

Efectividad de la técnica de fotocoagulación en la retinopatía diabética e influencia de grupos de riesgo

Elesvan Jiménez Leyva
Miguel Trejo Marrufo
Rodrigo Sastré

Primavera 2019

1. Introducción

La diabetes es una enfermedad producto de la alteración del sistema de glucosa-insulina en el organismo que tiene múltiples y variados efectos. Uno de estos efectos es la retinopatía diabética, enfermedad ocular consecuencia de los altos niveles de azúcar en la sangre que provocan daño a los vasos sanguíneos en la retina. Estos vasos sanguíneos pueden hincharse y tener fugas de líquido. También pueden cerrarse e impedir que la sangre fluya. En ocasiones, se generan nuevos vasos sanguíneos anormales en la retina. Todas estas condiciones pueden provocar la pérdida gradual de visibilidad hasta llegar a la ceguera. Existen dos tipos de retinopatía diabética que se caracterizan por los daños acusados al aparato ocular:

- **Retinopatía diabética no proliferativa:** Es más frecuente en la diabetes tipo 2 (no insulino-dependiente). Los pequeños vasos de la retina se hacen más frágiles, irregulares y más permeables ocasionando pequeñas hemorragias intrarretinianas y pérdida de líquido (exudados) hacia la retina y ésta se engruesa (edema). La consecuencia es la pérdida de visión. En las fases tempranas no suele dar síntomas, pero a medida que progresa provoca pérdida de visión de forma lenta y progresiva.
- **Retinopatía diabética proliferativa:** Es más frecuente en la Diabetes tipo I (insulino-dependiente). Cuando predomina el daño vascular obstructivo por trombosis y hay amplias zonas de la retina sin riego (isquemia), el organismo trata de subsanarlo con el crecimiento de nuevos vasos (neovascularización) sobre la superficie de la retina. Pero estos neovasos son anómalos, frágiles, y sangran con frecuencia. Puede causar una pérdida de visión brusca o percibirse como manchas que oscurecen la visión de forma parcial. Al mismo tiempo se forma tejido cicatricial (fibrosis) que puede dañar la retina (desprendimiento de retina traccional) y ser causa de pérdida irreversible de visión. Otras veces hay nuevos vasos formados en el iris y obstruyen la salida de líquido del ojo dando lugar a un aumento de la presión ocular (glaucoma neovascular) que en sus estadios finales puede resultar en un ojo ciego y doloroso.

Uno de los tratamientos más utilizados en la actualidad para tratar la retinopatía diabética es la técnica de fotocoagulación con láser, que es una cirugía para encoger o destruir las anomalías de la retina o ocasionar intencionalmente la formación de cicatrices que impidan la aparición de posteriores anomalías. Esta técnica fue introducida en 1959 por el oftalmólogo Meyer-Schwickerath y no fue hasta el año de 1971 que empezaron los primeros esfuerzos para llevar a cabo ensayos clínicos rigurosos que demostraran la efectividad del tratamiento de fotocoagulación. Estos ensayos clínicos pioneros llevaron el nombre de “Diabetic Retinopathy Study” y se llevaron a cabo bajo los auspicios del “National Eye Institute”.

Figura 1: R.D. proliferativa (izquierda) y no proliferativa (derecha), retina sana abajo

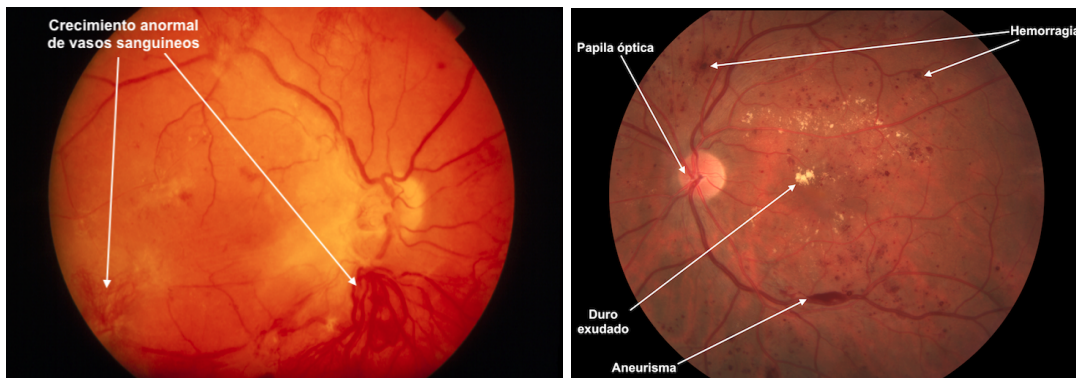
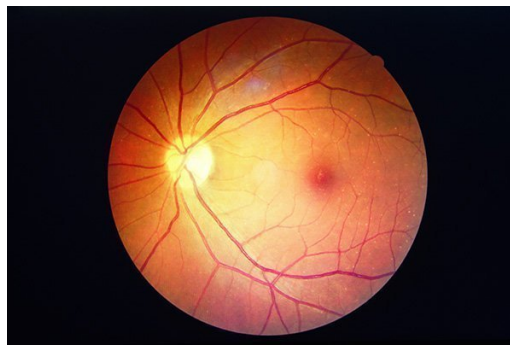


Figura 2: Retina sana



1.1. Descripción del ensayo clínico

Se utilizarán los datos de 197 personas provenientes de una muestra aleatoria del 50 % de los pacientes con “alto riesgo”, estos datos provienen del “Diabetic Rethinopathy Study” [1].

Los criterios de elegibilidad para el estudio fueron los dos siguientes:

- Presencia de retinopatía diabética en ambos ojos con afectaciones proliferativas en al menos un ojo o cambios no proliferativos severos en ambos.
- Agudeza visual de 20/100 en la línea de Snellen percibida (un tamaño de letra de 44.3 mm a 6 m) o mejor en ambos ojos.

Una vez que el paciente cumple los dos criterios anteriores de alto riesgo, a cada uno de los ojos del paciente se le asigna un grupo de riesgo. Después se elige al azar uno de los ojos para ser tratado y en consecuencia el otro permanecer sin tratamiento. También se decidió al azar uno de los dos tipos de tratamiento de fotocoagulación, láser de argón o de xenon. Ya aplicado el tratamiento, se dio un seguimiento con intervalos de tres meses a cada paciente registrando el nivel de visibilidad de cada ojo.

El evento de interés es el tiempo que transcurre entre el inicio del tratamiento y la disminución de agudeza visual a niveles de 5/200 o inferiores (ceguera practica) en dos chequeos consecutivos (a chequeos de agudeza visual de 5/200 o inferiores se les llamara chequeos críticos). Estrictamente se registraría el tiempo que ha pasado entre el tratamiento y el segundo chequeo critico consecutivo menos 6 meses (las revisiones ocurren cada 3 meses), pero por motivos teóricos del contexto del problema, al tiempo del segundo chequeo critico consecutivo se le resta el mínimo tiempo posible para el evento, que es de 6.5 meses.

Así la base de datos tiene una observación por cada ojo, acumulando en total 394 observaciones (dos por cada paciente). Cada observación tiene las siguientes variables:

Variable	Descripción
ID	Numero de identificación del paciente
Láser	Tipo de láser utilizado, xenon o argon
Edad	Edad de diagnóstico
Ojo	Ojo derecho o izquierdo
Tratamiento	1 si se aplicó tratamiento, 0 en otro caso.
Grupo de riesgo	6 posibles grupos de riesgo, del 6 al 12
Tiempo de interés o último chequeo	Tiempo entre el tratamiento y el evento de fallo o tiempo de censura
Indicador de censura	0 si el tiempo registrado es de fallo exacto y 1 si es censurado (a la derecha)

Note que en caso de que en una observación el indicador de tratamiento sea 0, la variable de tipo de láser es obsoleta. La censura (a la derecha) pudo haber sido por tres causas: muerte, salida del estudio y término del estudio. Como ya se dijo en los criterios de elegibilidad del estudio, el paciente debe estar en alto riesgo de perder la visión por retinopatía diabética. La escala ETDRS de riesgo (Study Scale of Diabetic Retinopathy Severity for Individual Eyes), fue introducida en el “Diabetic Retinopathy Study” [2], y en ella se pueden clasificar todos los niveles de gravedad de la enfermedad, así como sus dos distintos tipos: proliferativa (que se abreviara como PRD) y no proliferativa (que se abreviara como NPRD). A continuación, los niveles de clasificación.

Nivel	Severidad
10	Sin retinopatía
20	NPDR nivel 1
35	NPDR nivel 2
43	NPDR moderada nivel 1
47	NPDR moderada nivel 2
53A-D	NPDR severa nivel 1
53E	NPDR severa nivel 2
61	PDR ligera
65	PDR moderada
71,75	PDR en alto riesgo
81,85	PDR avanzada

Tabla 1: Escala ETDRS

Los niveles que tienen letras adjuntas indican el uso de fotografías estándar para la clasificación en ese nivel. Por ejemplo, en el nivel 53A-D hay 4 fotografías que sirven como criterio de clasificación. El presente trabajo se enfocará en una muestra de individuos en alto riesgo de perder la visión. En la clasificación de grupos de alto riesgo se utiliza la tabla anterior.

Grupo de alto riesgo	Nivel de severidad basada en la escala ETDRS
1	35
2	43
3	47
4	53A-D o 61 con características intraretinales menores al nivel 53
5	61 con características intraretinales 53A-D o 65 con características intraretinales menores al nivel 53
6	53E o 61 con características intraretinales del nivel 53E o 65 con características intraretinales del nivel 53A-D, o 65 con características intraretinales del nivel 53E

Tabla 2: Clasificación de grupos de alto riesgo

Nuestro objetivo será determinar la influencia del tratamiento con láser para mejorar (aumentar) el tiempo de desarrollo de ceguera practica en pacientes de alto riesgo con retinopatía diabética, además de verificar si existe alguna diferencia considerable entre los dos tipos de tratamiento y evaluar la significancia de la variable de grupo de riesgo. Siguiendo la referencia de (*), se considera que la variable de edad de diagnostico tiene un propósito meramente informativo (no tiene influencia en el desarrollo de la enfermedad), ya que en este caso lo importante es el estado de salud visual al momento de entrar al estudio (para esto los criterios de elegibilidad) y el grupo de riesgo del paciente. También se resalta que la variable “ojo” tiene únicamente propósitos de control, puesto que una vez que el sujeto cumple con los criterios de elegibilidad, sin tratamiento en algún ojo, ambos verán disminuida su agudeza visual con la misma gravedad en prácticamente el mismo tiempo.

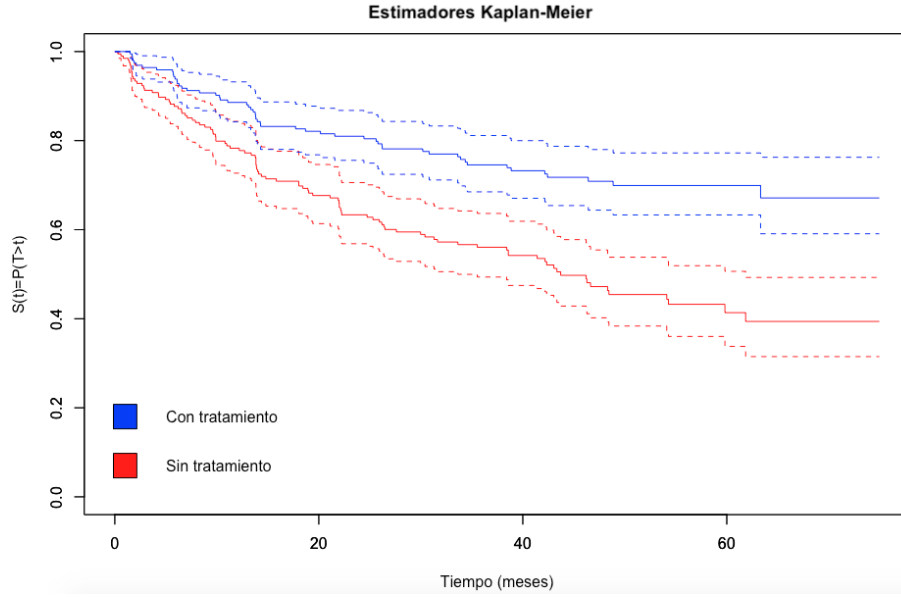
2. Análisis preliminar

En esta sección, no se considerará la variable de grupo de riesgo. Primeramente sólo se tratará de establecer alguna distinción entre las observaciones con tratamiento y las observaciones sin tratamiento para evaluar previamente la eficacia de este, para después establecer alguna distinción inicial entre los dos tipos de tratamiento que pudiese existir. Cabe decir que la proporción de los tipos de tratamiento aplicados es de 0.42 para los tratamiento con argón y de 0.58 para los de xenón aproximadamente, teóricamente ambas proporciones deben ser cercanas a 0.5 ya que el tipo de tratamiento se eligió al azar.

2.1. Comparación entre el grupo con tratamiento y el grupo sin tratamiento

En la figura 2, el estimador Kaplan-Meier $\hat{S}_{T_1}(t)$ de la función de supervivencia correspondiente a la variable aleatoria T_1 que definimos como el tiempo en que se llega a la ceguera práctica en un ojo a partir del tratamiento se representa por la gráfica continua de color azul y alrededor de ella las líneas punteadas del mismo color representan los intervalos al nivel del 95 % de confianza. Análogamente la gráfica continua de color rojo representa la estimación Kaplan-Meier $\hat{S}_{T_2}(t)$ de la función de supervivencia de la variable aleatoria T_2 que se define como el tiempo en que se llega a la ceguera práctica en un ojo que no ha recibido tratamiento a partir de que el otro ojo si lo recibió.

Figura 3: Comparación de estimadores



Es claro que $\hat{S}_{T_1}(t) = \hat{P}(T_1 > t) > \hat{P}(T_2 > t) = \hat{S}_{T_2}(t) \quad \forall t > 0$, lo que significa una ventaja para los ojos a los que se les aplicó el tratamiento en comparación a los que no se les aplicó. En ambas bases de datos las ultimas observaciones están censuradas (en $t = 74.93$), por lo que estimaremos la media restringida al intervalo $[0, 140]$ basados en que si la disminución de la función $\hat{S}_{T_2}(t)$ es lineal respecto a t considerando $\hat{S}_{T_2}(0) = 1$ y $\hat{S}_{T_2}(74) = 0.394$, entonces $\hat{S}_{T_2}(140)$ será prácticamente 0. Sea $\tau = 140$, entonces:

$$\hat{\mu}_1^\tau = \int_0^\tau \hat{S}_{T_1}(t) dt \quad \hat{\mu}_2^\tau = \int_0^\tau \hat{S}_{T_2}(t) dt$$

Así se obtiene:

	Estimación	ES (Error Estándar)
$\hat{\mu}_1^\tau$	101.48	4.64
$\hat{\mu}_2^\tau$	72.09	8.44

Para la comparación entre los dos grupos considere:

$$\frac{\hat{\mu}_1^\tau}{\hat{\mu}_2^\tau} = 1.4076 \quad \hat{\mu}_1^\tau - \hat{\mu}_2^\tau = 29.39$$

La diferencia entre la estimaciones de la media restringida a τ de T_1 y la media restringida a τ de T_2 es de 29.39 meses, lo que manifiesta una amplia ventaja en el grupo al que se le aplicó el tratamiento de coagulación sobre al que no se le aplicó. $\hat{\mu}_1^\tau / \hat{\mu}_2^\tau = 1.4076$, i.e., la estimación de la media restringida al tiempo de perdida de visión desde la aplicación del tratamiento es aproximadamente 0.4 veces más grande que el tiempo de perdida de visión en el ojo al que no se le aplicó el tratamiento a partir de que el otro ojo fue tratado. Aunado a esta comparación entre medias restringidas que de entrada nos indica la existencia de cierta ventaja al administrar el tratamiento de fotocoagulación, la prueba de hipótesis que verificaría alguna influencia del tratamiento es:

$$H_0 : S_{T_1} = S_{T_2} \quad vs \quad H_a : S_{T_1} \neq S_{T_2}$$

Para este contraste de hipótesis, mediante la prueba de log-rank se obtiene:

Trt	N	Obs. exactas	Obs. esperadas	$(O - E)^2/E$	$(O - E)^2/V$
Si	197	101	71.8	11.9	22.2
No	197	54	83.2	10.3	22.2

$\chi^2_{(1)} = 22.2$ y p-value = $2e - 06$. Fijese el nivel de significancia $\alpha = 0.05$, entonces

$$\chi^2_{(1)} = 22.2 > 3.841 = \chi^2_{(1),\alpha}$$

Por lo que se rechaza la hipótesis nula. Procediendo con el p-value:

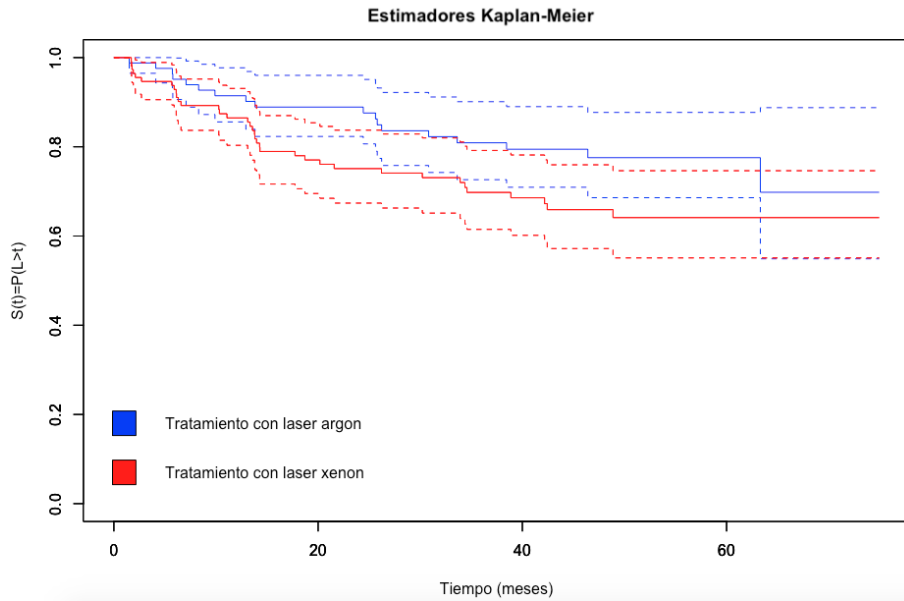
$$\text{p-value} = 2e - 06 < 0.05 = \alpha$$

También se rechaza la hipótesis nula. Lo anterior nos permite decir que efectivamente existe una diferencia entre las funciones de supervivencia S_{T_1} y S_{T_2} , i.e. aplicar el tratamiento de fotocoagulación si tiene un efecto, y además este es positivo por lo ya comentado anteriormente.

2.2. Comparación entre el grupo de tratamiento con argón y el grupo de tratamiento con xenón

Ahora trataremos de discernir preliminarmente (antes de hacer las pruebas de significancia en el modelo de riesgos proporcionales de Cox) si existe alguna diferencia importante entre los estimadores Kaplan-Meier de la función de supervivencia $S_{L_A}(t)$ de la v.a. L_A definida como el tiempo entre la aplicación del tratamiento de láser argón y el desarrollo de ceguera práctica y el estimador de la función de supervivencia $S_{L_X}(t)$ de la v.a. L_X , el tiempo de desarrollo de ceguera práctica a partir del tratamiento con láser xenón hasta el desarrollo de ceguera práctica. Como se puede ver en la figura 3, es claro que $S_{L_A}(t) = P(L_A > t) > P(L_X > t) = S_{L_X}(t) \forall t > 5$, pero esta diferencia no es tan marcada, incluso hacia el final de la gráfica de cualquiera de los dos estimadores son abarcados por el intervalo de confianza al 95 % del otro estimador. Esto nos impide considerar (inicialmente) una diferencia definitiva entre la efectividad de los dos tratamientos.

Figura 4: Comparación de estimadores



Las dos mayores observaciones de ambos grupos en cuestión son censuradas (en el grupo de tratamiento con argón es 74.97 y en el tratamiento con xenón es 74.93). En esta ocasión calcularemos

la media restringida a 74 dado el alto nivel de los estimadores al termino del tiempo del estudio. Sea $\tau = 74$, entonces:

	Estimación	ES (Error Estándar)
$\hat{\mu}_A^\tau$	61.78	2.78
$\hat{\mu}_X^\tau$	54.78	2.79

Para la comparación entre los dos estimadores consideremos:

$$\frac{\hat{\mu}_A^\tau}{\hat{\mu}_X^\tau} = 1.13 \quad \hat{\mu}_A^\tau - \hat{\mu}_X^\tau = 7$$

Motivados por el hecho de que $\hat{\mu}_A^\tau - \hat{\mu}_X^\tau = 7$ se puede pensar que la diferencia es importante entre los estimadores, la cuestión es que tan importante es, para responder a esta pregunta se hará el mismo contraste de hipótesis que en la sección 2.2. De entrada podemos decir que $\hat{\mu}_A^\tau$ es .13 más grande $\hat{\mu}_X^\tau$ lo que no es un proporción tan grande, aun así como la unidad de tiempo son meses, los 7 meses más antes de la ceguera práctica en un ojo (que es la diferencia de la media restringida entre los dos tipos de tratamientos) podría ser bien apreciada.

La prueba de hipótesis ha realizar es:

$$H_0 : S_{L_A} = S_{L_X} \text{ vs } H_a : S_{L_A} \neq S_{L_X}$$

Mediante la prueba de log-rank se obtiene:

Láser	N	Obs. exactas	Obs. esperadas	(O - E)²/E	(O - E)²/V
Argón	83	18	24.3	1.63	2.97
Xenón	114	36	29.7	1.33	2.97

$\chi_{(1)}^{2,*} = 3$ y p-value= 0.09. Fíjese el nivel de significancia $\alpha = 0.05$, entonces

$$\chi_{(1)}^{2,*} = 3 < 3.841 = \chi_{(1),\alpha}^2$$

Por lo que no se rechaza la hipótesis nula. Procediendo con el p-value:

$$\text{p-value} = 0.09 > 0.05 = \alpha$$

También resulta que no se rechaza $H_0 : S_{L_A} = S_{L_X}$. Aunque con el nivel de significancia 0.05 resulta que la hipótesis nula no es rechazada, se debe tomar en cuenta que este puede parecer un criterio un poco estricto para establecer o no alguna diferencia entre las funciones de supervivencia de L_A y L_X dado el nivel de α . Tomando en cuenta el contexto del problema una diferencia que implique una ventaja de un tipo de tratamiento sobre otro es altamente valorada, consecuencia de esto relajaremos un poco nuestros criterios fijando $\alpha = 0.10$, ahora se tiene:

$$\chi_{(1)}^{2,*} = 3 > 2.706 = \chi_{(1),\alpha}^2$$

Por lo que se rechaza la hipotesis nula. Procediendo con el p-value:

$$\text{p-value} = 0.09 < 0.10 = \alpha$$

También rechazamos $H_0 : S_{L_A} = S_{L_X}$. Considerando el análisis ya hecho, podemos decir que el tratamiento con láser argón es superior al tratamiento con xenón. Hasta ahora permanece insoluble la cuestión de cuantificar de alguna manera los efectos de aplicar un tipo de tratamiento o otro en relación a no aplicarlo, y no se ha considerado la influencia que pudiese o no tener la variable de grupo de riesgo (en toda la seccion 2). En la sección 3 construiremos el modelo de riesgos proporcionales de Cox, que podrá dar solución a estos planteamientos.

3. Significancia de la variable de grupo de riesgo

Considere la función de supervivencia correspondiente al tiempo en pasa entre la aplicación del tratamiento y el desarrollo de ceguera practica en un ojo con grupo de riesgo i . A esta función de supervivencia se denotará por $S_i^1(t)$, la primera prueba de hipótesis que se realizará es:

$$H_0 : S_1^1 = S_2^1 = \dots = S_6^1 \text{ vs } H_a : S_1^1 \neq S_2^1 \neq \dots \neq S_6^1$$

Mediante la prueba de log-rank se obtiene:

Grupo de riesgo	N	Obs. exactas	Obs. esperadas	$(O - E)^2/E$	$(O - E)^2/V$
1	10	2	3.42	.5924	.6335
2	18	3	4.47	.4830	.5338
3	72	15	20.99	1.7103	2.8081
4	42	20	9.13	12.9480	15.6492
5	32	8	9.27	.1737	.2098
6	23	6	6.72	.0766	.0876

$\chi_{(5)}^{2,*} = 16.1$ y p-value= 0.007. Fíjese el nivel de significancia α en 0.05, entonces

$$\chi_{(5)}^{2,*} = 16.1 > 11.07 = \chi_{(5),\alpha}^2$$

Por lo que se rechaza la hipótesis nula. Procediendo con el p-value:

$$\text{p-value} = 0.007 < 0.05 = \alpha$$

También se rechaza H_0 . Ahora sea S_i^0 la función de supervivencia correspondiente al tiempo que pasa entre la aplicación del tratamiento a un ojo y el desarrollo de ceguera practica en el otro (que no recibió tratamiento) perteneciente al grupo de riesgo i . El segundo contraste de hipótesis que se realizara es:

$$H_0 : S_1^0 = S_2^0 = \dots = S_6^0 \text{ vs } H_a : S_1^0 \neq S_2^0 \neq \dots \neq S_6^0$$

Mediante la prueba de log-rank se obtiene:

Grupo de riesgo	N	Obs. exactas	Obs. esperadas	$(O - E)^2/E$	$(O - E)^2/V$
1	10	4	4.7	.10352	.1088
2	19	8	11.4	1.02795	.1.1618
3	67	26	41.1	5.55973	9.4632
4	37	27	13.6	13.22643	15.4570
5	32	17	16.8	.00199	.0024
6	32	19	13.3	2.39528	2.7716

$\chi_{(5)}^{2,*} = 22.6$ y p-value= 0.0004. Fíjese el nivel de significancia α en 0.05, entonces

$$\chi_{(5)}^{2,*} = 22.6 > 11.07 = \chi_{(5),\alpha}^2$$

Por lo que se rechaza la hipótesis nula. Procediendo con el p-value:

$$\text{p-value} = 0.0004 < 0.05 = \alpha$$

También se rechaza H_0 .

Hemos visto que en en los dos casos, con tratamiento y sin tratamiento, se rechaza la hipótesis nula de que las funciones de supervivencia sean iguales ($\alpha = 0.05$). En la figura 5 se pueden apreciar los estimadores Kaplan-Meier en los dos casos, la ultimas observación de todos los grupos de riesgo en ambas situación (con o sin tratamiento) es censurada. Es importante notar que como se puede

ver en los tablas anteriores el numero de observaciones exactas (no censuradas) pertenecientes al grupo 1 cuando se aplico el tratamiento es tan solo de dos y 4 cuando no se aplico, por lo que hay que tomar con cierta cautela los dos estimadores correspondientes, este mismo problema se presenta en el grupo de riesgo 2, con 3 y 8 observaciones (con tratamiento y sin tratamiento).

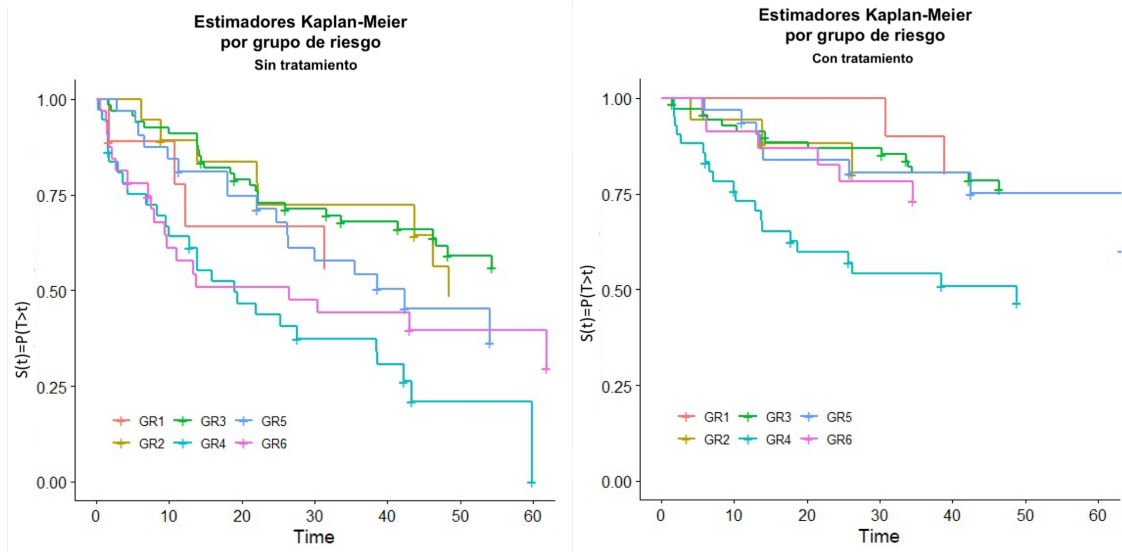


Figura 5: Estimadores K.-M. por grupo de riesgo

La mejoría de las curvas de supervivencia cuando se aplica algún tipo de tratamiento es notoria en cada uno de los seis grupos de riesgo.

Hasta ahora hemos analizado la información tomando las covariables de interes por separado, aplicacion o no del tratamiento, tipo de láser aplicado y grupos de riesgo. Nuestro proximo objetivo es incorporar todas estas covariables en un solo modelo, para lo cual construiremos el modelo de riesgo proporcionales y el modelo de vida acelerada. En el primer caso el modelo sera semiparamétrico y en el segundo sera perimétrico.

4. Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox

Sea T_i el tiempo de fallo del ojo i -ésimo. El tiempo de fallo entonces se define según dos casos. En caso de que se le aplicase el tratamiento, es el tiempo desde esta aplicación hasta el desarrollo de ceguera practica. En el caso de que no se le aplicara el tratamiento (de ningún tipo), es el tiempo desde que se le aplica el tratamiento al otro ojo hasta que sucede la ceguera practica (en el ojo sin tratamiento).

En esta sección, presentaremos dos maneras de construir el modelo de riesgos proporcionales. En la primera incorporaremos la variable grupo de riesgo en las observaciones como variables de respuesta en el modelo, por lo que se tendrá que elegir un grupo de riesgo base. En la segunda, la variable de grupo de riesgo será tratada como variable de estratificación. En ambos casos los modelos serán semiparamétricos.

4.1. Variable de grupo de riesgo como covariables

Sea $X'_i = (X_{1,i}, X_{2,i}, \dots, X_{7,i})$ el vector de covariables del i -ésimo ojo con la siguiente interpretación de cada covariable.

Covariable	Función indicadora sobre
$X_{1,i}$	Tratamiento con láser argón
$X_{2,i}$	Tratamiento con láser xenón
$X_{3,i}$	Grupo de riesgo 2
$X_{4,i}$	Grupo de riesgo 3
$X_{5,i}$	Grupo de riesgo 4
$X_{6,i}$	Grupo de riesgo 5
$X_{7,i}$	Grupo de riesgo 6

Tabla 3: Variables preliminares

Aquí el grupo de riesgo base elegido es el grupo 1. Recuerde que en el modelo de riesgos proporcionales de Cox, con la exponencial como función liga tenemos:

$$h_i(t) = e^{x_i' \theta} h_0(t)$$

Con $\theta' = (\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_9)$ el vector de covariables y $h_0(t)$ la función de riesgo base. Determinar la significancia de la covariable i , es en este caso equivalente a realizar la prueba de hipótesis:

$$H_0 : \theta_i = 0 \text{ vs } H_a : \theta_i \neq 0$$

A partir de la construcción del modelo de Cox con las covariables identificadas de la tabla 3, se tienen los valores de interés del modelo siguientes:

Covariable	θ_i	e^{θ_i}	Error estándar (θ_i)	z	p-value
$X_{1,i}$	-1.1364	0.3210	0.2567	-4.427	9.55e-06
$X_{2,i}$	-0.6237	0.5359	0.1947	-3.203	0.00136
$X_{3,i}$	-0.0602	0.9416	0.5082	-0.118	0.90571
$X_{4,i}$	-0.1246	0.8828	0.4375	-0.285	0.77576
$X_{5,i}$	1.0343	2.8132	0.4340	2.383	0.01717
$X_{6,i}$	0.2605	1.2976	0.4549	0.573	0.5668
$X_{7,i}$	0.5248	1.6901	0.4550	1.153	0.24873

Tabla 4: Modelo Cox preeliminar

Fijando el nivel de significancia α en 0.05 solo rechazamos la hipótesis nula $\theta_i = 0$ en las covariables $X_{1,i}$, $X_{2,i}$ y $X_{7,i}$ que representan a los tratamientos con argón, xenón y el grupo de riesgo 3. Cabe notar, que como era de esperarse a partir de nuestro análisis preeliminar en la sección anterior, el aplicar el tratamiento de láser mejora significativamente el tiempo en el que un ojo desarrolla la ceguera practica a partir de la aplicación del tratamiento en comparación con un ojo al que no se le aplica tratamiento con alguno de los dos tipo de láser. Esto puede deducirse a partir del valor de e^{θ_i} correspondiente a las indicatoras del tratamiento con láser argón y el tratamiento con láser xenón.

La función de riesgo para T_i con $X_{1,i} = 1$ (aplicar el tratamiento de láser argón) es, ceteris paribus, 0.3210 lo que sería la función de riesgo para T_i sin la aplicación de tratamiento. En el caso de aplicar tratamiento con láser xenón, esto implica una fracción de 0.5359 de la función de riesgo sin la aplicación del tratamiento. Considere además que el p-value asignado a $X_{1,i}$ es mucho menor al asignado a $X_{2,i}$, como se puede ver en la tabla anterior. Por lo que se puede decir que en este modelo la variable $X_{1,i}$ es más significativa que $X_{2,i}$. Por estas dos razones anteriores ($e^{\theta_1} < e^{\theta_2}$ y el p-value), concluimos que el tratamiento con láser argón es superior al tratamiento con láser xenón.

Respecto a la diferencia entre el grupo de riesgo base (grupo 1) y los otros cuatro tipos de riesgo, solo resulta ser significativa la variable $X_{5,i}$ que corresponde al grupo de riesgo 4. $e^{\theta_5} = 2.8132$, lo que es un incremento considerable de la función de riesgo respecto a la función de riesgo del

grupo 1 base. Abundaremos sobre esto mas adelante. Eliminando las variables que resultaron no significativas, solo quedan 3 variables de respuesta.

Covariable	Función indicadora sobre
$X_{1,i}$	Tratamiento con láser argón
$X_{2,i}$	Tratamiento con láser xenón
$X_{3,i}$	Grupo de riesgo 4

El ajuste el modelo considerando solo estas tres covariables da como resultado los valores de la tabla 5.

Covariable	θ_i	e^{θ_i}	Error estándar (θ_i)	z	p-value
$X_{1,i}$	-1.1274	0.3239	0.2564	-4.397	1.10e-05
$X_{2,i}$	-0.6251	0.5352	0.1946	-3.213	0.00131
$X_{3,i}$	0.9370	2.5524	0.1761	5.322	1.03e-07

Tabla 5: Valores, Modelo Cox final

En comparación con el modelo anterior que consideraban a todas las variables de respuesta, los parámetros y valores de interés de este nuevo son prácticamente los mismos. La principal diferencia es la significancia de la variable $X_{3,i}$ del nuevo modelo, con un p-value mucho menor para el grupo de riesgo 4, i.e. una significancia mayor para esta variable.

4.2. Variable de grupo de riesgo como variable de estratificación

Considerando la variable de grupo de riesgo como una variable de estratificación, el modelo de Cox da lugar a 6 distintas funciones de riesgo (una para cada estrato o en este caso grupo de riesgo) que tienen en común un mismo coeficiente para cada variable de respuesta. De esta manera solo tenemos dos covariables:

Covariable	Función indicadora sobre
$X_{1,i}$	Tratamiento con láser argón
$X_{2,i}$	Tratamiento con láser xenón

Los valores de interés en el modelo son:

Covariable	θ_i	e^{θ_i}	Error estándar (θ_i)	z	p-value
$X_{1,i}$	-1.1105	0.3294	0.2578	-4.307	1.66e-05
$X_{2,i}$	-0.6022	0.5476	0.1953	-3.084	0.00205

Tabla 6: Valores, modelo Cox 2

Ambas covariables resultan significativas con el mismo nivel de α de la sección anterior (0.05). Comparando con la tabla 1 que tiene los valores del modelo Cox ultimo de la sección 3.1 anterior, se puede apreciar que estos son muy similares.

La variable de grupo de riesgo tiene un valor asignado en relación al riesgo que corre el ojo de perder la visión de acuerdo a la gravedad o avance de la retinopatía. Mientras más alto el numero asignado al grupo de riesgo, se supone más alta la posibilidad de que se pierda la visión, (con o sin tratamiento). Consideremos las funciones de riesgo base asignada a cada uno de los estratos representadas en la izquierda de la figura 6. Estas funciones de riesgo base son las funciones de riesgo correspondiente a T_i cuando $X_{1,i} = X_{2,i} = 0$ (no es aplicado ningún tratamiento) para cada uno de los seis posibles grupos de riesgo.

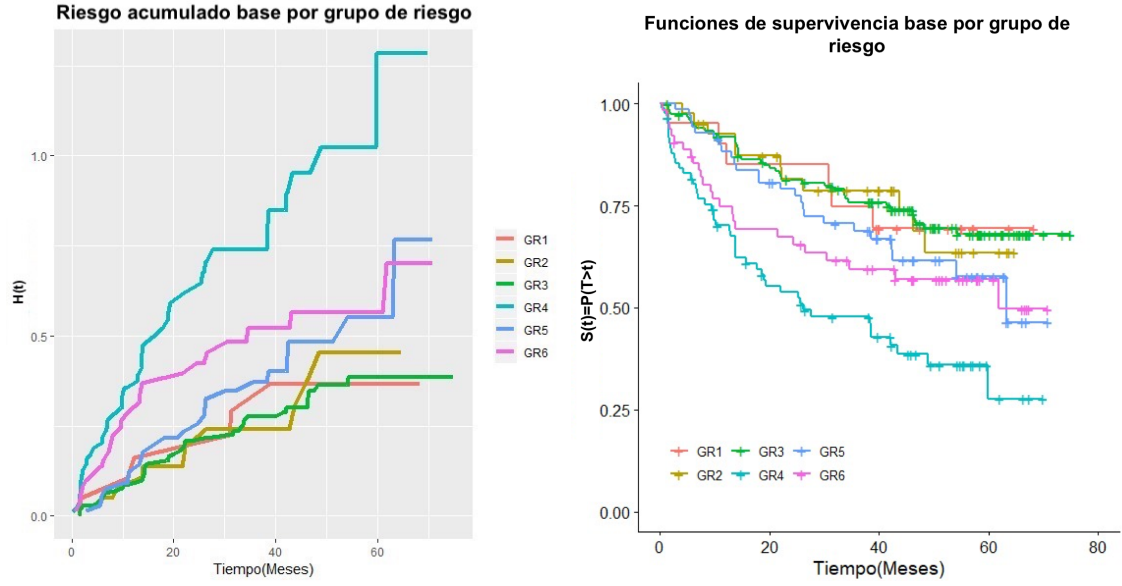


Figura 6: Funciones de interés por estrato

Como se puede notar, no existe una distinción clara entre las funciones de supervivencia de los tres primeros grupos de riesgo y contrario a la intuición de la escala, la curva de supervivencia para el grupo de riesgo 4 esta por debajo de todas y la correspondiente al grupo de riesgo 5 esta debajo, (en la mayor parte del tiempo) de la curva correspondiente al grupo de riesgo 6, estas podrían ser interpretadas como contradicciones con el contexto. En la conclusión se dará una explicación a este hecho.

5. Modelo de regresión de vida acelerada

Nuevamente definiremos a T_i como el tiempo de fallo del i -ésimo ojo. Por lo tanto, el tiempo de fallo se define según dos casos: caso 1, si se le aplica tratamiento, es el tiempo desde esta aplicación hasta el desarrollo de ceguera practica (en el ojo con tratamiento); caso 2, si no se le aplica el tratamiento, es el tiempo desde que se le aplica el tratamiento al otro ojo hasta que sucede la ceguera practica (en el ojo sin tratamiento).

En esta sección, utilizaremos el modelo de vida acelerada y se examinaran sus resultados ara determinar que tan coherentes son con los del modelo de Cox ya obtenido (tabla 5). Para ello, incorporaremos la variable grupo de riesgo dentro las observaciones como variables de respuesta del modelo y compararemos los resultados obtenidos con los de la sección anterior.

Con esto en mente, antes de comenzar, nos centraremos primero en ajustar un modelo paramétrico para los datos.

5.1. Ajuste del modelo paramétrico

A continuación se presenta una serie de gráficas de diagnóstico para distinguir el modelo paramétrico que mejor se ajusta a los datos.

En las Figuras 6 y 7 se puede observar que las gráficas de probabilidad para todos los modelos siguen un comportamiento lineal con pendiente positiva por lo que gráficamente no se puede descartar ninguno de los modelos propuestos. Por lo tanto, para tener un mejor criterio de distinción seguiremos el método propuesto por Mara Tableman y Jonk Sung [3]: primero, construiremos intervalos de confianza para la mediana y compararemos la longitud de los mismos para cada modelo; segundo, veremos que modelo se ajusta más al estimador KM. La familia que más se aproxime al

Figura 7: Gráficas de probabilidad exponencial y weibull para los datos

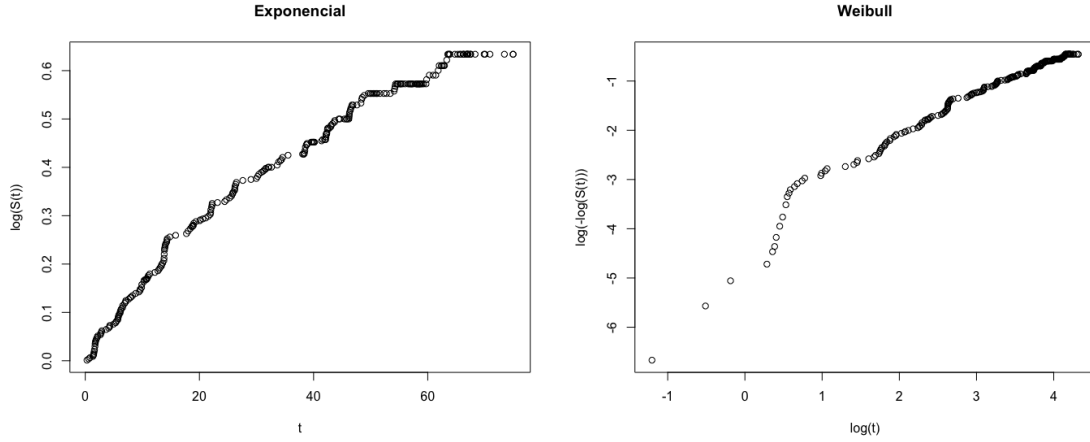
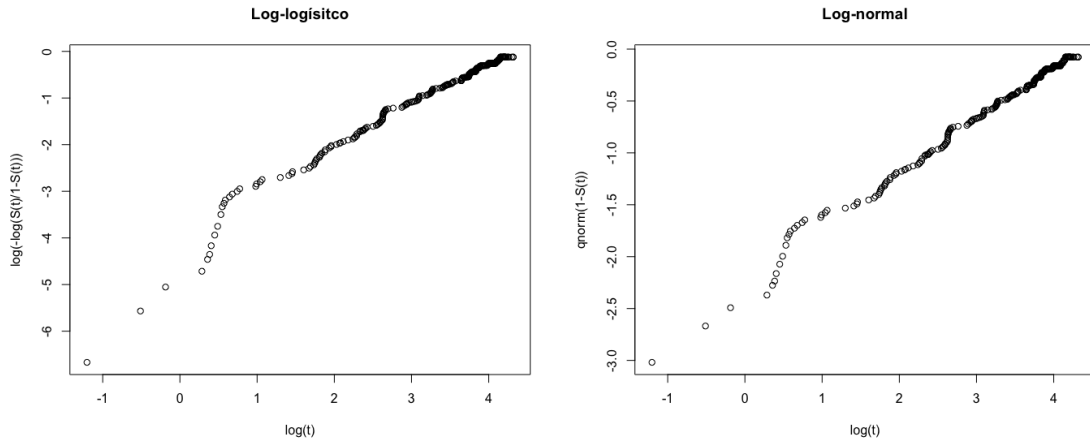


Figura 8: Gráficas de probabilidad log-logística y log-normal para los datos



estimador KM y tenga el intervalo de confianza de menor longitud sera la familia paramétrica que utilizaremos en la regresión.

Tabla 7: Ajuste de los EMV por modelo

Modelo	$\hat{\mu}$	$\hat{\lambda}$	$\hat{\sigma}$	$\hat{\alpha}$	Mediana	95 % IC	LL
Exponencial	4.50469	90.4403	1	1	62.68841	[53.38516, 73.61291]	-853.2
Weibull	4.694018	109.2914	1.254058	0.7974113	69.01952	[55.69190, 85.53657]	-848
Log-normal	4.334183	76.26263	1.947669	0.5134343	76.26263	[57.71200, 100.77606]	-842.9
Log-logístico	4.269574	71.49117	1.093386	0.9145901	71.49114	[55.79311, 91.60600]	-845.6

A pesar de que en comparación con los otros modelos el modelo exponencial tiene el IC de longitud mínima para $\alpha = 0.05$ es el modelo que peor se ajusta al estimador KM (Figura 8). Tomando en consideración el ajuste de los modelos al estimador KM junto con su log-verosimilitud nos damos cuenta que el modelo log-normal (Figura 9) es el que mejor se ajusta a nuestros datos. Por lo tanto, utilizaremos a la familia log-normal como el modelo paramétrico para realizar las siguientes regresiones.

Figura 9: Curvas de supervivencia del estimador KM y los modelos exponencial y weibull

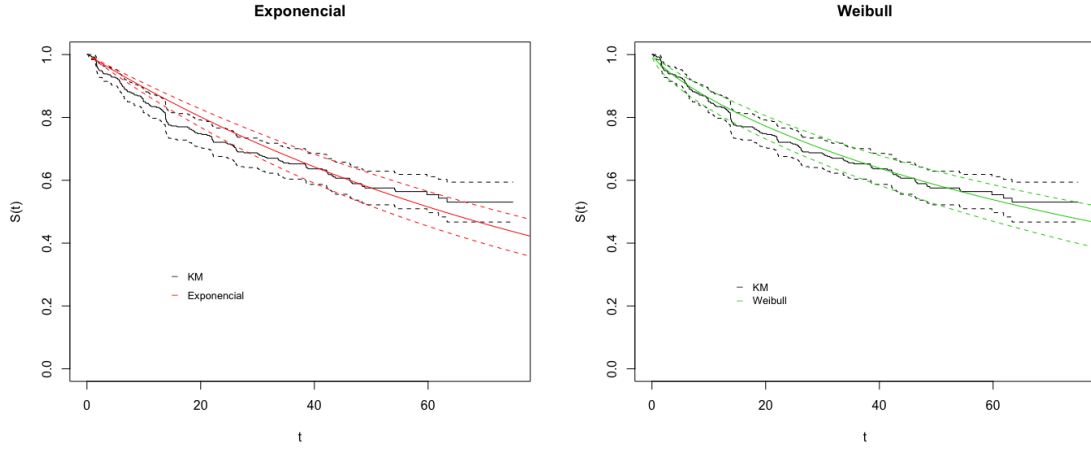
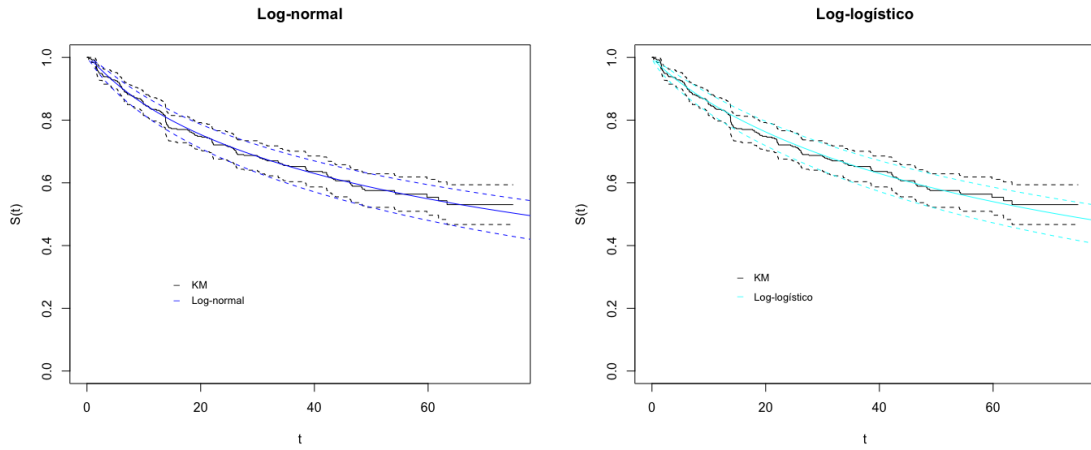


Figura 10: Curvas de supervivencia del estimador KM y los modelos log-normal y log-logístico



5.2. Variable de grupo de riesgo como covariables

Sea $X'_i = (X_{1,i}, X_{2,i}, \dots, X_{7,i})$ el vector de covariables del i -ésimo ojo con la siguiente interpretación de cada covariable.

Covariable	Función indicadora sobre
$X_{1,i}$	Tratamiento con láser argón
$X_{2,i}$	Tratamiento con láser xenón
$X_{3,i}$	Grupo de riesgo 2
$X_{4,i}$	Grupo de riesgo 3
$X_{5,i}$	Grupo de riesgo 4
$X_{6,i}$	Grupo de riesgo 5
$X_{7,i}$	Grupo de riesgo 6

Aquí el grupo de riesgo base elegido es el grupo 1. Recuerde que en el modelo de vida acelerada

con la exponencial como función liga tenemos:

$$T_i = \frac{T_0}{e^{(x_i' \theta)}} \iff \log T_i = \mu_0 - x_i' \theta + \epsilon_0$$

donde $\mu_0 = E(\log T_0)$ y $\epsilon_0 = \log T_0 - \mu_0$ es una v.a. con media cero y distribución independiente de x_i . Haciendo el respectivo cambio de variable, la función de densidad para el tiempo T_i es

$$f_i(t) = e^{x_i' \theta} f_0(e^{x_i' \theta} t).$$

Si integramos la función de densidad de t a ∞ , la función de supervivencia es

$$S_i(t) = S_0(e^{x_i' \theta} t).$$

Finalmente, obtenemos una expresión para la función de riesgo

$$h_i(t) = \frac{f_i(t)}{S_i(t)} \iff h_i(t) = \frac{e^{x_i' \theta} f_0(e^{x_i' \theta} t)}{S_0(e^{x_i' \theta} t)} \iff h_i(t) = e^{x_i' \theta} h_0(e^{x_i' \theta} t)$$

Con $\theta' = (\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_9)$ el vector de covariables y $h_0(t)$ la función de riesgo base. Determinar la significancia de la covariable i es en este caso equivalente a realizar la prueba de hipótesis:

$$H_0 : \theta_i = 0 \text{ vs } H_a : \theta_i \neq 0$$

A partir de la construcción del modelo de vida acelerada (con distribución log-normal) con las covariables identificadas, se tienen los valores de interés del modelo en la tabla 7.

Covariable	θ_i	e^{θ_i}	Error estándar (θ_i)	z	p-value
$X_{1,i}$	1.3779	3.9664940	0.3021	4.56	5.1e-06
$X_{2,i}$	0.7859	2.1944062	0.2508	3.13	0.0017
$X_{3,i}$	0.0522	1.0536223	0.6174	0.08	0.9326
$X_{4,i}$	0.1040	1.1095715	0.5287	0.20	0.8441
$X_{5,i}$	-1.4776	0.2281909	0.5409	-2.73	0.0063
$X_{6,i}$	-0.2297	0.7947833	0.5597	-0.41	0.6815
$X_{7,i}$	-0.8047	0.4472122	0.5631	-1.43	0.1530

Tabla 8: Modelo vida acelerada preliminar para distribución log-normal

Fijando el nivel de significancia α en 0.05, nuevamente, solo rechazamos la hipótesis nula $\theta_i = 0$ en las covariables $X_{1,i}$, $X_{2,i}$ y $X_{5,i}$ que representan a los tratamientos con argón, xenón y el grupo de riesgo 4. Del mismo modo que en la sección pasada, el modelo de vida acelerada nos dice que el tratamiento con láser mejora notablemente el tiempo que tarda un ojo en desarrollar ceguera práctica en comparación a un ojo que no recibió tratamiento. Sin embargo, en contraste con el modelo de Cox, aquí si tomamos $X_{1,i} = 1$ (tratamiento con laser argón), ceteris paribus, el tiempo desarrollar ceguera tras recibir tratamiento es 2.9664 veces mayor y 1.1944 veces mayor tras recibir tratamiento de láser xenón ($X_{2,i} = 1$). Por otro lado, pertenecer al grupo de riesgo 4 disminuye el tiempo a desarrollar ceguera en un 0.7718.

Eliminando las variables que resultaron no significativas, solo quedan 3 variables de respuesta.

Covariable	Función indicadora sobre
$X_{1,i}$	Tratamiento con láser argón
$X_{2,i}$	Tratamiento con láser xenón
$X_{3,i}$	Grupo de riesgo 4

El ajuste al modelo considerando solo estas tres covariables da como resultados los valores de la tabla 9.

Covariable	θ_i	e^{θ_i}	Error estándar (θ_i)	z	p-value
$X_{1,i}$	1.4425	4.2310839	0.3076	4.69	2.7e-06
$X_{2,i}$	0.8145	2.2579563	0.2543	3.20	0.0014
$X_{3,i}$	-1.3351	0.2631407	0.2548	-5.24	1.6e-07

Tabla 9: Valores, Modelo vida acelerada con distribucion log-normal

En comparación con el modelo anterior que consideraban a todas las variables de respuesta, los parámetros y valores de interés del nuevo modelo son prácticamente los mismos. La principal diferencia es la significancia de la variable $X_{3,i}$ del nuevo modelo, con un p-value mucho menor para el grupo de riesgo 4, i.e. una significancia mayor para esta variable.

6. Comparación gráfica de modelos de regresión

A continuación se presentan las curvas de supervivencia base del estimador KM, del modelo de riesgos proporcionales con la variable de grupo de riesgo como variable en sus dos modalidades, considerando todas las covariables primero y luego solo las que hayan resultado significativas , y del modelo de vida acelerada.

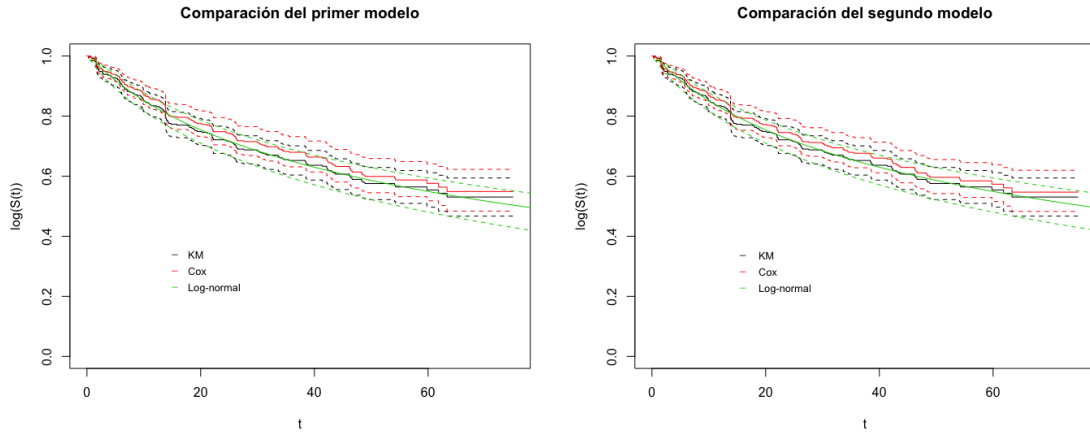


Figura 11: Ajuste de los modelos al estimador KM

Comparando los modelos de regresión obtenidos para el caso de 7 covariables (primer modelo) y el caso de 3 covariables (segundo modelo) podemos observar que gráficamente la regresión del modelo de riesgos proporcionales se encuentra por arriba del estimador KM mientras que la regresión del modelo de vida acelerada tiene un mejor ajuste (figura 11). Sin embargo, no se descarta ningún modelo ya que ambos tienen buenos ajustes .

7. Conclusión

Los resultados de los modelos de regresión de Cox y de los modelos de regresión de vida acelerada demostraron ser congruentes con los análisis preliminares ya que en ambos casos el uso del tratamiento con láser de argón y de xenón derivó en un aumento significativo en el tiempo a desarrollar ceguera practica. Específicamente, sobresale el uso de láser de argón como el tratamiento más efectivo. Desconocemos si como consecuencia del “Retinopathy Diabetic Study” se dejo de utilizar el tratamiento de fotocuagulación con láser xenón que ya no es utilizado actualmente. Lo

que si se sabe es que el tipo de láser xenón tenia mayores efectos secundarios negativos que el tratamiento con láser argón, lo definitivo es que los resultados de este trabajo apoyan tal decisión.

Por otro lado, cabe notar que en el estudio se presentó una anomalía con los resultados obtenidos para los grupos de riesgo. En teoría, como estipulado en la introducción, los grupos de riesgo están estructurados de menor a mayor riesgo (siendo el grupo 1 el de menor riesgo y el grupo 6 el de mayor riesgo). Sin embargo, en las regresiones para ambos modelos es el grupo 4 el que presenta el mayor riesgo incluso sobre los grupo 5 y 6. Dados los datos, en la figura 12 se puede observar que sin importar el tratamiento el grupo de riesgo 4 es el que tarda menos en desarrollar ceguera practica.

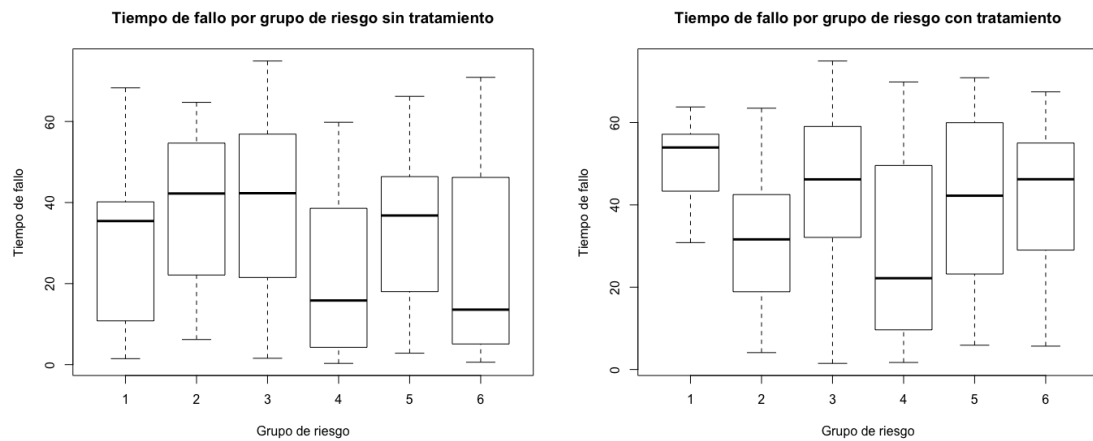


Figura 12: Tiempo de fallo por grupo de riesgo

Con esto en mente, para tener un mayor entendimiento de por qué el grupo 4 resultó ser el de mayor riesgo se recomienda para futuras investigaciones incluir nuevas covariables en los modelos de regresión tales como el nivel de colesterol, tipo de retinopatía diabetica, presión arterial, estatura, peso etc. para así tener un panorama más amplio de los factores que afectan el tiempo de fallo por grupo.

Referencias

- [1] THE DIABETIC RETINOPATHY RESEARCH GROUP. (1976). Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *American Journal of ophthalmology*, 81 (4), 383-396.
- [2] MATTHEW D. DAVIS, MARIAN R. FISHER, RONALD E. GANGNON, FRANCA BARTON, LLOYD M. AIELLO, EMILY Y. CHEW, FREDERICK L FERRIS III y GENELL L KNATTERU. (1998). Risk Factors for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy and Severe Visual Loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 39 (2), 233-252.
- [3] MARA TABLEMAN Y JONG SUNG KIM.(2003). *Survival Analysis Using S: Analysis of Time-to-Event Data*. Boca Raton: Chapman y Hall/CRC. 68-88.