

Análisis de Supervivencia:

Efecto de la Digoxina en Pacientes con Falla Cardíaca

Roberto Pérez^[173013], Dira Martínez^[197860], and José Reyes^[142207]

Instituto Tecnológico Autónomo de México

1. Introducción

La digoxina es un medicamento comúnmente prescrito para problemas cardíacos. Sin embargo, no se tiene claridad acerca de su eficacia y seguridad a largo plazo. En la década de los 90s, se llevó a cabo un experimento aleatorizado para estudiar los efectos de dicho compuesto en la mortalidad y hospitalización de individuos con diferentes características.

El objetivo del presente estudio es hacer una revisión de los resultados publicados en el artículo *The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure* [6] por medio de cuatro técnicas características de Bioestadística:

1. Estimador no paramétrico Kaplan-Meier
2. Estimación por máxima verosimilitud
3. Modelos de riesgos competitivos
4. Modelos de riesgos proporcionales (Cox)

Con el fin de mantener consistencia en nuestro trabajo, se plantearon cuatro preguntas eje para guiar el desarrollo del análisis, las cuales se presentan a continuación:

- ¿Existe algún efecto del uso de la digoxina en la mortalidad?
- ¿Existe algún efecto del uso de la digoxina en la mortalidad relacionada con enfermedades cardíacas?
- ¿Existe algún efecto del uso de la digoxina en la hospitalización por falla cardíaca?
- ¿Cuáles son las comorbilidades y factores que más influyen en la hospitalización y muerte?

Este trabajo comienza con una explicación del diseño experimental del estudio y una descripción y análisis exploratorio de los datos. Después se expone la estimación de los modelos con sus parámetros y estadísticos de interés. Continúa exponiendo los resultados y se interpretan con algunas hipótesis y termina con la conclusión sobre la efectividad de la digoxina en pacientes con fallas cardíacas.

2. Diseño Experimental

El ensayo clínico busca medir el efecto de largo plazo de la digoxina en la mortalidad y hospitalización de pacientes con falla cardíaca. Se diseñó un experimento aleatorizado doble ciego con placebo y control para evaluar el efecto de la digoxina en la mortalidad por cualquier causa y en la hospitalización por falla cardíaca. Se dio seguimiento a los pacientes por un plazo de 3 a 5 años y se decidió que eran elegibles para el estudio aquellos pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 0.45 o menos y que tuvieran un ritmo sinusal normal. Los pacientes eran elegibles aún cuando ya eran tratados con digoxina. En total fueron enlistados 6,800 pacientes y el estudio fue dirigido por el *Heart, Lung and Blood Institute* del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, y se implementó en 302 clínicas de los Estados Unidos y Canadá.

A los pacientes se les asignó aleatoriamente el tratamiento de digoxina y placebo. Esta aleatorización se llevó a cabo de forma estratificada de acuerdo a su fracción de eyección del ventrículo izquierdo. La dosis de digoxina administrada era determinada por un algoritmo de acuerdo a los signos y la historia clínica del paciente. Aquellos que estuvieran en tratamiento de digoxina previo al estudio, se les asignó aleatoriamente recibir digoxina o placebo sin ningún tiempo de "lavado"¹

Se les pidió a los pacientes regresar a la semana 4 y 16 después de iniciado el estudio, y después con visitas cada 4 meses. Si el cuadro clínico de los pacientes empeoraba, se buscaba tratarlos con terapias que no interfirieran en los resultados del estudio, sin embargo, si continuaban sus síntomas, se permitía administrar un tratamiento de etiqueta abierta.

El resultado primario del estudio se enfocaba en la mortalidad del paciente. El resultado secundario se enfocaba en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, falla cardíaca u hospitalización por cualquier causa.

2.1. Descripción de los Datos

Como se ha mencionado antes, se tienen observaciones de 6,800 pacientes con problemas de fallas cardíacas donde 3,397 fueron tratados con distintas dosis de digoxina y 3,403 con placebo. Estas observaciones incluyen características demográficas de los pacientes como edad y sexo, así como características del historial clínico de cada paciente como estatura, peso, presión arterial y otras posibles enfermedades que puedan tener. En total se tienen 72 diferentes variables. Sin embargo, durante este análisis únicamente se utiliza un subconjunto de estas variables, las cuales se describen a continuación:

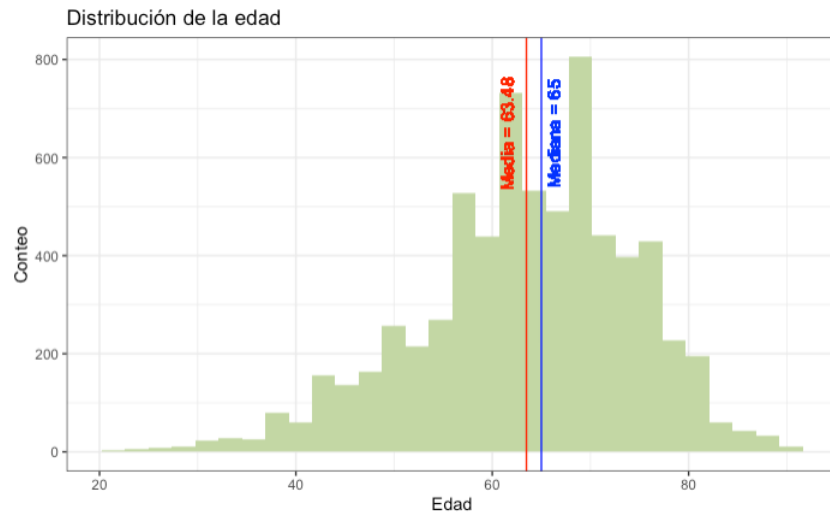
¹ Periodo de tiempo ara eliminar la sustancia del sistema.

Variable	Descripción	Unidades
id	Identificador único de paciente	
trtmnt	Tratamiento(0=placebo, 1=digoxina)	
age	Edad al inicio del estudio	Años
race	Raza(1=caucasica, 2=otra)	
sex	Sexo(1=hombre, 2=mujer)	
bmi	Índice de masa corporal	kg/M*M
prevmi	Infarto agudo de miocardio previo (0=no, 1=sí)	
angina	Angina de pecho al inicio del estudio (0=no, 1=sí)	
diabetes	Historial de diabetes (0=no, 1=sí)	
hyperten	Historial de hipertensión (0=no, 1=sí)	
death	Estado del paciente (0=vivo, 1=muerto)	
deathday	Días hasta la muerte o última cita médica	Días
reason	Causa de Muerte (Causas 1,2,3,4 y 5)	
dwhf	Hospitalización por falla cardiaca (0=no, 1=sí)	
dwhfdays	Días hasta la hospitalización por falla cardiaca o última cita médica	Días

Cuadro 1. Descripción de las variables.

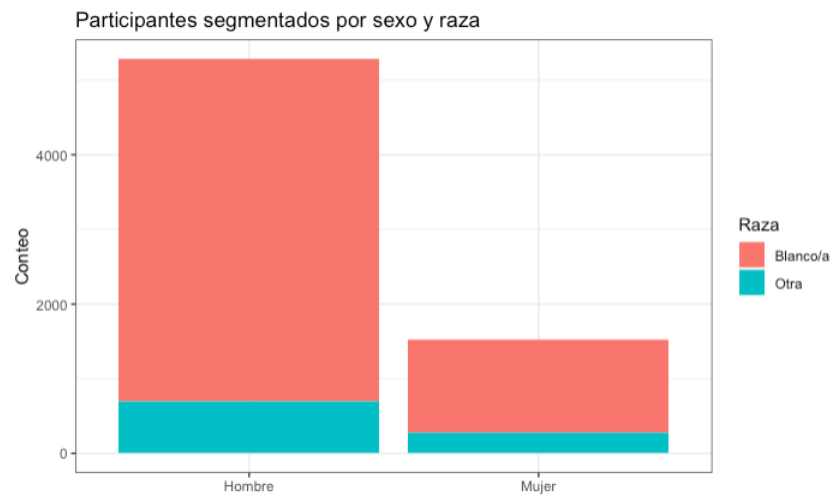
Adicionalmente, se hizo un análisis descriptivo de las variables seleccionadas para tener una perspectiva general de su composición. A continuación se presentan los resultados:

- Edad



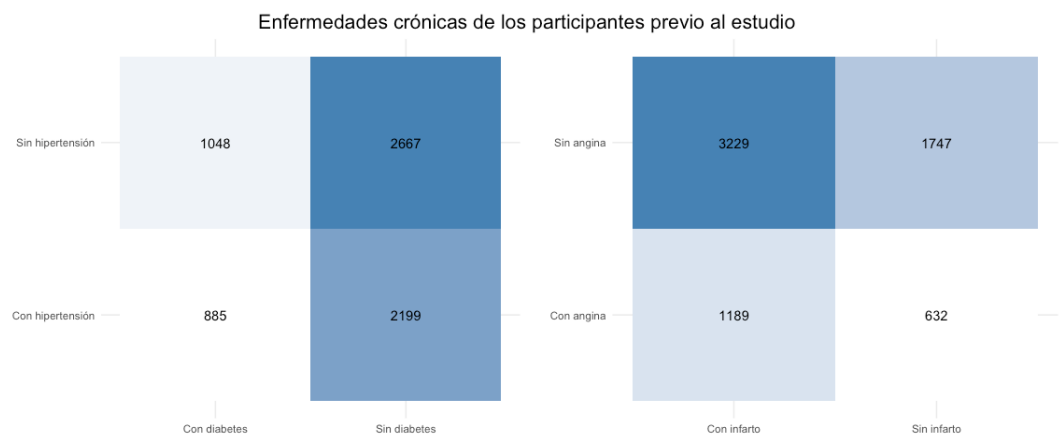
La media de edad es 63 años. El rango de edades va desde los 20 a los 93 años.

- Sexo y raza



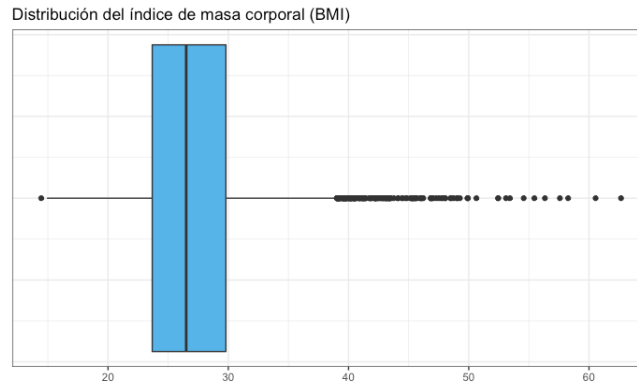
Existe una mayor proporción de hombres blancos en el estudio. Sólo 512 participantes son mujeres y 987 son de otra raza, de los 6800 participantes.

- Enfermedades crónicas



Existen algunas comorbilidades que coexisten. Esta gráfica muestra como la presencia de hipertensión, diabetes, infartos previos y angina de pecho en los sujetos de estudio.

- Índice de masa corporal



El índice de masa corporal es una variable importante ya que nos indica si un individuo tiene sobrepeso. En este caso, vemos que la mediana está por encima de 25, lo cual implica que más del 50 % de los individuos del estudio tiene sobrepeso. Además se observan valores atípicos con casos de obesidad mórbida.

Además, en el apéndice se encuentra una tabla con la asignación de las variables de sexo, raza y comorbilidades en tratamiento y control. A pesar de que la aleatorización no tomo en cuenta estas variables como estratificación, se observa que la muestra está bien balanceada.²

2.2. Censura y Truncamiento

Para realizar un análisis de supervivencia, es importante considerar si los datos cuentan con algún tipo de censura o truncamiento. En este estudio, algunas observaciones se encuentran censuradas por derecha, ya que no se sabe la fecha exacta de la muerte o de hospitalización del paciente debido al fin del estudio. Para el caso de las observaciones de muerte, 4,425 observaciones son censuradas, que representa el 65 % de la muestra. Para el caso de hospitalización por falla cardíaca, son 4468 observaciones censuradas, casi 66 % de la muestra. Además, no se sabe el estado de 46 de 6,800 pacientes, es decir, menos del 0.7 %. Estas observaciones no pueden ser identificadas dentro de la base de datos correctamente y fueron registradas como que el paciente no murió ni fue hospitalizado, y se registra la fecha de finalización del estudio en cada clínica. Estos datos son censurados por derecha pero no pueden ser identificados, sin embargo se considera que no sesgan el estudio debido a que son muy pocos.

Además de censura, todos los pacientes presentan truncamiento por izquierda, ya que debió presentar el evento de falla cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 0.45 o menos para ser considerados dentro del estudio. La información sobre el inicio de los síntomas del paciente no está disponible y existe disparidad entre la severidad de la condición del paciente al inicio del

² Es necesario realizar pruebas estadísticas para confirmar esta aseveración.

estudio. Para corregir esto, los se define el tiempo de fallo como los días a la muerte u hospitalización a partir de la aplicación del tratamiento (o placebo).³

3. Estimación

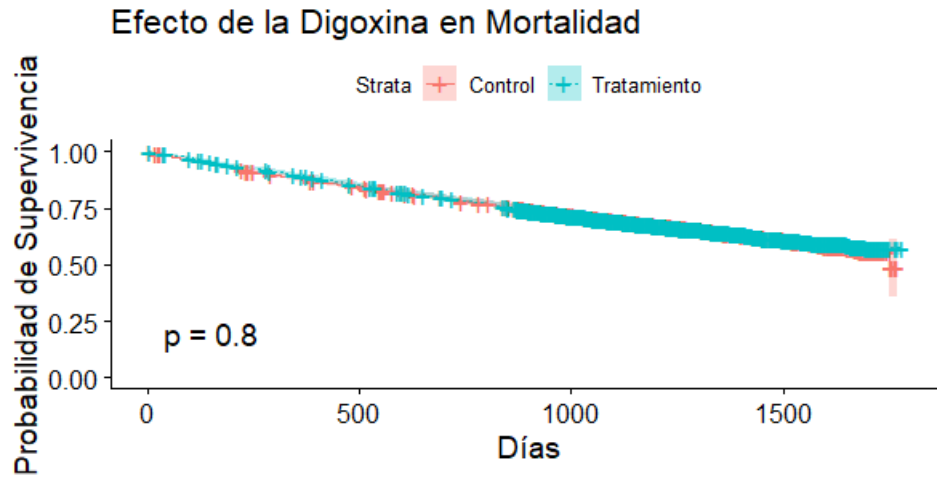
Para resolver las preguntas planteadas, se realizó un análisis estadístico que incluye la implementación de estimación por Kaplan-Maier, estimación paramétrica por máxima verosimilitud, modelos de riesgos competitivos y modelos de regresión de riesgos proporcionales. En esta sección, se expondrán los métodos de estimación, gráficas y estadísticos principales. La interpretación e implicaciones de las estimaciones se reservan para la siguiente sección.

3.1. Efecto del Tratamiento en Mortalidad

El modelo de estimación de producto límite o Kaplan-Meier es un modelo que ajusta adecuadamente para una muestra de una población con datos discretos, en el que considera la tasa de riesgo como parámetros desconocidos y utiliza el método de máxima verosimilitud para obtener el valor de estos parámetros.

La primera estimación busca evaluar el efecto de la digoxina en la mortalidad, es decir por cualquier causa. La estimación divide a la muestra en aquellos que recibieron el tratamiento y el control y se estima la función de supervivencia. Los resultados de esta estimación pueden observarse en la gráfica 3.1. Además, en el apéndice se encuentra la estimación con valores agrupados cada 120 días (4 meses) así como su intervalo de confianza, error estándar y número de personas en riesgo. El intervalo de confianza fue calculado utilizando el estimador de Greenwood agregando una transformación logarítmica corregir y evitar que el intervalo tenga valores superiores a 1 o menores de 0.

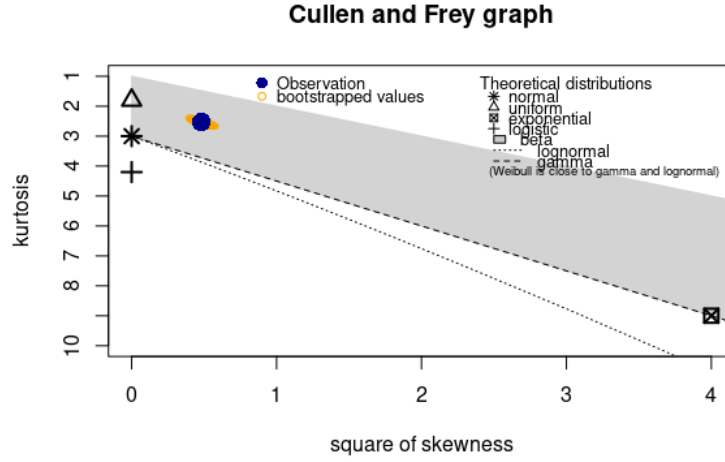
³ Si la variable de interés fuera la edad de muerte, habría problema con los datos porque todos estarían truncados. Sería necesario modificar el diseño experimental o la forma de recolección de los datos.



3.1-Estimador Kaplan-Meier de mortalidad por cualquier causa entre grupos de tratamiento y control. (+) Implica observación censurada.

De esta primera estimación se obtiene que la vida media restringida (a 1781 días máximo) es de 1,342.22 días (ee. 10.76) para el grupo control y 1,352.27 días (ee. 10.46) para el grupo de tratamiento. La media restringida para la población total es de 1347.08 días (ee. 7.53). La media del grupo control y del grupo de tratamiento se encuentran a aproximadamente una desviación estándar el uno del otro, por lo tanto no podemos concluir que son distintos. Otros estimadores importantes de la función de supervivencia son los percentiles. Estos resultados pueden consultarse en el apéndice.

Una vez terminada la estimación por Kaplan-Meier, se realizó un ajuste a un modelo de supervivencia paramétrico por máxima verosimilitud complementario. Como primer paso para acotar las familias de modelos candidatas a ajustar los datos, se hizo una gráfica de Cullen y Frey [3] la cual gráfica el cuadrado de la asimetría en los datos contra la curtosis. Esta gráfica usa distribuciones predefinidas y gráfica tanto los valores de curtosis y asimetría de estas distribuciones como de nuestros datos para ayudar a determinar posibles opciones de ajuste. Sin embargo, una sola muestra de datos puede agregar sesgo a su posición en la gráfica, por lo que se realizó un bootstrap de los datos para ayudar a definir un comportamiento.

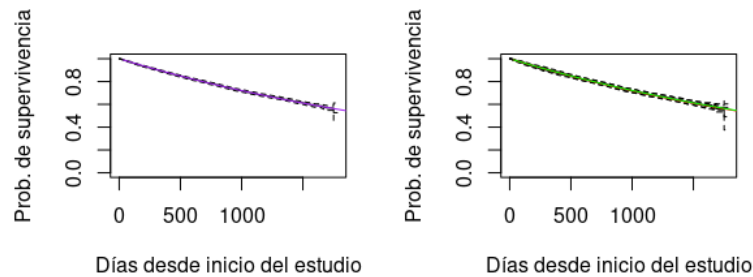


Gráfica de Cullen-Frey para encontrar familias de modelos candidatas a ajustar los datos.

Con base en la gráfica anterior se escogieron como candidatas las familias de modelos normal, lognormal, gamma y Weibull. A pesar de que las observaciones se encuentran en medio de la zona sombreada correspondiente a la familia gamma, esta no es una familia elegible pues solo está definida en el intervalo $(0,1)$. Para cada una de las familias candidatas se realizó una estimación por máxima verosimilitud y seleccionó aquella con el mejor ajuste tomando en cuenta el criterio de información de Akaike (AIC) [2]. Además, se realizó un análisis gráfico de las familias funcionales propuestas que puede consultarse en el apéndice A.2.

Modelo	AIC
Normal	44210.11
Lognormal	42938.87
Weibull	42855.8
Gamma generalizada	42865.65

Cuadro 2. AIC para los modelos estimados por máxima verosimilitud correspondientes a las familias candidatas. Menores AIC representan mayor calidad del ajuste, por lo que Weibull es el modelo que mejor se ajusta a los datos.

Efecto de la digoxina en la mortalidad

- a) Estimador por máxima verosimilitud Weibull de mortalidad para toda la población. b) Estimador por máxima verosimilitud Weibull de mortalidad para grupo de tratamiento (verde) y control (rojo).

A pesar de que en el apéndice el modelo gamma parece ajustarse mejor a los datos en la gráfica de densidad, el Weibull es mejor en las gráficas de cuantiles y de probabilidades. Esto, en conjunto con los AIC calculados, sugieren que el modelo Weibull es la mejor opción.⁴

⁴ La distribución Weibull es uno de los modelos más utilizados para modelar tiempos de fallo en el área de medicina. Una de las parametrizaciones de su función de densidad es:

$$f(x) = \frac{a}{b} \left(\frac{x}{b} \right)^{(a-1)} e^{\left(-\frac{x}{b} \right)^a},$$

donde a es un parámetro de forma y b es un parámetro de escala.

Una vez realizada la estimación por máxima verosimilitud para las diferentes poblaciones, se obtuvieron los parámetros que mejor ajustan a la distribución de la mortalidad para cada población.

Población	a	b	LogVerosimilitud
General	0.9995	3046.868	-21425.9
Placebo	0.9627	3140.96	-10764.4
Tratamiento	1.0396	2953.673	-10659.5

Cuadro 3. Se observa un parámetro de forma cercano a 1, por lo que la función de riesgo será casi constante.

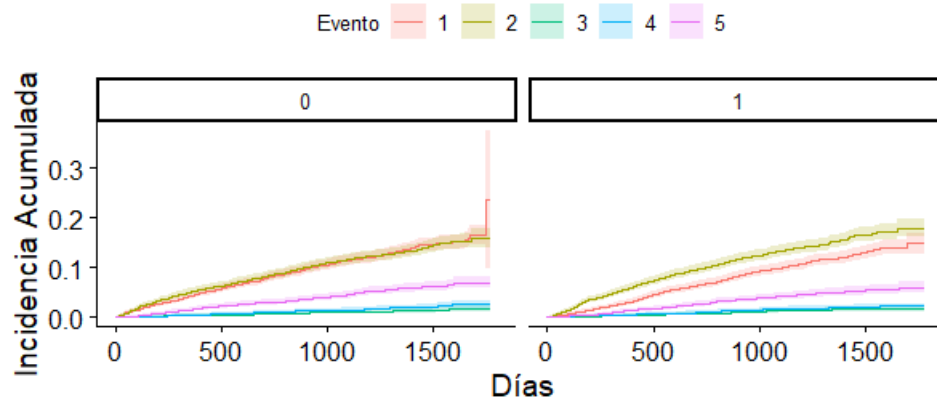
Finalmente, se complementó el análisis con un modelo de regresión basado en riesgos proporcionales para entender la influencia del tratamiento en la mortalidad de los pacientes. A continuación se presentan los resultados:

Variable	Coeficiente	$\Pr(z)$
Tratamiento	-0.0134	0.801

Este resultado sugiere que el tratamiento no tuvo un efecto significativo en la mortalidad de los pacientes.

3.1.1. Modelo de Riesgos Competitivos La estimación anterior considera la mortalidad del paciente por cualquier causa, sin embargo el objeto de estudio está relacionado con la mortalidad en falla cardíaca o con algún tipo de problemas cardiovasculares. Para determinar correctamente si el tratamiento tiene algún efecto en la mortalidad por complicaciones cardíacas, es necesario plantear un modelo de riesgos competitivos. Este tipo de modelos son apropiados para analizar el comportamiento de un individuo que puede fallar por diferentes causas. En este estudio se categoriza la muerte por falla cardíaca, complicaciones cardíacas, complicaciones vasculares, causa desconocida u otra causa no relacionada a fallas cardiovasculares. En términos de este análisis, implica que si un individuo muere por alguna otra causa, entonces no puede morir por una falla cardíaca. La formulación y estimación del modelo puede consultarse en el apéndice.

Efecto de la Digoxina por Tipo de Muerte



Función de incidencia acumulada de modelo de riesgos competitivos.
 Valores: 1 - Falla Cardíaca, 2 - Otra causa cardíaca, 3 - Otra causa vascular, 4 - Desconocida, 5- Otra causa no cardiovascular.
 0 - Control, 1 - Tratamiento.

Tras realizar la estimación, se calcularon los valores medios (restringidos a 1,781 días) y su error estándar. Esto se interpreta como el día promedio en el que el paciente muere, dado que morirá por cierta causa. Los resultados pueden observarse en la siguiente tabla:

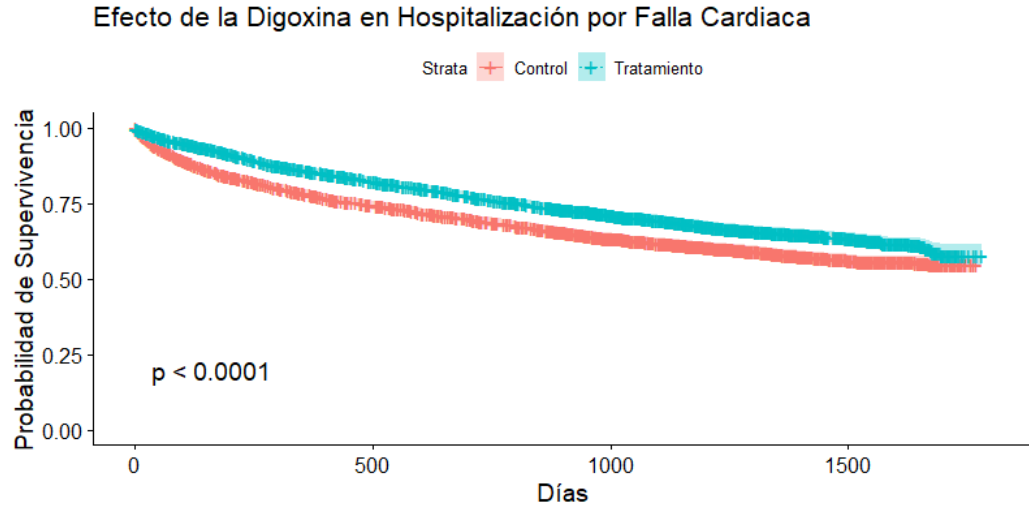
Grupo	Media	IC-I	IC-S
Control			
1	1606.63	1599.71	1613.56
2	1604.63	1597.78	1611.48
3	1754.03	1747.58	1760.48
4	1747.09	1740.76	1753.43
5	1703.92	1697.48	1710.37
Tratamiento			
1	1641.69	1637.96	1645.42
2	1589.84	1585.49	1594.18
3	1763.53	1763.08	1763.98
4	1758.02	1757.43	1758.60
5	1722.77	1721.18	1724.36

Cuadro 4. valor medio de tiempo de vida restringido a 1,791 días para pacientes con muerte de diferente causa. Intervalo de confianza al 95 % estimado con métodos de remuestreo.

Vale la pena resaltar, que con excepción del grupo 2, no hay intersección de los intervalos de confianza, por lo que podemos concluir que las medias son distintas.

3.2. Efecto del Tratamiento en Hospitalizaciones por Falla Cardíaca

Para determinar el efecto del tratamiento en pacientes hospitalizados por falla cardíaca, de nuevo se realiza una estimación del producto límite de la función de supervivencia. De igual forma, se divide entre grupo control y de tratamiento. En el apéndice B se encuentra la estimación con valores agrupados cada 120 días (4 meses) así como su intervalo de confianza, error estándar y número de personas en riesgo.



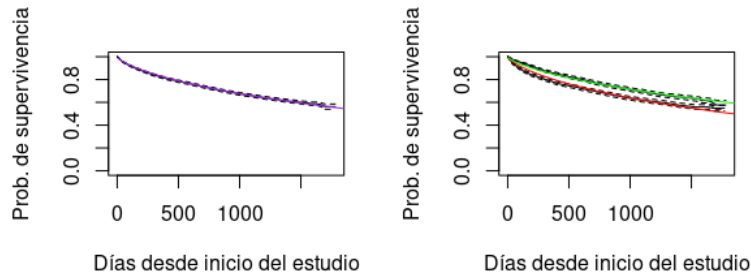
Estimador Kaplan-Meier de Hospitalización por falla cardíaca en grupos de tratamiento y control. (+) Implica observación censurada.

En este caso se obtiene una media restringida de 1,216.83 días (ee. 12.53) y 1,338.53 días (ee. 11.49) para grupo control y tratamiento. Asumiendo una distribución normal de los estimadores, se calculan los intervalos de confianza al 95 % para el grupo control (IC : [1191.80-1241.88]) y el grupo de tratamiento (IC: [1315.55-1361.51]) y se observa que estos no se intersectan, por lo tanto es posible concluir que su media es distinta. La información de los percentiles así como las valores de la función de supervivencia pueden consultarse en el apéndice.

Se repitió el proceso de selección de familia realizado para determinar el mejor ajuste de la mortalidad, ahora para la hospitalización y nuevamente el mejor ajuste se tiene con un modelo Weibull. Así, se realizó una estimación paramétrica por máxima verosimilitud de una función de supervivencia Weibull

para determinar el efecto de la digoxina en hospitalización de pacientes por falla cardiaca.

Efecto de la digoxina en la hospitalización por falla cardiaca



- a) Estimador por máxima verosimilitud de hospitalización por falla cardiaca para toda la población. b) Estimador por máxima verosimilitud de hospitalización por falla cardiaca para grupo de tratamiento (verde) y control (rojo).

Los valores de los estimadores de forma y escala a y b para este modelo son los siguientes:

Población	a	b	LogVerosimilitud
General	0.7154	3726.7	-20505.5
Placebo	0.6545	3419.1	-11106
Tratamiento	0.8141	3831.2	-9360.1

Cuadro 5. En este caso, los coeficientes de forma son menores a 1, por lo que la función de riesgo será decreciente.

Por último, se realiza una regresión de riesgos proporcionales para analizar el efecto del tratamiento en hospitalización, con los siguientes resultados:

Variable	Coeficiente	$\Pr(z)$
Tratamiento	-0.0698	0.0197

En este caso vemos que el coeficiente de la regresión asociado al tratamiento tiene un valor p relativamente pequeño, lo cual sugiere que la digoxina sí tiene un efecto significativo en la hospitalización por falla cardiaca.

3.3. Efecto de las Comorbilidades y Otros Factores

Para entender como afectan las comorbilidades (y otros factores) en la mortalidad y hospitalización de los pacientes, se utilizó un modelo de regresión de supervivencia del tipo riesgos proporcionales. Las variables consideradas fueron edad, sexo, raza, índice de masa corporal, infarto al miocardio previo, e historial de angina de pecho, diabetes e hipertensión.

El primer modelo, busca explicar la mortalidad por cualquier tipo tomando en cuenta las covariables anteriores y la variable indicadora de tratamiento. Los resultados de la regresión pueden observarse en el cuadro 6.

	coef	exp(coef)	ee(coef)	z	Pr(> z)
trtm	-0.01	0.99	0.04	-0.26	0.79
age	-0.00	1.00	0.00	-0.12	0.90
race	0.01	1.01	0.06	0.21	0.83
sex	-0.17	0.84	0.05	-3.32	0.00*
bmi	-0.00	1.00	0.00	-0.71	0.48
hyperten	-0.02	0.98	0.04	-0.42	0.68
diabetes	-0.03	0.97	0.05	-0.56	0.58
angina	-0.09	0.91	0.05	-1.93	0.05*
prevmi	0.02	1.02	0.04	0.53	0.59

Cuadro 6. Modelo 1 - Coeficientes regresión del modelo de riesgos proporcionales de muertes por cualquier tipo. (*) variable estadísticamente significativa al 5 %.

El segundo modelo, busca explicar la relación entre las covariables y el tratamiento en el aumento del riesgo de muerte de falla cardíaca. Como se expuso anteriormente, este caso es del tipo de riesgos competitivos. Una forma de modelar este problema en un modelo de regresión de riesgos proporcionales, es realizar una regresión para cada tipo de fallo, tomando como observación exacta aquella atribuible a dicho tipo y censurar el resto. Bajo esta metodología, puede realizarse una estimación del modelo de Cox.⁵

Los resultados de la regresión de Cox sobre la muerte de falla cardíaca se encuentran en el cuadro 7. Los resultados completos pueden encontrarse en el apéndice.

⁵ Otra forma de modelar este problema es con una regresión de riesgos competitivos propuesta por Fine y Gray (1999) [4]. Se deja al lector este ejercicio.

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
trtm1	-0.15	0.86	0.07	-2.19	0.03*
age1	-0.00	1.00	0.00	-0.16	0.87
race1	-0.05	0.95	0.10	-0.54	0.59
sex1	0.18	1.19	0.08	2.10	0.04*
bmi1	-0.01	0.99	0.01	-1.11	0.27
hyperten1	-0.05	0.96	0.07	-0.66	0.51
diabetes1	0.08	1.08	0.08	1.00	0.32
angina1	-0.20	0.82	0.08	-2.46	0.01*
prevmi1	0.08	1.09	0.07	1.13	0.26

Cuadro 7. Modelo 2 - Modelo de riesgos proporcionales para explicar aumento en riesgo de tipo de muerte. Únicamente se presentan los resultados asociados a la muerte por falla cardíaca. (*) variable estadísticamente significativa al 5 % .

Por último, se busca explicar el efecto que tienen las covariables y el tratamiento en el riesgo de hospitalización por falla cardíaca. El resultado del modelo se observa en el cuadro 8.

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
trtm	-0.28	0.75	0.04	-6.74	0.00*
age	0.00	1.00	0.00	0.08	0.94
race	0.34	1.40	0.05	6.28	0.00*
sex	0.02	1.02	0.05	0.35	0.73
bmi	0.00	1.00	0.00	0.23	0.82
hyperten	-0.01	0.99	0.04	-0.18	0.86
diabetes	-0.03	0.97	0.05	-0.70	0.48
angina	-0.10	0.90	0.05	-2.12	0.03*
prevmi	0.05	1.05	0.04	1.07	0.28

Cuadro 8. Modelo 3 - Modelo de riesgos proporcionales para explicar aumento en riesgo de hospitalización por falla cardíaca. (*) variable estadísticamente significativa al 5 %.

En la siguiente sección se realiza una interpretación de los modelos paramétricos, no paramétricos y de regresión aquí planteados así como la evaluación de su bondad de ajuste.

4. Análisis de Resultados

Al analizar el efecto de la digoxina en las mortalidades de los pacientes, se obtuvieron resultados similares entre el modelo de Kaplan-Meier y el modelo paramétrico Weibull. Para ambos ajustes, las curvas de supervivencia de los grupos control y tratamiento se superponen y resultan prácticamente indistinguibles. Con Kaplan-Meier se obtuvieron vidas medias restringidas de los grupos muy similares y con el modelo Weibull, parámetros de escala y forma también muy similares. Así, no se encontraron diferencias en las supervivencias de los grupos.

Asimismo, se realizó la prueba de log-rangos para contrastar la supervivencia de los grupos tratamiento y control. La prueba arroja un valor p mucho más grande que 0.05, por lo que no existe evidencia para rechazar la hipótesis nula y decimos que ambas curvas de supervivencia son iguales.

N	Observadas	Valor Esperado	Varianza
3403	1194	1187.87	593.52
3397	1181	1187.13	593.52
Estadístico		Valor P	
0.06		0.8	

Cuadro 9. Prueba de log-rangos para comparar curvas de supervivencia en pacientes con tratamiento y control.

Otra prueba relevante es la prueba de Gray, esta prueba es utilizada para comparar funciones de incidencia acumulada por distintos tipos de muerte entre grupos de control y tratamiento. Al igual que con las pruebas de log-rango, un valor p pequeño indica evidencia en contra de la hipótesis nula de que ambas funciones de incidencia acumulada son iguales. De esta prueba se concluye que el uso de digoxina tiene un efecto significativo para los grupos de causa de muerte 1 y 2, que son falla cardíaca y otra enfermedad cardíaca, respectivamente.

Grupo	Estadístico	Valor P
1	4.32	0.04*
2	5.24	0.02*
3	0.29	0.59
4	0.01	0.89
5	1.67	0.20

Cuadro 10. Prueba de Gray para comparar incidencia acumulada entre tipo de muerte y grupos de control y tratamiento. (*) implica que se rechaza la hipótesis nula H_0 de que para el grupo i no existe diferencia en la curva de incidencia acumulada entre control y tratamiento con un nivel de significancia del 5 %.

En lo que respecta al efecto del uso de la digoxina en las hospitalizaciones de pacientes por fallas cardíacas, los modelos paramétricos y no paramétricos coinciden en que existe una diferencia en este tipo de hospitalizaciones entre aquellos pacientes con tratamiento y aquellos con placebo.

Por una parte, de la estimación de Kaplan-Meier resulta que los intervalos de confianza del grupo de control y del grupo de tratamiento no se intersectan, lo que nos lleva a concluir que su comportamiento es distinto. Por la otra, la estimación paramétrica por máxima verosimilitud nos deja ver que los grupos se distribuyen de manera diferente pues sus parámetros a son considerablemente distintos entre ellos. Recordemos que a es un parámetro de forma, es decir, modifica justamente la forma de la distribución más allá de recorrerla o escalarla. Esto nos indica que sus distribuciones son diferentes. En ambos análisis, el uso de digoxina parece tener un efecto positivo, teniendo este grupo una mayor probabilidad de supervivencia.

Adicionalmente, se realizó una prueba de log-rangos para comprobar si realmente existe una diferencia entre los grupos en lo que respecta a la hospitalización por falla cardíaca. Se obtuvo un valor p menor al 0.0001, lo que nos permite rechazar la hipótesis nula y concluir que sus curvas de supervivencia son diferentes.

N	Observadas	Valor Esperado	Varianza
3403	1291	1126.35	581.97
3397	1041	1205.65	581.97
Estadístico		Valor P	
46.58		<0.0001 *	

Cuadro 11. Prueba de log-rangos para comparar curvas de supervivencia de hospitalización por falla cardíaca en pacientes con tratamiento y control. (*) implica que se rechaza la hipótesis nula H_0 de que para el grupo i no existe diferencia en la curva de incidencia acumulada entre control y tratamiento con un nivel de significancia del 5 %.

En cuanto al análisis del efecto de las comorbilidades y otros factores en el riesgo de muerte y hospitalización por falla cardíaca se obtuvieron resultados diversos.

Referente al modelo 1, que busca explicar el riesgo de muerte por cualquier tipo, se tiene que las variables más significativas son sexo y antecedentes de angina de pecho, ambos con coeficientes negativos. Esto implica, que si el paciente es mujer o padece angina de pecho, su riesgo de muerte es menor. El primer resultado podría explicarse si las mujeres tienen un estilo de vida más saludable a comparación de los hombres. Este resultado es consistente con lo observado fuera de este estudio de que las mujeres tienen una expectativa de vida superior a la de los hombres. En cuanto a la angina de pecho, se puede suponer que el paciente tiene más cuidado y cambios en su estilo de vida que reduce su probabilidad de morir. Aunque los resultados bondad de ajuste son significativas (

valor $p = 0.06$ en estadístico de Wald y Razón de Verosimilitud) consideramos que estos resultados deben tomarse con cautela ya que son muy generales.

En cuanto al modelo 2, que busca explicar el riesgo de muerte por diferentes causas se obtienen las siguientes variables significativas:

Causa de Muerte	Variables Significativas
Falla Cardíaca	tratamiento, sexo, angina
Otra causa cardíaca	tratamiento, sexo
Otra causa vascular	diabetes
Desconocida	Índice de masa corporal
Otro no cardiovascular	-

Podemos concluir que el tratamiento disminuye el riesgo de muerte por falla cardíaca y también de otras enfermedades cardíacas. En este caso, ser mujer aumenta el riesgo de morir por falla cardíaca ⁶. De igual forma, padecer angina de pecho tiene un efecto negativo, disminuyendo el riesgo, posiblemente por la misma causa expuesta anteriormente. Resulta interesante que las comorbilidades no tienen un efecto significativo en el riesgo de muerte por falla cardíaca. En cuanto a los otros tipos de muerte, se tienen resultados esperados. El tratamiento no tiene ningún efecto sobre el riesgo de muerte por causa desconocida, no cardiovascular o complicación vascular. De igual manera, el modelo resulta significativo al 5% al tener un valor p de 0.02 para la prueba de Razón de verosimilitud y de Wald.

De forma adicional, como ejercicio de prueba, se realizó un ajuste con interacciones entre diferentes comorbilidades para explicar el riesgo de muerte por falla cardíaca. El resultado indica un efecto negativo en el riesgo de muerte cuando el paciente tiene diabetes, angina de pecho e infartos previos o cuando tiene diabetes, hipertensión e índice de masa corporal alto. Esto resulta interesante y se tienen dos posibles hipótesis. Primero, puede explicarse porque una persona que sufre múltiples comorbilidades es más probable que esté bajo supervisión médica constante y se reduzca el riesgo de morir por falla cardíaca. La segunda explicación es que muera por otra causa distinta a esta por lo que el resultado puede ser algo engañoso en presencia de riesgos competitivos.

Por último, se tiene el modelo 3 que explica el efecto de las comorbilidades y factores en la hospitalización por falla cardíaca. En este modelo, las variables significativas fueron el tratamiento, raza y angina. El efecto del tratamiento es el esperado, reduciendo el riesgo de hospitalización. El efecto de la angina de pecho puede tener la misma explicación que en los modelos anteriores, al tener esta condición los individuos tienen más supervisión médica. El último resultado interesante es el de raza. Cuando una persona no es de raza blanca, existe un incremento en el riesgo de hospitalización por falla cardíaca. Se cree que este resultado no es atribuible a factores biológicos sino sociales. Es posible que

⁶ Consideramos necesario investigar más para interpretar este resultado

personas no caucásicas estén expuestos a factores externos que impacten negativamente en su salud, por lo que aumenta el riesgo de hospitalización por falla cardíaca. En la siguiente sección, se expondrán las conclusiones de los resultados descritos.

5. Conclusiones

En esta investigación se utilizaron modelos de supervivencia para responder si la digoxina tenía algún efecto en la mortalidad y hospitalización o si existían otros factores o comorbilidades que pudieran aumentar el riesgo.

El uso de digoxina no tiene un efecto significativo en la mortalidad general de los pacientes. Sin embargo, el tratamiento sí disminuye el riesgo de muerte por enfermedades cardíacas, ya sea por falla cardíaca u otras. Además, se descubrió que si el paciente con falla cardíaca es mujer tiene menos riesgo de morir en general pero aumenta el riesgo de morir por falla cardíaca. Similarmente, pacientes con padecimiento adicionales como angina de pecho, sobrepeso, diabetes y/o hipertensión tienden a tener un menor riesgo de morir por falla cardíaca que pacientes que sólo presentan fallas cardíacas, ya sea porque se encuentran bajo supervisión médica constante o por que mueren por otras causas.

En el caso de las hospitalizaciones, se encontró que el tratamiento disminuye significativamente las hospitalizaciones por falla cardíaca en los pacientes. De forma semejante al caso de la mortalidad, padecer de otras enfermedades disminuye el riesgo de hospitalización por fallas cardíacas. Por último, se encontró que no ser caucásico aumenta el riesgo de hospitalización.

El código utilizado en este trabajo puede encontrarse en:
https://github.com/Roberto919/bioest_proyfinal

Referencias

1. Aalen, O.: Nonparametric estimation of partial transition probabilities in multiple decrement models. *The Annals of Statistics* pp. 534–545 (1978)
2. Akaike, H.: A new look at the statistical model identification. *IEEE transactions on automatic control* **19**(6), 716–723 (1974)
3. Cullen, A.C., Frey, H.C., Frey, C.H.: Probabilistic techniques in exposure assessment: a handbook for dealing with variability and uncertainty in models and inputs. Springer Science & Business Media (1999)
4. Fine, J.P., Gray, R.J.: A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American statistical association* **94**(446), 496–509 (1999)
5. Gray, R.J.: A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *The Annals of statistics* pp. 1141–1154 (1988)
6. Group, D.I.: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *New England Journal of Medicine* **336**(8), 525–533 (1997)

7. Kaplan, E.L., Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association* **53**(282), 457–481 (1958)
8. Kubo, S.H., Schulman, S., Starling, R.C., Jessup, M., Wentworth, D., Burkhoff, D.: Development and validation of a patient questionnaire to determine new york heart association classification. *Journal of cardiac failure* **10**(3), 228–235 (2004)
9. Prentice, R.L., Kalbfleisch, J.D., Peterson Jr, A.V., Flournoy, N., Farewell, V.T., Breslow, N.E.: The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics* pp. 541–554 (1978)
10. Zabor, E.C.: (Aug 2018), https://www.emilyzabor.com/tutorials/survival_analysis_in_r_tutorial.html

A. Tabla de distribución de comorbilidades en tratamiento y control

	Placebo		Digoxina	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Sexo				
Hombres	2634	77.6	263	77.8
Mujeres	769	22.4	752	22.2
Raza				
Caucásico	2891	13.0	2899	85.7
Otros	503	14.8	484	14.3
Angina de Pecho				
Sin Historial	2497	73.6	2426	71.7
Con Historial	897	26.6	921	27.2
Hipertensión				
Sin Historial	1843	55.4	1859	55.0
Con Historial	1551	45.7	1524	45.0
Diabetes				
Sin Historial	2423	71.4	2426	71.7
Con Historial	971	28.6	957	28.3

Cuadro 12.

B. Función de Supervivencia - Efecto del Tratamiento en Mortalidad

—Tiempo (Días)—	—N.Riesgo —	N.Muertes —	P.Surv —	EE —	IC-.025 —	IC-0.972 —
Control						
0	3403	0	1	0.00	1.00	1.00
120	3241	159	0.95	0.00	0.95	0.96
240	3106	131	0.91	0.00	0.90	0.92
360	2980	122	0.88	0.01	0.87	0.89
480	2880	99	0.85	0.01	0.84	0.86
600	2766	107	0.82	0.01	0.80	0.83
720	2666	96	0.79	0.01	0.78	0.80
840	2566	97	0.76	0.01	0.75	0.77
960	2246	107	0.73	0.01	0.71	0.74
1080	1913	78	0.70	0.01	0.68	0.72
1200	1570	63	0.68	0.01	0.66	0.69
1320	1231	52	0.65	0.01	0.63	0.67
1440	795	42	0.62	0.01	0.61	0.64
1560	395	26	0.60	0.01	0.58	0.62
1680	98	13	0.57	0.01	0.54	0.59
Tratamiento						
0	3397	0	1.00	0.00	1.00	1.00
120	3271	119	0.96	0.00	0.96	0.97
240	3148	118	0.93	0.00	0.92	0.94
360	3026	120	0.89	0.01	0.88	0.90
480	2888	132	0.86	0.01	0.84	0.87
600	2764	118	0.82	0.01	0.81	0.83
720	2655	102	0.79	0.01	0.78	0.80
840	2545	110	0.76	0.01	0.74	0.77
960	2225	101	0.73	0.01	0.71	0.74
108	1880	79	0.70	0.01	0.68	0.71
1200	1536	59	0.68	0.01	0.66	0.69
1320	1214	47	0.65	0.01	0.64	0.67
1440	781	44	0.62	0.01	0.61	0.64
1560	401	24	0.60	0.01	0.58	0.62
1680	99	7	0.58	0.01	0.56	0.61

Cuadro 13. IC al 95 %.

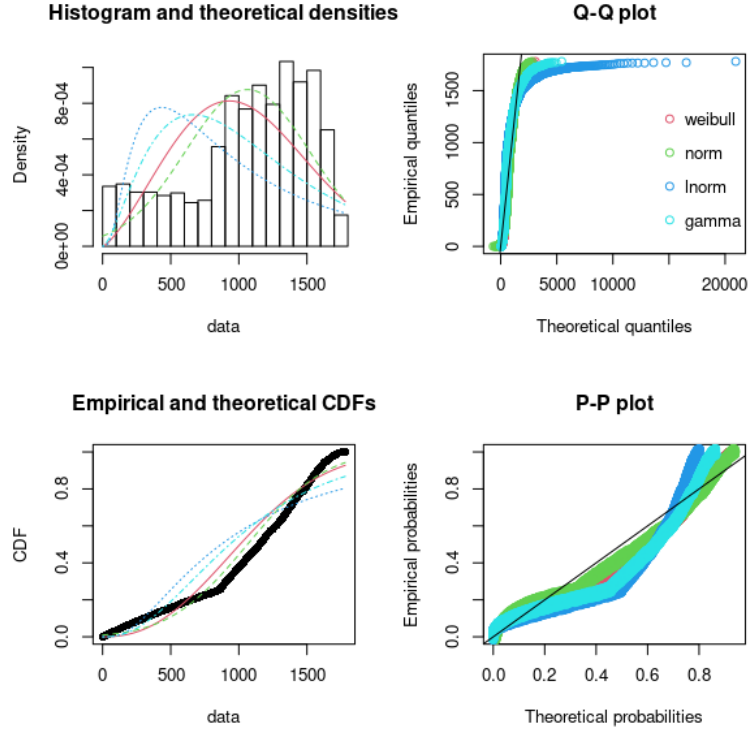
B.1. Percentiles

En este caso, dada la gran cantidad de datos censurados, no es posible calcular el valor de todos los percentiles. El cuadro 14 muestra los valores de los percentiles al igual que su cota superior e inferior del intervalo de confianza. Es posible deducir que en el grupo control, al rededor del 50 % de los pacientes sobreviven, mientras que en el grupo de tratamiento, aproximadamente el 55 %.

p	.85	.75	.65	.55	.50	.45
Control - CI	423	822	1246	1668	1751	1751
Control	479	880	1324	1751	1751	NA
Control - CS	522	933	1402	NA	NA	NA
Tratamiento - CI	464	818	1232	1695	NA	NA
Tratamiento	504	865	1328	NA	NA	NA
Tratamiento - CS	543	919	NA	1695	NA	NA

Cuadro 14. Percentiles y valor medio de función de supervivencia para grupo control y tratamiento.

B.2. Análisis gráfico para determinar ajuste de modelos



Pruebas gráficas de calidad del ajuste a los datos de los modelos estimados por máxima verosimilitud correspondientes a las familias candidatas.

B.3. Formulación del Modelo de Riesgos Competitivos

Este es un modelo propuesto por Prentice y Kalbfleisch [1978] [9] que supone una distribución conjunta para un par (T, C) donde T es el tiempo de fallo y C es la causa ⁷. Esto implica :

$$F_j(t) = P(T \leq t, C = j) \quad j = 1, \dots, k$$

Y de forma análoga:

$$S_j(t) = P(T > t, C = j) \quad j = 1, \dots, k$$

Cabe resaltar que para este caso $\lim_{t \rightarrow \infty} F_j(t) < 1$, es decir, el individuo no necesariamente muere por la causa j ya que pudo haber muerto por otra casua.

⁷ T es una variable aleatoria no negativa y $C \in \{1, \dots, k\}$

Se define la función de riesgo de causa-específica en el tiempo t para la causa j como:

$$\hat{h}_j(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(T < t + \Delta t, C = j | T \geq t)}{\Delta t}$$

La función de riesgo de causa-específica acumulada es:

$$\hat{H}_j(t) = \sum_{j=1}^k h_j$$

Las funciones de incidencia acumulada y de sub-supervivencia para el tiempo t por la causa j .

Con esta función, podemos definir la función de supervivencia general como:

$$S^*(t) = \exp\left(-\sum_{j=1}^k \hat{H}_j(t)\right)$$

Con lo anterior, es posible definir la función de incidencia acumulada de causa-específica como:

$$FCE_j(t) = \sum_{s=0}^t \hat{h}_j(s) S^*(s)$$

Con esta especificación es posible realizar una estimación no paramétrica de la función de riesgo acumulada para cada tipo de fallo j utilizando el estimador de Nelson-Aalen (1978) [1] y la función de supervivencia con el estimador de Kaplan - Meier (1958) [7] .

C. Función de Supervivencia - Efecto del Tratamiento en Hospitalización por Falla Cardíaca.

—Tiempo (Días)—	—N.Riesgo —	— N.Muertes —	—P.Surv —	—EE —	—CI-.025 —	—CI-0.972—
Control						
0.	3403.00	0	1.00	0.00	1.00	1.00
120	2921	400	0.88	0.01	0.87	0.89
240	2678	179	0.83	0.01	0.81	0.84
360	2479	139	0.78	0.01	0.77	0.80
480	2335	105	0.75	0.01	0.73	0.76
600	2205	90	0.72	0.01	0.70	0.74
720	2087	78	0.69	0.01	0.68	0.71
840	1969	76	0.67	0.01	0.65	0.69
960	1697	75	0.64	0.01	0.63	0.66
1080	1424	48	0.62	0.01	0.61	0.64
1200	1157	34	0.61	0.01	0.59	0.62
1320	908	32	0.59	0.01	0.57	0.61
1440	594	23	0.57	0.01	0.55	0.59
1560	289	10	0.56	0.01	0.54	0.58
1680	71	2	0.55	0.01	0.52	0.57
Tratamiento						
0	3397	0	1.00	0.00	1.00	1.00
120	3124	189	0.94	0.00	0.94	0.95
240	2892	149	0.90	0.01	0.89	0.91
360	2706	121	0.86	0.01	0.85	0.87
480	2550	92	0.83	0.01	0.82	0.84
600	2402	87	0.80	0.01	0.79	0.82
720	2251	95	0.77	0.01	0.75	0.78
840	2124	76	0.74	0.01	0.73	0.76
960	1863	60	0.72	0.01	0.71	0.74
1080	1558	51	0.70	0.01	0.68	0.72
1200	1243	52	0.67	0.01	0.66	0.69
1320	963	30	0.66	0.01	0.64	0.67
1440	616	16	0.64	0.01	0.62	0.66
1560	310	12	0.63	0.01	0.61	0.65
1680	76	10	0.59	0.02	0.55	0.62

Cuadro 15. IC al 95 %.

C.1. Percentiles

Los valores de sus percentiles pueden observarse en el cuadro 16. De nuevo, el alto número de observaciones censuradas evita poder calcular adecuadamente el valor de todos los percentiles. Aproximadamente el 45 % de los individuos del grupo control no necesitan ser hospitalizados mientras que del grupo tratamiento solo el 65 %

p	.85	.75	.65	.55	.50	.45
Control - CI	154	413	850	1450	NA	NA
Control	176	480	926	1671	NA	NA
Control - CS	205	550	1021	NA	NA	NA
Tratamiento - CI	154	413	850	1450	NA	NA
Tratamiento	400	821	1377	NA	NA	NA
Tratamiento - CS	452	885	1540	NA	NA	NA

Cuadro 16. Percentiles y valor medio de función de supervivencia de hospitalización por falla cardíaca para grupo control y tratamiento.

D. Coeficiente del Modelo 2 - Riesgos proporcionales por tipo de fallo y modelo con interacciones

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
trtm1_1	-0.15	0.86	0.07	-2.19	0.03*
age_1	-0.00	1.00	0.00	-0.16	0.87
race_1	-0.05	0.95	0.10	-0.54	0.59
sex_1	0.18	1.19	0.08	2.10	0.04*
bmi_1	-0.01	0.99	0.01	-1.11	0.27
hyperten_1	-0.05	0.96	0.07	-0.66	0.51
diabetes_1	0.08	1.08	0.08	1.00	0.32
angina_1	-0.20	0.82	0.08	-2.46	0.01*
prevmi_1	0.08	1.09	0.07	1.13	0.26
trtm2_2	0.19	1.21	0.07	2.93	0.00*
age_2	0.00	1.00	0.00	0.69	0.49
race_2	-0.06	0.94	0.09	-0.61	0.54
sex_2	-0.19	0.83	0.09	-2.21	0.03*
bmi_2	-0.00	1.00	0.01	-0.14	0.89
hyperten_2	-0.02	0.98	0.07	-0.32	0.75
diabetes_2	-0.00	1.00	0.07	-0.01	1.00
angina_2	0.10	1.11	0.07	1.39	0.16
prevmi_2	-0.03	0.97	0.07	-0.40	0.69
trtm3_3	0.14	1.15	0.21	0.67	0.50
age_3	0.01	1.01	0.01	1.10	0.27
race_3	0.28	1.33	0.27	1.06	0.29
sex_3	-0.16	0.85	0.27	-0.61	0.54
bmi_3	-0.03	0.97	0.02	-1.46	0.14
hyperten_3	0.04	1.04	0.21	0.18	0.86
diabetes_3	-0.54	0.58	0.26	-2.07	0.04*
angina_3	-0.29	0.75	0.25	-1.15	0.25
prevmi_3	-0.03	0.97	0.21	-0.13	0.89
trtm4_4	-0.03	0.97	0.18	-0.18	0.86
age_4	-0.00	1.00	0.01	-0.45	0.65
race_4	0.37	1.44	0.22	1.64	0.10
sex_4	-0.07	0.94	0.22	-0.30	0.77
bmi_4	0.03	1.03	0.02	2.20	0.03*
hyperten_4	0.02	1.02	0.18	0.12	0.90
diabetes_4	0.03	1.03	0.19	0.15	0.88
angina_4	0.11	1.11	0.20	0.55	0.58
prevmi_4	-0.28	0.76	0.18	-1.56	0.12
trtm5_5	-0.15	0.86	0.11	-1.36	0.17
age_5	-0.01	0.99	0.00	-1.16	0.25
race_5	-0.01	0.99	0.15	-0.07	0.94
sex_5	0.11	1.12	0.13	0.87	0.38
bmi_5	0.01	1.01	0.01	1.04	0.30
hyperten_5	0.12	1.13	0.11	1.14	0.25
diabetes_5	-0.04	0.96	0.12	-0.34	0.73
angina_5	0.19	1.21	0.12	1.66	0.10
prevmi_5	0.02	1.02	0.11	0.18	0.85

Cuadro 17. (*) Implica significancia estadística al 5 %

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
trtmt_1	-0.15	0.86	0.07	-2.10	0.04*
age_1	-0.00	1.00	0.00	-0.20	0.84
race_1	-0.07	0.93	0.10	-0.68	0.50
sex_1	0.19	1.21	0.08	2.29	0.02*
bmi_1	-0.04	0.96	0.02	-1.70	0.09
hyperten_1	-1.46	0.23	0.87	-1.68	0.09
diabetes_1	-2.04	0.13	1.10	-1.85	0.06
angina_1	-0.53	0.59	1.12	-0.48	0.63
prevmi_1	-0.99	0.37	0.75	-1.32	0.19
diabetes:prevmi_1	3.47	32.14	1.33	2.61	0.01*
diabetes:angina_1	-2.31	0.10	2.72	-0.85	0.39
angina:prevmi_1	-0.00	1.00	1.44	-0.00	1.00
hyperten:diabetes_1	2.45	11.63	1.70	1.44	0.15
hyperten:prevmi_1	1.58	4.84	1.10	1.44	0.15
hyperten:angina_1	2.89	18.02	1.77	1.64	0.10
bmi:diabetes_1	0.07	1.07	0.04	1.71	0.09
bmi:prevmi_1	0.04	1.04	0.03	1.53	0.13
bmi:angina_1	0.02	1.02	0.04	0.53	0.60
bmi:hyperten_1	0.05	1.05	0.03	1.62	0.11
diabetes:angina:prevmi_1	2.28	9.76	3.14	0.73	0.47
hyperten:diabetes:prevmi_1	-4.40	0.01	2.04	-2.16	0.03*
hyperten:diabetes:angina_1	1.08	2.95	3.98	0.27	0.79
hyperten:angina:prevmi_1	-3.16	0.04	2.18	-1.45	0.15
bmi:diabetes:prevmi_1	-0.12	0.89	0.05	-2.45	0.01*
bmi:diabetes:angina_1	0.07	1.07	0.09	0.72	0.47
bmi:angina:prevmi_1	-0.02	0.98	0.05	-0.34	0.74
bmi:hyperten:diabetes_1	-0.07	0.93	0.06	-1.15	0.25
bmi:hyperten:prevmi_1	-0.06	0.94	0.04	-1.53	0.13
bmi:hyperten:angina_1	-0.11	0.90	0.07	-1.65	0.10
hyperten:diabetes:angina:prevmi_1	1.84	6.27	4.70	0.39	0.70
bmi:diabetes:angina:prevmi_1	-0.05	0.95	0.11	-0.50	0.61
bmi:hyperten:diabetes:prevmi_1	0.15	1.16	0.07	1.99	0.05
bmi:hyperten:diabetes:angina_1	-0.03	0.97	0.14	-0.20	0.84
bmi:hyperten:angina:prevmi_1	0.13	1.14	0.08	1.59	0.11
bmi:hyperten:diabetes:angina:prevmi_1	-0.10	0.91	0.17	-0.57	0.57

Cuadro 18. (*) Implica significancia estadística al 5%