉMICA y Edad.

- a) En la tabla No. 54 se observa que ambas covariables son significativas al 5%.

Tabla No. 54. Estimación de los coeficientes para primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor2).

covariable	coef	exp(coef)	ee(coef)	z	p
CARDIOPATIA ISQUÉMICA	0.903	2.47	0.3515	2.57	0.010
Edad	0.030	1.03	0.0123	2.45	0.014

b) En la tabla No. 55 se observa que el modelo es altamente significativo por cualquiera de los tres criterios.

Tabla No. 55. Significación del primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor2).

Test	Estadístico	G. De Libertad	p-valor
Test de razón de verosimilitud	26	2	2.24e-006
Test de Wald	23.8	2	6.4e-006
Test de puntajes (logrank)	26.8	2	1.54e-006

c) Mediante la tabla No. 56 pueden darse explicaciones a las estimaciones del modelo. Las interpretaciones de los exp(coef) son:

Un individuo con CARDIOPATÍA ISQUÉMICA tiene 2.47 veces más riesgo de morir por causas asociadas a hemodiálisis que un individuo sin CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. El intervalo de confianza del 95% del riesgo se ubica entre 1.24 y 4.91.

En cuanto a la Edad, el exp(coef) indica que al incrementar en un año la edad de un paciente en hemodiálisis, el riesgo de morir por causas asociadas a este tipo de diálisis es 1.03 veces a la del año inmediatamente anterior. En este caso resulta más interesante realizar las interpretaciones para períodos más largos, por ejemplo, al incrementar en cinco años la edad de un paciente, el riesgo de morir es 1.16 de morir veces mayor y al aumentar la edad en 10 años el riesgo de morir es 1.35 veces mayor. El intervalos de confianza del 95% para la tasa de variación del riesgo para un año se ubica entre 1.01 y 1.06.

Tabla No. 56. Exponencial de los coeficientes para el primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor2).

covariable	exp(coef)	exp(-coef)	LCI (95%)	LCS (95%)
CARDIOPATIA ISQUÉMICA	2.47	0.405	1.24	4.91
Edad	1.03	0.970	1.01	1.06

d) La tabla No. 57 y el gráfico No. 53 muestran la estimación de la función de supervivencia mediante el primer modelo de Cox modelo. Se observa que el ajuste obtenido mediante este modelo es sistemáticamente mayor a la función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier (ver gráfico No. 54).

Tabla No. 57. Función de supervivencia estimada mediante el primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor2).

Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCI(95%)	LCS(95%)
0	131	5	0.971	0.0131	0.946	0.997
1	123	7	0.928	0.0214	0.887	0.971
2	109	5	0.895	0.0265	0.845	0.949
3	100	3	0.874	0.0295	0.818	0.934
5	92	2	0.859	0.0316	0.8	0.923
7	82	1	0.851	0.0327	0.789	0.918
8	81	1	0.843	0.0338	0.779	0.912
9	77	2	0.826	0.0361	0.758	0.899
10	74	1	0.817	0.0372	0.747	0.893
11	73	2	0.799	0.0394	0.725	0.88
12	70	2	0.78	0.0415	0.703	0.866
19	66	1	0.77	0.0425	0.691	0.858
26	63	1	0.76	0.0436	0.68	0.851
27	61	2	0.741	0.0458	0.656	0.836
28	58	1	0.731	0.0467	0.645	0.828
31	57	1	0.721	0.0477	0.633	0.821
33	56	1	0.711	0.0487	0.621	0.813
36	55	1	0.7	0.0496	0.61	0.805
39	54	1	0.69	0.0505	0.598	0.797
41	52	1	0.679	0.0515	0.586	0.788
48	46	1	0.668	0.0525	0.572	0.779
56	38	1	0.654	0.0539	0.557	0.769
59	36	1	0.64	0.0555	0.54	0.758
71	24	1	0.616	0.0591	0.51	0.743
93	13	1	0.579	0.0676	0.461	0.728

Donde:

Tiempo es el último mes de seguimiento.

n.riesgo es el número de individuos en riesgo antes del Tiempo.

n.evento es el número de muertes entre el Tiempo y el mes siguiente

Supervivencia es la probabilidad de que un individuo sobreviva por un número de meses mayor al Tiempo.

err.est es el error estándar de la Supervivencia.

LCI(95%) es el Límite de Confianza Inferior del 95% para la Supervivencia.

LCS(95%) es el Límite de Confianza Superior del 95% para la Supervivencia.

Gráfico No. 53. Supervivencia (Modelo de Cox) para Hd según meses
(Primer modelo definitivo, censor2).

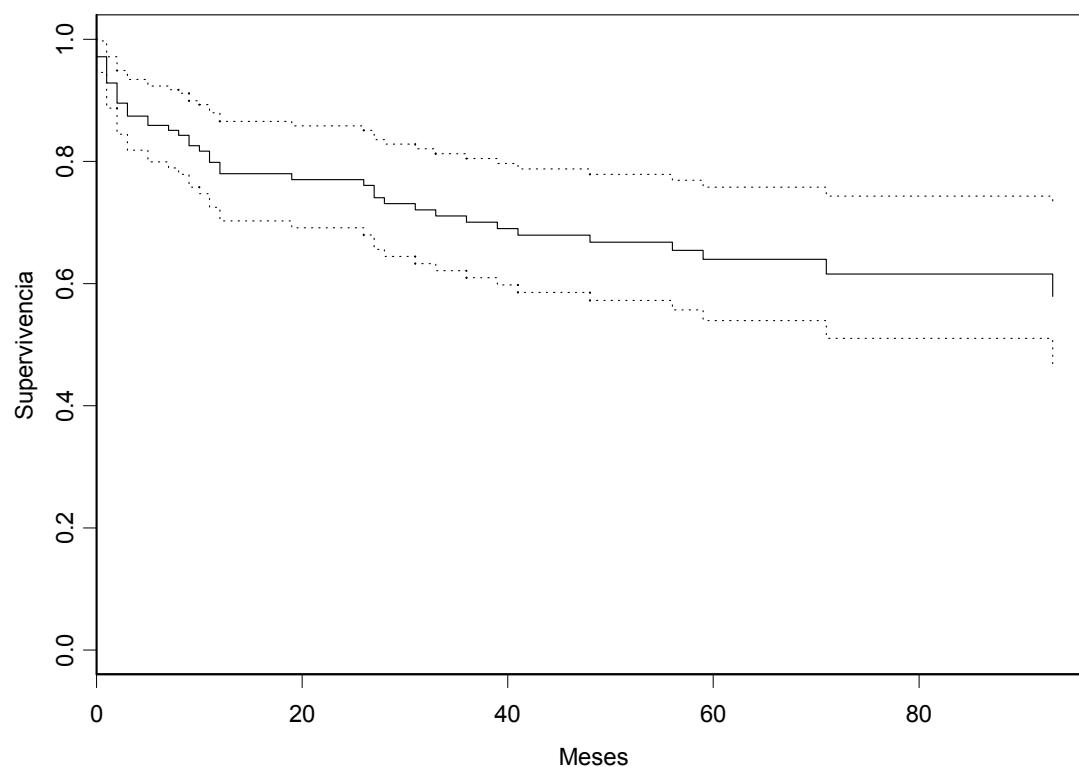
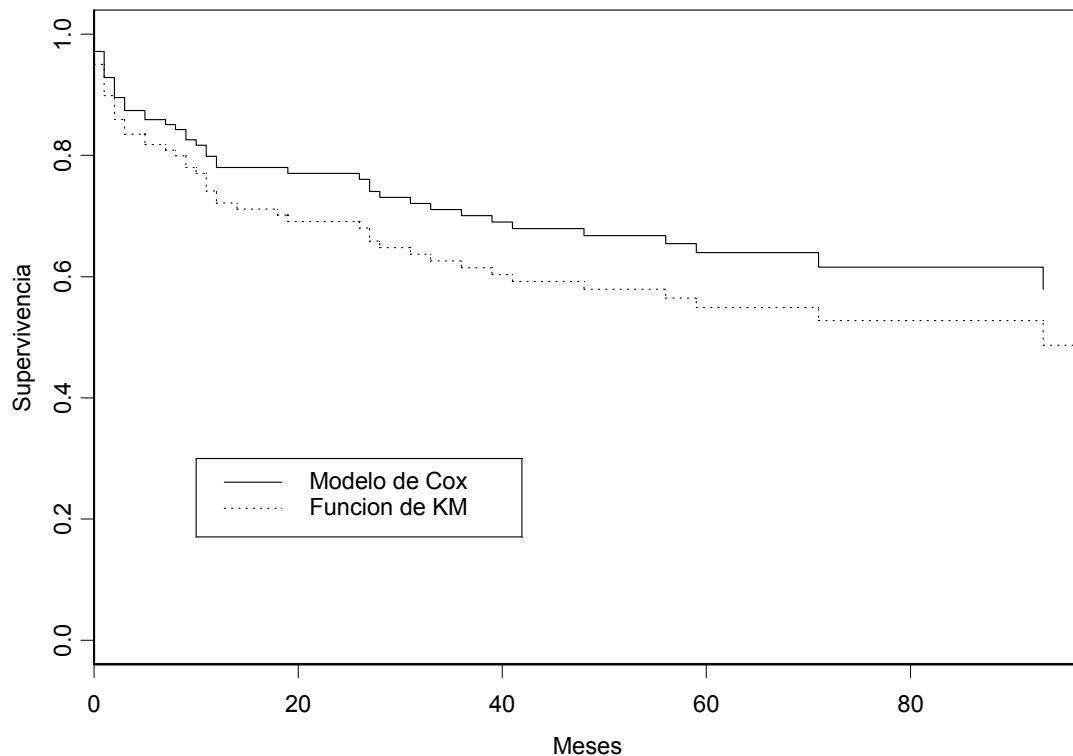


Gráfico No. 54. Comparación del ajuste del modelo de COX y la función de KM para Hd según meses (Primer modelo definitivo, censor2)



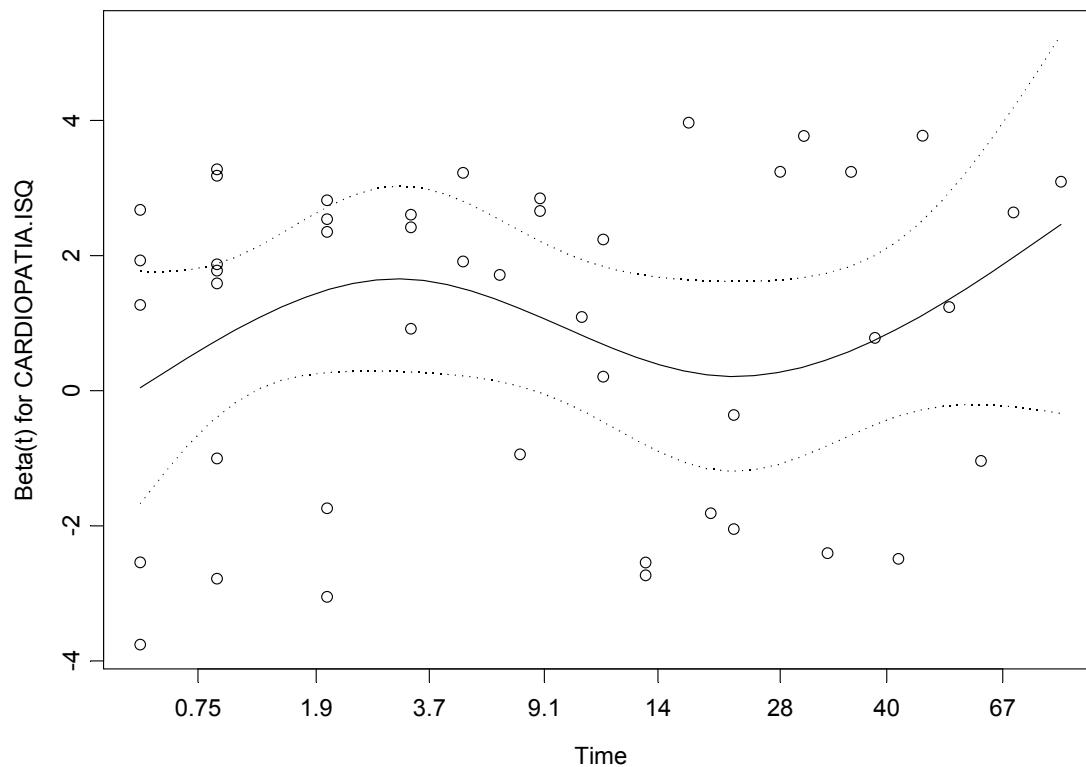
Debido a que tanto el modelo como las covariables resultan significativas, es necesario llevar a cabo el análisis de los residuos para la verificación de los supuestos.

- e) En la tabla No. 58 puede observarse que los supuestos de riesgos proporcionales no parecen violarse ni para las covariables (CARDIOPATÍA ISQUÉMICA y Edad), ni para el modelo para un nivel de significación del 5%. Estos resultados pueden corroborarse a través de los gráficos No. 55 y 56.

Tabla No. 58. Test de riesgos proporcionales para el primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses(censor2).

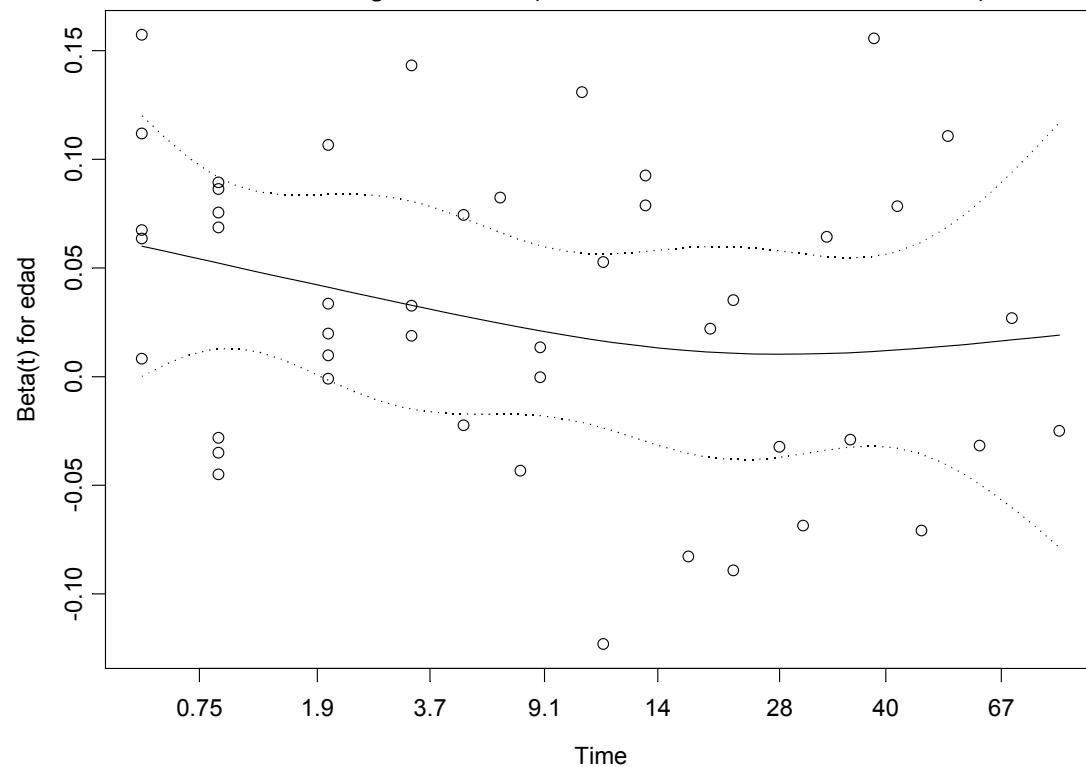
covariable	rho	chi2	p-valor
CARDIOPATIA ISQUÉMICA	0.0618	0.159	0.690
Edad	-0.2400	1.759	0.185
GLOBAL	ND	1.826	0.401

Gráfico No. 55. Test de Riesgo Proporcional (PH) para CARDIOPATIA.ISQ para el modelo de Cox de Hd según meses (Primer modelo definitivo, censor2).



En el gráfico anterior se observa un patrón cíclico lo cual podría estar indicando una variación temporal de la covariable CARDIOPATÍA ISQUÉMICA, lo anterior sugiere que deben contemplarse modelos frágiles (frailty models).

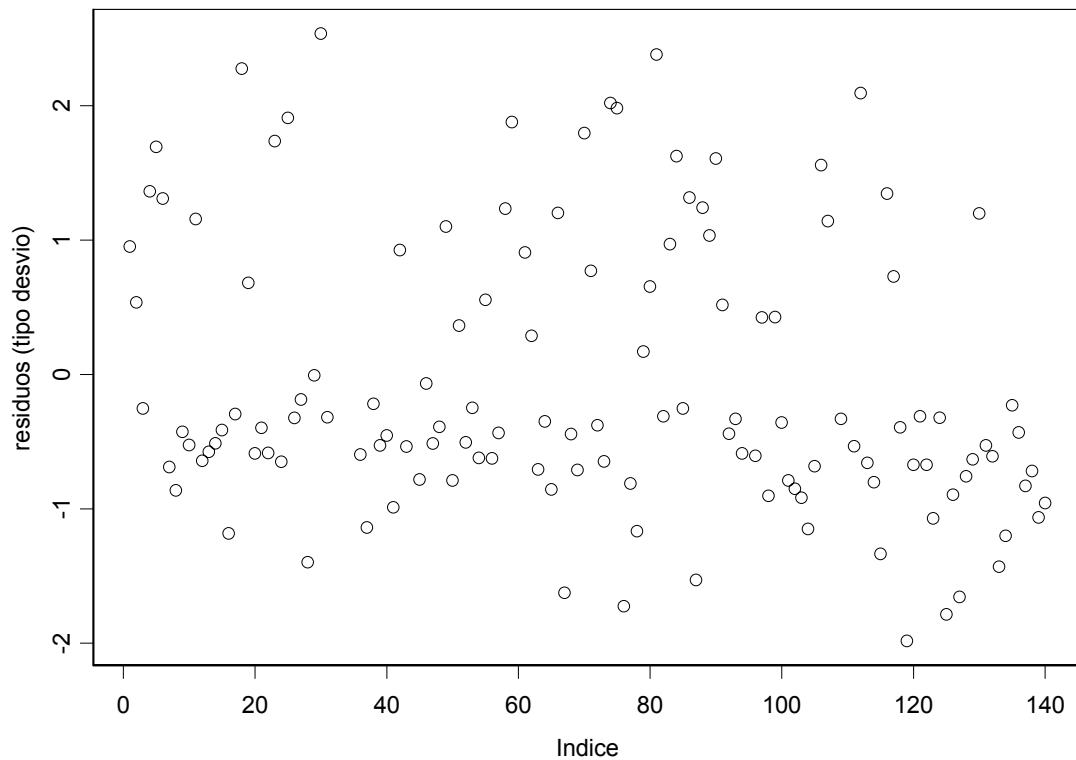
Gráfico No. 56. Test de Riesgo Proporcional (PH) para Edad para el modelo de Cox de Hd según meses (Primer modelo definitivo, censor2).



En el gráfico anterior se aprecia un leve patrón descendente.

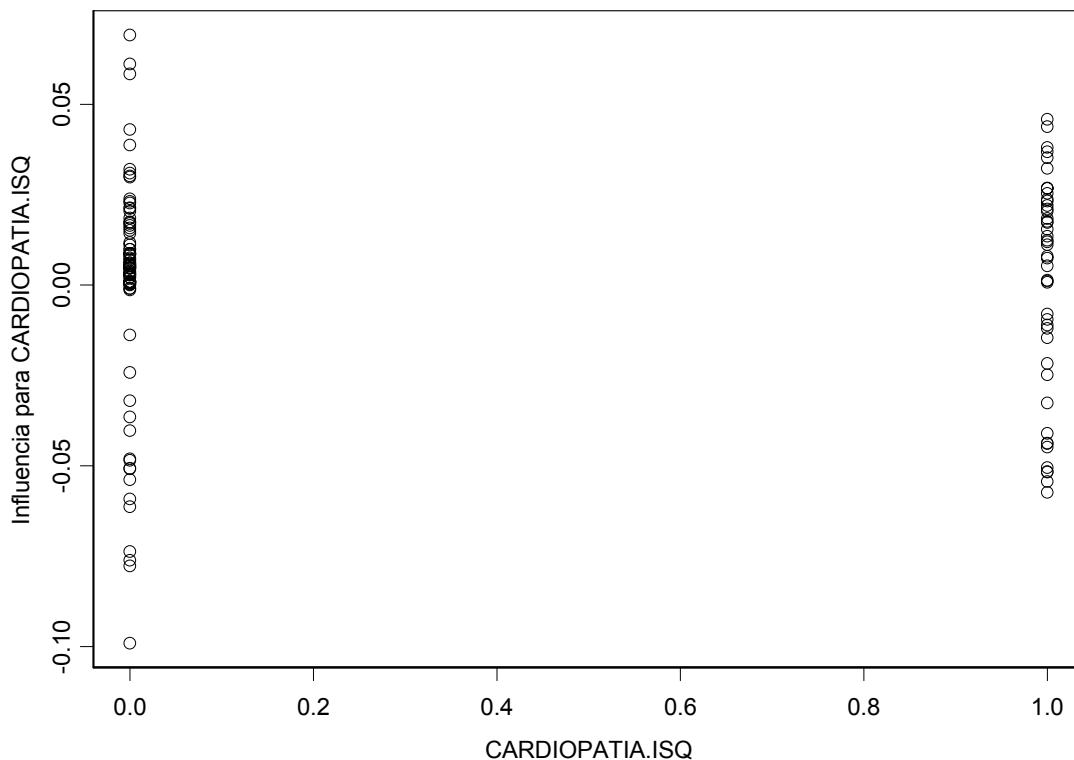
f) El gráfico No. 57 nos indica que todos los individuos están bien representados mediante el modelo de regresión y que no existe ningún individuo que esté influyendo en la estimación del modelo.

Gráfico No. 57. Gráfico de los desvíos (deviance) para el primer Modelo definitivo de Cox de Hd según meses (censor2).



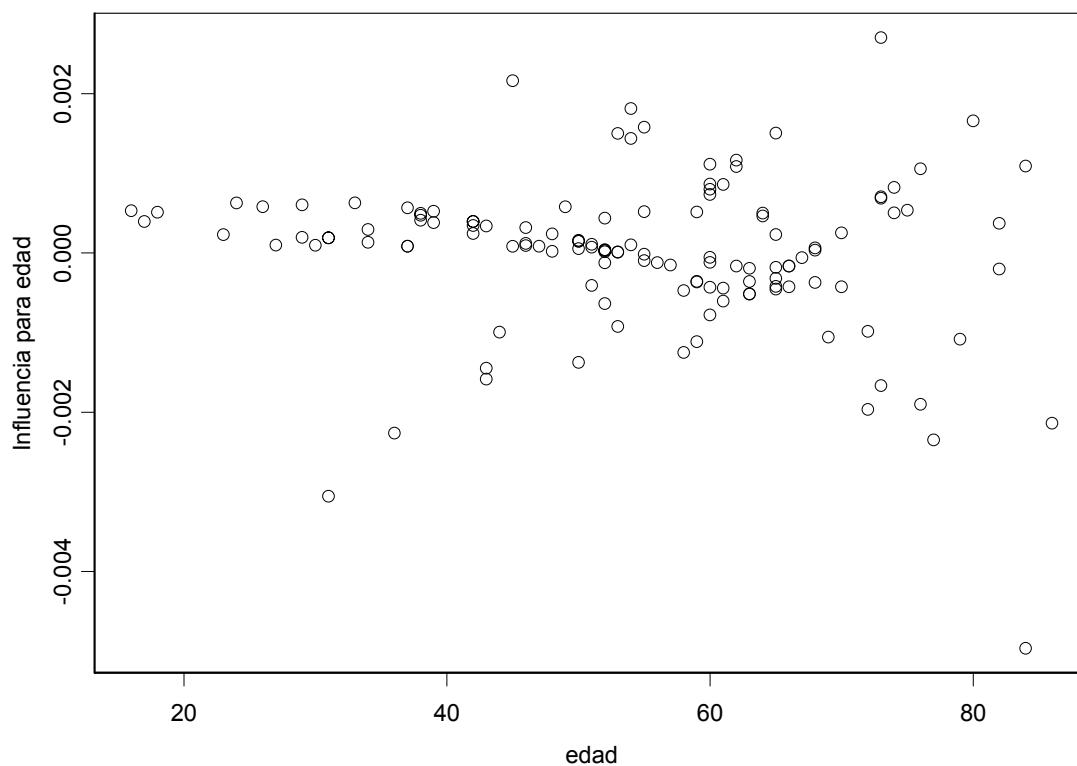
g) El gráfico No. 58 nos indica que no parece existir ningún individuo que esté influyendo en la estimación del coeficiente de la CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

Gráfico No. 58. Gráfico de influencias para CARDIOPATÍA.ISQ
(Primer modelo definitivo de Cox, censor2).



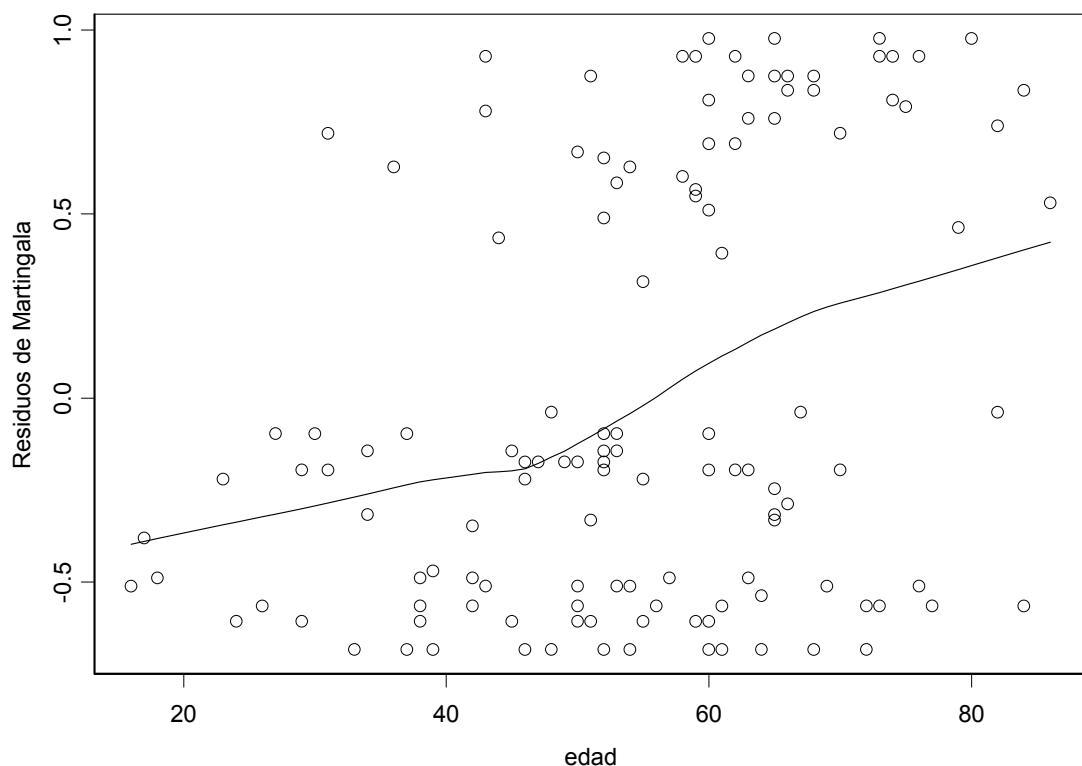
En el gráfico No. 59 se observa que no parece existir ningún individuo que esté influyendo en la estimación del parámetro de la Edad.

Gráfico No. 59. Gráfico de influencias para Edad
(Primer modelo definitivo de Cox, censor2).



h) Un último aspecto a estudiar es el de la forma funcional de las covariables continuas incluidas en el modelo. En el gráfico No. 60 puede observarse que la forma funcional de la Edad es adecuada.

Gráfico No. 60. Gráfico para la verificación de la forma funcional para Edad (Primer modelo definitivo de Hd según meses, censor2).



3.4.2.2. Segundo modelo definitivo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Hd según meses (censor2).

Covariables incluidas en el modelo: CARDIOPATÍA ISQUÉMICA e Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC).

a) En la tabla No. 59 se observa que la covariable CARDIOPATÍA ISQUÉMICA es significativa al 0.1% y que INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA es significativa al 10%.

Tabla No. 59. Estimación de los coeficientes para segundo modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor2).

covariable	coef	exp(coef)	ee(coef)	z	p
CARDIOPATIA ISQUÉMICA	1.129	3.09	0.296	3.82	0.00014
INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA	0.923	2.52	0.491	1.88	0.06000

b) En la tabla No. 60 se observa que el modelo es altamente significativo por cualquiera de los tres criterios.

Tabla No. 60. Significación del segundo modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor2).

Test	Estadístico	G. De Libertad	p-valor
Test de razón de verosimilitud	21.5	2	0.0000217
Test de Wald	22.9	2	0.0000108
Test de puntajes (logrank)	27.2	2	1.25e-006

c) Mediante la tabla No. 61 pueden darse explicaciones a las estimaciones del modelo. Las interpretaciones de los exp(coef) son:

Un individuo con CARDIOPATÍA ISQUÉMICA tiene 3.09 veces más riesgo de morir por causas asociadas a hemodiálisis que un individuo sin CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. El intervalo de confianza del 95% del riesgo se ubica entre 1.73 y 5.52.

Un individuo con INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA tiene 2.52 veces más riesgo de morir por causas asociadas a hemodiálisis que un individuo sin INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA. El intervalo de confianza del 95% del riesgo se ubica entre 0.96 y 6.59.

Tabla No. 61. Exponencial de los coeficientes para el segundo modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor2).

covariable	exp(coef)	exp(-coef)	LCI (95%)	LCS (95%)
CARDIOPATIA ISQUÉMICA	3.09	0.324	1.73	5.52
INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA	2.52	0.398	0.96	6.59

d) La tabla No. 62 y el gráfico No. 61 muestran la estimación de la función de supervivencia mediante el primer modelo de Cox modelo. Se observa que el ajuste obtenido mediante este modelo es sistemáticamente mayor a la función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier, aunque ambas funciones son más parecidas que en el caso del modelo anterior (ver gráfico No. 62).

Tabla No. 62. Función de supervivencia estimada mediante el segundo modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor2).

Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCI(95%)	LCS(95%)
0	140	7	0.959	0.0156	0.929	0.99
1	129	7	0.916	0.0226	0.873	0.962
2	115	5	0.883	0.0271	0.832	0.938
3	106	3	0.862	0.0296	0.806	0.922
5	98	2	0.847	0.0314	0.788	0.911
7	88	1	0.839	0.0324	0.778	0.905
8	87	1	0.831	0.0334	0.768	0.899
9	83	2	0.814	0.0353	0.748	0.886
10	80	1	0.805	0.0363	0.737	0.88
11	79	3	0.778	0.039	0.705	0.858
12	75	2	0.76	0.0407	0.684	0.844
14	72	1	0.75	0.0415	0.673	0.836
18	70	1	0.741	0.0423	0.663	0.829
19	69	1	0.732	0.0431	0.652	0.821
26	65	1	0.722	0.0439	0.641	0.814
27	63	2	0.703	0.0455	0.619	0.798
28	60	1	0.693	0.0463	0.608	0.79
31	59	1	0.683	0.047	0.597	0.781
33	57	1	0.673	0.0478	0.585	0.773
36	56	1	0.662	0.0485	0.574	0.765
39	55	1	0.652	0.0492	0.563	0.756
41	53	1	0.641	0.0499	0.55	0.747
48	47	1	0.629	0.0508	0.537	0.737
56	39	1	0.615	0.052	0.521	0.726
59	37	1	0.6	0.0533	0.504	0.714
71	25	1	0.579	0.0562	0.478	0.7
93	13	1	0.543	0.0644	0.43	0.685

Donde:

Tiempo es el último mes de seguimiento.

n.riesgo es el número de individuos en riesgo antes del Tiempo.

n.evento es el número de muertes entre el Tiempo y el mes siguiente

Supervivencia es la probabilidad de que un individuo sobreviva por un número de meses mayor al Tiempo.

err.est es el error estándar de la Supervivencia.

LCI(95%) es el Límite de Confianza Inferior del 95% para la Supervivencia.

LCS(95%) es el Límite de Confianza Superior del 95% para la Supervivencia.

Gráfico No. 61. Supervivencia (Modelo de Cox) para Hd según meses
(Segundo modelo definitivo, censor2)

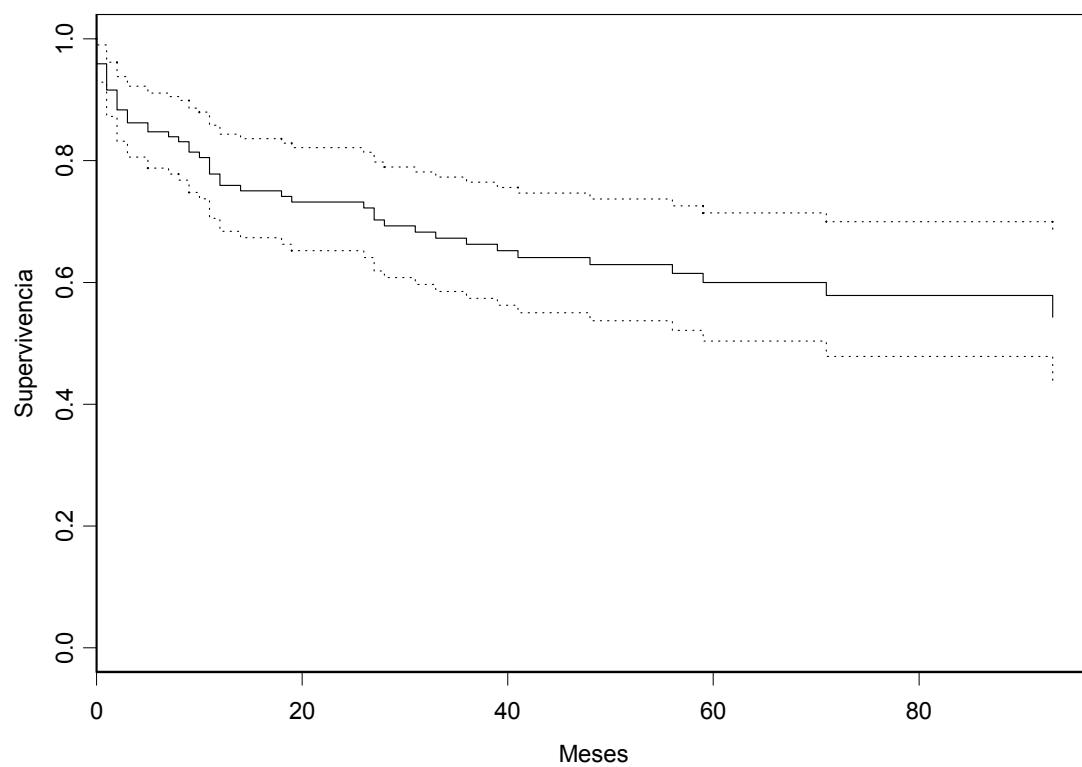
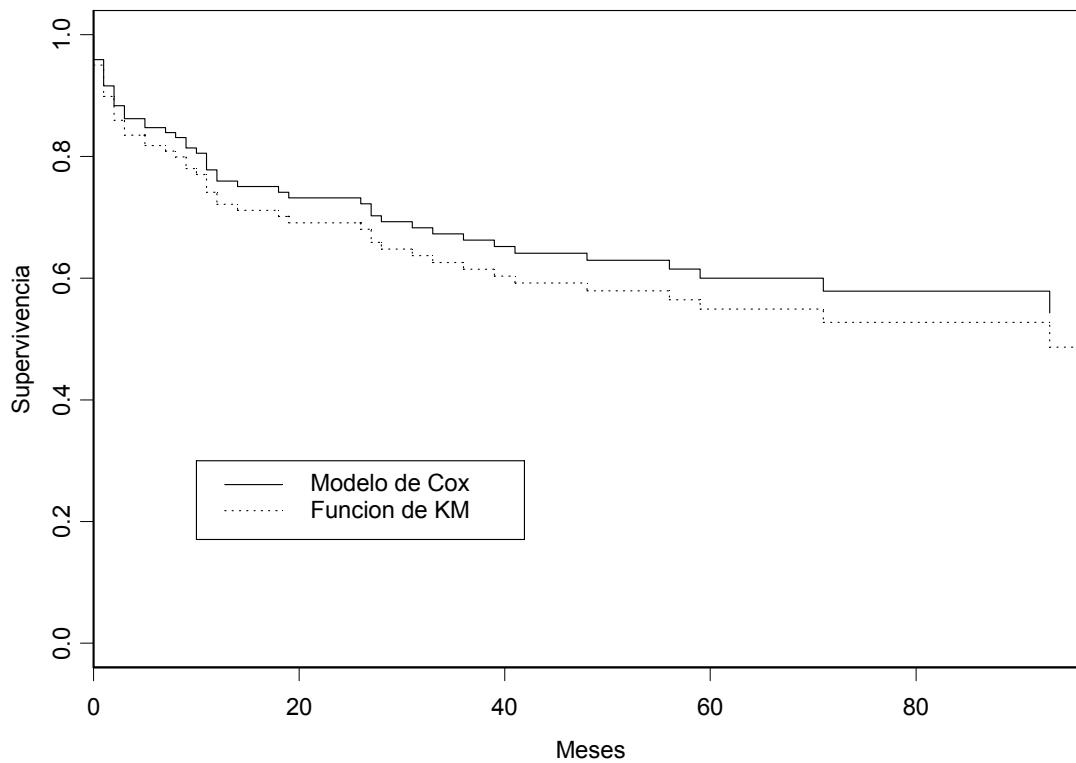


Gráfico No. 62. Comparación del ajuste del modelo de COX y la función de KM para Hd según meses (Segundo modelo definitivo, censor2)



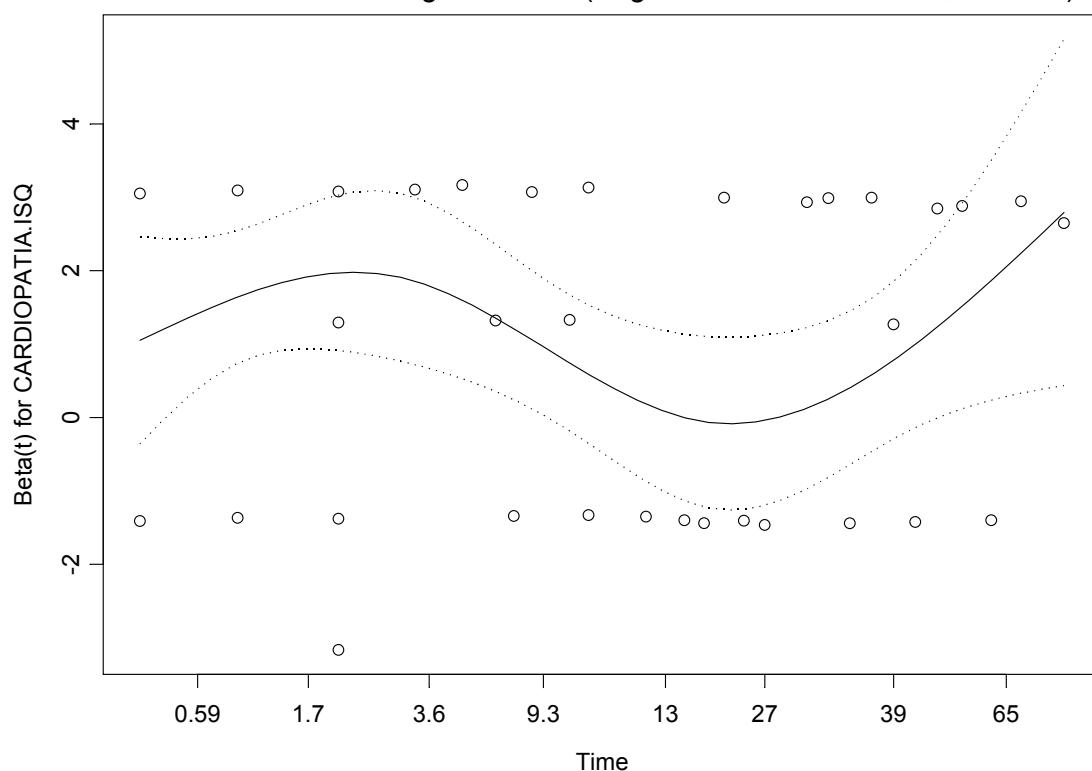
Debido a que tanto el modelo como las covariables resultan significativas, es necesario llevar a cabo el análisis de los residuos para la verificación de los supuestos.

- e) En la tabla No. 63 puede observarse que los supuestos de riesgos proporcionales no parecen violarse ni para las covariables (CARDIOPATÍA ISQUÉMICA e INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA), ni para el modelo para un nivel de significación del 5%. Estos resultados pueden corroborarse a través de los gráficos No. 63 y 64.

Tabla No. 63. Test de riesgos proporcionales para el segundo modelo definitivo de Cox para Hd según meses(censor2).

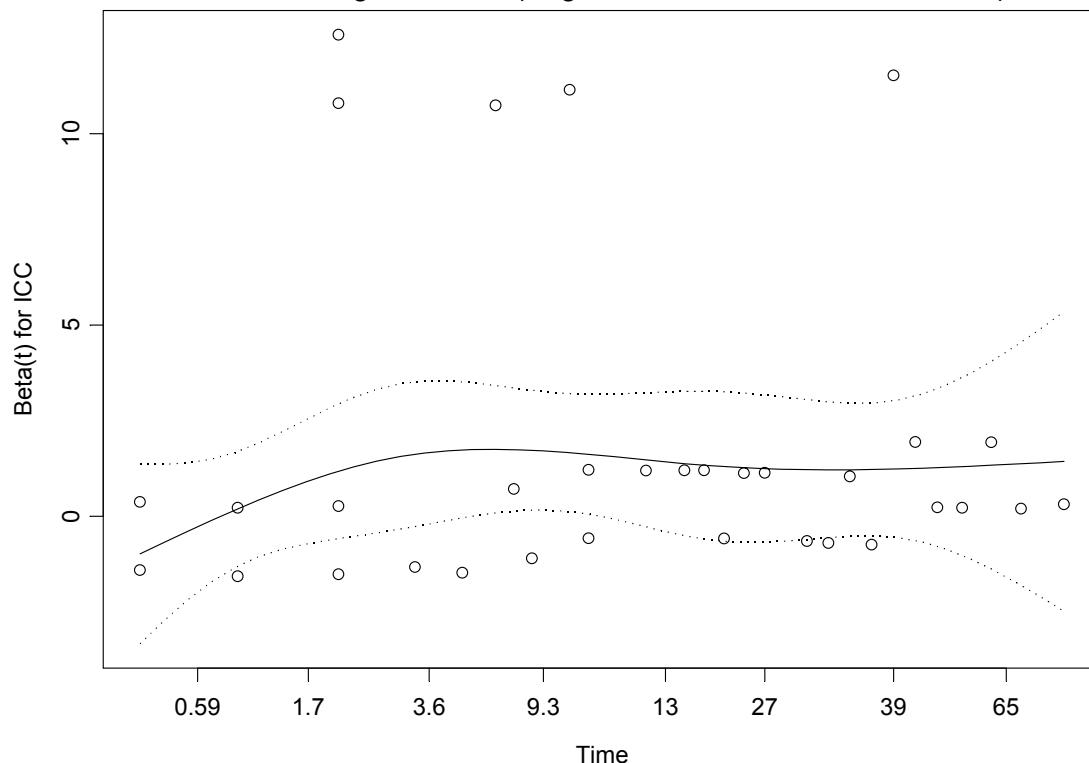
covariable	rho	chi2	p-valor
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	-0.0939	0.471	0.493
INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA	0.1635	1.445	0.229
GLOBAL	ND	1.612	0.447

Gráfico No. 63. Test de Riesgo Proporcional (PH) para CARDIOPATIA.ISQ para el modelo de Cox de Hd según meses (Segundo modelo definitivo, censor2).



En el gráfico anterior se observa un patrón cíclico lo cual podría estar indicando una variación temporal de la covariable CARDIOPATÍA ISQUÉMICA, lo anterior sugiere que deben contemplarse modelos frágiles (frailty models).

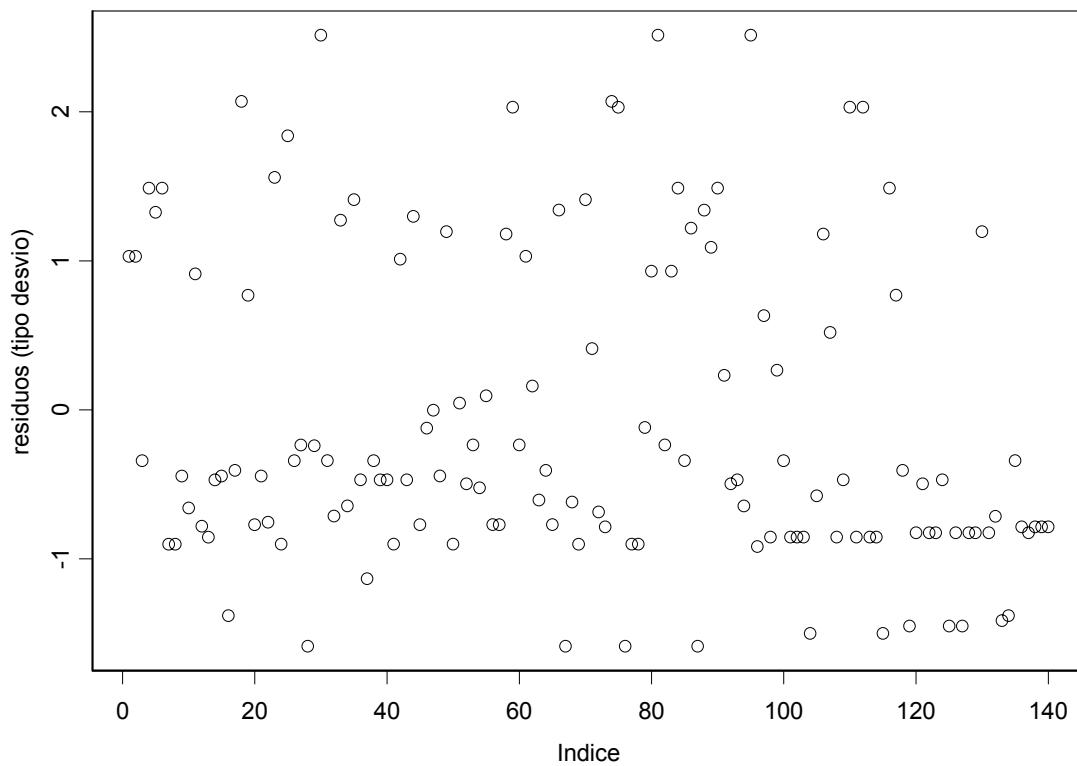
Gráfico No. 64. Test de Riesgo Proporcional (PH) para ICC para el modelo de Cox de Hd según meses (Segundo modelo definitivo, censor2).



En el gráfico anterior se aprecia un patrón casi horizontal.

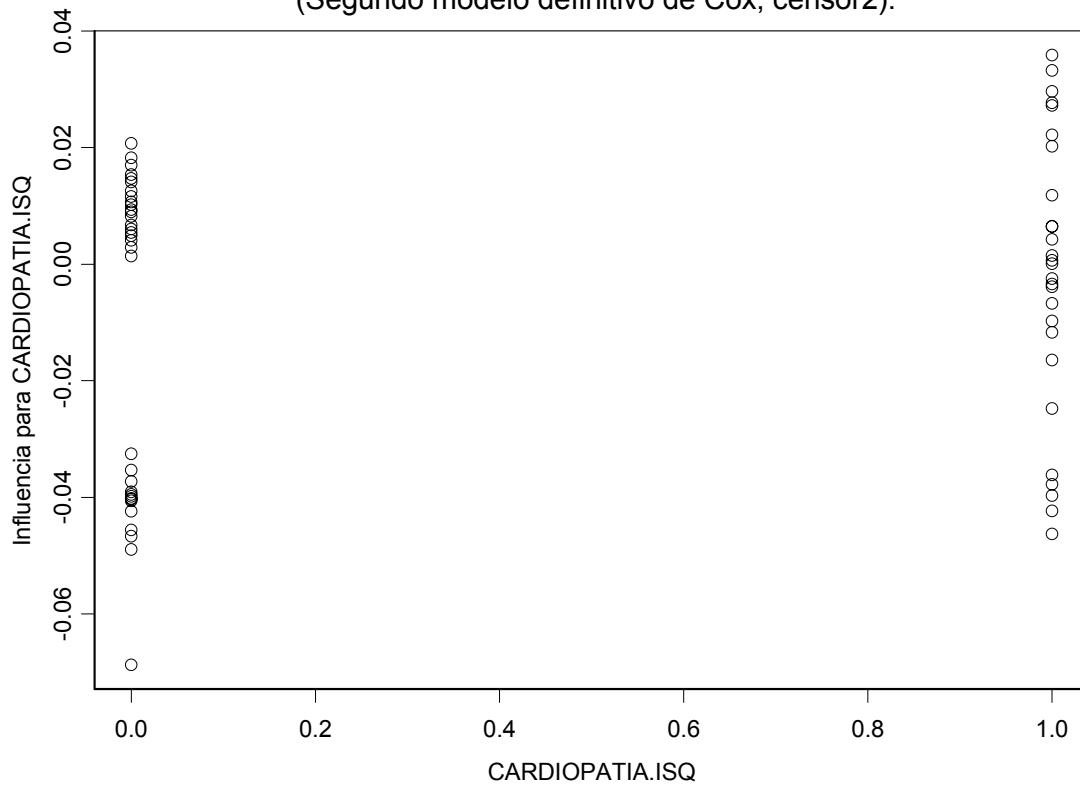
f) El gráfico No. 65 nos indica que todos los individuos están bien representados mediante el modelo de regresión y que no existe ningún individuo que esté influyendo en la estimación del modelo.

Gráfico No. 65. Gráfico de los desvíos (deviance) para el Segundo Modelo definitivo de Cox de Hd según meses (censor2).



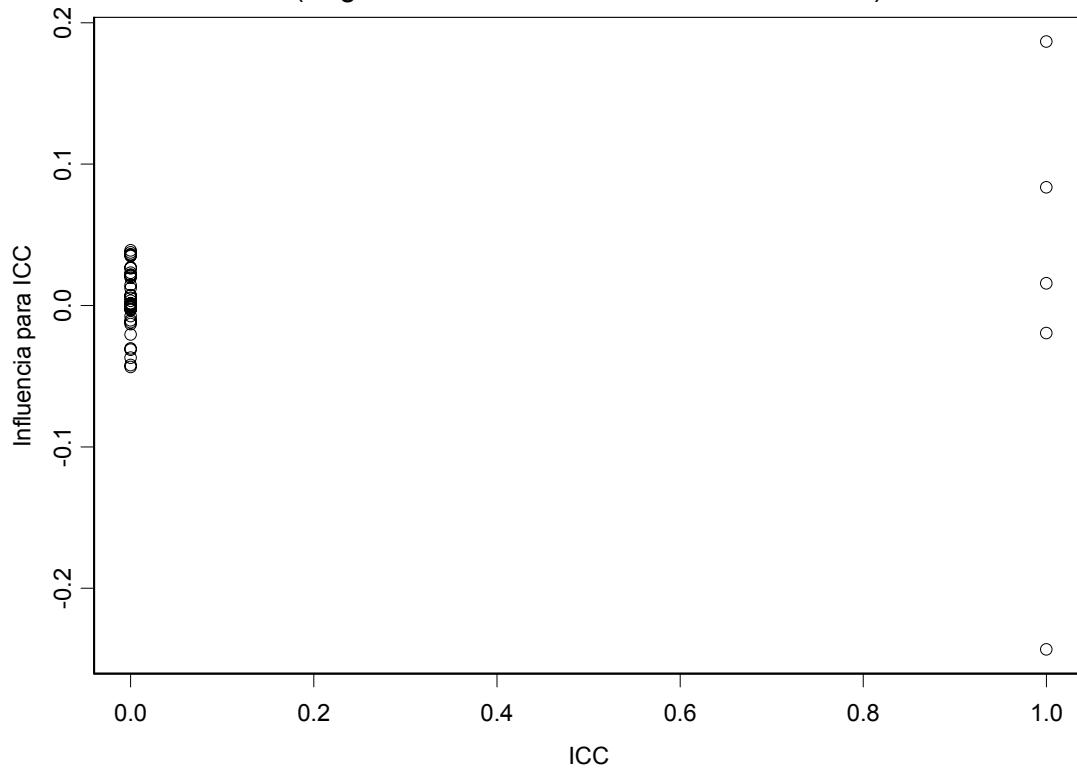
g) El gráfico No. 66 nos indica que no parece existir ningún individuo que esté influyendo en la estimación del coeficiente de la CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

Gráfico No. 66. Gráfico de influencias para CARDIOPATÍA.ISQ
(Segundo modelo definitivo de Cox, censor2).



Mientras que en el gráfico No. 67 se observa que pudieran existir dos individuos que estén influyendo en la estimación del parámetro de la Edad. Estos son el que se encuentra en la parte superior derecha (# 5) y el de la parte inferior derecha (# 96).

Gráfico No. 67. Gráfico de influencias para ICC
(Segundo modelo definitivo de Cox, censor2).



3.5. Modelos para hemodiálisis (Hd) con muerte o causas médicas para culminación de la hemodiálisis como evento de interés (censor1)^[3].

3.5.1. Estimación de la función de supervivencia a través del estimador de Kaplan y Meier.

a) La tabla No. 64 muestra las medidas resumen del estimador de Kaplan y Meier. Se observa que el tiempo mediano de supervivencia es de 39 meses y la sobrevida media es mucho mayor (73.3 meses).

Tabla No. 64. Valores resumen en la estimación de la función de supervivencia para Hd según meses (censor1).

n	eventos	media	ee(media)	mediana	LCI(0.95)	LCS(0.95)
140	74	73.3	7.08	39	23	81

Donde:

n es el numero de individuos.

eventos es el número total de muertes.

media es la sobrevida media.

ee(media) es el el error estándar de la media.

mediana es la sobrevida mediana.

LCI(0.95) es el Límite de Confianza Inferior de 95% para la sobrevida mediana.

LCS(0.95) es el Límite de Confianza Superior de 95% para la sobrevida mediana.

b) La tabla No. 65 y el gráfico No. 68 muestran a la función de supervivencia estimada a través del estimador de Kaplan y Meier. Puede destacarse que el porcentaje de individuos que logran mantenerse en hemodiálisis hasta el primer año es de 71.6%, hasta el segundo año es de 66.8%, hasta el quinto año es de 52.3% y el 47.7% de los individuos permanece hasta por lo menos 93 meses. Puede observarse además, que la función de supervivencia presenta concavidad hacia arriba.

Tabla No. 65. Función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier para Hd según meses (censor1).

Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCl(95%)	LCS(95%)
0	140	10	0.929	0.0218	0.887	0.972
1	129	10	0.857	0.0297	0.8	0.917
2	115	7	0.804	0.0338	0.741	0.873
3	106	4	0.774	0.0358	0.707	0.847
4	101	1	0.766	0.0362	0.699	0.841
5	98	4	0.735	0.038	0.664	0.813
6	92	2	0.719	0.0388	0.647	0.799
7	88	1	0.711	0.0392	0.638	0.792
8	87	1	0.703	0.0396	0.629	0.785
9	83	3	0.677	0.0408	0.602	0.762
10	80	1	0.669	0.0411	0.593	0.755
11	79	3	0.644	0.0421	0.566	0.732
12	75	2	0.626	0.0427	0.548	0.716
14	72	1	0.618	0.043	0.539	0.708
17	71	1	0.609	0.0433	0.53	0.7
18	70	1	0.6	0.0435	0.521	0.692
19	69	1	0.592	0.0437	0.512	0.684
22	68	1	0.583	0.0439	0.503	0.676
23	67	1	0.574	0.0441	0.494	0.668
26	65	1	0.565	0.0443	0.485	0.659
27	63	3	0.538	0.0449	0.457	0.634
28	60	1	0.529	0.045	0.448	0.625
31	59	1	0.52	0.0451	0.439	0.617
33	57	1	0.511	0.0453	0.43	0.608
36	56	1	0.502	0.0454	0.421	0.599
39	55	1	0.493	0.0454	0.412	0.591
41	53	1	0.484	0.0455	0.402	0.582
46	50	1	0.474	0.0456	0.393	0.573
47	49	1	0.464	0.0457	0.383	0.563
48	47	1	0.455	0.0458	0.373	0.554
52	45	1	0.444	0.0459	0.363	0.544
56	39	1	0.433	0.0461	0.352	0.534
59	37	1	0.421	0.0463	0.34	0.523
71	25	1	0.404	0.0474	0.321	0.509
81	19	1	0.383	0.0495	0.298	0.494
93	13	1	0.354	0.0537	0.263	0.476

Donde:

Tiempo es el último mes de seguimiento.

n.riesgo es el número de individuos en riesgo antes del Tiempo.

n.evento es el número de muertes entre el Tiempo y el mes siguiente

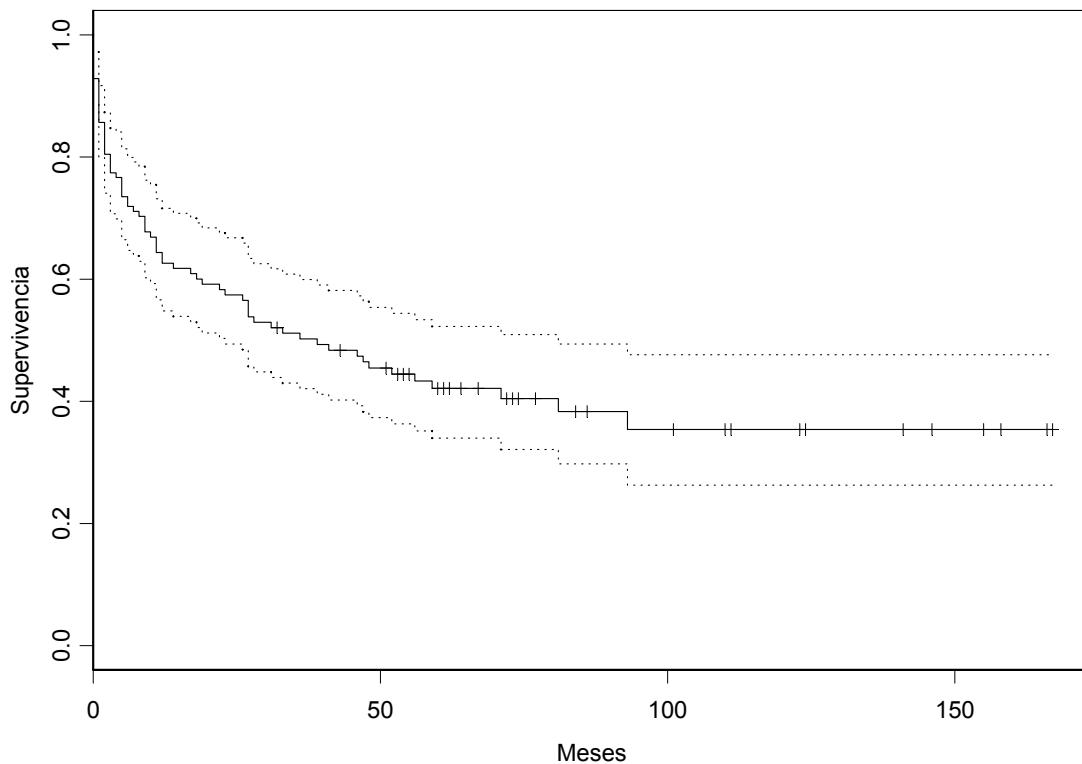
Supervivencia es la probabilidad de que un individuo sobreviva por un número de meses mayor al Tiempo.

err.est es el error estándar de la Supervivencia.

LCI(95%) el el Límite de Confianza Inferior del 95% para la Supervivencia.

LCS(95%) el el Límite de Confianza Superior del 95% para la Supervivencia.

Gráfico No. 68. Función de supervivencia (KM) para Hd según meses (censor1).



3.5.2. Modelo definitivo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Hd según meses (censor1).

Para obtener esto modelos se incluyeron todas las covariables, es decir, todas la comorbilidades que tenían frecuencia mayor o igual que 5 y el sexo y edad de cada paciente, posteriormente se fueron excluyendo las que no resultaban significativas al 5%, quedándonos con un único modelo.

Covariable incluida en el modelo: CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

- En la tabla No. 66 se observa que la covariable CARDIOPATÍA ISQUÉMICA es significativa al 1%.

Tabla No. 66. Estimación de los coeficientes para modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor1).

covariable	coef	exp(coef)	ee(coef)	z	p
CARDIOPATIA ISQUÉMICA	0.673	1.96	0.233	2.89	0.0039

b) En la tabla No. 67 se observa que el modelo es significativo (al 1%) por cualquiera de los tres criterios.

Tabla No. 67. Significación del modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor1).

Test	Estadístico	G. De Libertad	p-valor
Test de razón de verosimilitud	8.1	1	0.00443
Test de Wald	8.34	1	0.00387
Test de puntajes (logrank)	8.66	1	0.00325

c) Mediante la tabla No. 68 puede darse explicació a las estimaciones del modelo. La interpretación del exp(coef) es:

Un individuo con CARDIOPATÍA ISQUÉMICA tiene 1.96 veces más riesgo de morir o salir de hemodiálisis por causas asociadas a la diálisis que un individuo sin CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. El intervalo de confianza del 95% del riesgo se ubica entre 1.24 y 3.09.

Tabla No. 68. Exponencial de los coeficientes para el modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor1).

covariable	exp(coef)	exp(-coef)	LCI (95%)	LCS (95%)
CARDIOPATIA ISQUÉMICA	1.96	0.51	1.24	3.09

d) La tabla No. 69 y el gráfico No. 69 muestran la estimación de la función de supervivencia mediante el primer modelo de Cox modelo. Se observa que el ajuste obtenido mediante este modelo es parecido , aunque tenuamente mayor, a la función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier (ver gráfico No. 70).

Tabla No. 69. Función de supervivencia estimada mediante el modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor1).

Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCl(95%)	LCS(95%)
0	140	10	0.932	0.0208	0.892	0.974
1	129	10	0.863	0.0288	0.809	0.922
2	115	7	0.813	0.033	0.751	0.881
3	106	4	0.784	0.0351	0.718	0.856
4	101	1	0.776	0.0356	0.709	0.849
5	98	4	0.746	0.0375	0.675	0.823
6	92	2	0.73	0.0384	0.658	0.809
7	88	1	0.722	0.0389	0.65	0.802
8	87	1	0.714	0.0393	0.641	0.795
9	83	3	0.689	0.0406	0.614	0.774
10	80	1	0.681	0.041	0.605	0.766
11	79	3	0.656	0.0421	0.578	0.744
12	75	2	0.639	0.0428	0.56	0.729
14	72	1	0.63	0.0431	0.551	0.721
17	71	1	0.622	0.0434	0.542	0.713
18	70	1	0.613	0.0437	0.534	0.705
19	69	1	0.605	0.044	0.525	0.698
22	68	1	0.597	0.0442	0.516	0.69
23	67	1	0.588	0.0445	0.507	0.682
26	65	1	0.579	0.0447	0.498	0.674
27	63	3	0.553	0.0454	0.471	0.65
28	60	1	0.545	0.0455	0.462	0.642
31	59	1	0.536	0.0457	0.453	0.633
33	57	1	0.527	0.0459	0.444	0.625
36	56	1	0.518	0.046	0.435	0.617
39	55	1	0.509	0.0462	0.426	0.608
41	53	1	0.5	0.0463	0.417	0.6
46	50	1	0.49	0.0465	0.407	0.591
47	49	1	0.481	0.0466	0.398	0.582
48	47	1	0.472	0.0468	0.388	0.573
52	45	1	0.462	0.0469	0.378	0.563
56	39	1	0.451	0.0472	0.367	0.553
59	37	1	0.439	0.0474	0.355	0.543
71	25	1	0.423	0.0486	0.337	0.529
81	19	1	0.402	0.0506	0.314	0.514
93	13	1	0.375	0.0543	0.282	0.498

Donde:

Tiempo es el último mes de seguimiento.

n.riesgo es el número de individuos en riesgo antes del Tiempo.

n.evento es el número de muertes entre el Tiempo y el mes siguiente

Supervivencia es la probabilidad de que un individuo sobreviva por un número de meses mayor al Tiempo.

err.est es el error estándar de la Supervivencia.

LCI(95%) el el Límite de Confianza Inferior del 95% para la Supervivencia.

LCS(95%) el el Límite de Confianza Superior del 95% para la Supervivencia.

Gráfico No. 69. Supervivencia (Modelo de Cox) para Hd según meses
(Modelo definitivo, censor1)

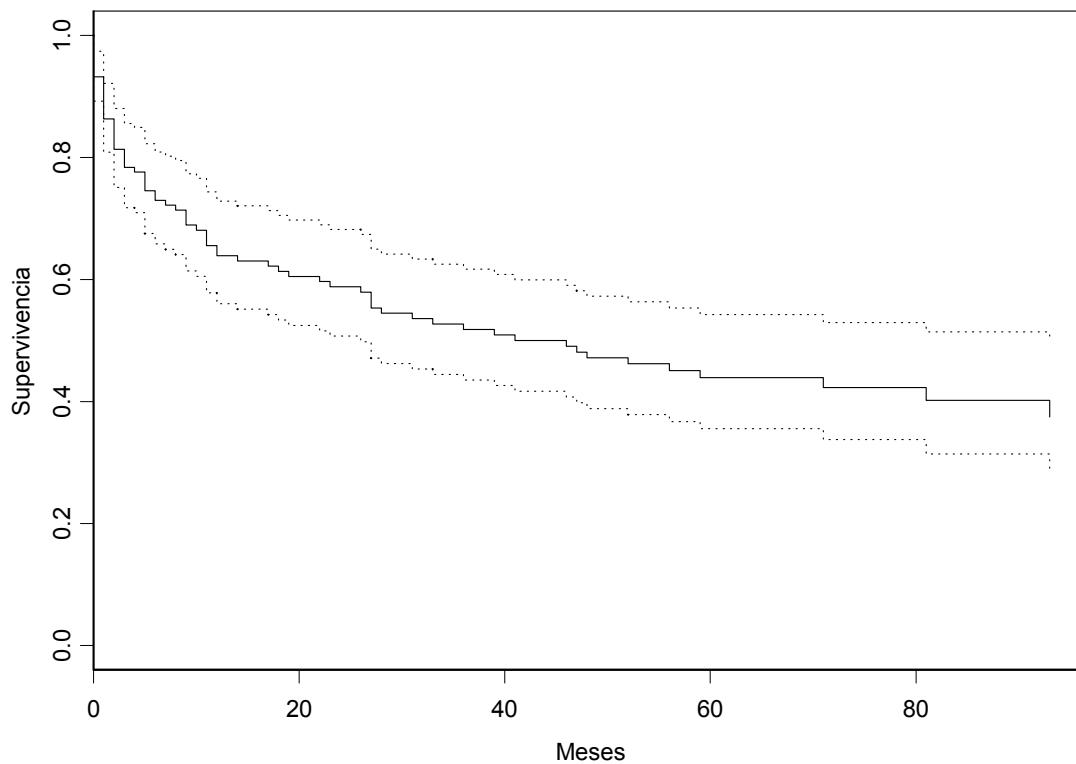
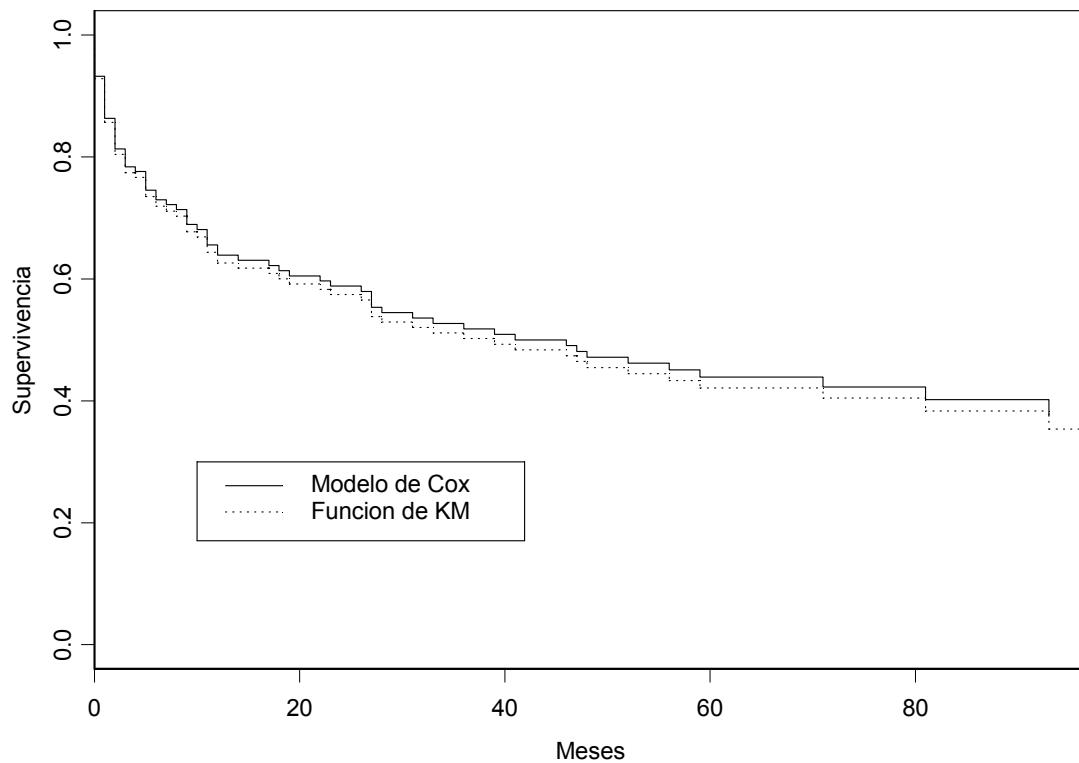


Gráfico No. 70. Comparación del ajuste del modelo de COX y la función de KM para Hd según meses (Modelo definitivo, censor1)



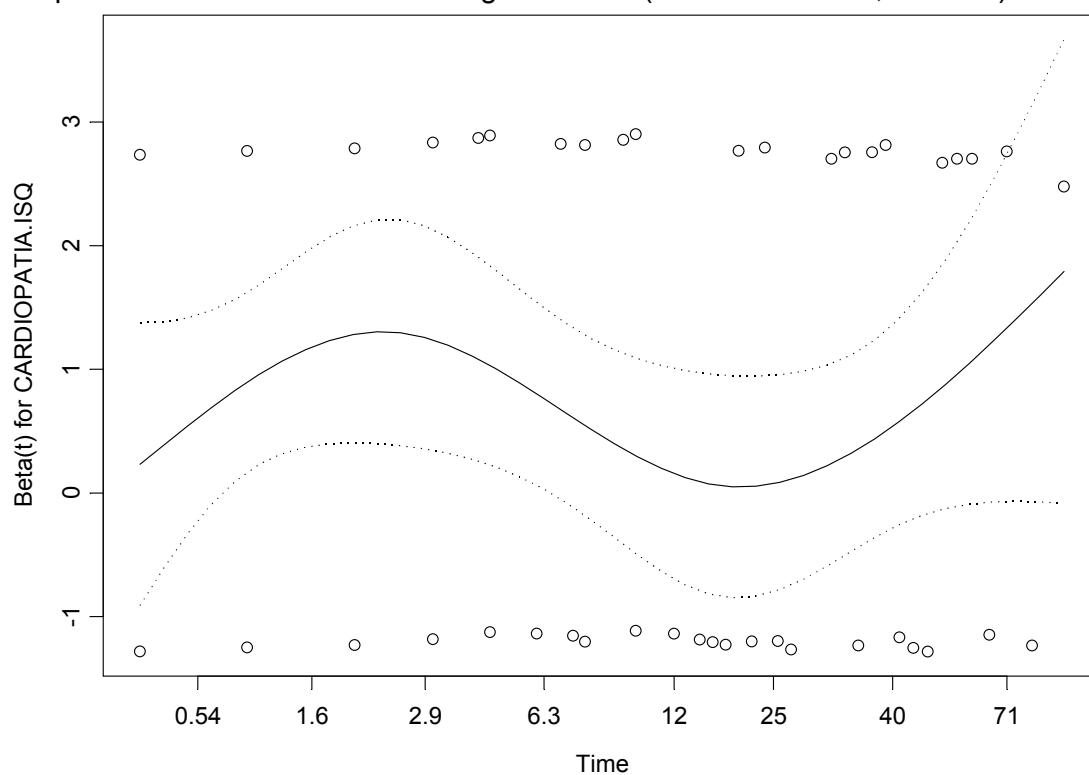
Como este modelo es significativo, procederemos a efectuar el análisis de residuos correspondiente.

- e) En la tabla No. 70 puede observarse que el supuesto de riesgo proporcional no parecen violarse ni para las covariable CARDIOPATÍA. Este resultado puede corroborarse a través del gráfico No. 71.

Tabla No. 70. Test de riesgos proporcionales para el modelo definitivo de Cox para Hd según meses(censor1).

covariable	rho	chi2	p-valor
CARDIOPATIA ISQUÉMICA	-0.00358	0.000939	0.976

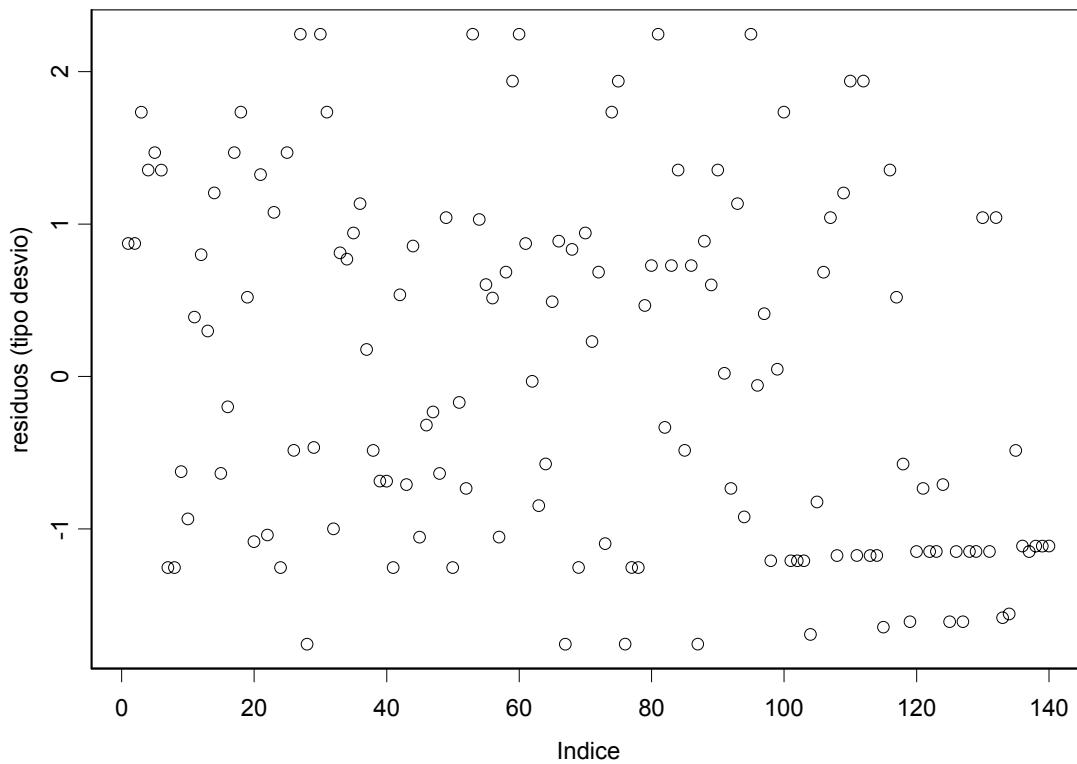
Gráfico No. 71. Test de Riesgo Proporcional (PH) para CARDIOPATIA.ISQ para el modelo de Cox de Hd según meses (Modelo definitivo, censor1).



En el gráfico anterior se observa un patrón cíclico lo cual podría estar indicando una variación temporal de la covariable CARDIOPATÍA ISQUÉMICA, lo anterior sugiere que deben contemplarse modelos frágiles (frailty models).

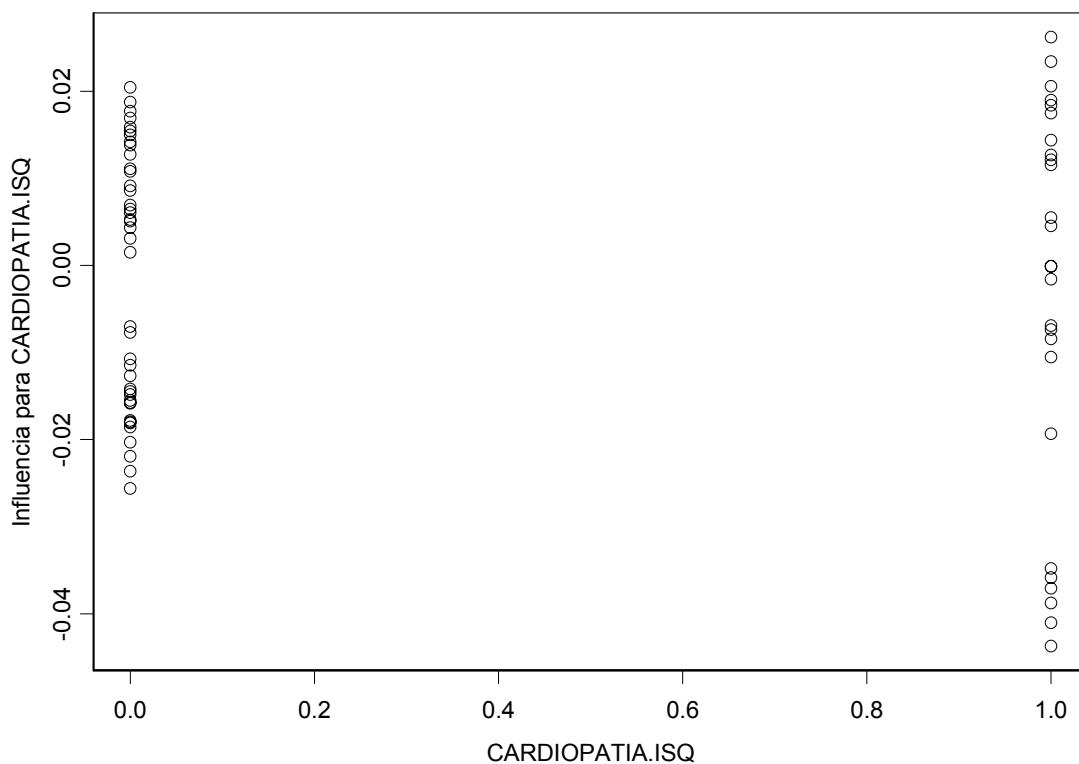
f) El gráfico No. 72 nos indica que todos los individuos están bien representados mediante el modelo de regresión y que no existe ningún individuo que esté influyendo en la estimación del modelo.

Gráfico No. 72. Gráfico de los desvíos (deviance) para el Modelo definitivo de Cox de Hd según meses (censor1).



g) Finalmente, el gráfico No. 73 nos indica que no parece existir ningún individuo que esté influyendo en la estimación del coeficiente de la CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

Gráfico No. 73. Gráfico de influencias para CARDIOPATIA.ISQ
(Modelo definitivo de Cox, censor1).



3.6. Modelos para hemodiálisis (Hd) con salida por razones médicas asociadas a la diálisis como evento de interés (censor3)^[3].

3.6.1. Estimación de la función de supervivencia a través del estimador de Kaplan y Meier.

a) La tabla No. 71 muestra las medidas resumen del estimador de Kaplan y Meier. Algo resaltante es una sobrevida media de supervivencia bastante elevada (129 meses), mientras que no se alcanza la mediana en la función de supervivencia.

Tabla No. 71. Valores resumen en la estimación de la función de supervivencia para Hd según meses (censor3).

n	eventos	media	ee(media)	mediana	LCI(0.95)	LCS(0.95)
140	23	129	7.28	ND	ND	ND

Donde:

n es el numero de individuos.

eventos es el número total de muertes.

media es la sobrevida media.

ee(media) es el el error estándar de la media.

mediana es la sobrevida mediana.

LCI(0.95) es el Límite de Confianza Inferior de 95% para la sobrevida mediana.

LCS(0.95) es el Límite de Confianza Superior de 95% para la sobrevida mediana.

b) La tabla No. 72 y el gráfico No. 74 muestran a la función de supervivencia estimada a través del estimador de Kaplan y Meier. Puede destacarse que la proporción de individuos que logran sobrevivir hasta el primer año es de 0.936, hasta el segundo año es de 0.91, hasta el quinto año es de 0.866 y el 85.5% de los individuos permanece con vida hasta por lo menos 81 meses. Puede observarse además, que la función de supervivencia presenta una sobrevida elevada.

Tabla No. 72. Función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier para Hd según meses (censor3).

Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCI(95%)	LCS(95%)
0	140	3	0.979	0.0122	0.955	1
1	129	3	0.956	0.0176	0.922	0.991
2	115	2	0.939	0.0209	0.899	0.981
3	106	1	0.93	0.0225	0.887	0.975
4	101	1	0.921	0.0241	0.875	0.97
5	98	2	0.902	0.027	0.851	0.957
6	92	2	0.883	0.0298	0.826	0.943
9	83	1	0.872	0.0313	0.813	0.936
17	71	1	0.86	0.0331	0.797	0.927
22	68	1	0.847	0.035	0.781	0.919
23	67	1	0.835	0.0367	0.766	0.91
27	63	1	0.821	0.0384	0.749	0.9
46	50	1	0.805	0.041	0.728	0.889
47	49	1	0.788	0.0433	0.708	0.878
52	45	1	0.771	0.0458	0.686	0.866
81	19	1	0.73	0.0587	0.624	0.855

Donde:

Tiempo es el último mes de seguimiento.

n.riesgo es el número de individuos en riesgo antes del Tiempo.

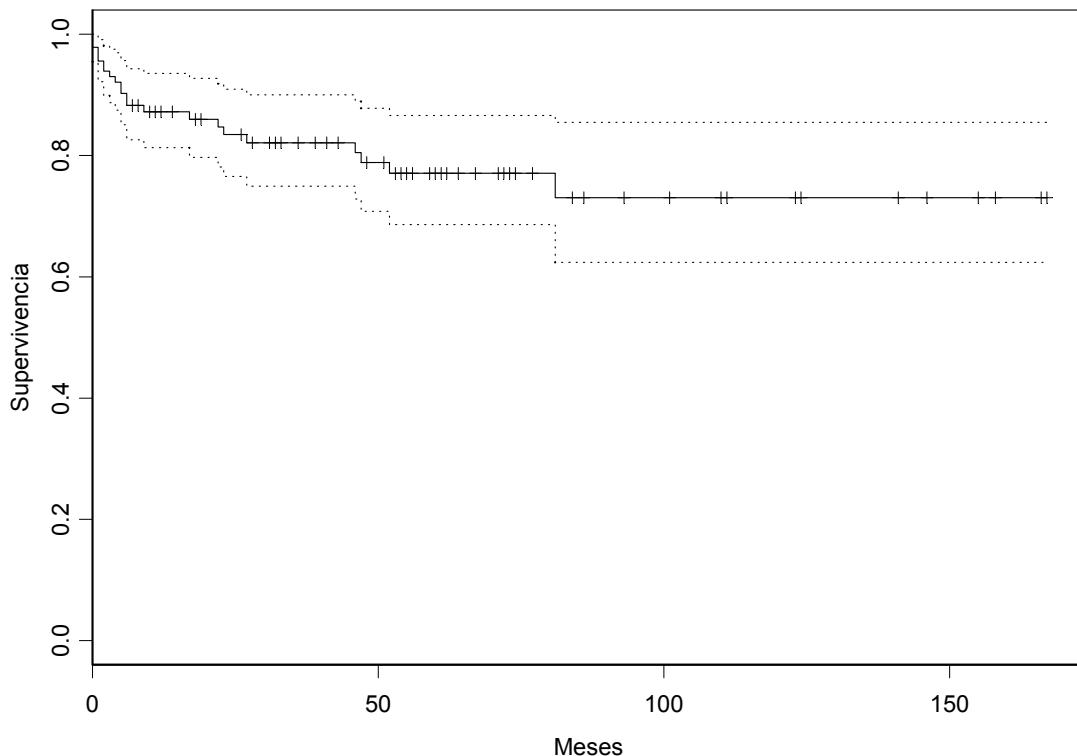
n.evento es el número de muertes entre el Tiempo y el mes siguiente

Supervivencia es la probabilidad de que un individuo sobreviva por un número de meses mayor al Tiempo.

err.est es el error estándar de la Supervivencia.

LCI(95%) es el Límite de Confianza Inferior del 95% para la Supervivencia.

LCS(95%) es el Límite de Confianza Superior del 95% para la Supervivencia.

Gráfico No. 74. Función de supervivencia (KM) para Hd según meses (censor3).

3.6.2. Modelos definitivos de regresión de riesgo proporcional (modelos de Cox) para Hd según meses (censor3).

Para obtener estos modelos se incluyeron todas las covariables, es decir, todas la comorbilidades que tenían frecuencia mayor o igual que 5 y el sexo y edad de cada paciente, posteriormente se fueron excluyendo las que no resultaban significativas al 10%.

3.6.2.1. Primer modelo definitivo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Hd según meses (censor3).

Covariable incluida en el modelo: Sexo.

- En la tabla No. 73 se observa que la covariable Sexo es significativa al 10%.

Tabla No. 73. Estimación de los coeficientes para el primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor3).

covariable	coef	exp(coef)	ee(coef)	z	p
Sexo	-0.773	0.461	0.421	-1.84	0.066

b) En la tabla No. 74 se observa que el modelo es significativo (al 10%) por cualquiera de los tres criterios.

Tabla No. 74. Significación del primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor3).

Test	Estadístico	G. De Libertad	p-valor
Test de razón de verosimilitud	3.41	1	0.0649
Test de Wald	3.38	1	0.0661
Test de puntajes (logrank)	3.55	1	0.0596

c) Mediante la tabla No. 75 puede darse la explicación a la estimación del modelo. La interpretación del exp(coef) es:

Un individuo con Sexo masculino tiene 0.461 veces el riesgo de salir de hemodiálisis por razones médicas asociadas a la misma que un individuo de Sexo femenino. El intervalo de confianza del 95% del riesgo se ubica entre 0.202 y 1.05.

Tabla No. 75. Exponencial de los coeficientes para el primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor3).

covariable	exp(coef)	exp(-coef)	LCI (95%)	LCS (95%)
Sexo	0.461	2.17	0.202	1.05

d) La tabla No. 76 y el gráfico No. 75 muestran la estimación de la función de supervivencia mediante el primer modelo de Cox modelo. Se observa que el ajuste obtenido mediante este modelo es muy parecido a la función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier (ver gráfico No. 76).

Tabla No. 76. Función de supervivencia estimada mediante el primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor3).

Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCI(95%)	LCS(95%)
0	140	3	0.98	0.0115	0.958	1
1	129	3	0.959	0.0167	0.927	0.992
2	115	2	0.944	0.0199	0.906	0.983
3	106	1	0.936	0.0215	0.894	0.979
4	101	1	0.927	0.023	0.883	0.973
5	98	2	0.91	0.026	0.861	0.962
6	92	2	0.892	0.0289	0.837	0.95
9	83	1	0.882	0.0305	0.824	0.944
17	71	1	0.871	0.0324	0.809	0.936
22	68	1	0.859	0.0343	0.794	0.929
23	67	1	0.847	0.0361	0.779	0.921
27	63	1	0.835	0.038	0.763	0.912
46	50	1	0.819	0.0407	0.743	0.903
47	49	1	0.803	0.0432	0.723	0.893
52	45	1	0.786	0.0458	0.702	0.882
81	19	1	0.749	0.0578	0.644	0.871

Donde:

Tiempo es el último mes de seguimiento.

n.riesgo es el número de individuos en riesgo antes del Tiempo.

n.evento es el número de muertes entre el Tiempo y el mes siguiente

Supervivencia es la probabilidad de que un individuo sobreviva por un número de meses mayor al Tiempo.

err.est es el error estándar de la Supervivencia.

LCI(95%) es el Límite de Confianza Inferior del 95% para la Supervivencia.

LCS(95%) es el Límite de Confianza Superior del 95% para la Supervivencia.

Gráfico No. 75. Supervivencia (Modelo de Cox) para Hd según meses
(Primer modelo definitivo, censor3)

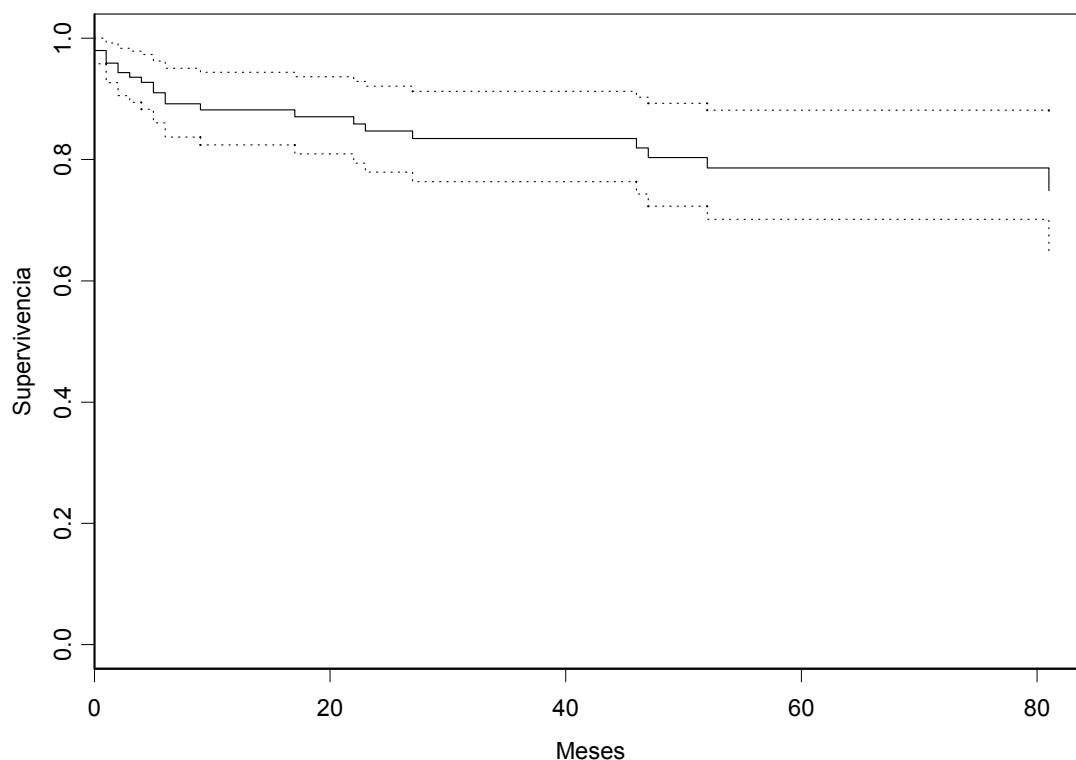
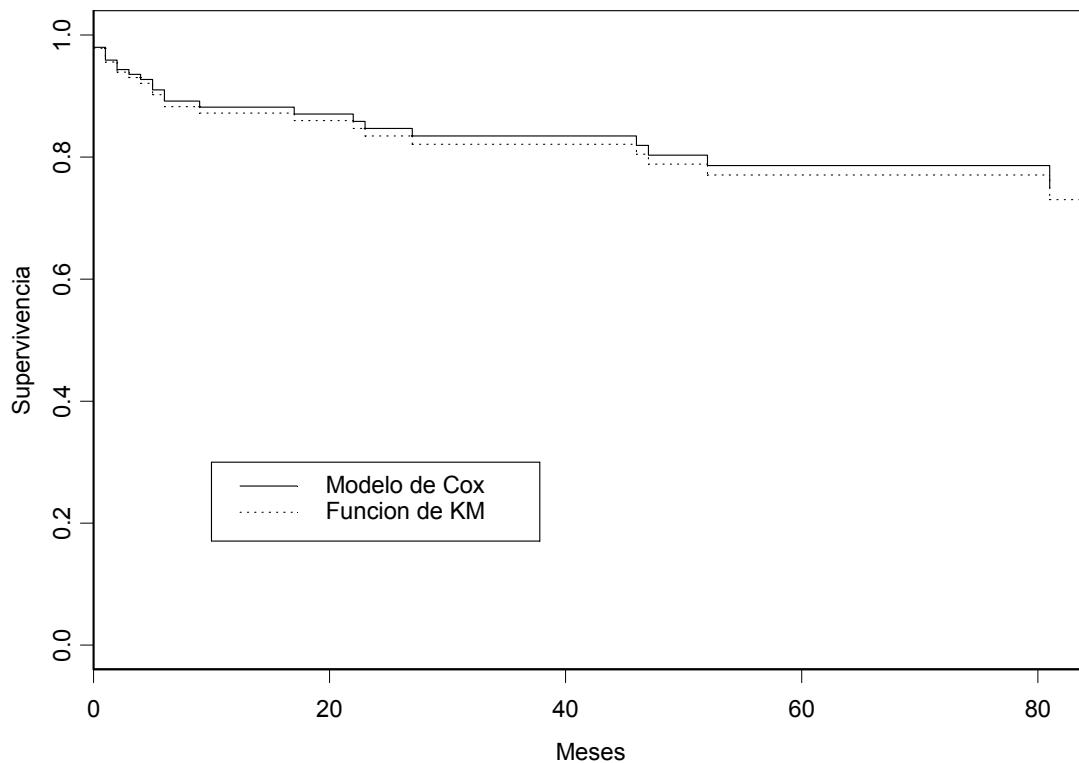


Gráfico No. 76. Comparación del ajuste del modelo de COX y la función de KM para Hd según meses (Primer modelo definitivo, censor3)



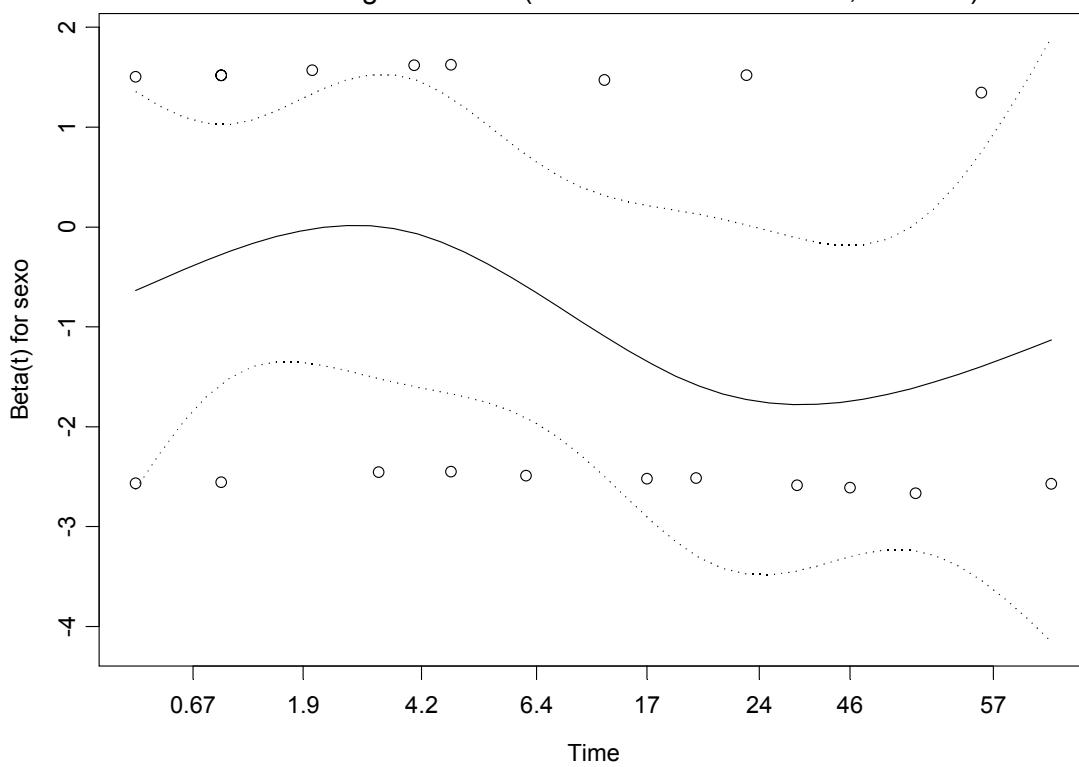
Debido a que tanto el modelo como la covariable resultan significativas, es necesario llevar a cabo el análisis de los residuos para la verificación de los supuestos.

- e) En la tabla No. 77 puede observarse que el supuesto de riesgo proporcionales no parecen violarse para las covariable Sexo para un nivel de significación del 5%. Este resultado puede corroborarse a través del gráfico No. 77.

Tabla No. 77. Test de riesgos proporcionales para el primer modelo definitivo de Cox para Hd según meses(censor3).

covariable	rho	chi2	p-valor
Sexo	-0.236	1.28	0.258

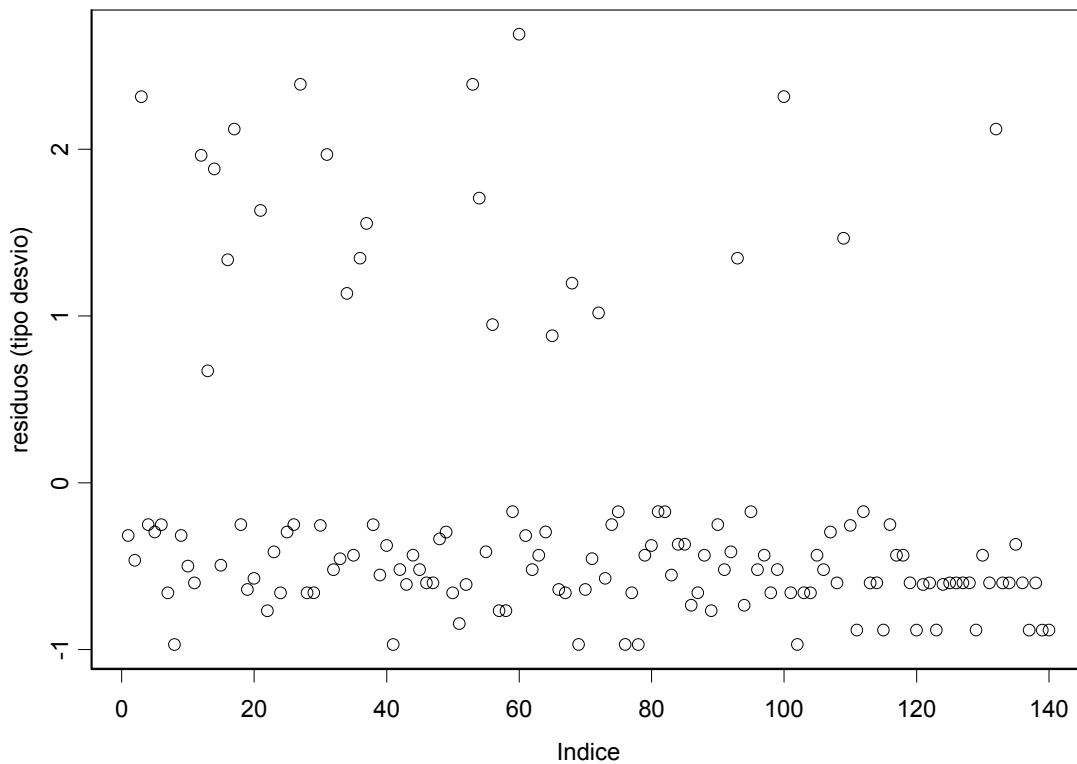
Gráfico No. 77. Test de Riesgo Proporcional (PH) para Sexo para el modelo de Cox de Hd según meses (Primer modelo definitivo, censor3).



En el gráfico anterior se observa un patrón cíclico lo cual podría estar indicando una variación temporal de la covariable Sexo, lo anterior sugiere que pudieran considerarse modelos frágiles (frailty models).

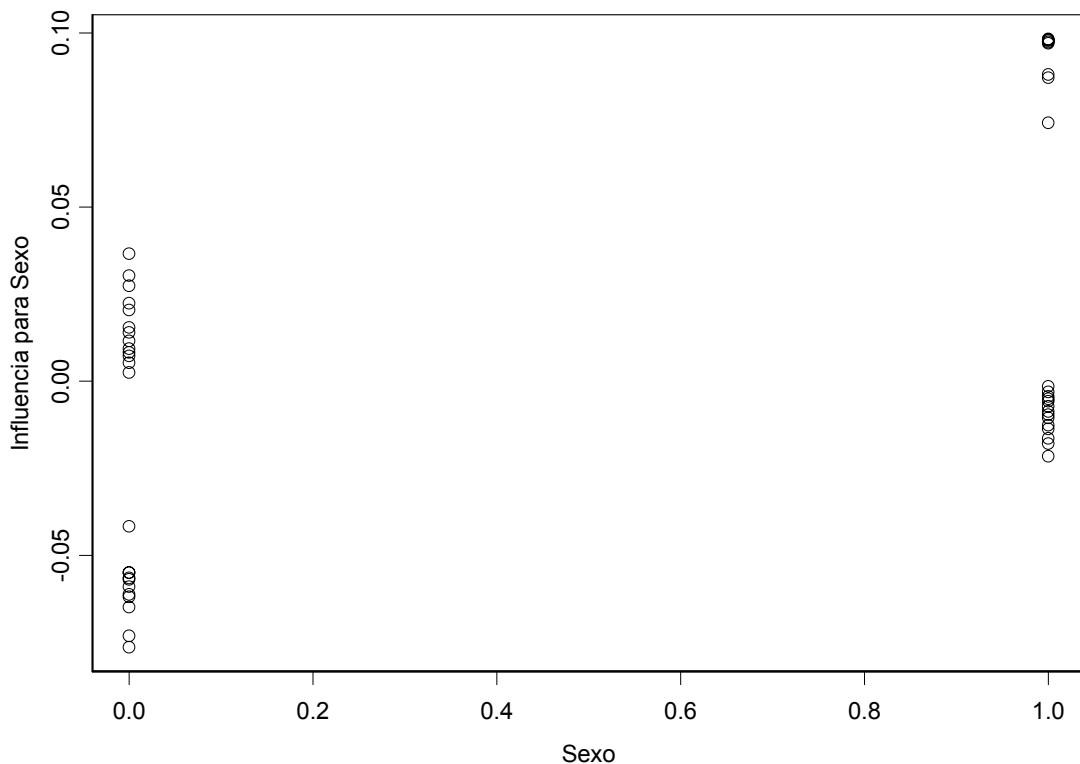
f) El gráfico No. 78 nos indica que todos los individuos están bien representados mediante el modelo de regresión y que no existe ningún individuo que esté influyendo en la estimación del modelo.

Gráfico No. 78. Gráfico de los desvíos (deviance) para el Primer modelo definitivo de Cox de Hd según meses (censor3).



g) Finalmente, el gráfico No. 79 nos indica que no parece existir ningún individuo que esté influyendo en la estimación del coeficiente del Sexo.

Gráfico No. 79. Gráfico de influencias para Sexo
(Primer modelo definitivo de Cox, censor3).



3.6.2.2. Segundo modelo definitivo de regresión de riesgo proporcional (modelo de Cox) para Hd según meses (censor3).

Covariable incluida en el modelo: CARDIOPATÍA.

a) En la tabla No. 78 se observa que la covariable CARDIOPATÍA es significativa al 10%.

Tabla No. 78. Estimación de los coeficientes para el segundo modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor3).

covariable	coef	exp(coef)	ee(coef)	z	p
CARDIOPATÍA	-0.764	0.466	0.454	-1.68	0.092

b) En la tabla No. 79 se observa que el modelo es significativo (al 10%) por cualquiera de los tres criterios.

Tabla No. 79. Significación del segundo modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor3).

Test	Estadístico	G. De Libertad	p-valor
Test de razón de verosimilitud	3.07	1	0.0798
Test de Wald	2.83	1	0.0923
Test de puntajes (logrank)	2.98	1	0.0845

c) Mediante la tabla No. 80 puede darse la explicación a la estimación del modelo. La interpretación del $\exp(\text{coef})$ es:

Un individuo con CARDIOPATÍA tiene 0.466 veces el riesgo de salir de hemodiálisis por razones médicas asociadas a la misma que un individuo sin CARDIOPATÍA. El intervalo de confianza del 95% del riesgo se ubica entre 0.192 y 1.13. De acuerdo a lo anterior puede decirse que la CARDIOPATÍA actúa como un factor de protección.

Tabla No. 80. Exponencial de los coeficientes para el segundo modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor3).

covariable	$\exp(\text{coef})$	$\exp(-\text{coef})$	LCI (95%)	LCS (95%)
CARDIOPATÍA	0.466	2.15	0.192	1.13

d) La tabla No. 81 y el gráfico No. 80 muestran la estimación de la función de supervivencia mediante el segundo modelo de Cox modelo. Se observa que el ajuste obtenido mediante este modelo es casi coincidente a la función de supervivencia estimada mediante el estimador de Kaplan y Meier (ver gráfico No. 81).

Tabla No. 81. Función de supervivencia estimada mediante el segundo modelo definitivo de Cox para Hd según meses (censor3).

Tiempo	n.riesgo	n.eventos	Supervivencia	err.est.	LCI(95%)	LCS(95%)
0	140	3	0.98	0.0115	0.958	1
1	129	3	0.959	0.0167	0.927	0.992
2	115	2	0.944	0.0199	0.906	0.983
3	106	1	0.936	0.0215	0.894	0.979
4	101	1	0.927	0.023	0.883	0.973
5	98	2	0.91	0.026	0.861	0.962
6	92	2	0.892	0.0289	0.837	0.95
9	83	1	0.882	0.0305	0.824	0.944
17	71	1	0.871	0.0324	0.809	0.936
22	68	1	0.859	0.0343	0.794	0.929
23	67	1	0.847	0.0361	0.779	0.921
27	63	1	0.835	0.038	0.763	0.912
46	50	1	0.819	0.0407	0.743	0.903
47	49	1	0.803	0.0432	0.723	0.893
52	45	1	0.786	0.0458	0.702	0.882
81	19	1	0.749	0.0578	0.644	0.871

Donde:

Tiempo es el último mes de seguimiento.

n.riesgo es el número de individuos en riesgo antes del Tiempo.

n.evento es el número de muertes entre el Tiempo y el mes siguiente

Supervivencia es la probabilidad de que un individuo sobreviva por un número de meses mayor al Tiempo.

err.est es el error estándar de la Supervivencia.

LCI(95%) es el Límite de Confianza Inferior del 95% para la Supervivencia.

LCS(95%) es el Límite de Confianza Superior del 95% para la Supervivencia.

Gráfico No. 80. Supervivencia (Modelo de Cox) para Hd según meses
(Segundo modelo definitivo, censor3)

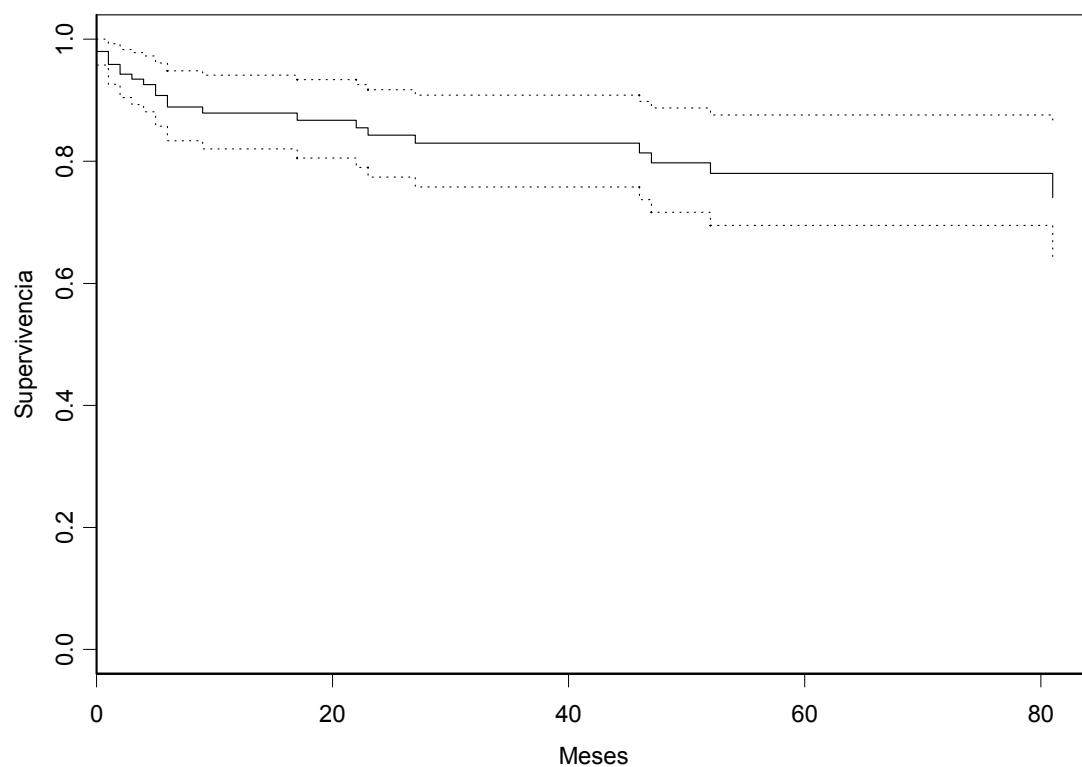
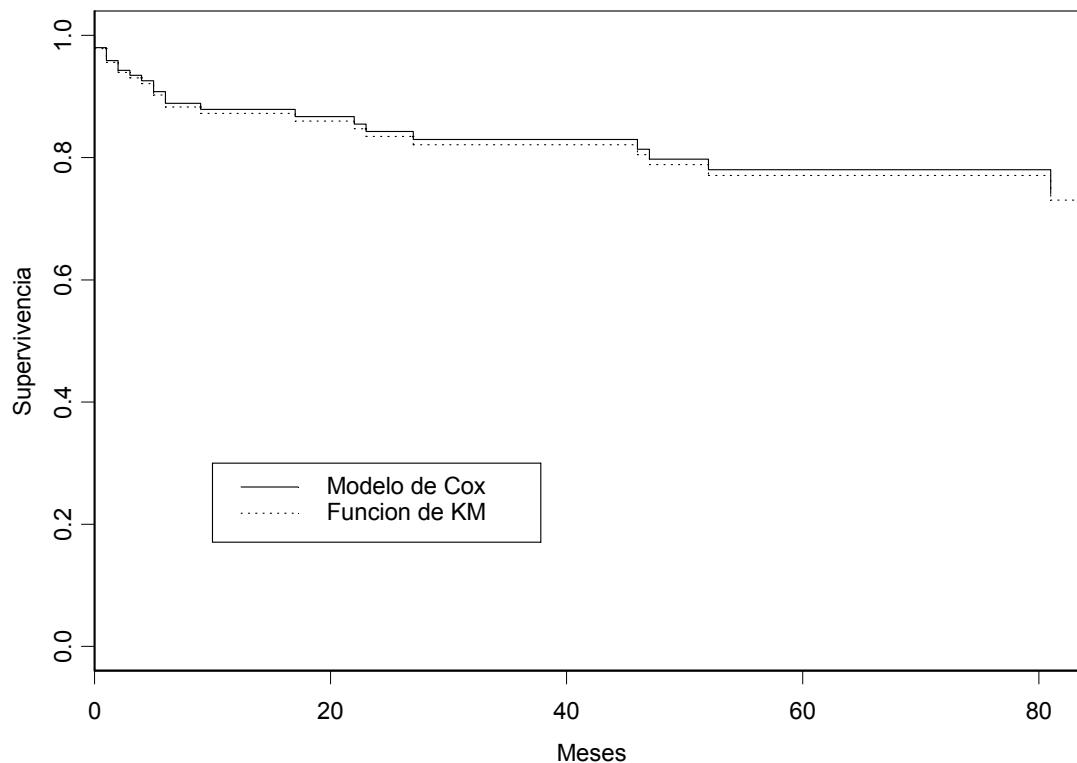


Gráfico No. 81. Comparación del ajuste del modelo de COX y la función de KM para Hd según meses (Segundo modelo definitivo, censor3)



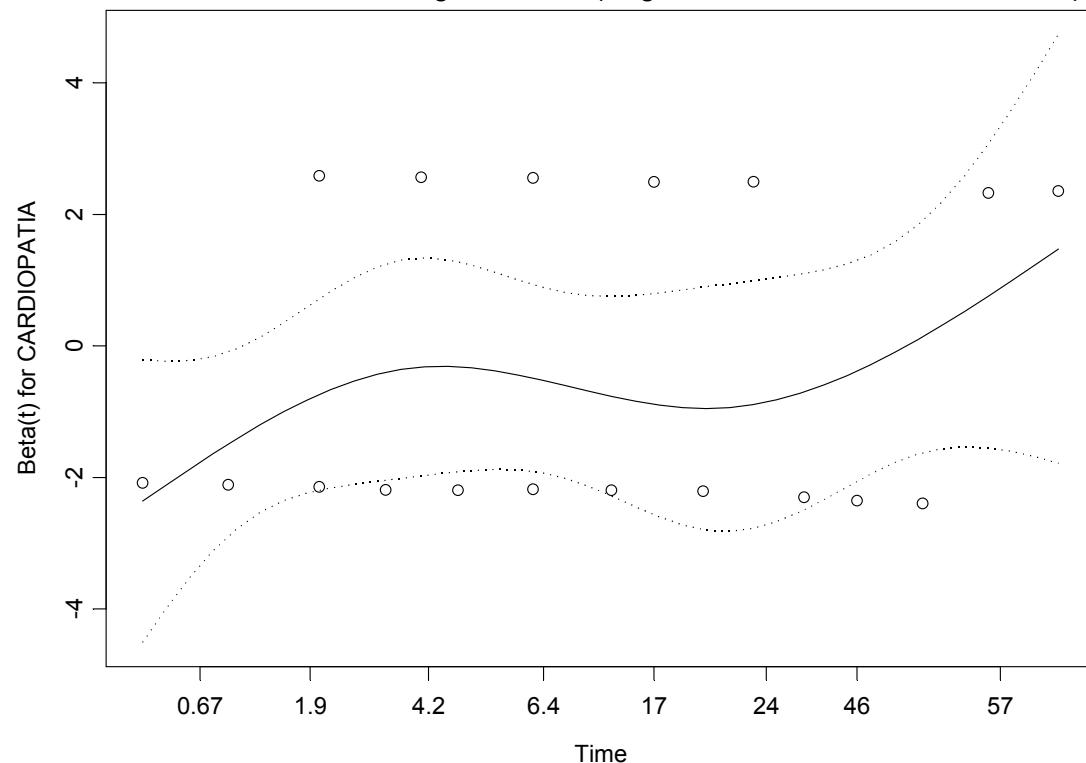
Debido a que tanto el modelo como la covariable resultan significativas, es necesario llevar a cabo el análisis de los residuos para la verificación de los supuestos.

- e) En la tabla No. 82 puede observarse que el supuesto de riesgo proporcionales no parecen violarse para las covariable CARDIOPATÍA para un nivel de significación del 5%. Este resultado puede corroborarse a través del gráfico No. 82.

Tabla No. 82. Test de riesgos proporcionales para el segundo modelo definitivo de Cox para Hd según meses(censor3).

covariable	rho	chi2	p-valor
CARDIOPATÍA	0.338	2.56	0.11

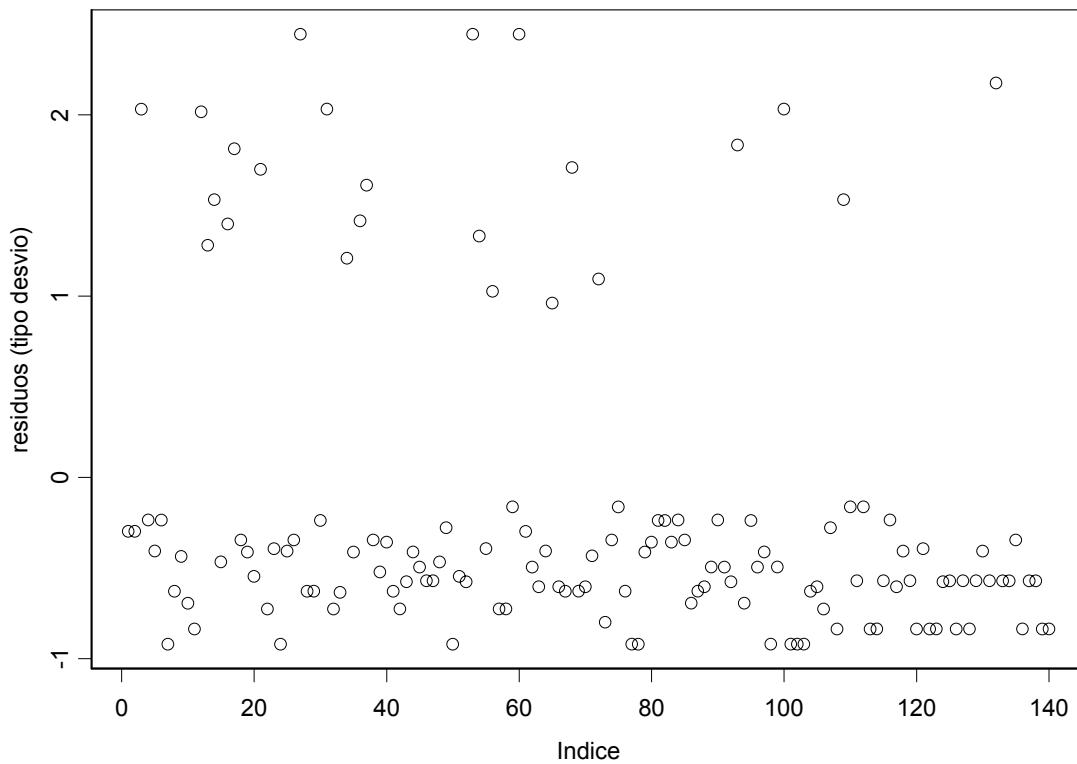
Gráfico No. 82. Test de Riesgo Proporcional (PH) para CARDIOPATÍA para el modelo de Cox de Hd según meses (Segundo modelo definitivo, censor3).



En el gráfico anterior se observa el patrón no es completamente horizontal, sino un tanto creciente, esto pudiera estar indicando que existen ciertos problemas con el supuesto de riesgo proporcional para la covariable CARDIOPATÍA.

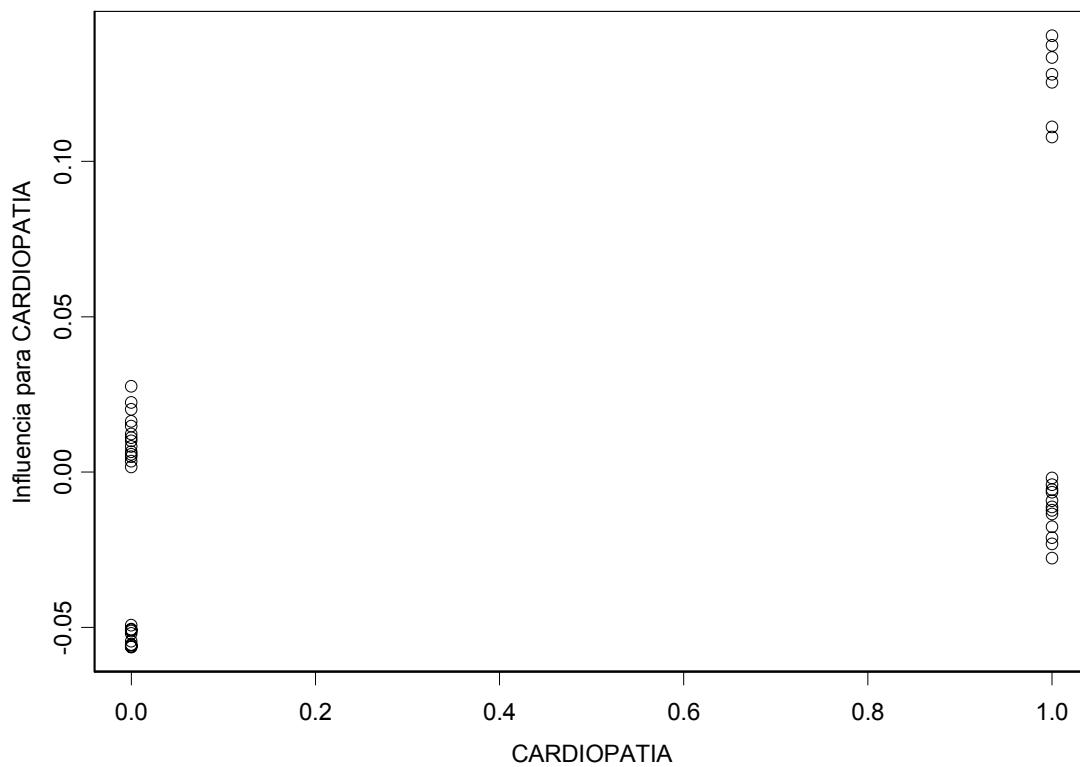
f) El gráfico No. 83 nos indica que todos los individuos están bien representados mediante el modelo de regresión y que no existe ningún individuo que esté influyendo en la estimación del modelo.

Gráfico No. 83. Gráfico de los desvíos (deviance) para el Segundo modelo definitivo de Cox de Hd según meses (censor3).



g) Finalmente, el gráfico No. 84 nos indica que no parece existir ningún individuo que esté influyendo en la estimación del coeficiente del CARDIOPATÍA.

Gráfico No. 84. Gráfico de influencias para CARDIOPATÍA
(Segundo modelo definitivo de Cox, censor3).



3.7. Notas:

1. Para la obtención de los modelos, se ajustaron modelos incluyendo a todas las covariables, pero como se obtenían covariables estadísticamente significativas pero que no tenían sentido desde el punto de vista médico. Para evitar este inconveniente, se tomó la decisión de ajustar los modelos que sólo incluían covariables dicotómicas (enfermedades de base o comorbilidades) con frecuencias mayores o iguales que cinco (5).
2. Los pacientes en diálisis peritoneal corresponden a pacientes del servicio de diálisis peritoneal del Hospital Clínico Universitario de Caracas.
3. Los pacientes en hemodiálisis corresponden a pacientes de la unidad de hemodiálisis del Hospital de Clínicas Caracas.

CAPÍTULO 4: Conclusiones y recomendaciones.

4.1. Conclusiones.

4.1.1. Conclusiones respecto a la metodología utilizada.

- 4.1.1.1 Podemos concluir que los métodos utilizados fueron adecuados para la estimación de las funciones de supervivencia y para la obtención de ajustes mediante modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox.
- 4.1.1.2. Los métodos nos permitieron obtener los mejores modelos de regresión.
- 4.1.1.3. Los métodos también resultaron útiles para determinar los mejores predictores en cada uno de los casos. En este sentido, la determinación de los predictores a través de un procedimiento de selección paso a paso hacia atrás resultó ser adecuado, tal y como se puede inferir del trabajo de Farragi y Simon (1998).
- 4.1.1.4. También fue posible, mediante el uso de desarrollos recientes en el análisis de supervivencia, la verificación de los supuestos de los modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

4.1.2. Conclusiones respecto a los resultados obtenidos del análisis.

4.1.2.1. Conclusiones para los modelos para diálisis peritoneal (Dpa).

Los mejores modelos de Cox ajustados para Dpa se muestran en la tabla 83. Todos estos modelos fueron significativos por los tres criterios utilizados para menos del 10%. Los supuestos del modelo de Cox se satisfacen en cada caso.

Tabla No. 83. Resumen de los modelos de Cox para Dpa.

Evento de interés	Modelo	Covariable(s)	Coeficiente	p-valor
Muerte	1	Edad	0.0315	0.0011
		Índice de Quetelet	-0.0969	0.013
		Diabetes	0.5492	0.087
Salida *	1	Cardiopatía	1.1214	0.0039
		Peso	-0.0153	0.05
Muerte o salida *	2	Cardiopatía	1.117	0.0039
		Superficie corporal	-0.997	0.043
Muerte o salida *	1	Cardiopatía	0.669	0.057
		Diabetes	0.376	0.078
		Índice de Quetelet	-0.0345	0.094

* Modelos estratificados por hipertensión arterial

4.1.2.2. Conclusiones para los modelos para hemodiálisis (Hd).

En la tabla 84 se presentan los mejores modelos de Cox ajustados para Hd. Todos estos modelos fueron significativos por los tres criterios utilizados para menos del 10%. Los supuestos del modelo de Cox se satisfacen en cada caso.

Tabla No. 84. Resumen de los modelos de Cox para Hd.

Evento de interés	Modelo	Covariable(s)	Coeficiente	p-valor
Muerte	1	Cardiopatía isquémica	0.903	0.01
		Edad	0.03	0.014
	2	Cardiopatía isquémica	1.129	0.00014
Salida	1	Insuficiencia cardíaca congéstiva	0.923	0.06
		Cardiopatía	-0.764	0.092
Muerte o salida	1	Sexo	-0.773	0.066
		Cardiopatía isquémica	0.673	0.0039

4.2. Recomendaciones.

1. Debido al impacto que pudiera tener este tipo de trabajo a nivel nacional, se recomienda realizar un estudio similar incluyendo todos los centros públicos y privados con la finalidad de obtener predictores válidos para todo el país. Esto sería factible a través de un gran proyecto nacional.
2. Debido a la necesidad de obtener indicadores oportunos y confiables, se recomienda realizar el diseño y sistema de recolección de datos referentes a datos de diálisis y transplante renal nacional. Se recomienda la construcción de una gran base de datos nacional de pacientes renales, similares a las que se llevan a cabo en otros países.
3. Debido a que la escogencia de las covariables que funcionan como predictoras en los modelos de Cox es un asunto todavía delicado, se recomienda ampliar la investigación utilizando otros métodos de selección. Algunos de estos métodos son: el método bayesiano (Farragi y Simon, 1998), que ha demostrado ser muy eficiente y el método basado en la verosimilitud penalizada no cóncava (Fan y Li, 2001).
4. Debido a que los modelos de regresión utilizados en este trabajo fueron modelos semiparamétricos, se recomienda realizar modelos de análisis de supervivencia paramétricos (Meeker y Escobar, 1998).
5. Debido a que las causa de egreso son de diversa índole, se recomienda ajustar modelos de riesgos en competencia (Crowder, 2001).
6. Se recomienda llevar a cabo estudios para con modelos de supervivencia multivariantes como por ejemplo el caso de multiples peritonitis por individuo (Hougaard, 2000).
7. Se recomienda diseñar otras investigaciones de para estudiar las posibles variaciones temporales a través de modelos “frágiles” (frailty models) (Andersen et al, 1993, Therneau y Gramsch, 2000).
8. En los casos en que se lleguen a violar los supuestos de riesgos proporcionales, existen modelos alternativos que pudieran llegar a utilizarse. Dos buenas alternativas son: los modelos de regresión de riesgos heterocedásticos (Hsieh, 2001) y los modelos de riesgos proporcionales generalizados (Bagdonavicius y Nikulin, 2001).
9. La escogencia de la software computacional (S-PLUS) se hizo en base a la comodidad de la herramienta. Sin embargo, la metodología de punta de lanza en análisis de supervivencia también está disponible en el sistema estadístico SAS, a partir de la versión 6.10. En tal sentido, se recomienda repetir este estudio o llevar a cabo otros estudios utilizando el sistema SAS.

10. Se recomienda que los métodos de análisis de supervivencia sean incorporados en los planes de estudio de los programas de licenciaturas en estadística.
11. Por último, se recomienda masificar las metodologías de análisis de supervivencia a los diversos servicios de diálisis y transplante renal, así como también a otros servicios de salud, con el fin de que sean utilizadas en futuras investigaciones. Esto se pudiera hacer en principio a través de cursos de capacitación. Este aspecto debería incluir capacitación y entrenamiento en análisis de supervivencia para estadísticos, médicos y técnicos que laboran en los servicios de salud.

Bibliografía.

1. Aalen, O. (1975). Statistical Inferences for a Family of Counting Processes. Tesis Doctoral, Departamento de Estadística, Universidad de California, Berkeley.
2. Aalen, O.O. (1978b). Nonparametric estimation of partial transition probabilities in multiple decrement models. *Annals of Statistics*, **6**: 534-545.
3. Aalen, O. (1978c). Nonparametric Inferences for a Family of Counting Processes. *Annals of Statistics*, **6**: 701-726.
4. Amair, P. (1999). Comunicación personal.
5. Amair, P. y Weisinger, J.R. (1999). Body weight (BW), body mass index (BMI) and body surface area (BSA) as predictors of survival on CAPD patients. *The American Society of Nephrology*.
6. Andersen, P.K. y Borgan, Ø. (1985). Counting Process Model for Life History Data: A Review. *Scandinavian Journal of Statistics*, **12**: 97-158.
7. Andersen, P.K., Borgan, Ø., Gill, R.D. y Keiding, N. (1982). Linear Nonparametric Test for Comparison of Counting Processes with Applications to Survival Data (with discussion). *International Statistical Review*, **50**: 219-258.
8. Andersen, P.K., Borgan, Ø., Gill, R.D. y Keiding, N. (1993). *Statistical Models Based on Counting Processes*. N.Y.: Springer-Verlag.
9. Andersen P.K. y Gill, R.D. (1982). Cox's Regression Models for counting processes: A Large Sample Study. *Annals of Statistics*, **10**: 1100-1120.
10. Armitage, P. y Colton, T. (editores), (1998). *Encyclopedia of Biostatistics*. N.Y.: John Wiley & Sons, Inc.
11. Bagdonavicius, V. y Nikulin, M. (2001). *Accelerated Life Models: Modeling and Statistical Analysis*. Boca Ratón, Florida: Chapman & Hall.
12. Blake, P.G. (1998a). Highlights of International Experiences with Peritoneal Dialysis, Part One. *18th Annual CAPD Meetings*.
13. Blake, P.G. (1998b). Highlights of International Experiences with Peritoneal Dialysis, Part Two. *18th Annual CAPD Meetings*.

14. Böhmer, P.E. (1912). Theorie der unabhängigen Wahrscheinlichkeiten. *Rapp., Mém. Et Procés-verbeaux 7^e Congr.. Internat. Act.* Ámsterdam, **2**: 327-343.
15. Burton, P.R. y Walls, J. (1987). Selection-adjusted comparison of life-expectancy of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis, haemodialysis and renal transplantation. *The Lancet*, **i**:1115-1119.
16. Collett, D. (1994). *Modelling Survival Data in Medical Research*. Londres: Chapman & Hall.
17. Cox, D.R. (1972). Regression models and life tables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society: Series B*, **34**: 187-220.
18. Cox, D.R. y Oakes, D. (1972). *Analysis of Survival Data*. Londres: Chapman & Hall.
19. Crowder, M. (2001). *Classical Competing Risks*. Boca Ratón, Florida: Chapman & Hall.
20. Elandt-Johnson, R.C. y Johnson, N.L. (1980). *Survival Models and Data Analysis*. N.Y.: John Wiley & Sons, Inc.
21. Fan, B.J. y Li, R. (2002). Variable Selection for Cox Proportional Hazard Model and Frailty Model. *Annals of Statistics*, **30**: 74-99.
22. Farragi, D. y Simon, R. (1998). Bayesian Variable Selection Method for Censored Survival Data. *Biometrics*, **54**: 1475-1485.
23. Fleming, T.R. y Harrington, D.P. (1991). *Counting Processes and Survival Analysis*. N.Y.: John Wiley & Sons, Inc.
24. Gill, R.D. (1983). Large Sample Behavior of the Product-limit Estimator on the Whole Line. *Annals of Statistics*, **11**: 49-58.
25. Gill, R.D. (1984). Understanding Cox's Regression Model: A Martingale Approach. *Journal of the American Statistical Association*, **79**: 441-447.
26. Gill, R.D. y Johansen, S. (1990). A Survey of Product-integration with a View Towards applications in Survival Analysis. *Annals of Statistics*, **18**: 1501-1550.
27. Greenwood, M. (1926). The natural duration of cancer. *Reports on Public Health and Medical Subjects*, **33**: 1-26, Londres: Her Majesty's Stationery Office.
28. Harrington, D.P. y Fleming, T.R. (1982). A class of rank procedures for censored survival data. *Biometrika*, **69**: 553-566.

29. Held, P.J., Port, F.K., Turrenne, M.N., Gaylin, D.S., Hamburger, R.J. y Wolfe, R.A. (1994). Continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis: Comparison of patients with adjustment for comorbid conditions. *Kidney International*, **45**: 1163-1169.
30. Hosmer, D.W. y Lemeshow, S. (1999). *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data*. N.Y.: John Wiley & Sons, Inc.
31. Hougaard, P. (2000). *Analysis of Multivariate Survival Data*. N.Y.: Springer-Verlag.
32. Hsieh, F. (2001). On heteroscedastic hazard regression models: theory and application. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B*, **61**: 63-79.
33. Hutchinson, T.A., Thomas, D.C., Lemieux, J.C. y Harvey, C.E. (1984). Prognostically controlled comparison of dialysis and renal transplantation. *Kidney International*, **26**: 44-51.
34. Ibrahim, J.G., Chen, M.H. y Sinha, D. (2001). *Bayesian Survival Analysis*. N.Y.: Springer-Verlag.
35. Iseki, K., Miyasato, F., Tokuyama, K., Nishime, K., Ueshara, H., Shiohira, Y., Sunagawa, H., Yoshihara, K., Yoshi, S., Toma, S., Kowatari, T., Wake, T., Oura, T. y Fukiyama, K. (1997). Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death I a cohort of hemodialysis patients. *Kidney International*, **51**: 1212-1217.
36. Jewell, N.P., Kimber, A.C., Lee, M.L.T y Whitmore, G.A. (editores), (1996). *Lifetime Data: Models in Reliability and Survival Analysis*. Dordrecht, Holanda: Kluwer Academic Publishers.
37. Johansen, S. (1983). An Extension of Cox's Regression Model. *International Statistical Review*, **51**: 165-174.
38. Kaplan, E.L. y Meier, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, **53**: 457-481.
39. Kalbfleisch, J.D. y Prentice, R.L. (1980). *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. N.Y.: John Wiley & Sons, Inc.
40. Klein, J.P. y Goel, P.K. (editores), (1992). *Survival Analysis: State of the Art*. Dordrecht, Holanda: Kluwer Academic Publishers.
41. Klein, J.P. y Moeschberger, M.L. (1997). *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data*. New York: Springer-Verlag.

42. Kleinbaum, D.G. (1995) *Survival Analysis: A self-Learning Text*. New York: Springer-Verlag.
43. Lawless, J.F. (1982). *Statistical Models and Methods for Lifetime Data*. N.Y.: John Wiley & Sons, Inc.
44. Lin, D.Y. y Wei, L.J. (1989). The Robust Inference of the Cox Proportional Hazards Model. *Journal of the American Statistical Association*, **84**: 1074-1078.
45. Lin, D.Y. y Wei, L.J. (1993). Checking the Cox Model with Cumulative Sums of Martingale-based residuals. *Biometrika*, **80**: 557-572.
46. Lin, D.Y. y Fleming, T.R. (editores), (1997). *Proceedings of the First Seattle Symposium in Biostatistics: Survival Analysis*. N.Y.: Springer-Verlag.
47. Maggiore, Q., Nigrelli, S., Cicarelli, C., Grimaldi, C., Rossi, G.A. y Michelassi, C. (1996). Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney International*, **50**: 2103-2108.
48. Maiorca, R., Vonesh, E., Cancarini, G.C., Cantaluppi, A. Manili, L. Brunori, G., Camerini, C., Séller, P. y Strada, A. (1988). A six-years comparison of patients and technique survivals in CAPD an HD. *Kidney International*, **34**: 518-524.
49. Maiorca, R., Vonesh, E.F., Cavalli, P., De Vecchi, A., Giangrande, A., La Greca, G., Scarpione, L.L., Bragantini, L., Cancarini, G.C., Cantaluppi, A., Castelnovo, C., Castiglioni A., Poisetti, P. y Viglino, G. (1991). A multicenter selection-adjusted comparison of patients and technique survival on CAPD and hemodialysis. *Peritoneal Dialysis International*, **11**:118-127.
50. Mantel, N. (1966). Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemotherapy Reports*, **50**: 163-170.
51. Mathsoft, Inc. (1999). *S-PLUS 2000 Guide to Statistics, Volume 2*. Data Analysis Products Division, Mathsoft, Seattle, WA.
52. Meeker, W. y Escobar, L. (1998). *Statistical Methods for Reliability Data*. N.Y.: John Wiley & Sons, Inc.
53. Miller (1981). *Survival Análisis*. N.Y.: John Wiley & Sons, Inc.
54. Pepe, M.S. y Fleming, T.R. (1989). Weighted Kaplan-Meier Statistic: A Class of Distance tests for Censored Survival Data. *Biometrics*, **45**: 497-507.
55. Pepe, M.S. y Fleming, T.R. (1991). Weighted Kaplan-Meier Statistic: Large Sample and Optimality Considerations. *Journal of the Royal Statistical Society, Serie B*, **53**: 341-352.

56. Peto, R. y Peto, J. (1972). Asymptotically efficient rank invariant test procedures (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society: Series A*, **135**: 195-206.
57. Smith, P.J. (2002). *Analysis of Failure and Survival Data*. Boca Ratón: Chapman & Hall.
58. Schoenfeld, D. (1982). Partial residuals for the proportional hazard regression model. *Biometrika*, **69**: 239-241.
59. Therneau, T.M. y Grambsch, P.M. (2000). *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. N.Y.: Springer-Verlag.
60. Therneau, T.M., Grambsch, P.M. y Fleming, T.R. (1990). Martingale-based residuals for survival models. *Biométrica*, **77**: 147-160.
61. Thodis, E., Passadakis, P., Vargemezis, V. y Oreopoulos, D.G. (2000). Peritoneal Dialysis: Better, Equal or Worse than Hemodialysis? Data Worth Knowing Before Choosing a Dialysis Modality.
62. Tsiatis, A.A. (1981). A Large Sample Study of Cox Regression Model. *Annals of Statistics*, **9**: 93-108.
63. Venables, W.N. y Ripley, B.D. (1999). *Modern Applied Statistics with S-PLUS*, 3^a Edición. N.Y.: Springer-Verlag.
64. Vonesh, E.F (s.f.) An overview of Cox's proportional hazards regression models. (*Reporte técnico*).
65. Woods, J.D., Port, F.K., Orzoul, S., Buoncristiani, U., Young, E., Wolfe, R.A. y Held, P.J. (1998). Clinical and biochemical correlates of starting "daily hemodialysis. *Kidney International*, **55**: 2467-2476.
66. Xue, J.L., Everson, S.E., Constantini, E.G., Ebben, J.P., Chen, S.C., Agodoa, L.Y. y Collins, A.J. (2002). Peritoneal and hemodialysis: II. Mortality risk associated with initial patient characteristics. *Kidney International*, **61**: 741-745.

ANEXO 1. Descripción de las bases de datos.

I. Bases de datos para diálisis peritoneal (Dpa).

Se registraron un conjunto de variables para 246 individuos en diálisis peritoneal que ingresaron al servicio de diálisis peritoneal del Hospital Clínico Universitario de Caracas entre el 2 de junio de 1980 y el 6 de diciembre de 1996 y salieron del servicio entre el 15 de enero de 1981 y el 31 de octubre de 1997.

Las bases de datos originales para Dpa son:

Dpa1:

Cuyas variables son:

nombre
apelli
lhisto
histor
sexofm
fenaci
feindp
feegdp
causae
enfbas
observ
comorb
dias_vivi
meses_viv
censor1
censor2
edad

Dpa5:

Cuyas variables son:

NOMBRE
APELLI
LHISTO
HISTOR
NUMERO5
FECHA5
PESO
TALLA

QUETELLET
CREADIAL2
CREADIAL4
CREASERICA
VOLUMENDIS
BUNDIALIS2
BUNDIALIS4
BUNSUERO
KTVSEMBUN
MESES_VIV
SUPERFCORP
ALBUMINASE
DPCREATI2
DPCREATI4
CLEARENCEC
DPUREA2
DPUREA4
OKSA
XS

El orden en que se presentan los individuos en ambas bases de datos es el mismo, para facilitar el trabajo con las bases de datos se creó una variable que permitía mantener el orden original de los registros. A esta variable se le dio el nombre de Orden. Las bases de datos están relacionadas por el orden y concuerdan en Nombre, Apellido y Número de historia.

Algunos individuos tienen un doble registro porque se trata de dos períodos de seguimiento.

Las variables enfbas (enfermedad de base) y comorbilidad (comorb) de Dpa1 se han recodificado, con lo cual se generaron 99 variables que serán consideradas como covariables en los modelos de regresión de Cox.

Se creó adicionalmente otra variable de censura (censor3). Las tres variables de censura se describen a continuación:

censor1: Representa la ausencia o presencia del evento definido como muerte asociada a diálisis peritoneal o salida de diálisis peritoneal por causas médicas asociadas a diálisis peritoneal.

censor2: Representa la ausencia o presencia del evento muerte asociada a la diálisis peritoneal.

censor3: Representa la ausencia o presencia del evento definido como salida de diálisis peritoneal por causas médicas asociadas a diálisis peritoneal.

Debido a ciertas incongruencias con los meses de seguimiento (meses_viv) se creó otra variable de tiempo seguimiento (meses) la cual se construyó dividiendo el número de días de seguimiento (dias_viv) entre 365.25, este valor es luego multiplicado por 12 y por último se le calcula la parte entera. Se detectó una diferencia de hasta dos meses entre las variables meses_viv y meses.

Las bases de datos Dpa1 y Dpa5 se han unido en una sola base de datos y se han suprimido algunas variables que son de poco interés para el análisis de supervivencia y se han incorporado otras variables. Esta base de datos se ha llamado Dpadefinred y contiene las siguientes variables:

Orden	Variáble que denota el orden en la base de datos
Histor	Número de historia
Sexofm	Sexo del paciente
Fenaci	Fecha de nacimiento del paciente
Feindp	Fecha de ingreso a diálisis peritoneal
Feegdp	Fecha de egreso del estudio
Causae	Causa de egreso del estudio
ACI.TUBULA	Acidosis tubular
ACV	Accidente cerebro vascular
ALPORT	Alport
AMPUT.MII	Amputación de miembro inferiores
ANEMIA	Anemia
ARTRITIS	Artritis
ASCITIS	Ascitis
ASMA	Asma
ATEROESCLEROSIS	Ateroescclerosis
BERGER	Berger
BLOQUEO.AV	Bloqueo aurículo ventricular
BX.RENAL	Biopsia renal
BY.PASS.AORTICO	By pass aórtico
CA.BASOCEL	Cáncer Basocelular
CA.VEJIGA	Cáncer Vejiga
CAMBIO.EN.BX	Cambio en biopsia
CARDIOPATIA	Cardiopatía
CARDIOPATIA.HIPERTENSIVA	Cardiopatía hipertensiva
CARDIOPATIA.DILATADA	Cardiopatía dilatada
CARDIOPATIA.ISQUEMICA	Cardiopatía Isquémica
CEGUERA	Ceguera
DEPRESIÓN	Depresión
DERRAME.PLEURAL	Derrame pleural
DESC	Desconocida
DIABETES	Diabetes
DIVERTICULITIS	Diverticulitis
DUODENITIS	Duodenitis
EBPOC	Enfermedad bronqueo pulmonar obstructiva crónica
ENUCLEACION	Enucleación
FABRY	Fabry
FE.DISM	
GASTRITIS	Gastritis
GASTROPATIA	Gastropatía
GEFS	Glomerulonefritis focal y segmentaria
GLAUCOMA	Galucoma

GN	Glomerulonefritis
GN.PROLIF.DIF	Glomerulonefritis proliferativa difusa
GN.RAP.PROGR	Glomerulonefritis rápidamente progresiva
GNC	Glomerulonefritis
GNFS	Glomerulonefritis focal y segmentaria
GNPD	Glomerulonefritis proliferativa difusa
HA	Hipertensión arterial
HEMOLIT.UR	Hemolítico uremico
HEPATITIS.B	Hepatitis B
HEPATITIS.C	Hepatitis C
HEPATITIS.CROC	Hepatitis C crónica
HERNIA.HIATAL	Hernia hiatal
HERNIA.INGINO.ESCROTAL	Hernia ingino escrotal
HERNIA.UMBILICAL	Hernia umbilical
HIDRONEFROSIS.BILATERAL	Hidronefrosis bilateral
HIPERTIROIDISMO	Hipertiroidismo
HIPERURICEMIA.FAMILIAR	Hiperuricemia familiar
HIPOGLICEMIA	Hipoglicemia
HIPOTIROIDISMO	Hipotiroidismo
HIV	Virús de inmunodeficiencia adquirida
IM	Infarto al miocardio
INFEC.TRA.SAL	Infección del
INFEC.URIN	Infección urinaria
LES	Lupus eritematoso sistémico
LITIASIS	Litiasis o cálculos
LITIASIS.VESICULA	Litiasis o cálculos en la vesícula
MAL.FUNC.PERIT	Mala función del peritoneo
MALA.UF	Mala
MEMB.PRO.2	Membrana proliferativa
MIOCARDITIS	Miocarditis
NEF.FAMILI	Nefritis familiar
NEFRECTOMIA	Nefrectomía
NEFRI.INTE	Nefritis intersticial
NEUROPATIA	Neuropatía
NO.ACCESES	Las veces que se hicieron accesos vasculares
OBESIDAD	Obesidad
OBST.HIDRO	Obstrucción e hidronefrosis
OSTEODISTROFIA	Osteodistrofia
OXALOSIS	Oxalosis
PALUDISMO.FALC	paludismo falciparum
PERICARDITIS	Pericarditis
POLIGLOBUL	Poliglobilitis
POLIQUIST	Poliquistico
PSORIASIS	Psoriasis
REFLUJO	Reflujo
RETINOPATÍA	Retinopatía
RINON.ATROFICO	Riñón atrófico
RINON.UNICO	Riñón único
SARCOIDOSI	Sarcoidosis
SN	Síndrome nefrótico.
SORDERA.POR.AMINOGLIC	Sordera por aminoglic
TOMA.PREDNISONA	Toma prednisona
TRASTORNOS..DE.LA.CONDUCTA	Trastornos de la conducta
TRICUSP	Tricúspide
TXPREVIO	Transplante previo
ULCUS.GAST	Ulcus gástrico

UREMIA	Uremia
VALVULA.AORTA.ARTIFICIAL	Válvula aorta artificial
VALVULA.MITRAL.ARTIFICIAL	Válvula mitral artificial
VASCULITIS	Vasculitis
VDRL	
VIENE.DE.HD	Viene de hemodiálisis
WAGENER	Wagener
dias.vivi	Días vividos por el paciente
meses.viv	Meses vividos por el paciente
meses	Meses vividos por el paciente (cálculo correcto)
censor1	Censor 1
censor2	Censor 2
censor3	Censor 3
edad	Edad del paciente al momento de ingreso al estudio
PESO	Peso del paciente
TALLA	Talla o estatura del paciente
QUETELLET	Índice de quetelet del paciente
CREADIAL2	Creatinina de la segunda diálisis
CREADIAL4	Creatinina de la cuarta diálisis
CREASERICA	Creatinina sérica
VOLUMENDIS	Volumen de diálisis
BUNDIALIS2	
BUNDIALIS4	
BUNSUERO	
KTVSEMBUN	
SUPERFCORP	Superficie corporal
ALBUMINASE	Albumina sérica
DPCREATI2	Creatinina de la segunda diálisis
DPCREATI4	Creatinina de la cuarta diálisis
CLEARENCEC	Aclareamiento
DPUREA2	Urea del paciente en la segunda diálisis
DPUREA4	Urea del paciente en la cuarta diálisis
OKSA	Índice de HD
XS	

Del grupo de variables provenientes de la base de datos Dpa5, existen un conjunto de ellas cuyas frecuencia de medición es muy baja y que son variables químicas o relaciones entre variables y que no vale la pena mencionar.

Las medidas descriptivas para las variables cuantitativas de la base de datos Dpadefin se presentan en la tabla No.1, y para las medidas dicotómicas se ha construido una tabla de frecuencias y porcentajes a la cual se ha denominado tabla No. 2.

Tabla No. A1.1. Medidas descriptivas básicas para las variables cuantitativas de diálisis peritoneal (Dpa).

Covariable	Mínimo	Cuartil 1	Media	Mediana	Cuartil 3	Máximo	ND's:	Varianza	Desv.Tip.
meses	0.000	10.000	25.423	19.000	33.000	117.000	0.000	538.670	23.209
edad	0.000	29.000	41.134	41.000	53.000	78.000	0.000	243.333	15.599
PESO	28.000	53.000	62.979	63.000	72.000	115.000	13.000	192.321	13.868
TALLA	1.220	1.570	1.633	1.650	1.700	1.810	13.000	0.010	0.098
QUETELLET	15.520	20.420	23.487	23.310	26.080	44.920	13.000	18.343	4.283

CREADIAL2	2.600	5.675	6.799	6.040	7.995	12.000	219.000	5.263	2.294
CREADIAL4	4.000	7.718	9.454	9.250	11.030	15.000	218.000	8.041	2.836
CREASERICA	6.080	10.670	12.997	12.550	14.865	22.100	216.000	16.440	4.055
VOLUMENDIS	16.240	30.740	36.517	36.540	41.760	66.700	23.000	66.531	8.157
BUNDIALIS2	24.000	37.000	59.809	55.000	81.000	134.000	229.000	1044.903	32.325
BUNDIALIS4	36.000	47.000	73.933	64.000	95.500	161.000	231.000	1452.781	38.115
BUNSUERO	39.000	53.250	93.622	76.000	110.250	254.000	228.000	3624.216	60.201
SUPERFCORP	1.000	1.550	1.673	1.690	1.810	2.140	13.000	0.044	0.209
DPCREATI2	0.320	0.420	0.543	0.550	0.640	0.820	219.000	0.020	0.140
DPCREATI4	0.320	0.420	0.543	0.550	0.640	0.820	219.000	0.020	0.140
DPUREA2	0.510	0.660	0.716	0.710	0.760	0.940	229.000	0.013	0.113
DPUREA4	0.600	0.825	0.865	0.890	0.940	1.020	231.000	0.015	0.123

Tabla No. A1.2. Frecuencia y porcentaje de las variables dicotómicas para Dpa.

Variable	0 (*)		1 (**)	
	frecuencia	porcentaje	frecuencia	porcentaje
sexofm	103	41.87	143	58.13
ACI.TUBULA	245	99.59	1	0.41
ACV	241	97.97	5	2.03
ALPORT	244	99.19	2	0.81
AMPUT.MII	245	99.59	1	0.41
ANEMIA	245	99.59	1	0.41
ARTRITIS	245	99.59	1	0.41
ASCITIS	245	99.59	1	0.41
ASMA	245	99.59	1	0.41
ATEROESCLEROSIS	245	99.59	1	0.41
BERGER	244	99.19	2	0.81
BLOQUEO.AV	245	99.59	1	0.41
BX.RENAL	245	99.59	1	0.41
BY.PASS.AORTICO	244	99.19	2	0.81
CA.BASOCEL	245	99.59	1	0.41
CA.VEJIGA	245	99.59	1	0.41
CAMBIO.EN.BX	245	99.59	1	0.41
CARDIOPATIA	235	95.53	11	4.47
CARDIOPATIA.HIPERTENSIVA	237	96.34	9	3.66
CARDIOPATIA.DILATADA	242	98.37	4	1.63
CARDIOPATIA.ISQUEMICA	226	91.87	20	8.13
CEGUERA	244	99.19	2	0.81
DEPRESION	240	97.56	6	2.44
DERRAME.PLEURAL	245	99.59	1	0.41
DESC	217	88.21	29	11.79
DIABETES	212	86.18	34	13.82
DIVERTICULITIS	244	99.19	2	0.81
DUODENITIS	245	99.59	1	0.41

EBPOC	245	99.59	1	0.41
ENUCLEACION	245	99.59	1	0.41
FABRY	245	99.59	1	0.41
FE.DISM	245	99.59	1	0.41
GASTRITIS	245	99.59	1	0.41
GASTROPATIA	245	99.59	1	0.41
GEFS	243	98.78	3	1.22
GLAUCOMA	245	99.59	1	0.41
GN	244	99.19	2	0.81
GN.PROLIF.DIF	244	99.19	2	0.81
GN.RAP.PROGR	245	99.59	1	0.41
GNC	194	78.86	52	21.14
GNFS	222	90.24	24	9.76
GNPD	244	99.19	2	0.81
HA	76	30.89	170	69.11
HEMOLIT.UR	245	99.59	1	0.41
HEPATITIS.B	240	97.56	6	2.44
HEPATITIS.C	243	98.78	3	1.22
HEPATITIS.CROC	240	97.56	6	2.44
HERNIA.HIATAL	243	98.78	3	1.22
HERNIA.INGINO.ESCROTAL	245	99.59	1	0.41
HERNIA.UMBILICAL	244	99.19	2	0.81
HIDRONEFROSIS.BILATERAL	245	99.59	1	0.41
HIPERTIROIDISMO	245	99.59	1	0.41
HIPERURICEMIA.FAMILIAR	245	99.59	1	0.41
HIPOGLICEMIA	245	99.59	1	0.41
HIPOTIROIDISMO	245	99.59	1	0.41
HIV	244	99.19	2	0.81
IM	244	99.19	2	0.81
INFEC.TRA.SAL	245	99.59	1	0.41
INFEC.URIN	244	99.19	2	0.81
LES	231	93.90	15	6.10
LITIASIS	241	97.97	5	2.03
LITIASIS.VESICULA	244	99.19	2	0.81
MAL.FUNC.PERIT	245	99.59	1	0.41
MALA.UF	244	99.19	2	0.81
MEMB.PRO.2	245	99.59	1	0.41
MIOCARDITIS	245	99.59	1	0.41
NEF.FAMILI	245	99.59	1	0.41
NEFRECTOMIA	245	99.59	1	0.41
NEFRI.INTE	244	99.19	2	0.81
NEUROPATIA	236	95.93	10	4.07
NO.ACCESES	245	99.59	1	0.41
OBESIDAD	239	97.15	7	2.85
OBST.HIDRO	245	99.59	1	0.41
OSTEODISTROFIA	245	99.59	1	0.41
OXALOSIS	245	99.59	1	0.41

PALUDISMO.FALC	245	99.59	1	0.41
PERICARDITIS	245	99.59	1	0.41
POLIGLOBUL	245	99.59	1	0.41
POLIQUIST	231	93.90	15	6.10
PSORIASIS	245	99.59	1	0.41
REFLUJO	243	98.78	3	1.22
RETINOPATIA	238	96.75	8	3.25
RINON.ATROFICO	244	99.19	2	0.81
RINON.UNICO	245	99.59	1	0.41
SARCOIDOSI	245	99.59	1	0.41
SN	238	96.75	8	3.25
SORDERA.POR.AMINOGLIC	245	99.59	1	0.41
TOMA.PREDNISONA	245	99.59	1	0.41
TRASTORNOS..DE.LA.CONDUCTA	242	98.37	4	1.63
TRICUSP	245	99.59	1	0.41
TXPREVIO	234	95.12	12	4.88
ULCUS.GAST	244	99.19	2	0.81
UREMIA	245	99.59	1	0.41
VALVULA.AORTA.ARTIFICIAL	245	99.59	1	0.41
VALVULA.MITRAL.ARTIFICIAL	245	99.59	1	0.41
VASCULITIS	245	99.59	1	0.41
VDRL	245	99.59	1	0.41
VIENE.DE.HD	239	97.15	7	2.85
WAGENER	245	99.59	1	0.41
censor1	84	34.15	162	65.85
censor2	182	73.98	64	26.02
censor3	148	60.16	98	39.84

(*) En sexofm denota al sexo femenino, en los censores denotan censura y en el resto de las variables (covariables) denotan la ausencia de las características.

(**) En sexofm denota el sexo masculino, en los censores denotan la ocurrencia del evento de interés y en el resto de las variables (covariables) denotan la presencia de las características.

II. Bases de datos para hemodiálisis (Hd).

La base de datos para pacientes en hemodiálisis recoge la información referente a 140 pacientes que ingresaron al servicio de diálisis del Hospital Clínico Universitario de Caracas entre el 23 de junio de 1986 y el 18 de agosto de 1996 y que fueron seguidos entre el 22 de agosto de 1986 y el 31 de diciembre de 2000.

Para hemodiálisis la base de datos original incluye las variables que se listan a continuación para 140 individuos:

Nombre
apellido

sexo
fecnacimie
fecingreso
fecegresos
causa
enfbases
comorbilid
observacio
dias
censor

Se agregó la variable Orden, la cual permite una mejor manipulación de los datos.

Se construyó la variable edad mediante la diferencia entre las variables feingreso y fecnacimie.

Las variables enfbases y comorbilid fueron recodificadas en 85 variables dicotómicas.

Se calculó la variable dias que representan los días totales de seguimiento, esta variable se calculó mediante la diferencia entre las variables fecegresos y fecingreso. Para aquellos pacientes a los cuales no se les había registrado fecha de egreso, se ubicó la misma al 31 de diciembre de 2000.

Se creó la variable meses, esto se hizo dividiendo la variable dias entre 365.25, multiplicando por 12 y tomando la parte entera.

Se crearon 3 variables de censura. Estas variables están explicadas a continuación:

censor1: Representa la ausencia o presencia del evento definido como muerte asociada a hemodiálisis o salida de hemodiálisis por causas médicas asociadas a hemodiálisis.

censor2: Representa la ausencia o presencia del evento muerte asociada a la hemodiálisis.

censor3: Representa la ausencia o presencia del evento definido como salida de hemodiálisis por causas médicas asociadas a hemodiálisis.

Las modificaciones a la base de datos original, es decir, inclusión o modificación de variables y exclusión de variables que no hacen aporte al análisis de supervivencia, han sido registradas en la base de datos hdhccred. Las variables de esta base de datos son:

Orden	Variable que denota el orden en la base de datos
Sexo	Sexo del paciente
Fecnacimie	Fecha de nacimiento del paciente
Fecingreso	Fecha de ingreso a hemodiálisis por parte del paciente
Fecegresos	Fecha de egreso de hemodiálisis por parte del paciente
edad	Edad del paciente
causa	Causa de egreso

ACV	Accidente cerebro vascular
AMPUTACION.BILAT.MS	Amputación bilateral de miembros superiores
AMPUTACION.MI	Amputación de miembro inferior
ANEMIA.SEVERA	Anemia severa
ANGIOPLASTIA	Angioplastia
ARTRITIS	Artritis
ASCITIS	Ascitis
ATEROESCLEROSIS	Ateroescclerosis
BARDHH	Bardhh
BERGER	Berger
BY.PASS	By pass
CA.PROSTATA	Cáncer de próstata
CA.VEJIGA	Cáncer de vejiga
CARDIOPATIA	Cardiopatía
CARDIOPATIA.DILATADA	Cardiopatía dilatada
CARDIOPATIA.HIPERTENSIVA	Cardiopatía hipertensiva
CARDIOPATIA.ISQ	Cardiopatía isquémica
CATARATA	Catarata
CATETER.YUGULAR	Cateter yugular
CIEGO	Ciego
DEPRESIÓN	Depresión
DERRAME.PLEURAL	Derrame pleural
DESNUTRICIÓN	Desnutrición
DIABETES	Diabetes mellitus
DIARR.CRO	Diarrea crónica
EBPOC	Enfermedad bronqueo pulmonar obstructiva crónica
ENTERITIS.REGIONAL	Enteritis regional
ESQUIZOFRENIA	Esquizofrenia
EVENTRACION	Eventración
FA.CROC	
FIST.ISQUIORECTAL	Fístula Isquiorectal
GLAUCOMA	Glaucoma
GN.MEMBRANO.PROLIFERATIVA	Glomerulonefritis membrano proliferativa
GNC	Glomerulonefritis crónica
GNFS	Glomerulonefritis focal y segmentaria
GOTA	Gota
HA	Hipertensión arterial
HA.MALIGNA	Hipertensión arterial maligna
HEMIPLEGIA	Hemiplegia
HEPATITIS	Hepatitis
HERNIA.HIATAL	Hernia hiatal
HIPERLIPIDEMIA	Hiperlipidemia
HIPOALBUMINEMIA	Hipoalbuminemia
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
ICC.INTRATABLE	Insuficiencia cardíaca congestiva intratable
IM	Infarto al miocardio
INFECCION.URINARIA	Infección urinaria
INSOMNIO	Insomnio
IRA.CON.SN.NO.LES	Insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico sin lesión
IS	
LES	Lupus eritematoso sistémico
LITIASIS	Litiasis o cálculos
MIELOMA	Mieloma
MIELOMA.MÚLTIPLE	Mieloma múltiple
NEFRITIS.INTERSTICIAL	Nefritis intersticial

NEFROESCLEROSIS	Nefrosclerosis
NEFROSTOMIA	Nefrostomía
NEUROPATIA	Neuropatía
OBESIDAD	Obesidad
OBSTRUCCION.RINON.UNICO	Obstrucción en riñón único
OSTEODISTROFIA	Osteodistrofia
PARAPLEJIA	Paraplejia
PERITONITIS	Peritonitis
POLIQUISTICO	Poliquístico
PSICOSIS	Psicosis
SORIASIS	Psoriasis
REACCION.AL.CONTRASTE.IODADO	Reacción al contraste iodado
RECHAZO.TX.RENAL	Rechazo de trasplante renal
REEMPLAZO.MITRAL	Reempalzo mitral
REEMPLAZO.VALVULA.DISF	Reemplazo de válvula
REFLUJO	Reflujo
RESECCION.INTEST	Resección intestinal
RETINOPATIA	Retinopatía
RINON.UNICO	Riñon único
SARCOIDOSIS	Sarcoidosis
SN	Síndrome nefrótico
TRAST.PERSONALIDAD	Trastorno de la personalidad
TROMBOINTRACARD	Trombo intracardíaco
UROPATIA.OBSTRUCTIVA	Uropatía Obstructiva
VALVULOPATIA.AORTICA	Valvulopatía aórtica
VASCULITIS	Vasculitis
VIENE.DE.DPAC	Viene de diálisis peritoneal ambulatoria continua
WAGENER.NO.EN.PULMON.	Wagener (no en pulmón)
dias	Días de seguimiento
meses	Meses de seguimiento
censor1	Censor 1
censor2	Censor 2
censor3	Censor 3

La tabla No. 3 muestra las medidas descriptivas de las variables cuantitativas de hdhcc311200 y la tabla No. 4 muestra las frecuencias y porcentajes de las variables dicotómicas.

Tabla No. A1.3. Medidas descriptivas básicas para las variables cuantitativas de hemodiálisis (Hd).

Covariables	Mínimo	Cuartil 1	Media	Mediana	Cuartil 3	Máximo	ND's	Varianza	Desv. Típ.
edad	16.000	44.500	54.359	55.000	65.000	86.000	9.000	236.016	15.363
meses	0.000	3.000	35.421	17.500	59.250	167.000	0.000	1671.023	40.878

Tabla No. A1.4. Frecuencia y porcentaje de las variables dicotómicas para Hd.

Variables	0 (*)		1 (**)	
	frecuencia	porcentaje	frecuencia	porcentaje
sexo	52	37.14	88	62.86

ACV	135	96.43	5	3.57
AMPUTACION.BILAT.MS	139	99.29	1	0.71
AMPUTACION.MI	139	99.29	1	0.71
ANEMIA.SEVERA	139	99.29	1	0.71
ANGIOPLASTIA	139	99.29	1	0.71
ARTRITIS	139	99.29	1	0.71
ASCITIS	139	99.29	1	0.71
ATEROESCLEROSIS	135	96.43	5	3.57
BARDHH	139	99.29	1	0.71
BERGER	137	97.86	3	2.14
BY.PASS	137	97.86	3	2.14
CA.PROSTATA	139	99.29	1	0.71
CA.VEJIGA	139	99.29	1	0.71
CARDIOPATIA	77	55.00	63	45.00
CARDIOPATIA.DILATADA	137	97.86	3	2.14
CARDIOPATIA.HIPERTENSIVA	131	93.57	9	6.43
CARDIOPATIA.ISQ	94	68.57	46	31.43
CATARATA	139	99.29	1	0.71
CATETER.YUGULAR	139	99.29	1	0.71
CIEGO	138	98.57	2	1.43
DEPRESION	133	95.00	7	5.00
DERRAME.PLEURAL	139	99.29	1	0.71
DESNUTRICION	139	99.29	1	0.71
DIABETES	107	76.43	33	23.57
DIARR.CRO	139	99.29	1	0.71
EBPOC	134	95.71	6	4.29
ENTERITIS.REGIONAL	139	99.29	1	0.71
ESQUIZOFRENIA	139	99.29	1	0.71
EVENTRACION	139	99.29	1	0.71
FA.CROC	139	99.29	1	0.71
FIST.ISQUIORECTAL	139	99.29	1	0.71
GLAUCOMA	139	99.29	1	0.71
GN.MEMBRANO.PROLIFERATIVA	139	99.29	1	0.71
GNC	93	66.43	47	33.57
GNFS	134	95.71	6	4.29
GOTA	138	98.57	2	1.43
HA	12	8.57	128	91.43
HA.MALIGNA	138	98.57	2	1.43
HEMIPLEGIA	139	99.29	1	0.71
HEPATITIS	134	95.71	6	4.29
HERNIA.HIATAL	139	99.29	1	0.71
HIPERLIPIDEMIA	139	99.29	1	0.71
HIPOALBUMINEMIA	137	97.86	3	2.14
ICC	135	96.43	5	3.57
ICC.INTRATABLE	137	97.86	3	2.14
IM	138	98.57	2	1.43

INFECCION.URINARIA	139	99.29	1	0.71
INSOMNIO	139	99.29	1	0.71
IRA.CON.SN.NO.LES	139	99.29	1	0.71
IS	139	99.29	1	0.71
LES	135	96.43	5	3.57
LITIASIS	138	98.57	2	1.43
MIELOMA	136	97.14	4	2.86
MIELOMA.MULTIPLE	138	98.57	2	1.43
NEFRITIS.INTERSTICIAL	139	99.29	1	0.71
NEFROESCLEROSIS	134	95.71	6	4.29
NEFROSTOMIA	139	99.29	1	0.71
NEUROPATIA	139	99.29	1	0.71
OBESIDAD	133	95.00	7	5.00
OBSTRUCCION.RINON.UNICO	139	99.29	1	0.71
OSTEODISTROFIA	137	97.86	3	2.14
PARAPLEJIA	139	99.29	1	0.71
PERITONITIS	139	99.29	1	0.71
POLIQUISTICO	135	96.43	5	3.57
PSICOSIS	139	99.29	1	0.71
PSORIASIS	139	99.29	1	0.71
REACCION.AL.CONTRASTE.IODADO	139	99.29	1	0.71
RECHAZO.TX.RENAL	139	99.29	1	0.71
REEMPLAZO.MITRAL	139	99.29	1	0.71
REEMPLAZO.VALVULA.DISF	138	98.57	2	1.43
REFLUJO	138	98.57	2	1.43
RESECCION.INTEST	139	99.29	1	0.71
RETINOPATIA	136	97.14	4	2.86
RINON.UNICO	133	95.00	7	5.00
SARCOIDOSIS	139	99.29	1	0.71
SN	128	91.43	12	8.57
TRAST.PERSONALIDAD	137	97.86	3	2.14
TROMBOINTRACARD	139	99.29	1	0.71
UROPATHIA.OBSTRUCTIVA	138	98.57	2	1.43
VALVULOPATIA.AORTICA	139	99.29	1	0.71
VASCULITIS	139	99.29	1	0.71
VIENE.DE.DPAC	133	95.00	7	5.00
WAGENER.NO.EN.PULMON.	139	99.29	1	0.71
censor1	66	47.14	74	52.86
censor2	89	63.57	51	36.43
censor3	117	83.57	23	16.43

(*) En sexo denota al sexo femenino, en los censores denotan censura y en el resto de las variables (covariables) denotan la ausencia de la características.

(**) En sexo denota el sexo masculino, en los censores denotan la ocurrencia del evento de interés y en el resto de las variables (covariables) denotan la presencia de la característica.

ANEXO 2. Código de computación para la obtención de los modelos.

Las líneas de código que se presentan en este anexo representan el código original en S-Plus y en la mayoría de los casos se encuentra sin editar.

I. Código para Dpa:

I.1. Censor2:

```
# Modelos para Dpa y censor2:  
# Estimacion de la funcion de supervivencia (Estimador de Kaplan y Meier  
Dpamesescensor2.km<-survfit(Surv(meses,censor2),data=Dpadefinred)  
Dpamesescensor2.km  
# Funcion de supervivencia estimada:  
summary(Dpamesescensor2.km)  
# Grafico de la funcion de supervivencia estimada:  
plot(Dpamesescensor2.km,ylab="Supervivencia",xlab="Meses")  
title("Grafico No. 1. Funcion de supervivencia (KM) para Dpa segun meses (censor2).")  
# Estimacion de los Modelos de Cox:  
# Estimacion del Primer Modelo de Cox:  
Dpamesescensor2red.cox1<-coxph(Surv(meses,censor2)~sexofm+ACV+CARDIOPATIA+  
CARDIOPATIA.ISQUEMICA+ DEPRESION+DIABETES+GN+HA+HEPATITIS.B+ HEPATITIS.CROC+LES+LITIASIS+  
NEUROPATHIA+ OBESIDAD+ POLIQUIST+ RETINOPATIA+ TXPREVIO+VIENE.DE.HD+  
edad+PESO+TALLA+QUETELLET+SUPERFCORP,data=Dpadefinred, na.action=na.exclude)  
Dpamesescensor2red.cox1  
# Estimacion del Segundo Modelo de Cox:  
Dpamesescensor2red.cox2<-coxph(Surv(meses,censor2)~ACV+DIABETES+HEPATITIS.CROC+ edad,  
data=Dpadefinred,na.action=na.exclude)  
Dpamesescensor2red.cox2  
# Estimacion del Tercer Modelo de Cox:  
Dpamesescensor2red.cox3<-coxph(Surv(meses,censor2)~DIABETES+edad,data=Dpadefinred,  
na.action=na.exclude)  
Dpamesescensor2red.cox3  
# Estimacion del cuarto Modelo de Cox (Modelo definitivo):  
Dpamesescensor2red.cox4<-coxph(Surv(meses,censor2)~DIABETES+edad+QUETELLET,data=Dpadefinred,  
na.action=na.exclude)  
Dpamesescensor2red.cox4  
summary(Dpamesescensor2red.cox4)  
# Funcion de supervivencia para cuarto modelo de Cox:  
summary(survfit(Dpamesescensor2red.cox4))  
# Grafico de la funcion de supervivencia para Modelo definitivo de Cox:  
plot(survfit(Dpamesescensor2red.cox4),ylab="Supervivencia",xlab="Meses")  
title("Grafico No. 2. Supervivencia (Modelo de Cox) para Dpa segun meses \n (Modelo  
definitivo, censor2)")  
# Grafico comparativo de la funcion de supervivencia para Modelo definitivo de Cox y la  
funcion obtenida mediante el estimador de KM:  
plot(survfit(Dpamesescensor2red.cox4),ylab="Supervivencia",xlab="Meses",conf.int=F)  
lines(Dpamesescensor2.km,lty=2)  
title("Grafico No. 3. Comparacion del ajuste del modelo de COX y la funcion \n de KM para  
Dpa segun meses (Modelo definitivo, censor2)")  
legend(10,0.3,c("Modelo de Cox","Funcion de KM"),lty=c(1,2))  
# Verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:  
cox.zph(Dpamesescensor2red.cox4)  
# Graficos para la verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:  
plot(cox.zph(Dpamesescensor2red.cox4))  
# Graficos de desvios (deviances) para el Modelo definitivo de Cox:  
plot(resid(Dpamesescensor2red.cox4,type="deviance"),xlab="Indice",ylab="residuos (tipo  
desvio)")  
title("Grafico No. 7. Grafico de los desvios (deviance) para el \n Modelo definitivo de Cox  
de Dpa segun meses (censor2).")  
# Graficos de influencias para las variables significativas del Modelo definitivo de Cox:  
rr<-resid(Dpamesescensor2red.cox4,type="dfbeta")  
attach(Dpadefinred)
```

```

# Grafico de influencias para DIABETES:
plot(DIABETES,rr[,1],xlab="DIABETES",ylab="Influencia para DIABETES")
title("Grafico No. 8. Grafico de influencias para DIABETES \n (Modelo definitivo de Cox,
censor2).")
# Grafico de influencias para edad:
plot(edad,rr[,2],xlab="edad",ylab="Influencia para edad")
title("Grafico No. 9. Grafico de influencias para edad \n (Modelo definitivo de Cox,
censor2).")
# Grafico de influencias para QUETELLET:
plot(QUETELLET,rr[,3],xlab="QUETELLET",ylab="Influencia para QUETELLET")
title("Grafico No. 10. Grafico de influencias para QUETELLET \n (Modelo definitivo de Cox,
censor2).")
# Verificacion de la forma funcional de las covariables continuas:
# forma funcional de edad:
fit.Dpa0<-coxph(Surv(meses,censor2)~1,data=Dpadefinred, na.action=na.exclude)
rr<-resid(fit.Dpa0)
plot(Dpadefinred$edad,rr,xlab="Edad",ylab="Residuos de Martingala")
lines(lowess(Dpadefinred$edad,rr,iter=0))
title("Grafico No. 11. Grafico para la verificacion de la forma funcional \n para edad
(Modelo definitivo de Dpa segun meses, censor2).")
# forma funcional para QUETELLET
nDpadefinred<-na.omit(Dpadefinred[,c("meses","censor2","DIABETES","edad","QUETELLET")])
fit.DpaOn<-coxph(Surv(meses,censor2)~1,data=nDpadefinred)
rr<-resid(fit.DpaOn)
plot(nDpadefinred$QUETELLET,rr,xlab="QUETELLET",ylab="Residuos de Martingala")
lines(lowess(nDpadefinred$QUETELLET,rr,iter=0))
title("Grafico No. 12. Grafico para la verificacion de la forma funcional para \n QUETELLET
(Modelo definitivo de Dpa segun meses, censor2).")

```

I.2. Censor1:

```

# Modelos para Dpa y censor1:
# Estimacion de la funcion de supervivencia (Estimador de Kaplan y Meier)
Dpamesescensor1.km<-survfit(Surv(meses,censor1),data=Dpadefinred)
Dpamesescensor1.km
# Funcion de supervivencia estimada:
summary(Dpamesescensor1.km)
# Grafico de la funcion de supervivencia estimada:
plot(Dpamesescensor1.km,ylab="Supervivencia",xlab="Meses")
title("Grafico No. 13. Funcion de supervivencia (KM) para Dpa segun meses (censor1).")
# Estimacion de los Modelos de Cox:
# Estimacion del Primer Modelo de Cox:
Dpamesescensor1red.cox1<-coxph(Surv(meses,censor1)~sexofm+ACV+CARDIOPATIA+
CARDIOPATIA.ISQUEMICA+DEPRESION+DIABETES+GN+HA+HEPATITIS.B+HEPATITIS.CROC+LES+LITIASIS+
NEUROPATHIA+OBESIDAD+POLIQUIST+RETINOPATIA+TXPREVIO+VIENE.DE.HD+edad+
PESO+TALLA+QUETELLET+SUPERFCORP,data=Dpadefinred, na.action=na.exclude)
Dpamesescensor1red.cox1
# Estimacion del Segundo Modelo de Cox:
Dpamesescensor1red.cox2<-coxph(Surv(meses,censor1)~HA+LITIASIS,data=Dpadefinred,
na.action=na.exclude)
Dpamesescensor1red.cox2
# Estimacion del Tercer Modelo de Cox:
Dpamesescensor1red.cox3<-coxph(Surv(meses,censor1)~HA,data=Dpadefinred,
na.action=na.exclude)
Dpamesescensor1red.cox3
# Verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
cox.zph(Dpamesescensor1red.cox3)
# Graficos para la verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
plot(cox.zph(Dpamesescensor1red.cox3))
# Estimacion de la funcion de supervivencia estratificada por HA (Estimador de Kaplan y
Meier)
Dpamesescensor1.kmstr<-survfit(Surv(meses,censor1)~HA,data=Dpadefinred)
Dpamesescensor1.kmstr
# Funcion de supervivencia estimada:
summary(Dpamesescensor1.kmstr)
# Grafico de la funcion de supervivencia estimada:
plot(Dpamesescensor1.kmstr,ylab="Supervivencia",xlab="Meses",lty=c(1,2))

```

```

title("Grafico No. 15. Funcion de supervivencia (KM) para Dpa \n segun meses estratificando
por HA (censor1).")
legend(60,0.8,c("Sin HA","con HA"),lty=c(1,2))
# log-rank test para censor1:
survdiff(Surv(meses,censor1)~HA,data=Dpadefinred)
# test de Peto y Peto para censor1:
survdiff(Surv(meses,censor1)~HA,data=Dpadefinred,rho=1)
# Estimacion del Cuarto Modelo de Cox (Modelo definitivo):
Dpamesescensor1red.cox4<-coxph(Surv(meses,censor1)~strata(HA)+QUETELLET,data=Dpadefinred,
na.action=na.exclude)
Dpamesescensor1red.cox4
summary(Dpamesescensor1red.cox4)
# Funcion de supervivencia para Modelo definitivo de Cox:
summary(survfit(Dpamesescensor1red.cox4))
# Grafico de la funcion de supervivencia para Modelo estratificado de Cox:
plot(survfit(Dpamesescensor1red.cox4),ylab="Supervivencia",xlab="Meses",lty=c(1,2))
title("Grafico No. 16. Ajustes del modelo de COX para Dpa segun meses \n (Primer modelo
estratificado por HA, censor1)")
legend(60,0.8,c("Sin HA","con HA"),lty=c(1,2))
# Grafico comparativo de la funcion de supervivencia para Modelo
# definitivo de Cox y la funcion obtenida mediante el estimador de KM:
plot(survfit(Dpamesescensor1red.cox4),ylab="Supervivencia",xlab="Meses",lty=c(1,2))
lines(Dpamesescensor1.kmstr,lty=c(3,4))
title("Grafico No. 17. Comparaciones del ajuste por el modelo de Cox y la \n funcion de KM
para Dpa segun meses estratificando por HA (censor1)")
legend(50,0.9,c("Modelo de COX sin HA","Modelo de COX con HA","Funcion de KM sin
HA","Funcion de KM sin HA"),lty=c(1,2,3,4))
# Verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
cox.zph(Dpamesescensor1red.cox4)
# Graficos para la verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
plot(cox.zph(Dpamesescensor1red.cox4))
# Graficos de desvios (deviances) para el Modelo definitivo de Cox:
plot(resid(Dpamesescensor1red.cox4,type="deviance"),xlab="Indice",ylab="residuos (tipo
desvio)")
title("Grafico No. 19. Grafico de los desvios (deviance) para el primer \n modelo de Cox
para Dpa segun meses estratificando por HA (censor1).")
# Graficos de influencias para QUETELLET:
rr<-resid(Dpamesescensor1red.cox4,type="dfbeta")
attach(Dpadefinred)
plot(QUETELLET,rr,xlab="QUETELLET",ylab="Influencia para QUETELLET")
title("Grafico No. 20. Grafico de influencias para QUETELLET \n (Primer modelo de Cox para
Dpa segun meses, censor1).")
# posible influencia del individuo 6 (esquina derecha superior) y del 13 (parte inferior)
# Verificacion de la forma funcional de QUETELLET:
nDpadefinred<-na.omit(Dpadefinred[,c("meses","censor1","HA","QUETELLET")])
fit.DpaOn<-coxph(Surv(meses,censor1)~1,data=nDpadefinred)
rr<-resid(fit.DpaOn)
plot(nDpadefinred$QUETELLET,rr,xlab="QUETELLET",ylab="Residuos de Martingala")
lines(lowess(nDpadefinred$QUETELLET,rr,iter=0))
title("Grafico No. 21. Grafico para la verificacion de la forma funcional para QUETELLET \n
(Primer modelo definitivo para Dpa segun meses, censor1).")
# Estimacion del Quinto Modelo de Cox (Modelo definitivo):
Dpamesescensor1red.cox5<-coxph(Surv(meses,censor1)~strata(HA)+CARDIOPATIA,data=Dpadefinred,
na.action=na.exclude)
Dpamesescensor1red.cox5
summary(Dpamesescensor1red.cox5)
# Funcion de supervivencia para Modelo definitivo de Cox:
summary(survfit(Dpamesescensor1red.cox5))
# Grafico de la funcion de supervivencia para Modelo estratificado de Cox:
plot(survfit(Dpamesescensor1red.cox5),ylab="Supervivencia",xlab="Meses",lty=c(1,2))
title("Grafico No. 22. Ajustes del modelo de COX para Dpa segun meses \n (Segundo modelo
estratificado por HA, censor1)")
legend(60,0.8,c("Sin HA","con HA"),lty=c(1,2))
# Grafico comparativo de la funcion de supervivencia para Modelo
# definitivo de Cox y la funcion obtenida mediante el estimador de KM:
plot(survfit(Dpamesescensor1red.cox5),ylab="Supervivencia",xlab="Meses",lty=c(1,2))
lines(Dpamesescensor1.kmstr,lty=c(3,4))
title("Grafico No. 23. Comparaciones del ajuste por el modelo de Cox y la \n funcion de KM
para Dpa segun meses estratificando por HA (censor1)")

```

```

legend(50,0.9,c("Modelo de COX sin HA","Modelo de COX con HA","Funcion de KM sin HA","Funcion de KM sin HA"),lty=c(1,2,3,4))
# Verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
cox.zph(Dpamesescensor1red.cox5)
# Graficos para la verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
plot(cox.zph(Dpamesescensor1red.cox5))
# Graficos de desvios (deviances) para el Modelo definitivo de Cox:
plot(resid(Dpamesescensor1red.cox5,type="deviance"),xlab="Indice",ylab="residuos (tipo desvio)")
title("Grafico No. 25. Grafico de los desvios (deviance) para el segundo \n modelo de Cox para Dpa segun meses estratificando por HA (censor1).")
# Graficos de influencias para CARDIOPATIA:
rr<-resid(Dpamesescensor1red.cox5,type="dfbeta")
attach(Dpadefinred)
plot(CARDIOPATIA,rr,xlab="CARDIOPATIA",ylab="Influencia para CARDIOPATIA")
title("Grafico No. 26. Grafico de influencias para CARDIOPATIA \n (Segundo modelo de Cox para Dpa segun meses, censor1).")
# Estimacion del Sexto Modelo de Cox (Modelo definitivo):
Dpamesescensor1red.cox6<-coxph(Surv(meses,censor1)~strata(HA)+DIABETES,data=Dpadefinred,na.action=na.exclude)
Dpamesescensor1red.cox6
summary(Dpamesescensor1red.cox6)
# Funcion de supervivencia para Modelo definitivo de Cox:
summary(survfit(Dpamesescensor1red.cox6))
# Grafico de la funcion de supervivencia para Modelo estratificado de Cox:
plot(survfit(Dpamesescensor1red.cox6),ylab="Supervivencia",xlab="Meses",lty=c(1,2))
title("Grafico No. 27. Ajustes del modelo de COX para Dpa segun meses \n (Tercer modelo estratificado por HA, censor1)")
legend(60,0.8,c("Sin HA","con HA"),lty=c(1,2))
# Grafico comparativo de la funcion de supervivencia para Modelo definitivo de Cox y la funcion obtenida mediante el estimador de KM:
plot(survfit(Dpamesescensor1red.cox6),ylab="Supervivencia",xlab="Meses",lty=c(1,2))
lines(Dpamesescensor1.kmstr,lty=c(3,4))
title("Grafico No. 28. Comparaciones del ajuste por el modelo de Cox y la \n funcion de KM para Dpa segun meses estratificando por HA (censor1)")
legend(50,0.9,c("Modelo de COX sin HA","Modelo de COX con HA","Funcion de KM sin HA","Funcion de KM sin HA"),lty=c(1,2,3,4))
# Verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
cox.zph(Dpamesescensor1red.cox6)
# Graficos para la verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
plot(cox.zph(Dpamesescensor1red.cox6))
# Graficos de desvios (deviances) para el Modelo definitivo de Cox:
plot(resid(Dpamesescensor1red.cox6,type="deviance"),xlab="Indice",ylab="residuos (tipo desvio)")
title("Grafico No. 30. Grafico de los desvios (deviance) para el tercer \n modelo de Cox para Dpa segun meses estratificando por HA (censor1).")
# Graficos de influencias para DIABETES:
rr<-resid(Dpamesescensor1red.cox6,type="dfbeta")
attach(Dpadefinred)
plot(DIABETES,rr,xlab="DIABETES",ylab="Influencia para DIABETES")
title("Grafico No. 31. Grafico de influencias para DIABETES \n (Tercer modelo de Cox para Dpa segun meses, censor1).")

```

I.3. Censor3:

```

# Modelos para Dpa y censor3:
# Estimacion de la funcion de supervivencia (Estimador de Kaplan y Meier):
Dpamesescensor3.km
# Funcion de supervivencia estimada:
summary(Dpamesescensor3.km)
# Grafico de la funcion de supervivencia estimada:
plot(Dpamesescensor2.km,ylab="Supervivencia",xlab="Meses")
title("Grafico No. 22. Funcion de supervivencia (KM) para Dpa segun meses (censor3).")
# Estimacion de los Modelos de Cox:
# Estimacion del Primer Modelo de Cox:
Dpamesescensor3red.cox1<-coxph(Surv(meses,censor3)~sexofm+ACV+CARDIOPATIA+
CARDIOPATIA.ISQUEMICA+ DEPRESION+DIABETES+GN+HA+HEPATITIS.B+ HEPATITIS.CROC+LES+LITIASIS+
NEUROPATHIA+ OBESIDAD+ POLIQUIST+ RETINOPATIA+ TXPREVIO+VIENE.DE.HD+edad+
PESO+TALLA+QUETELLET+SUPERFCORP,data=Dpadefinred, na.action=na.exclude)

```

```

Dpamesescensor3red.cox1
# Estimacion del Segundo Modelo de Cox (modelo previo al definitivo):
Dpamesescensor3red.cox2<-coxph(Surv(meses,censor3)~CARDIOPATIA+HA,data=Dpadefinred,
na.action=na.exclude)
Dpamesescensor3red.cox2
# Verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
cox.zph(Dpamesescensor3red.cox2)
# Graficos para la verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
plot(cox.zph(Dpamesescensor3red.cox2))
# Estimacion de la funcion de supervivencia estratificada pr HA (Estimador de Kaplan y
Meier)
Dpamesescensor3.kmstr<-survfit(Surv(meses,censor3)~HA,data=Dpadefinred)
Dpamesescensor3.kmstr
# Funcion de supervivencia estimada:
summary(Dpamesescensor3.kmstr)
# Grafico de la funcion de supervivencia estimada:
plot(Dpamesescensor3.kmstr,ylab="Supervivencia",xlab="Meses",lty=c(1,2))
title("Grafico No. 25. Funcion de supervivencia (KM) para Dpa \n segun meses estratificando
por HA (censor3).")
legend(60,0.8,c("Sin HA","con HA"),lty=c(1,2))
# log-rank test para censor3:
survdiff(Surv(meses,censor3)~HA,data=Dpadefinred)
# test de Peto y Peto para censor3:
survdiff(Surv(meses,censor3)~HA,data=Dpadefinred,rho=1)
# Estimacion del tercer Modelo de Cox:
Dpamesescensor3red.cox3<-coxph(Surv(meses,censor3)~CARDIOPATIA+strata(HA), data=Dpadefinred,
na.action=na.exclude)
Dpamesescensor3red.cox3
# Estimacion del cuarto Modelo definitivo de Cox incluyendo PESO (estratificado por HA):
Dpamesescensor3red.cox4<-coxph(Surv(meses,censor3)~CARDIOPATIA+strata(HA)+PESO,
data=Dpadefinred, na.action=na.exclude)
Dpamesescensor3red.cox4
summary(Dpamesescensor3red.cox4)
# Funcion de supervivencia para Modelo definitivo (con PESO) de Cox:
summary(survfit(Dpamesescensor3red.cox4))
# Grafico de la funcion de supervivencia para Modelo estratificado de Cox:
plot(survfit(Dpamesescensor1red.cox4),ylab="Supervivencia",xlab="Meses",lty=c(1,2))
title("Grafico No. 26. Ajustes del Modelo de COX para Dpa segun meses \n estratificando por
HA (Modelo definitivo incluyendo a PESO, censor3)")
legend(60,0.8,c("Sin HA","con HA"),lty=c(1,2))
# Grafico comparativo de la funcion de supervivencia para Modelo
# definitivo de Cox y la funcion obtenida mediante el estimador de KM:
plot(survfit(Dpamesescensor3red.cox4),ylab="Supervivencia",xlab="Meses",lty=c(1,2))
lines(Dpamesescensor3.kmstr,lty=c(3,4))
title("Grafico No. 27. Comparaciones del ajuste por el Modelo de COX y la funcion \n de KM
para Dpa segun HA (Modelo definitivo incluyendo PESO, censor3)")
legend(50,0.9,c("Modelo de COX sin HA","Modelo de COX con HA","Funcion de KM sin
HA","Funcion de KM sin HA"),lty=c(1,2,3,4))
# Verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
cox.zph(Dpamesescensor3red.cox4)
# Graficos para la verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
plot(cox.zph(Dpamesescensor3red.cox4))
# Graficos de desvios para el Modelo definitivo de Cox incluyendo PESO:
plot(resid(Dpamesescensor2red.cox4,type="deviance"),xlab="Indice")
title("Grafico No. 30. Grafico de los desvios (deviance) para el Modelo de Cox de \n Dpa
segun meses estratificando por HA (Modelo definitivo incluyendo PESO, censor3)")
# Graficos de influencias para las variables significativas del Modelo definitivo de Cox:
rr<-resid(Dpamesescensor3red.cox4,type="dfbeta")
attach(Dpadefinred)
# Grafico de influencias para CARDIOPATIA:
plot(CARDIOPATIA,rr[,1],xlab="CARDIOPATIA",ylab="Influencia para CARDIOPATIA")
title("Grafico No. 31. Grafico de influencias para CARDIOPATIA \n (Modelo definitivo
estratificado por HA incluyendo PESO, censor3).")
# Grafico de influencias para PESO:
plot(PESO,rr[,2],xlab="PESO",ylab="Influencia para PESO")
title("Grafico No. 32. Grafico de influencias para PESO \n (Modelo definitivo estratificado
por HA incluyendo PESO, censor3).")
# Verificacion de la forma funcional de PESO:
nDpadefinred<-na.omit(Dpadefinred[,c("meses","censor3","CARDIOPATIA","HA","PESO")])
fit.DpaOn<-coxph(Surv(meses,censor3)~1,data=nDpadefinred)

```

```

rr<-resid(fit.DpaOn)
plot(nDpadefinred$PESO,rr,xlab="PESO",ylab="Residuos de Martingala")
lines(lowess(nDpadefinred$PESO,rr,iter=0))
title("Grafico No. 33. Grafico para la verificacion de la forma funcional para PESO \n
(Modelo definitivo de Dpa segun meses estratificado por HA, censor3).")
# Estimacion del quinto Modelo definitivo de Cox incluyendo SUPERFCORP (estratificado por
HA):
Dpamesescensor3red.cox5<-coxph(Surv(meses,censor3)~CARDIOPATIA+strata(HA)+SUPERFCORP,
data=Dpadefinred, na.action=na.exclude)
Dpamesescensor3red.cox5
summary(Dpamesescensor3red.cox5)
# Funcion de supervivencia para Modelo definitivo (con SUPERFCORP) de Cox:
summary(survfit(Dpamesescensor3red.cox5))
# Grafico de la funcion de supervivencia para Modelo estratificado de Cox:
plot(survfit(Dpamesescensor3red.cox5),ylab="Supervivencia",xlab="Meses",lty=c(1,2))
title("Grafico No. 34. Ajustes del Modelo de COX para Dpa segun meses estratificando \n por
HA (Modelo definitivo incluyendo a SUPERFCORP, censor3)")
legend(60,0.8,c("Sin HA","con HA"),lty=c(1,2))
# Grafico comparativo de la funcion de supervivencia para Modelo
# definitivo de Cox y la funcion obtenida mediante el estimador de KM:
plot(survfit(Dpamesescensor3red.cox5),ylab="Supervivencia",xlab="Meses",lty=c(1,2))
lines(Dpamesescensor3.kmstr,lty=c(3,4))
title("Grafico No. 35. Comparaciones del ajuste por el Modelo de COX y la funcion \n de KM
para Dpa segun HA (Modelo definitivo incluyendo SUPERFCORP, censor3)")
legend(50,0.9,c("Modelo de COX sin HA","Modelo de COX con HA","Funcion de KM sin
HA","Funcion de KM sin HA"),lty=c(1,2,3,4))
# Verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
cox.zph(Dpamesescensor3red.cox5)
# Graficos para la verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
plot(cox.zph(Dpamesescensor3red.cox5))
# Graficos de desvios para el Modelo definitivo de Cox incluyendo SUPERFCORP:
plot(resid(Dpamesescensor3red.cox5,type="deviance"),xlab="Indice")
title("Grafico No. 38. Grafico de los desvios (deviance) para el Modelo de Cox de Dpa \n
segun meses estratificando por HA (Modelo definitivo incluyendo SUPERFCORP, censor3)")
# Graficos de influencias para las variables significativas del Modelo definitivo de Cox:
rr<-resid(Dpamesescensor3red.cox5,type="dfbeta")
attach(Dpadefinred)
# Grafico de influencias para CARDIOPATIA:
plot(CARDIOPATIA,rr[,1],xlab="CARDIOPATIA",ylab="Influencia para CARDIOPATIA")
title("Grafico No. 39. Grafico de influencias para CARDIOPATIA \n (Modelo definitivo
estratificado por HA incluyendo SUPERFCORP, censor3).")
# Grafico de influencias para SUPERFCORP:
plot(SUPERFCORP,rr[,2],xlab="SUPERFCORP",ylab="Influencia para SUPERFCORP")
title("Grafico No. 40. Grafico de influencias para SUPERFCORP \n (Modelo definitivo
estratificado por HA incluyendo SUPERFCORP, censor3).")
# Verificacion de la forma funcional de SUPERFCORP:
nDpadefinred<-na.omit(Dpadefinred[,c("meses","censor3","CARDIOPATIA","HA","SUPERFCORP")])
fit.DpaOn<-coxph(Surv(meses,censor3)~1,data=nDpadefinred)
rr<-resid(fit.DpaOn)
plot(nDpadefinred$SUPERFCORP,rr,xlab="SUPERFCORP",ylab="Residuos de Martingala")
lines(lowess(nDpadefinred$SUPERFCORP,rr,iter=0))
title("Grafico No. 41. Grafico para la verificacion de la forma funcional para SUPERFCORP \n
(Modelo definitivo de Dpa segun meses estratificado por HA, censor3).")

```

II. Código para Hd:

II.1. Censor2:

```

# Modelos para Hd y censor2:
# Estimacion de la funcion de supervivencia (Estimador de Kaplan y Meier):
hdmescensor2.km<-survfit(Surv(meses,censor2),data=hdmccred)
hdmescensor2.km
# Funcion de supervivencia estimada:
summary(hdmescensor2.km)
# Grafico de la funcion de supervivencia estimada:
plot(hdmescensor2.km,ylab="Supervivencia",xlab="Meses")
title("Grafico No. 42. Funcion de supervivencia (KM) para Hd segun meses (censor2)")

```

```

# Estimacion de los Modelos de Cox:
# Estimacion del Primer Modelo de Cox:
hdmesescensor2red.cox1<-coxph(Surv(meses,
censor2)~sexo+edad+ACV+ATEROESCLEROSIS+CARDIOPATIA+
CARDIOPATIA.HIPERTENSIVA+CARDIOPATIA.ISQ+DEPRESION+DIABETES+EBPOC+GN+HA+HEPATITIS+ICC+LES+
NEFROESCLEROSIS+OBESIDAD+ POLIQUISTICO+ RINON.UNICO+VIENE.DE.DPAC,data =
hdhccred,na.action=na.exclude)
hdmesescensor2red.cox1
# Estimacion del Segundo Modelo de Cox (Modelo definitivo 1):
hdmesescensor2red.cox2<-coxph(Surv(meses, censor2)~edad+CARDIOPATIA.ISQ, data =
hdhccred,na.action=na.exclude)
hdmesescensor2red.cox2
summary(hdmesescensor2red.cox2)
# Funcion de supervivencia para el segundo modelo de Cox:
summary(survfit(hdmesescensor2red.cox2))
# Grafico de la funcion de supervivencia para el segundo Modelo de Cox:
plot(survfit(hdmesescensor2red.cox2),ylab="Supervivencia",xlab="Meses")
title("Grafico No. 43. Supervivencia (Modelo de Cox) para Hd segun meses \n (Primer modelo
definitivo, censor2)")
# Grafico comparativo de la funcion de supervivencia para el primer modelo definitivo de Cox
y la funcion obtenida mediante el estimador de KM:
plot(survfit(hdmesescensor2red.cox2),ylab="Supervivencia",xlab="Meses",conf.int=F)
lines(hdmesescensor2.km,lty=2)
title("Grafico No. 44. Comparacion del ajuste del modelo de COX y la funcion \n de KM para
Hd segun meses (Primer modelo definitivo, censor2)")
legend(10,0.3,c("Modelo de Cox","Funcion de KM"),lty=c(1,2))
# Verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
cox.zph(hdmesescensor2red.cox2)
# Graficos para la verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
plot(cox.zph(hdmesescensor2red.cox2))
# Graficos de desvios (deviances) para el primer modelo definitivo de Cox:
plot(resid(hdmesescensor2red.cox2,type="deviance"),xlab="Indice",ylab="residuos (tipo
desvio)")
title("Grafico No. 47. Grafico de los desvios (deviance) para el primer \n Modelo definitivo
de Cox de Hd segun meses (censor2).")
# Graficos de influencias para las variables significativas del primer modelo definitivo de
Cox:
rr<-resid(hdmesescensor2red.cox2,type="dfbeta")
attach(hdhccred)
# Grafico de influencias para Edad:
plot(edad,rr[,1],xlab="edad",ylab="Influencia para edad")
title("Grafico No. 48. Grafico de influencias para Edad \n (Primer modelo definitivo de Cox,
censor2).")
# Grafico de influencias para CARDIOPATIA.ISQ:
plot(CARDIOPATIA.ISQ,rr[,2],xlab="CARDIOPATIA.ISQ",ylab="Influencia para CARDIOPATIA.ISQ")
title("Grafico No. 49. Grafico de influencias para CARDIOPATIA.ISQ \n (Primer modelo
definitivo de Cox, censor2).")
# Verificacion de la forma funcional de la Edad:
nhdhccred<-na.omit(hdhccred[,c("meses","censor2","edad","CARDIOPATIA.ISQ")])
fit.Hd0n<-coxph(Surv(meses,censor2)~1,data=nhdhccred)
rr<-resid(fit.Hd0n)
plot(nhdhccred$edad,rr,xlab="edad",ylab="Residuos de Martingala")
lines(lowess(nhdhccred$edad,rr,iter=0))
title("Grafico No. 50. Grafico para la verificacion de la forma funcional para \n Edad
(Primer modelo definitivo de Hd segun meses, censor2).")
# Estimacion del Tercer Modelo de Cox (Modelo definitivo 2):
hdmesescensor2red.cox3<-coxph(Surv(meses, censor2)~CARDIOPATIA.ISQ+ICC, data =
hdhccred,na.action=na.exclude)
hdmesescensor2red.cox3
summary(hdmesescensor2red.cox3)
# Funcion de supervivencia para el tercer modelo de Cox:
summary(survfit(hdmesescensor2red.cox3))
# Grafico de la funcion de supervivencia para el tercer Modelo de Cox:
plot(survfit(hdmesescensor2red.cox3),ylab="Supervivencia",xlab="Meses")
title("Grafico No. 51. Supervivencia (Modelo de Cox) para Hd segun meses \n (Segundo modelo
definitivo, censor2)")
# Grafico comparativo de la funcion de supervivencia para el Segundo modelo definitivo de
Cox y la funcion obtenida mediante el estimador de KM:
plot(survfit(hdmesescensor2red.cox3),ylab="Supervivencia",xlab="Meses",conf.int=F)
lines(hdmesescensor2.km,lty=2)

```

```

title("Grafico No. 52. Comparacion del ajuste del modelo de COX y la funcion \n de KM para
Hd segun meses (Segundo modelo definitivo, censor2)")
legend(10,0.3,c("Modelo de Cox","Funcion de KM"),lty=c(1,2))
# Verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
cox.zph(hdmesescensor2red.cox3)
# Graficos para la verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
plot(cox.zph(hdmesescensor2red.cox3))
# Graficos de desvios (deviances) para el Segundo modelo definitivo de Cox:
plot(resid(hdmesescensor2red.cox3,type="deviance"),xlab="Indice",ylab="residuos (tipo
desvio)")
title("Grafico No. 55. Grafico de los desvios (deviance) para el Segundo \n Modelo
definitivo de Cox de Hd segun meses (censor2).")
# Graficos de influencias para las variables significativas del Segundo modelo definitivo de
Cox:
rr<-resid(hdmesescensor2red.cox3,type="dfbeta")
attach(hdhccred)
# Grafico de influencias para CARDIOPATIA.ISQ:
plot(CARDIOPATIA.ISQ,rr[,1],xlab="CARDIOPATIA.ISQ",ylab="Influencia para CARDIOPATIA.ISQ")
title("Grafico No. 56. Grafico de influencias para CARDIOPATIA.ISQ \n (Segundo modelo
definitivo de Cox, censor2).")
# Grafico de influencias para ICC:
plot(ICC,rr[,2],xlab="ICC",ylab="Influencia para ICC")
title("Grafico No. 57. Grafico de influencias para ICC \n (Segundo modelo definitivo de Cox,
censor2).")
# Posible influencia de los individuos 5 y 96

```

II.2. Censor1:

```

# Modelos para Hd y censor1:
# Estimacion de la funcion de supervivencia (Estimador de Kaplan y Meier):
hdmesescensor1.km<-survfit(Surv(meses,censor1),data=hdhccred)
hdmesescensor1.km
# Funcion de supervivencia estimada:
summary(hdmesescensor1.km)
# Grafico de la funcion de supervivencia estimada:
plot(hdmesescensor1.km,ylab="Supervivencia",xlab="Meses")
title("Grafico No. 58. Funcion de supervivencia (KM) para Hd segun meses (censor1).")
# Estimacion de los Modelos de Cox:
# Estimacion del Primer Modelo de Cox:
hdmesescensor1red.cox1<-coxph(Surv(meses, censor1)~ sexo+edad+ACV+ATEROESCLEROSIS+
CARDIOPATIA+ CARDIOPATIA.HIPERTENSIVA+CARDIOPATIA.ISQ+DEPRESION+DIABETES+EBPOC+GN+HA+
HEPATITIS+ICC+LES+ NEFROESCLEROSIS+OBESIDAD+ POLIQUISTICO+ RINON.UNICO+VIENE.DE.DPAC, data =
hdhccred, na.action=na.exclude)
hdmesescensor1red.cox1
# Estimacion del Segundo Modelo de Cox:
hdmesescensor1red.cox2<-coxph(Surv(meses, censor1)~edad+CARDIOPATIA.ISQ, data = hdhccred,
na.action=na.exclude)
hdmesescensor1red.cox2
# Estimacion del Tercer Modelo de Cox (Modelo definitivo):
hdmesescensor1red.cox3<-coxph(Surv(meses, censor1)~CARDIOPATIA.ISQ, data = hdhccred,
na.action=na.exclude)
hdmesescensor1red.cox3
summary(hdmesescensor1red.cox3)
# Funcion de supervivencia para el tercer modelo de Cox:
summary(survfit(hdmesescensor1red.cox3))
# Grafico de la funcion de supervivencia para el tercer Modelo de Cox:
plot(survfit(hdmesescensor1red.cox3),ylab="Supervivencia",xlab="Meses")
title("Grafico No. 59. Supervivencia (Modelo de Cox) para Hd segun meses \n (Modelo
definitivo, censor1).")
# Grafico comparativo de la funcion de supervivencia para el Modelo definitivo de Cox y la
funcion obtenida mediante el estimador de KM:
plot(survfit(hdmesescensor1red.cox3),ylab="Supervivencia",xlab="Meses",conf.int=F)
lines(hdmesescensor1.km,lty=2)
title("Grafico No. 60. Comparacion del ajuste del modelo de COX y la \n funcion de KM para
Hd segun meses (Modelo definitivo, censor1)")
legend(10,0.3,c("Modelo de Cox","Funcion de KM"),lty=c(1,2))
# Verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
cox.zph(hdmesescensor1red.cox3)
# Graficos para la verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:

```

```

plot(cox.zph(hdmesescensor1red.cox3))
# Graficos de desvios (deviances) para el Modelo definitivo de Cox:
plot(resid(hdmesescensor1red.cox3,type="deviance"),xlab="Indice",ylab="residuos (tipo
desvio)")
title("Grafico No. 62. Grafico de los desvios (deviance) para el \n Modelo definitivo de Cox
de Hd segun meses (censor1).")
# Grafico de influencias para CARDIOPATIA.ISQ:
rr<-resid(hdmesescensor1red.cox3,type="dfbeta")
attach(hdhccred)
plot(CARDIOPATIA.ISQ,rr,xlab="CARDIOPATIA.ISQ",ylab="Influencia para CARDIOPATIA.ISQ")
title("Grafico No. 63. Grafico de influencias para CARDIOPATIA.ISQ \n (Modelo definitivo de
Cox, censor1).")

```

II.3. Censor3:

```

# Modelos para Hd y censor3:
# Estimacion de la funcion de supervivencia (Estimador de Kaplan y Meier):
hdmesescensor3.km<-survfit(Surv(meses,censor3),data=hdhccred)
hdmesescensor3.km
# Funcion de supervivencia estimada:
summary(hdmesescensor3.km)
# Grafico de la funcion de supervivencia estimada:
plot(hdmesescensor3.km,ylab="Supervivencia",xlab="Meses")
title("Grafico No. 64. Funcion de supervivencia (KM) para Hd segun meses (censor3).")
title("Grafico No. 64. Funcion de supervivencia (KM) para Hd segun meses (censor3).")
# Estimacion de lo Modelos de Cox:
# Estimacion del Primer Modelo de Cox:
hdmesescensor3red.cox1<-coxph(Surv(meses, censor3)~ sexo+edad+ACV+ATEROESCLEROSIS+
CARDIOPATIA+ CARDIOPATIA.HIPERTENSIVA+CARDIOPATIA.ISQ+DEPRESION+DIABETES+EBPOC+GN+HA+
HEPATITIS+ICC+LES+ NEFROESCLEROSIS+OBESIDAD+ POLIQUISTICO+ RINON.UNICO+VIENE.DE.DPAC, data =
hdhccred, na.action=na.exclude)
hdmesescensor3red.cox1
# Estimacion del Segundo Modelo de Cox:
hdmesescensor3red.cox2<-coxph(Surv(meses, censor3)~DIABETES,data=hdhccred,
na.action=na.exclude)
hdmesescensor3red.cox2
# Estimacion del Tercer Modelo de Cox (Primer modelo definitivo):
hdmesescensor3red.cox3<-coxph(Surv(meses, censor3)~sexo,data=hdhccred, na.action=na.exclude)
hdmesescensor3red.cox3
summary(hdmesescensor3red.cox3)
# Funcion de supervivencia para el tercer modelo de Cox:
summary(survfit(hdmesescensor3red.cox3))
# Grafico de la funcion de supervivencia para el tercer Modelo de Cox:
plot(survfit(hdmesescensor3red.cox3),ylab="Supervivencia",xlab="Meses")
title("Grafico No. 65. Supervivencia (Modelo de Cox) para Hd segun meses \n (Primer modelo
definitivo, censor3)")
# Grafico comparativo de la funcion de supervivencia para el primer modelo definitivo de Cox
y la funcion obtenida mediante el estimador de KM:
plot(survfit(hdmesescensor3red.cox3),ylab="Supervivencia",xlab="Meses",conf.int=F)
lines(hdmesescensor3.km,lty=2)
title("Grafico No. 66. Comparacion del ajuste del modelo de COX y la funcion \n de KM para
Hd segun meses (Primer modelo definitivo, censor3)")
legend(10,0.3,c("Modelo de Cox","Funcion de KM"),lty=c(1,2))
# Verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
cox.zph(hdmesescensor3red.cox3)
# Graficos para la verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
plot(cox.zph(hdmesescensor3red.cox3))
# Graficos de desvios (deviances) para el primer modelo definitivo de Cox:
plot(resid(hdmesescensor3red.cox3,type="deviance"),xlab="Indice",ylab="residuos (tipo
desvio)")
title("Grafico No. 68. Grafico de los desvios (deviance) para el Primer \n modelo definitivo
de Cox de Hd segun meses (censor3).")
# Grafico de influencias para Sexo:
rr<-resid(hdmesescensor3red.cox3,type="dfbeta")
attach(hdhccred)
plot(sexo,rr,xlab="Sexo",ylab="Influencia para Sexo")
title("Grafico No. 69. Grafico de influencias para Sexo \n (Primer modelo definitivo de Cox,
censor3).")

```

```

# Estimacion del Cuarto Modelo de Cox (Segundo modelo definitivo):
hdmesescensor3red.cox4<-coxph(Surv(meses, censor3)~CARDIOPATIA, data=hdhcrcd,
na.action=na.exclude)
hdmesescensor3red.cox4
summary(hdmesescensor3red.cox4)
# Funcion de supervivencia para el cuarto modelo de Cox:
summary(survfit(hdmesescensor3red.cox3))
# Grafico de la funcion de supervivencia para el Cuarto Modelo de Cox:
plot(survfit(hdmesescensor3red.cox4),ylab="Supervivencia",xlab="Meses")
title("Grafico No. 70. Supervivencia (Modelo de Cox) para Hd segun meses \n (Segundo modelo
definitivo, censor3)")
# Grafico comparativo de la funcion de supervivencia para el segundo modelo definitivo de
Cox y la funcion obtenida mediante el estimador de KM:
plot(survfit(hdmesescensor3red.cox4),ylab="Supervivencia",xlab="Meses",conf.int=F)
lines(hdmesescensor3.km,lty=2)
title("Grafico No. 71. Comparacion del ajuste del modelo de COX y la funcion \n de KM para
Hd segun meses (Segundo modelo definitivo, censor3)")
legend(10,0.3,c("Modelo de Cox","Funcion de KM"),lty=c(1,2))
# Verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
cox.zph(hdmesescensor3red.cox4)
# Graficos para la verificacion de los supuestos de riesgos proporcionales:
plot(cox.zph(hdmesescensor3red.cox4))
# Graficos de desvios (deviances) para el segundo modelo definitivo de Cox:
plot(resid(hdmesescensor3red.cox4,type="deviance"),xlab="Indice",ylab="residuos (tipo
desvio)")
title("Grafico No. 73. Grafico de los desvios (deviance) para el Segundo \n modelo
definitivo de Cox de Hd segun meses (censor3).")
# Grafico de influencias para CARDIOPATIA:
rr<-resid(hdmesescensor3red.cox4,type="dfbeta")
attach(hdhccrcd)
plot(CARDIOPATIA,rr,xlab="CARDIOPATIA",ylab="Influencia para CARDIOPATIA")
title("Grafico No. 74. Grafico de influencias para CARDIOPATIA \n (Segundo modelo definitivo
de Cox, censor3).")

```