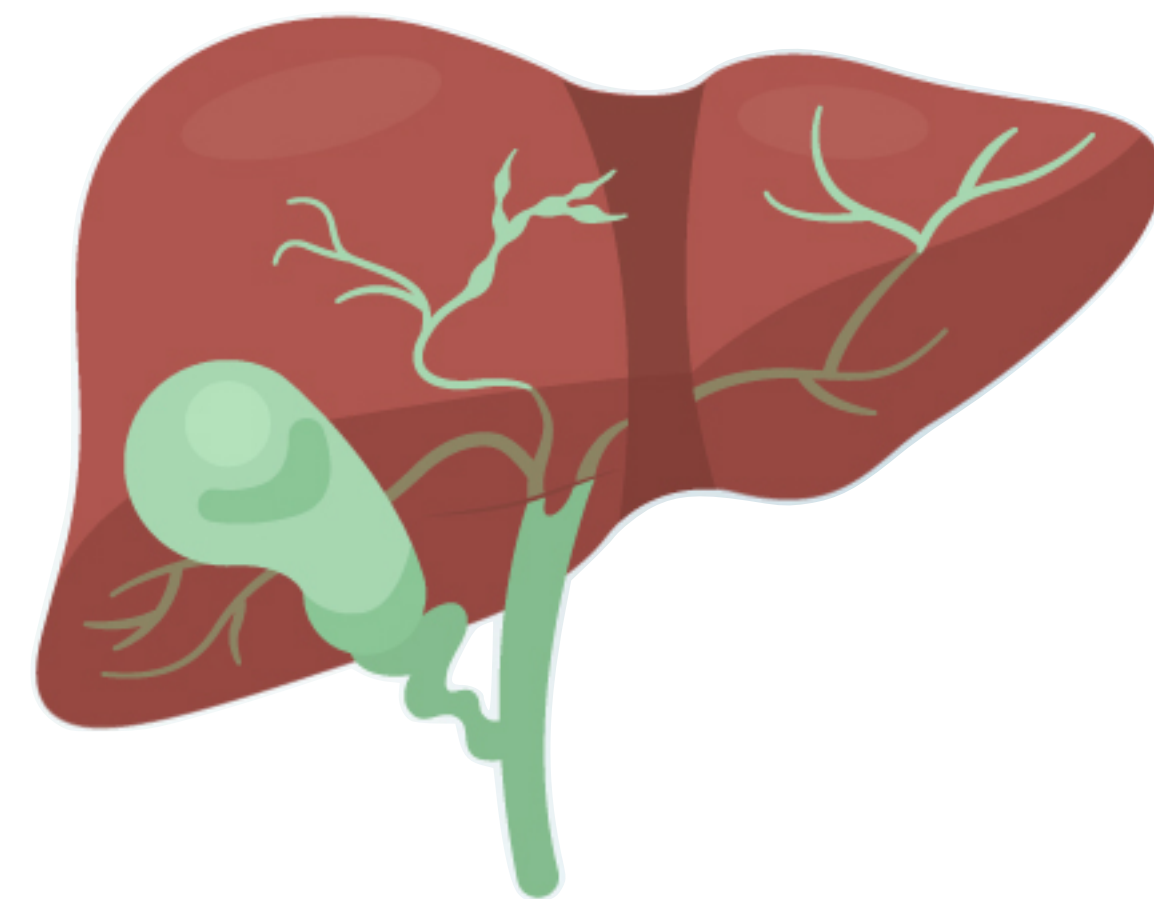
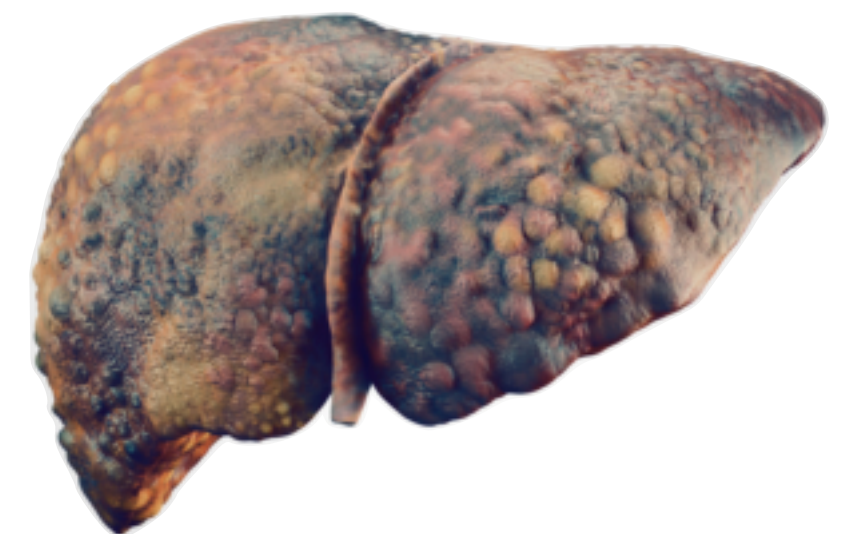


Colangitis biliar primaria (PBC)



Descripción

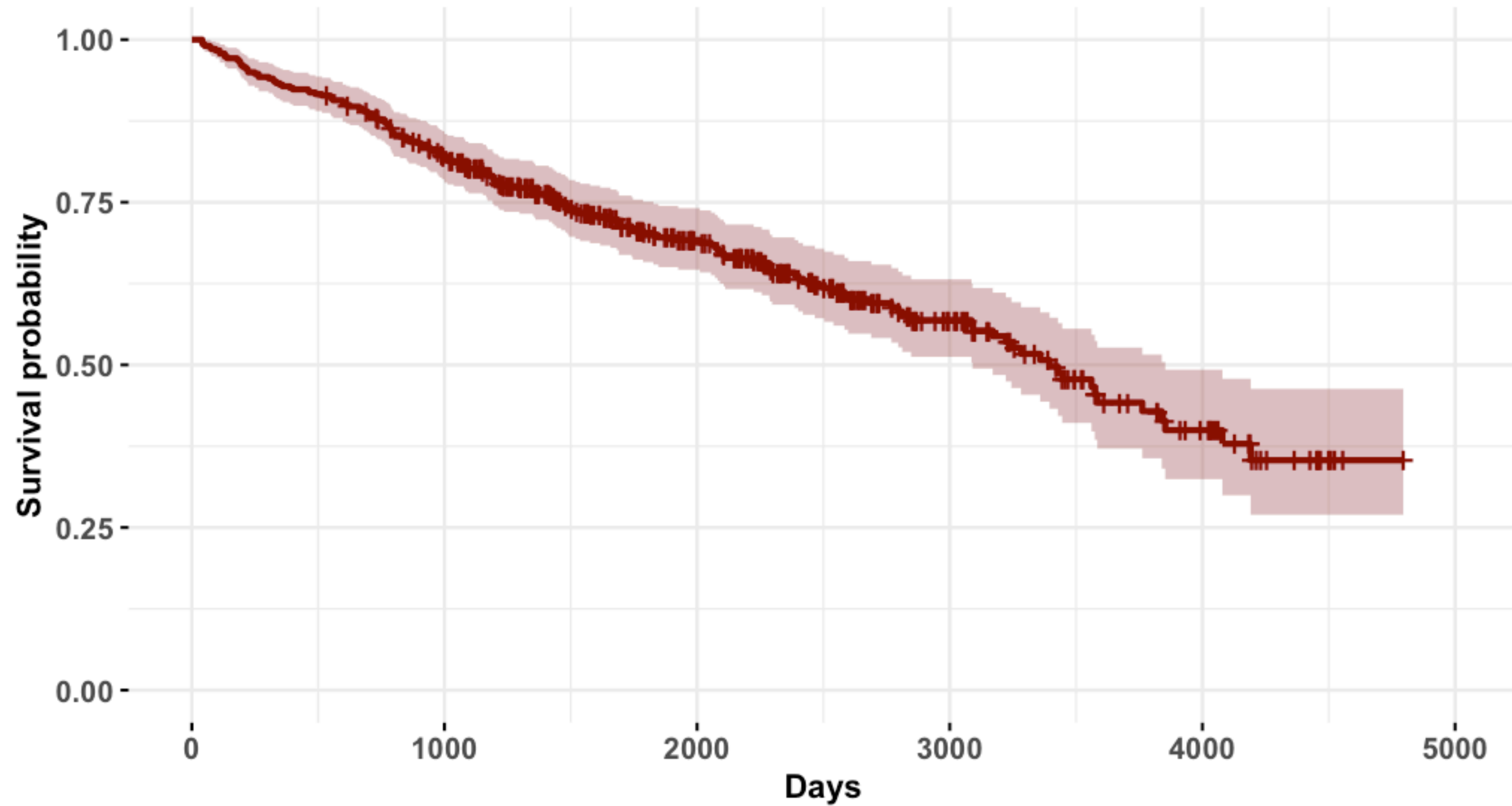
- ▶ Enfermedad autoinmune del hígado (no hay cura)
- ▶ Los ductos biliares se ven afectados y gradualmente destruidos
- ▶ Factores de riesgo:
 - Sexo (afecta más a mujeres)
 - Edad (30-60).
 - Genética
- ▶ Complicaciones
 - Colangitis y cirrosis
 - Hipertensión portal
 - Cáncer de hígado



Mayo Clinic PBC Data

- ▶ Ensayo clínico de Mayo Clinic entre 1974 y 1984
- ▶ 418 pacientes
 - ▶ 312 participaron en el ensayo de la D-Penicilamina
 - ▶ 106 sólo se les tomó mediciones de interés
- ▶ 20 variables
 - **time**: Número de días para la muerte, transplante de hígado o fin de estudio
 - **status**: Censura (0), transplante (1), muerte (2)
 - **age**: Edad en años
 - **sex**: Hombre (m), mujer (f)
 - **bili**: Bilirrubina en suero
 - **albumin**: Albúmina en suero
 - **edema**: Sin edema (0), sin tratamiento o tratado con éxito (0.5), con edema a pesar de terapia diurética (1)

Kaplan-Meier



Modelo de Cox

Modelo de Cox

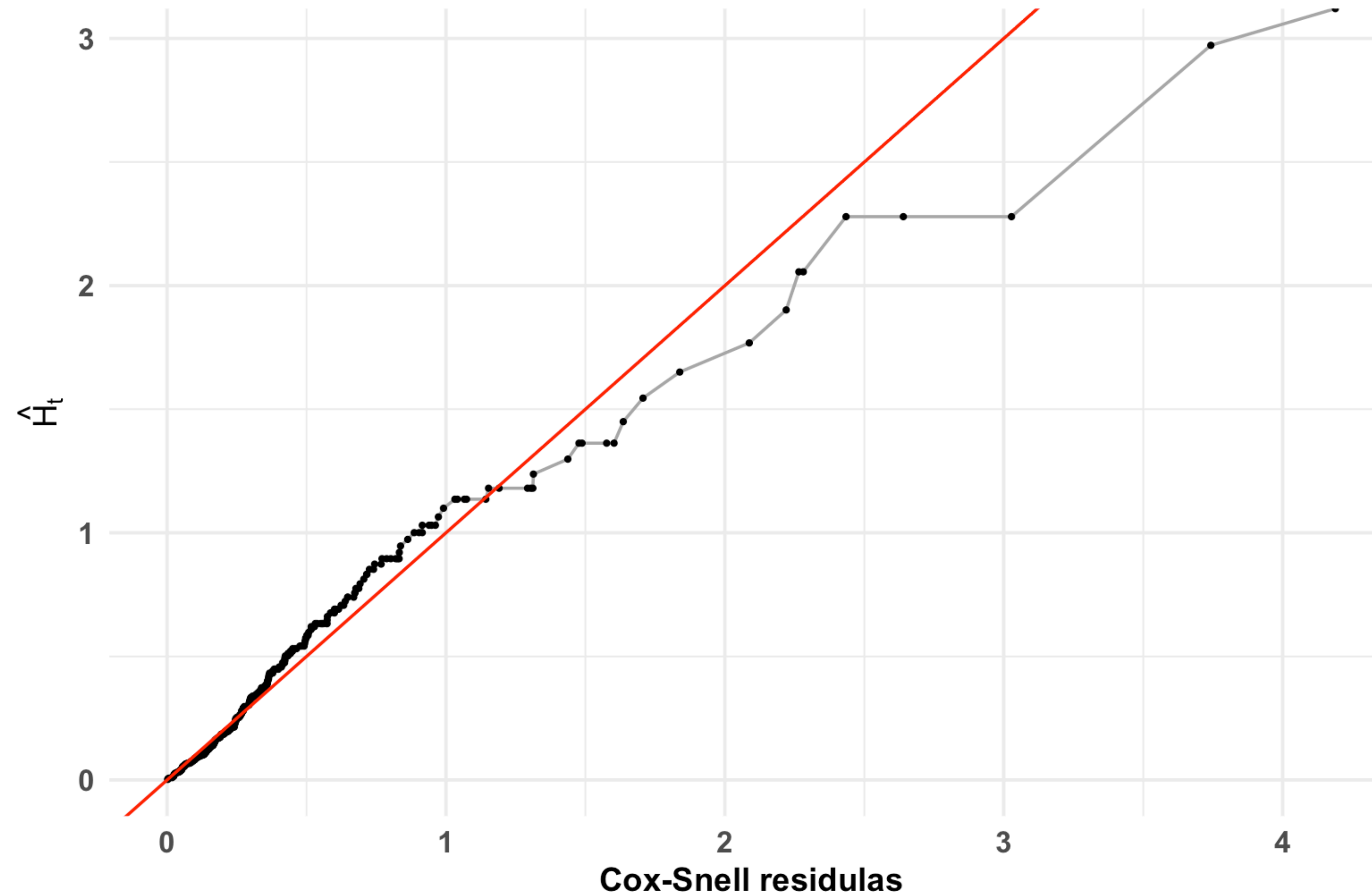
- ▶ Se tienen 418 observaciones con 161 muertes registradas (38.52%)

Variable	Coef.	Exp(Coef.)	Intervalo (0.95)	p-valor
Mujer	-0.385472	0.680130	(0.4332 , 1.0677)	0.0939
Edema 0.5	0.285343	1.330218	(0.8434 , 2.0980)	0.2197
Edema 1	1.252311	3.498417	(1.0974 , 3.3168)	2.09E-05
Edad	0.037227	1.037928	(1.7218 , 10.3310)	7.91E-06
Bilirrubina	0.122470	1.130285	(-0.9999 , 1.0453)	< 2e-16
Albúmina	-0.984622	0.373580	(0.9719 , 1.0047)	1.52E-06

- ▶ Prueba del cociente, prueba de Wald y prueba score todas significativas
- ▶ Concordancia de 0.811

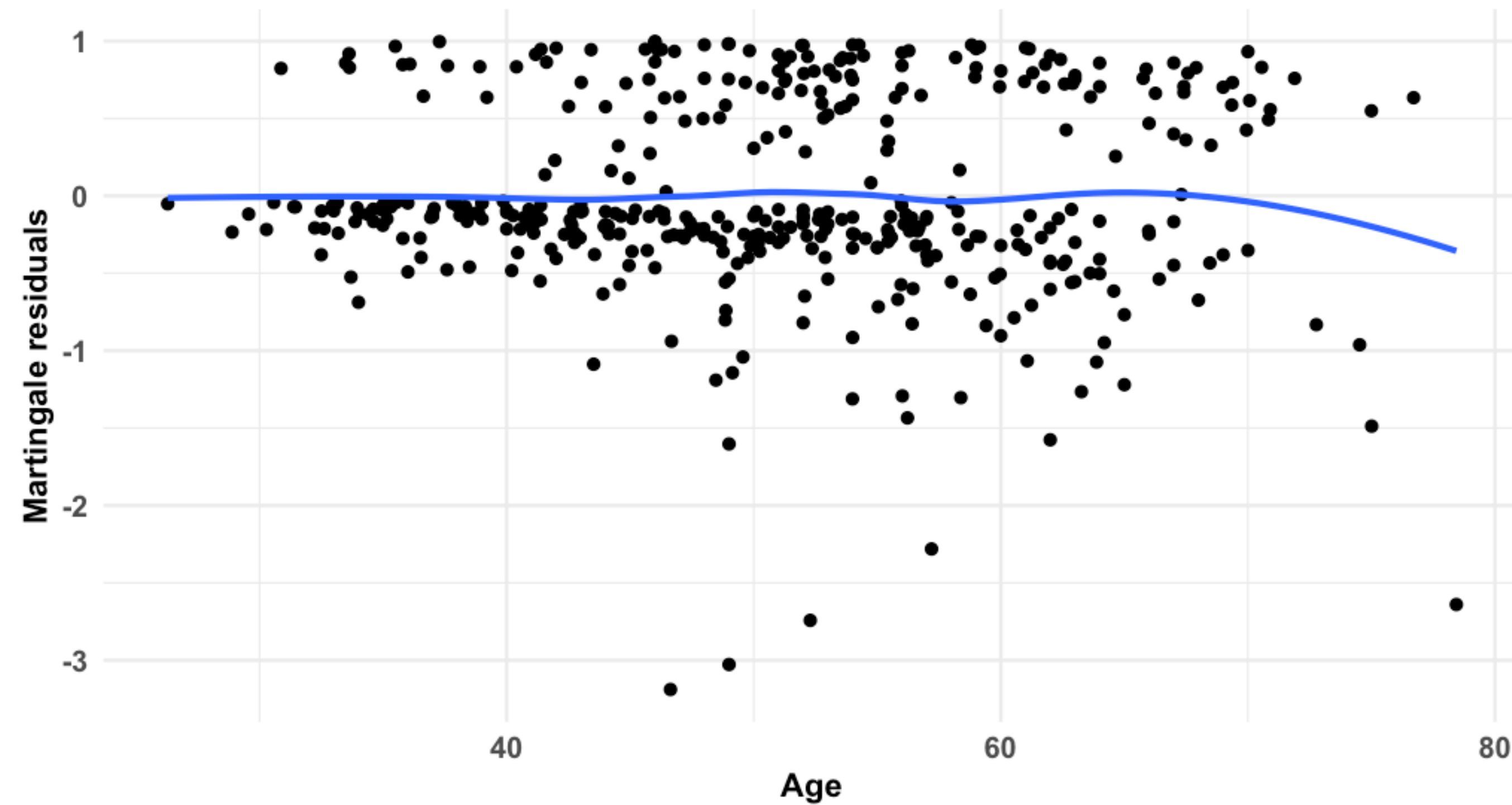
Residuales Cox-Snell

- El ajuste no parece ser totalmente adecuado



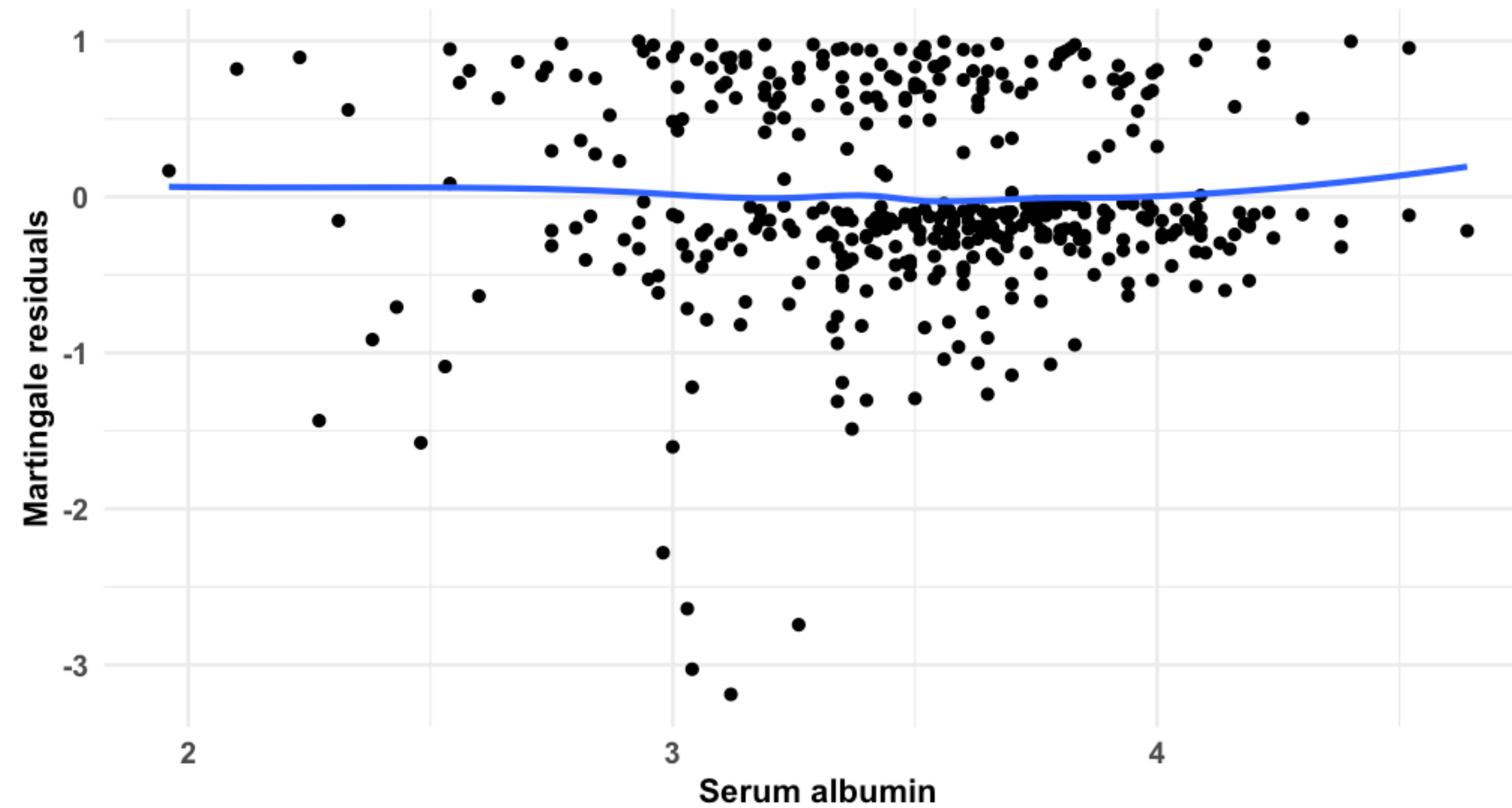
Residuales martingala

- Contra la edad



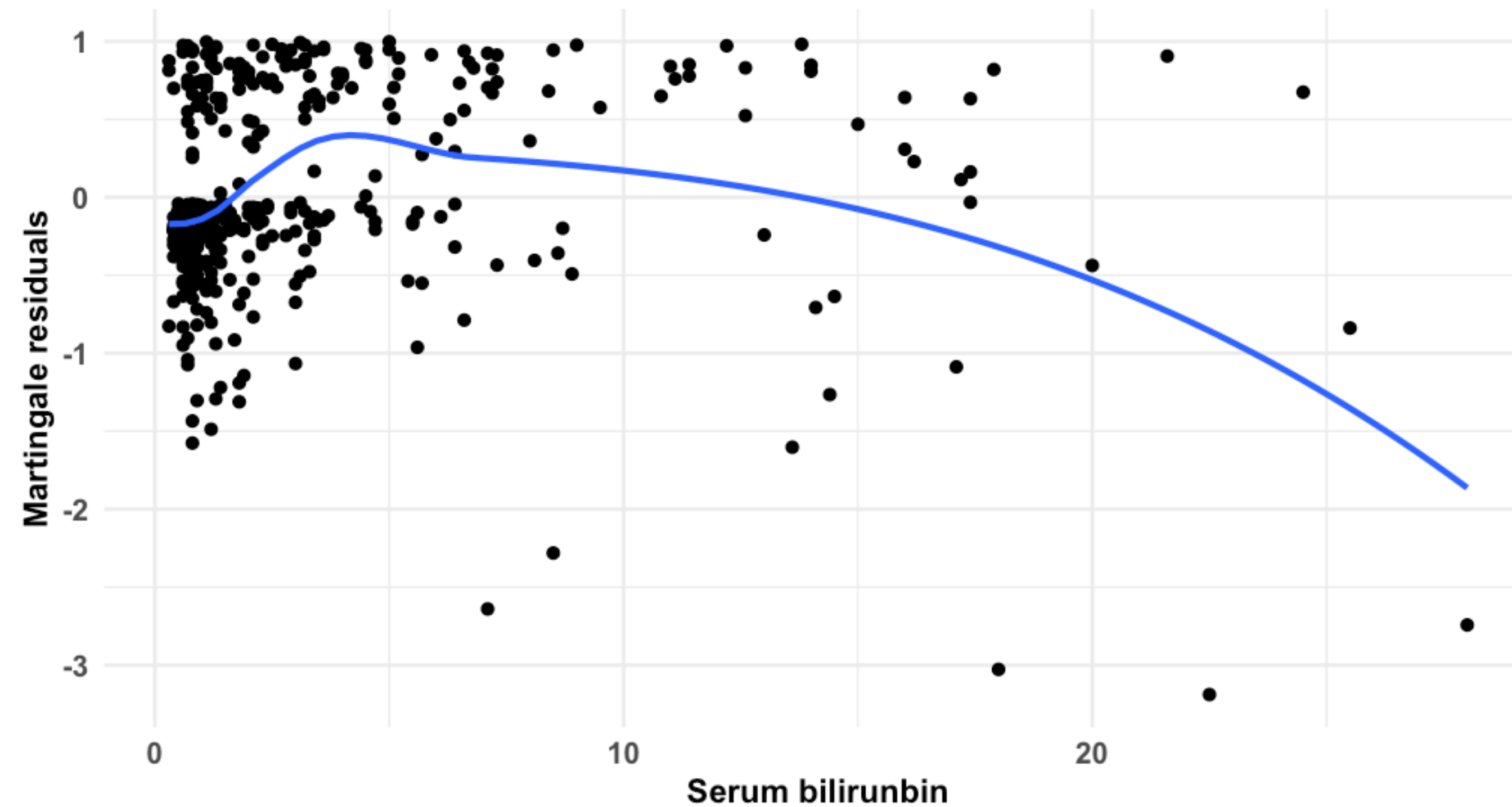
Residuales martingala

- Contra la albúmina



Residuales martingala

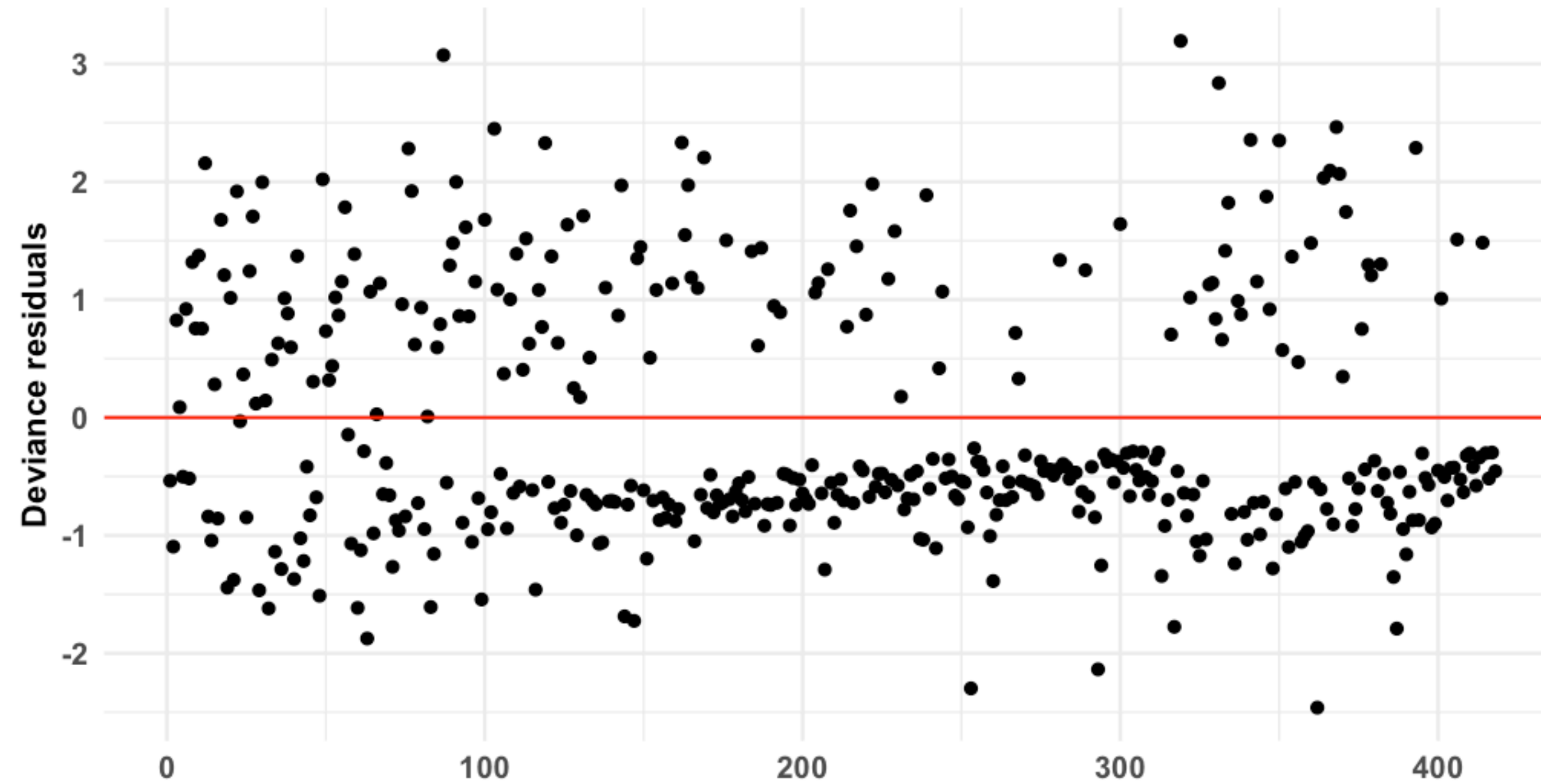
- Contra la bilirrubina



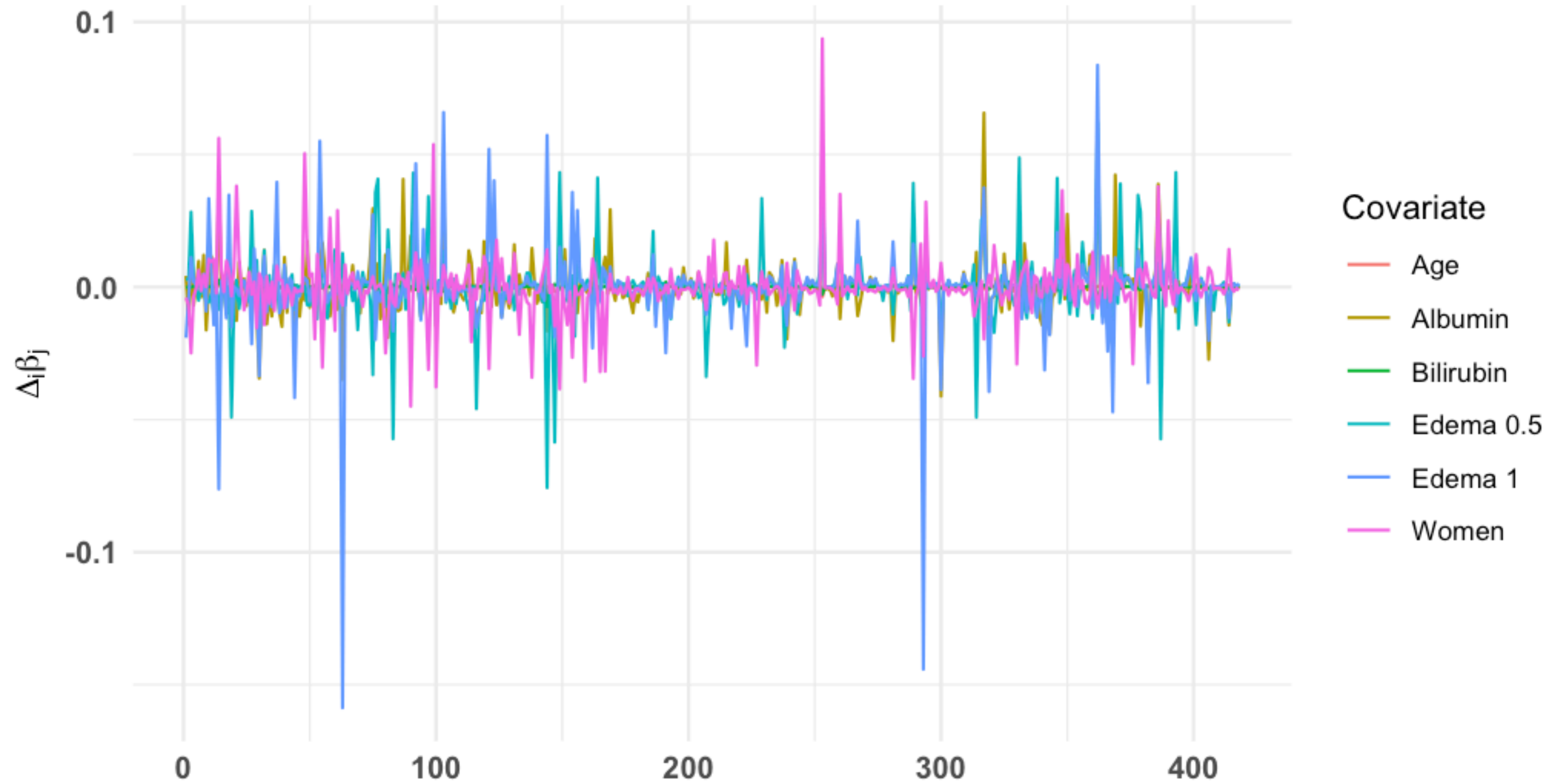
- No es lineal la relación

Devianza residual

- No pareciera haber valores atípicos

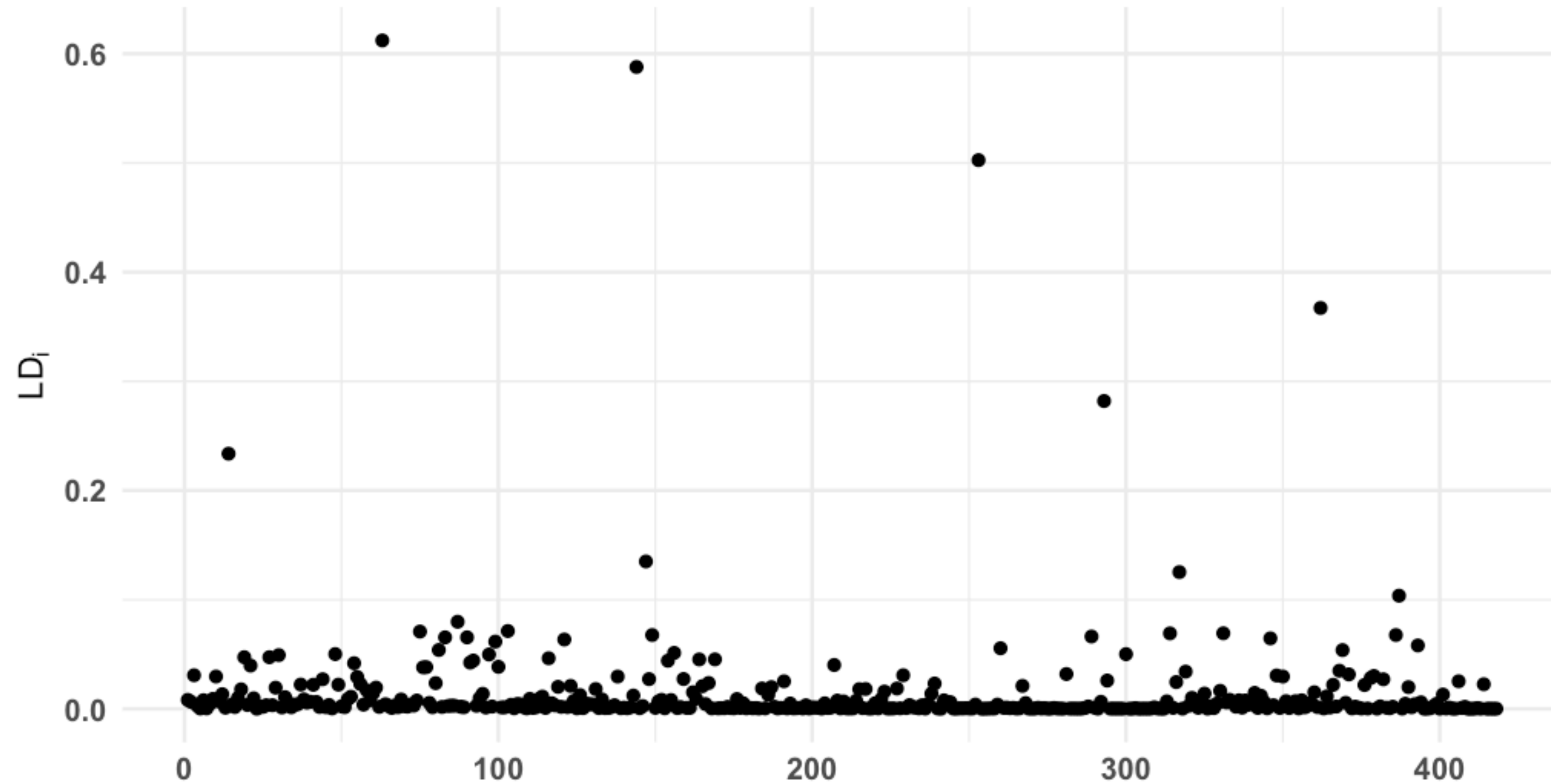


Delta - betas



Desplazamiento de la verosimilitud (LD)

- Pudiera haber valores influyentes



Desplazamiento de la verosimilitud (LD)

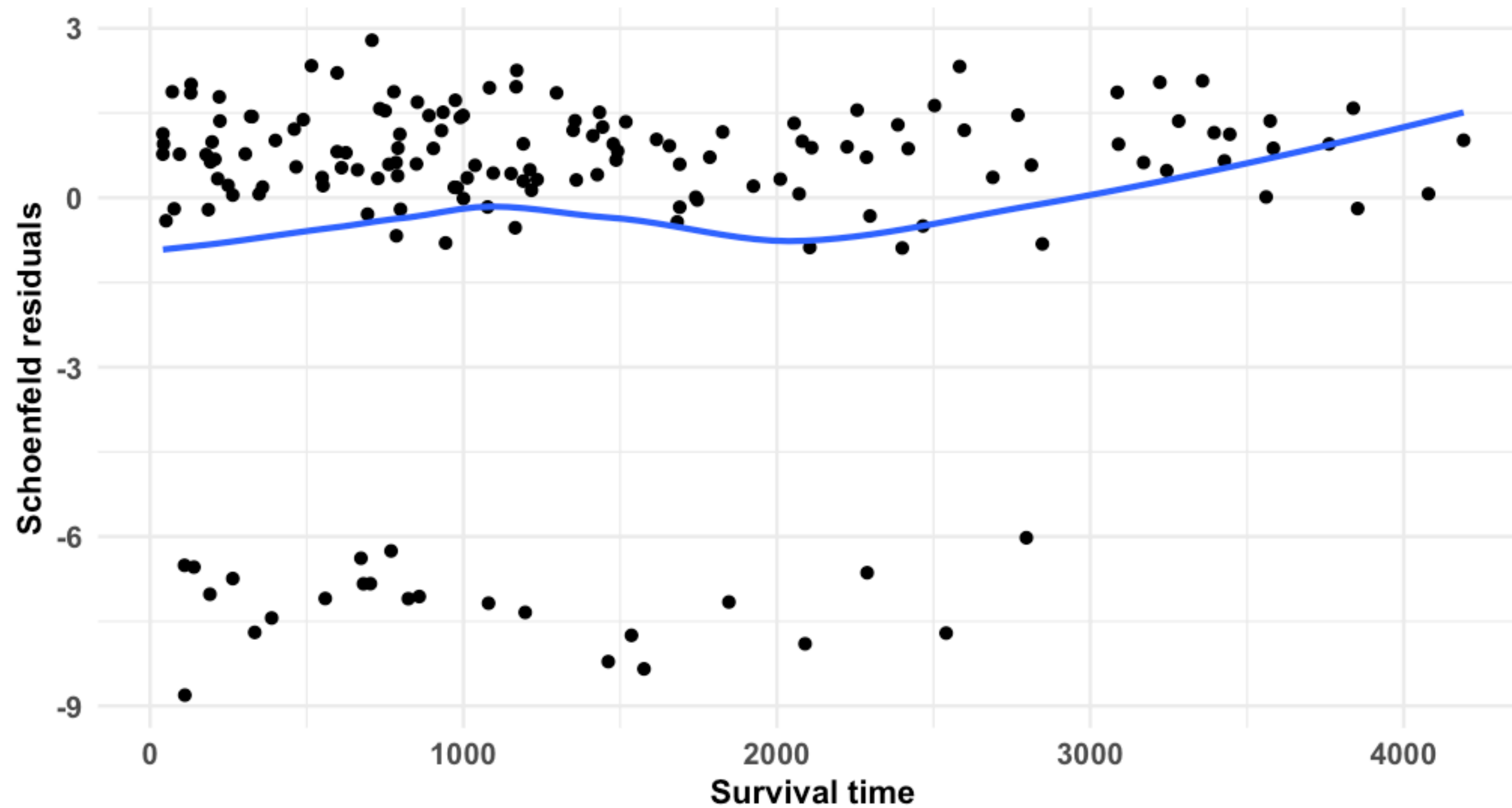
- ▶ Valores arriba de 0.2

ID	Tiempo	Status	Edad	Sexo	Edema	Bilirrubina	Albúmina	LD
14	1217	2	56.22	m	1	0.8	2.27	0.2337212
63	859	2	46.62	f	1	22.5	3.12	0.6121710
144	943	2	52.28	f	0.5	28.0	3.26	0.5878585
253	1765	0	78.43	m	0	7.1	3.03	0.5025595
293	1320	0	57.19	f	1	8.5	2.98	0.2819583
362	2267	1	48.99	f	0	18.0	3.04	0.3671532

- ▶ ¿Qué hacer con ellos?

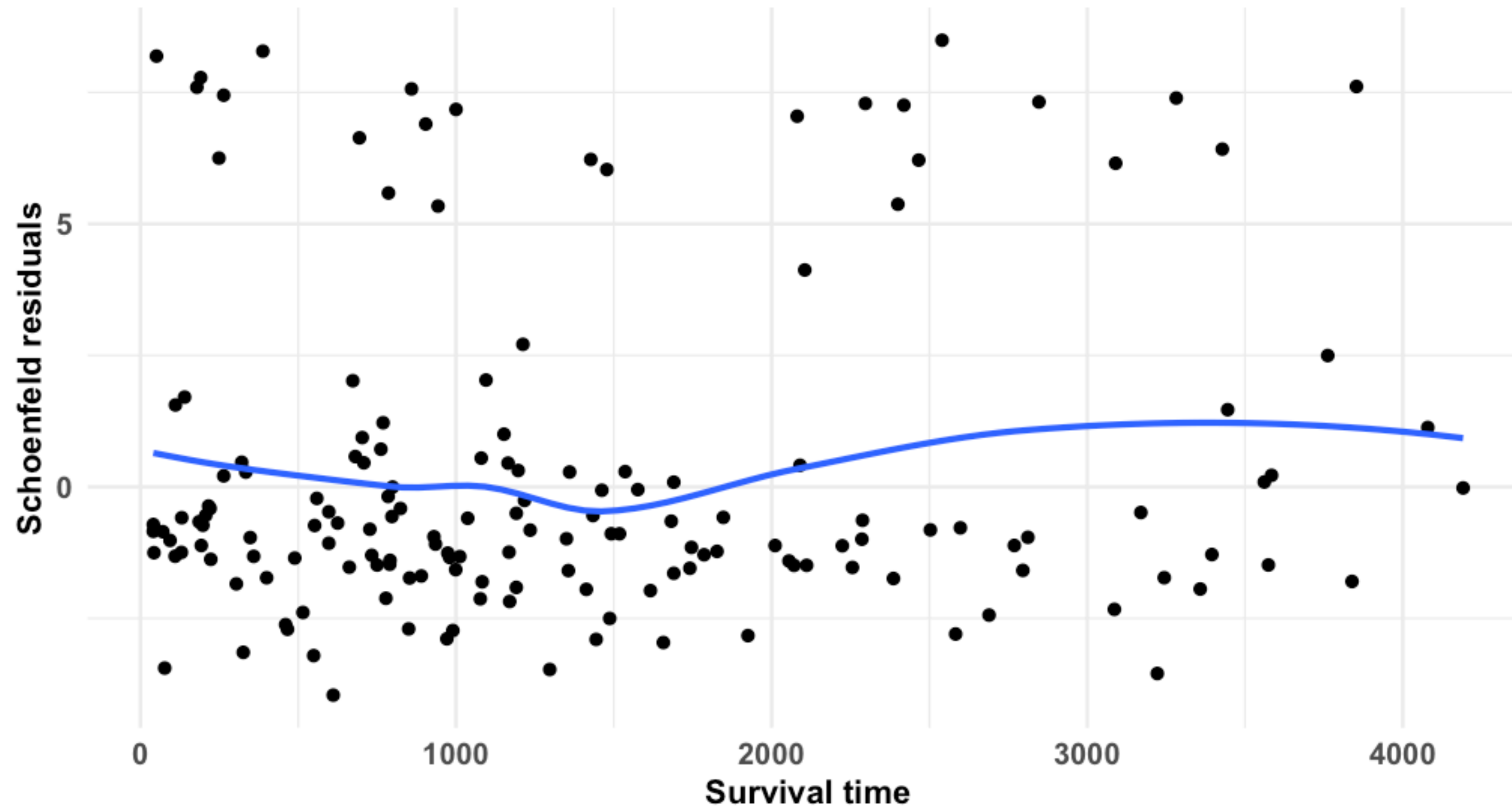
Residuales Schoenfeld

► Sexo



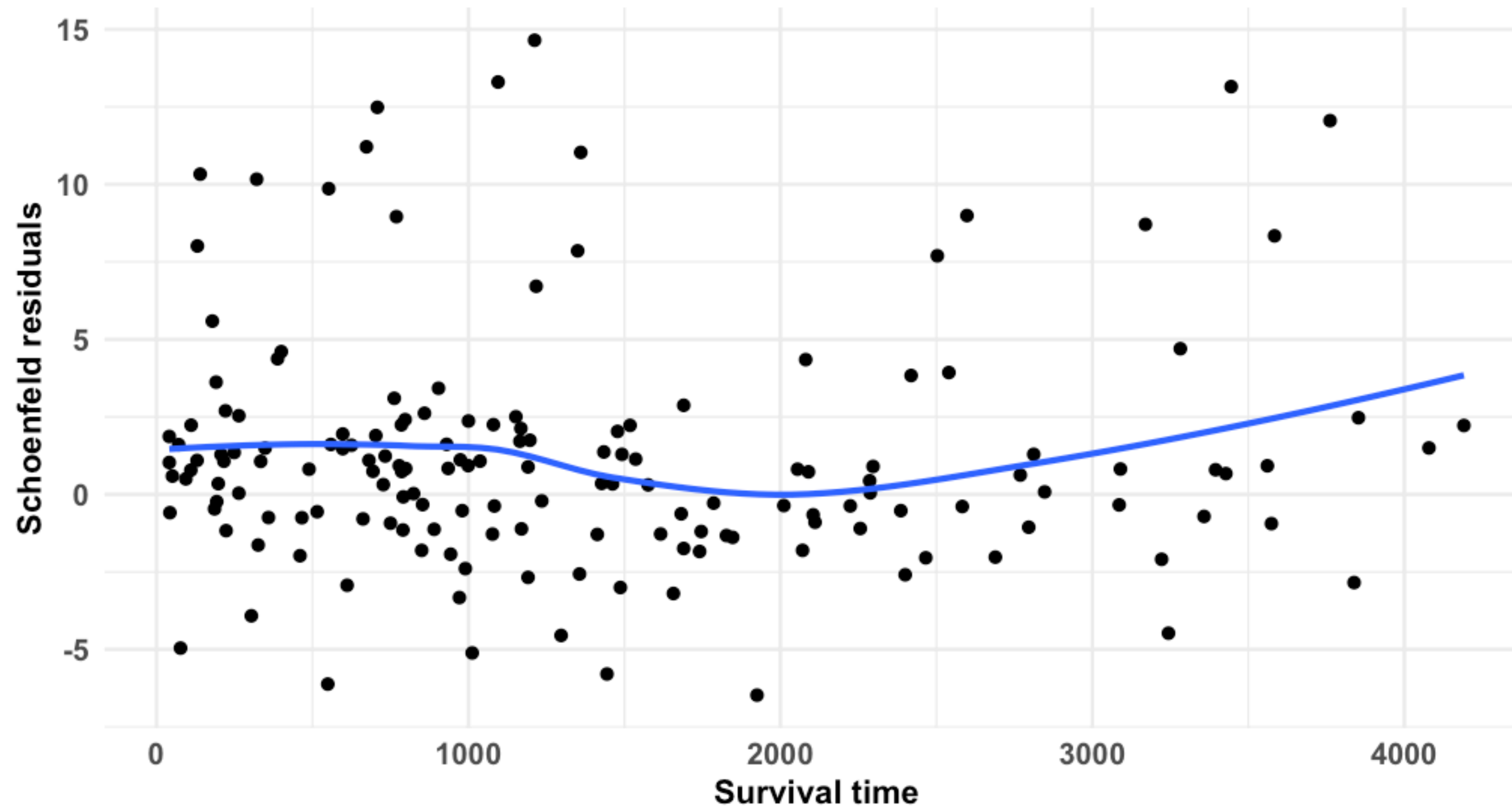
Residuales Schoenfeld

- Edema 0.5



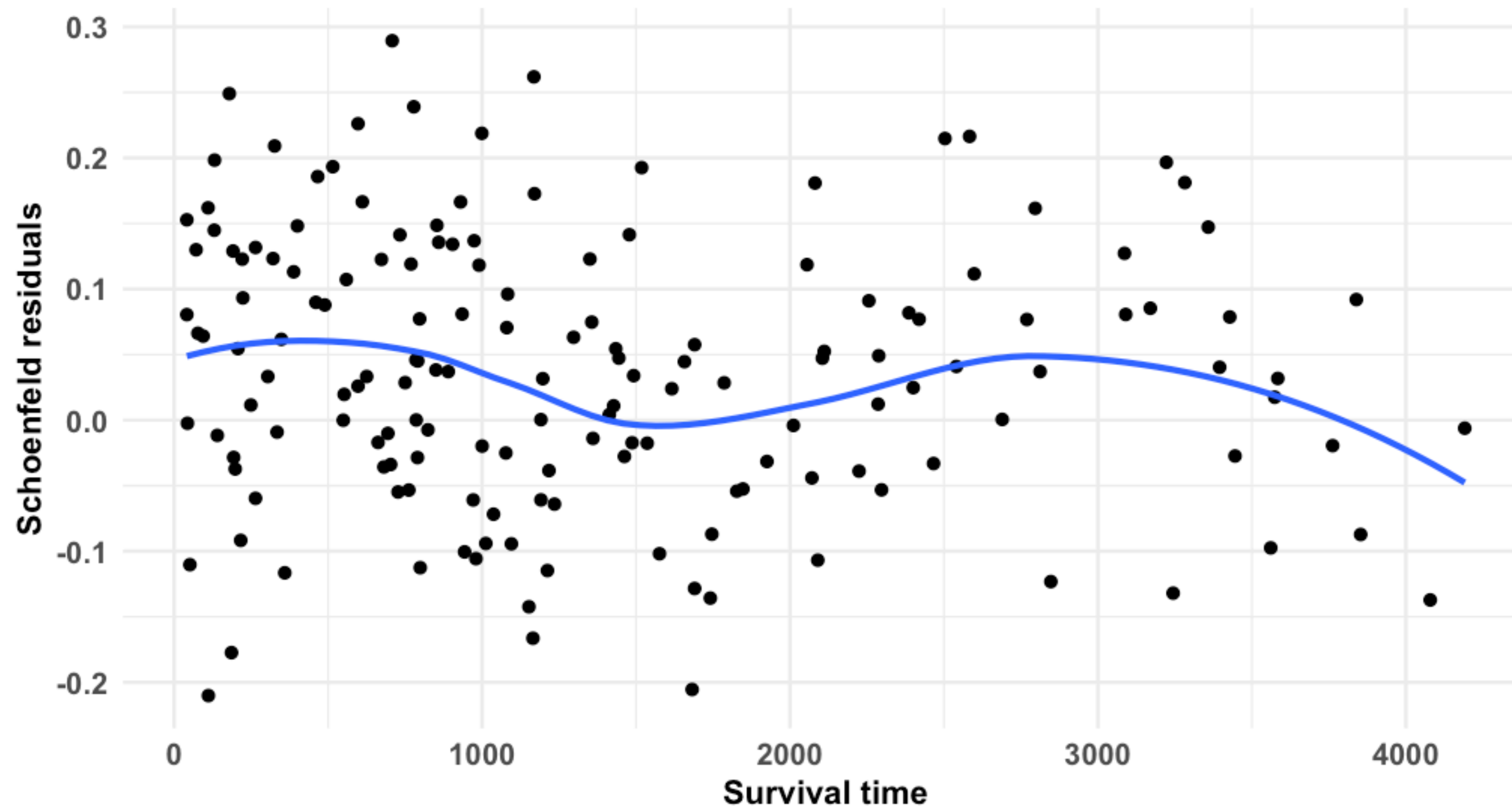
Residuales Schoenfeld

- Edema 1



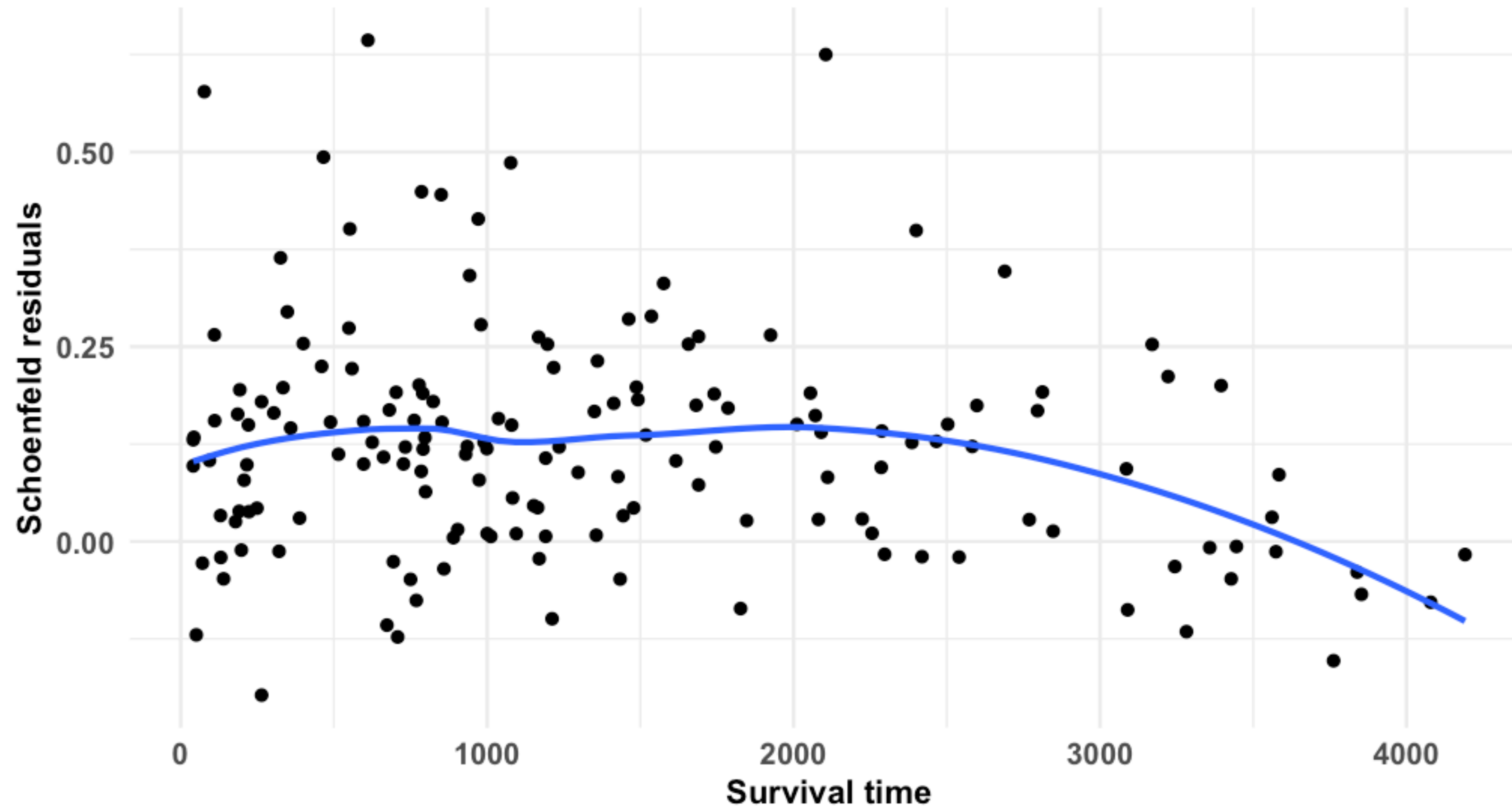
Residuales Schoenfeld

- Edad



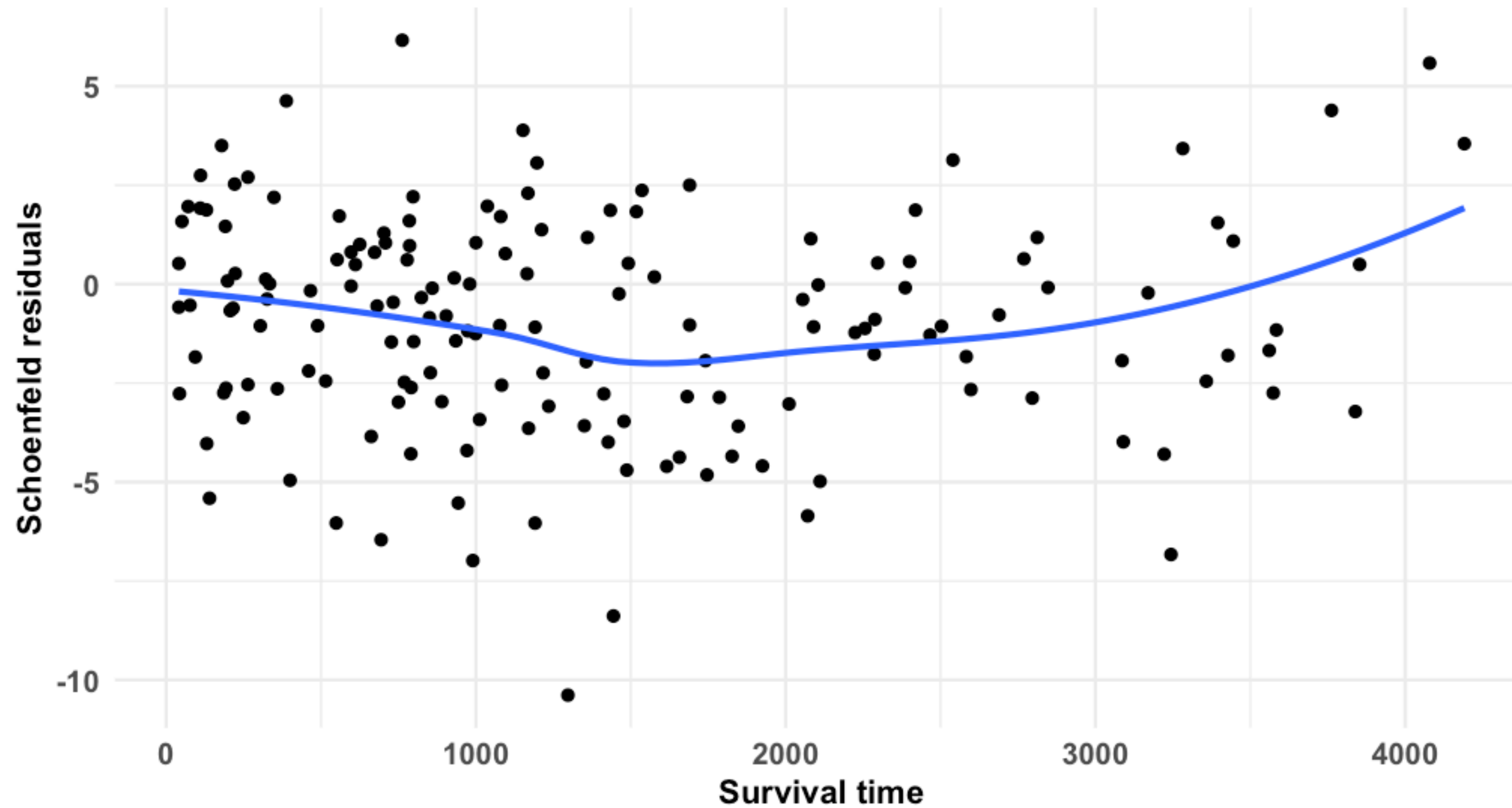
Residuales Schoenfeld

► Bilirrubina



Residuales Schoenfeld

- Albúmina



Prueba ZPH

- ▶ En R se usa la función `cox.zph` (`terms = F`, para probar cada nivel de las categóricas)

Covariable	T	df	p-value
Mujer	1.1379	1	0.286
Edema	1.8728	1	0.171
Edema 1	0.0119	1	0.913
Edad	0.0585	1	0.809
Bilirrubina	6.2642	1	0.012
Albúmina	1.0937	1	0.296
Global	10.8169	6	0.094

Modelo de Cox

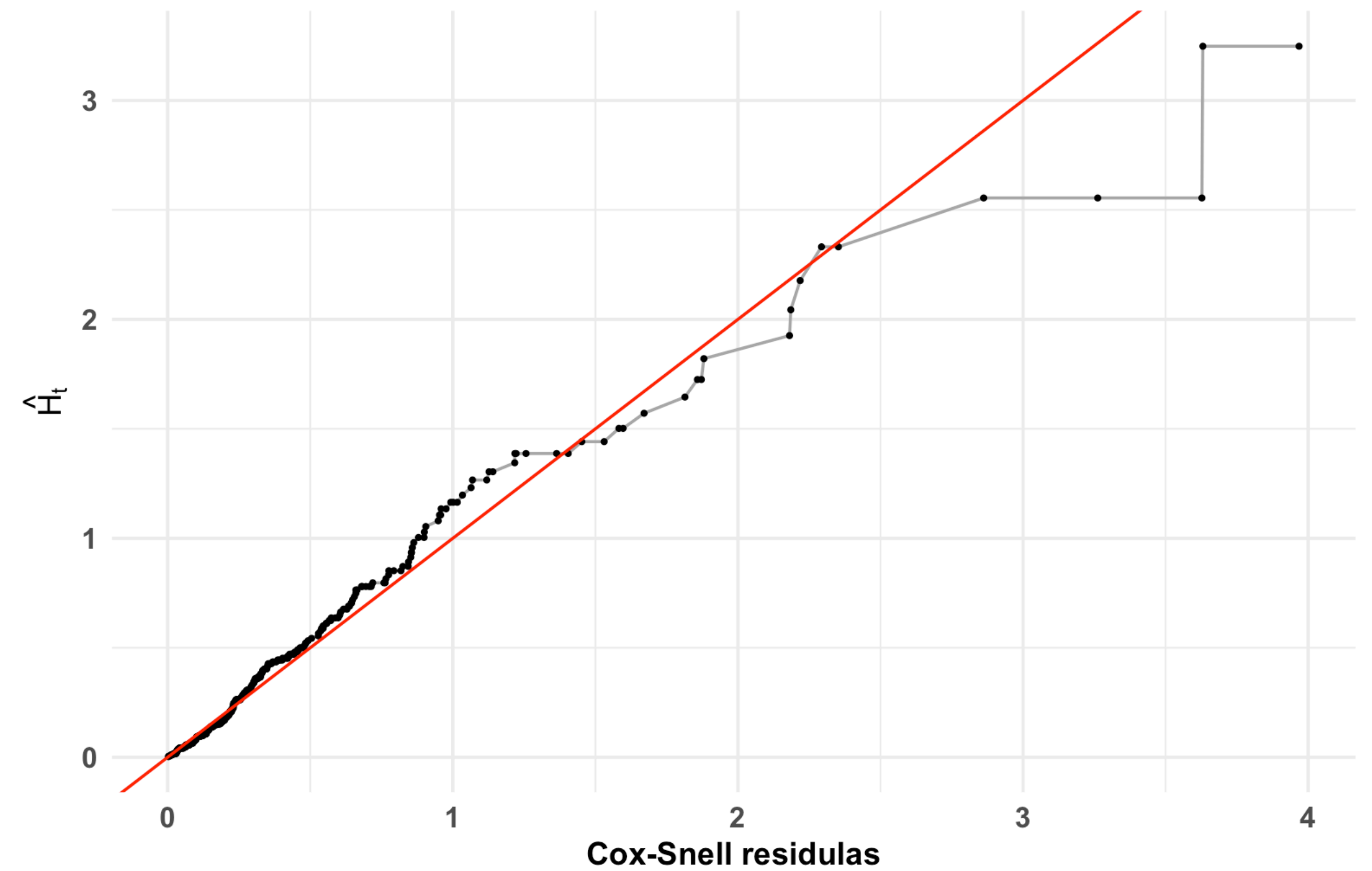
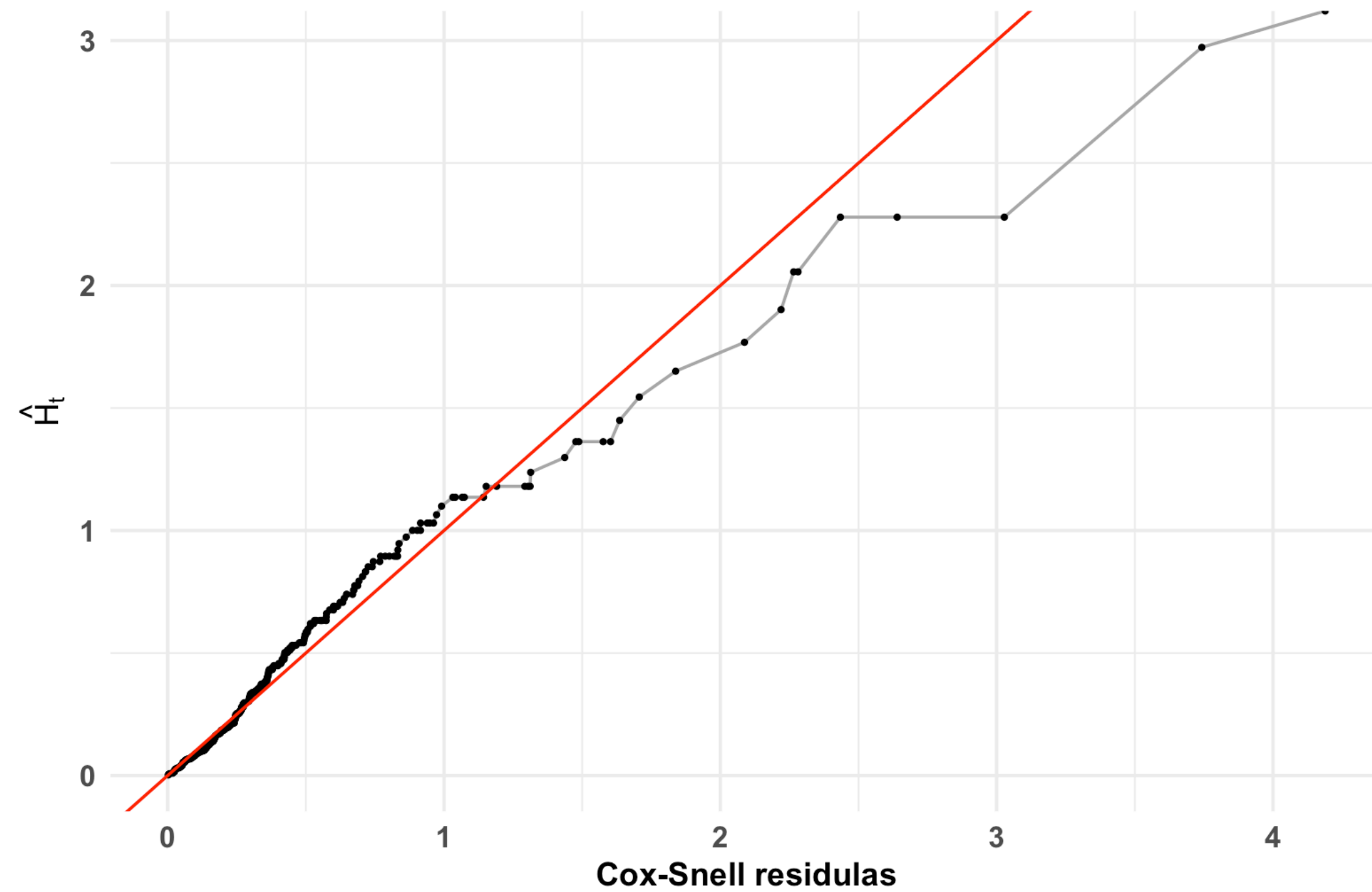
- Utilizando el logaritmo de bilirrubina

Variable	Coef.	Exp(Coef.)	Intervalo (0.95)	p-valor
Mujer	-0.190182	0.826809	(0.5230 , 1.3070)	0.415672
Edema 0.5	0.355428	1.426791	(0.9132 , 2.2292)	0.118471
Edema 1	1.199826	3.319540	(1.8941 , 5.8178)	2.78E-05
Edad	0.039016	1.039787	(1.0236 , 1.0562)	1.08E-06
log(Bilirrubina)	0.887741	2.429636	(2.0660 , 2.8572)	< 2e-16
Albúmina	-0.801102	0.448834	(0.2979 , 0.6761)	0.000127

- Prueba del cociente, prueba de Wald y prueba score todas significativas
- Concordancia de 0.833

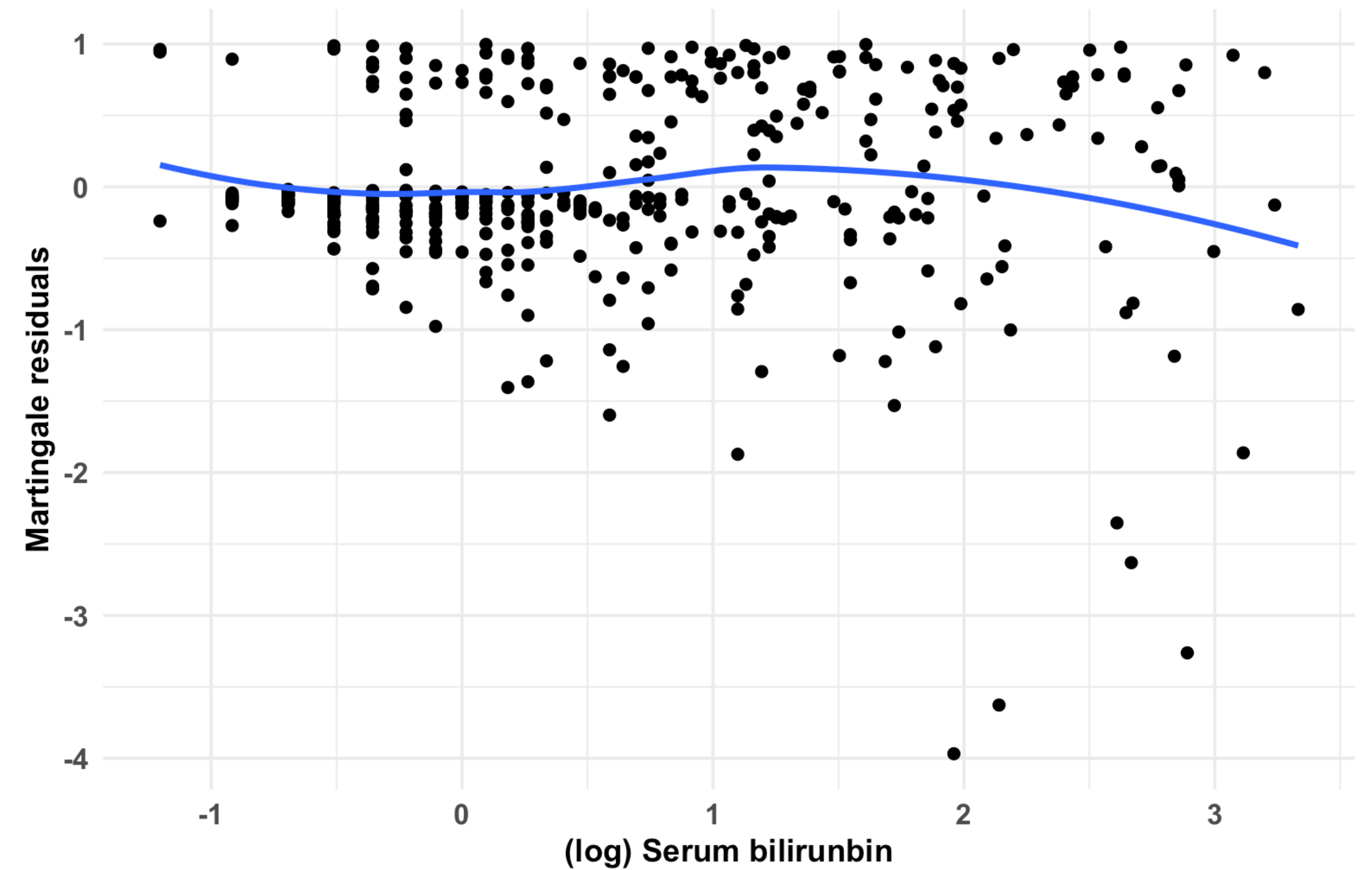
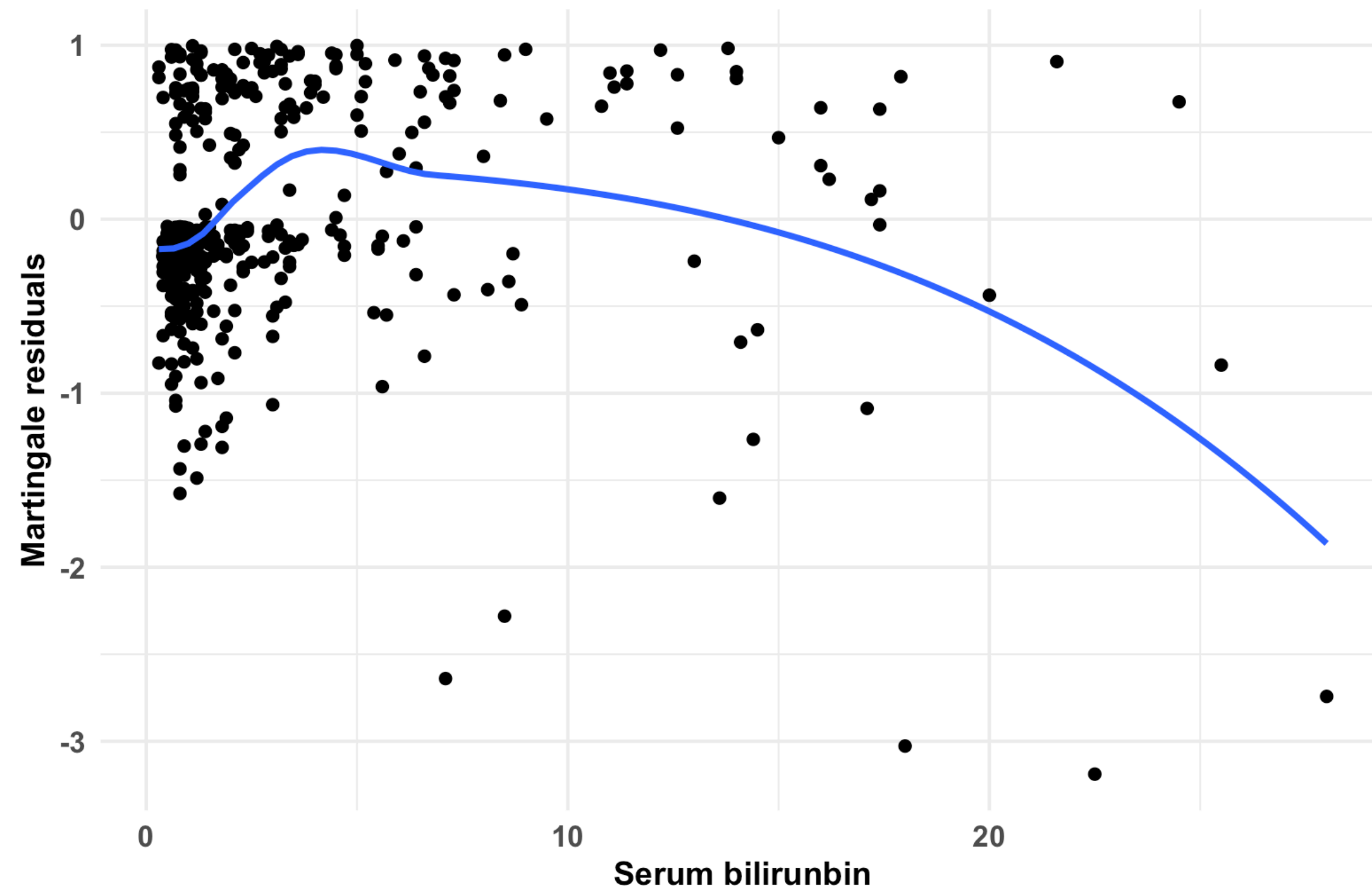
Residuales Cox - Snell

- ▶ Con bilirrubina (izquierda) y con logaritmo de bilirrubina (derecha)



Residuales martingala

- ▶ Con bilirrubina (izquierda) y con logaritmo de bilirrubina (derecha)



Prueba ZPH

- El supuesto de riesgos proporcionales es válido

Covariable	T	df	p-value
Mujer	1.36	1	0.24
Edema	2.69	1	0.10
Edema 1	0.111	1	0.74
Edad	2.83E-06	1	1.00
Bilirrubina	0.595	1	0.44
Albúmina	0.859	1	0.35
Global	5.06	6	0.54