# Análisis Estadístico con R

Análisis de Supervivencia aplicado a la industria financiera

*Víctor Morales-Oñate*

*22 de julio de 2018*

## Contents



---

Esta sección es principalmente una síntesis y traducción de Sestelo (2017). En el cuerpo del material se irán citando las referencias específicas a contenidos para profundizar algunos elementos necesatios y/o deseados para su produndización.

# Introducción

Esta sección de una idea general del tipo de problema abordado por el análisis de supervivencia, la variable de resultado considerada, la necesidad de tener en cuenta datos censurados, qué representan una función de supervivencia y una función de riesgo, los objetivos del análisis de supervivencia y algunos ejemplos de análisis de supervivencia

## ¿Qué es el análisis de supervivencia?

De modo general, el análisis de superviviencia es una colección de procedimientos estadísticos para el análisis de datos en los que la variable de interés es el **tiempo hasta que ocurra un evento**, a menudo llamado *tiempo de falla*, *tiempo de superviviencia*, o *tiempo del evento*.

El tiempo de supervivencia ser refiere a una variable que mide el tiempo desde un punto específico (por ejemplo, tiempo donde inicia un tratamiento) a un punto de tiempo final de interés: **tiempo transcurrido**.

El problema de analizar datos de tiempo transcurrido hasta el evento en varios campos aplicados:

- medicina, biología, salud pública (tiempo hasta fallecimiento)
- ciencias sociales (tiempo para realizar alguna tarea)
- economía (tiempo en buscar empleo)
- scoring financiero o de crédito (tiempo de incumplimiento)
- ingeniería (tiempo de falla de algún componente electrónico)

### Tiempo, tiempo de origen, escala del tiempo, evento

Para una definición precisa del tiempo de fallo (finalización) de un individuo se necesitan tres requisitos:

- Por **tiempo** entenderemos años, meses, semanas, o días desde el inicio del seguimiento a un individuo hasta que el evento de estudio ocurra, pero necesitamos **especificar la escala**.
- Por **tiempo de origen** entendemos el tiempo de entrada al estudio
- Por **evento** entendemos -dependiendo del campo de aplicación- muerte, incidencia de una enfermedad, recuperación (por ejemplo, regreso al trabajo), incumplimiento del crédito, renovación del seguro, fallo de equipos, etc.

En general se asume que solo **un evento** es de interés. Cuando más de un evento es considerado (por ejemplo, muerte por diferentes causas), el problema estadístico se caracteriza como un **evento recurrente** o **riesgo competitivo** (veremos el caso de eventos recurrentes con `condSURV`).

Veamos un ejemplo en un conjunto de datos real.

*Prosper.com* es un mercado de préstamos de pares (peer-to-peer). Los prestatarios hacen solicitudes de préstamos y los inversionistas contribuyen con tan solo $25 para los préstamos de su elección. Históricamente, Prosper hizo públicos sus datos de préstamos cada noche, sin embargo, a partir de enero de 2015, la información está disponible 45 días después del final de cada trimestre.

```
loan <- read.csv("prosperLoanData.csv")
head(loan)[, c(51, 65, 6, 7, 19, 18, 50)]
```

```
##                   LoanKey LoanOriginationDate LoanStatus
## 1 E33A3400205839220442E84 2007-09-12 00:00:00  Completed
## 2 9E3B37071505919926B1D82 2014-03-03 00:00:00    Current
## 3 6954337960046817851BCB2 2007-01-17 00:00:00  Completed
## 4 A0393664465886295619C51 2012-11-01 00:00:00    Current
## 5 A180369302188889200689E 2013-09-20 00:00:00    Current
## 6 C3D63702273952547E79520 2013-12-24 00:00:00    Current
##            ClosedDate    Occupation BorrowerState StatedMonthlyIncome
## 1 2009-08-14 00:00:00         Other            CO            3083.333
## 2                      Professional            CO            6125.000
## 3 2009-12-17 00:00:00         Other            GA            2083.333
## 4                     Skilled Labor            GA            2875.000
## 5                         Executive            MN            9583.333
## 6                      Professional            NM            8333.333
```

**Objetivos del análisis de superviencia**

- Estimar el tiempo transcurrido hasta un evento para un grupo de individuos, como tiempo de incumplimiento de un grupo de clientes.
- Comparar el tiempo transcurrido entre dos o más grupos, como lugar de residencia de clientes.
- Evaluar la relación de las covariables al tiempo transcurrido, como ocupación, provincia, ingreso, etc.

## Censura

Una característica que distingue al análisis de supervivencia es que incorpora un fenómeno llamado **censura**. La censusa ocurre cuando tenemos algo de información del tiempo de supervivencia de un individuo, pero no con exactitud.

Razones para que ocurra la censura:

- una persona no experimenta el evento antes de que termine el estudio
- una persona se *pierde* durante el seguimiento del estudio
- una persona se retira del estudio debido a la muerte (si la muerte no es el evento de interés) u otra razón.

Tendemos tres tipos de censura:

1. **Censura por la derecha**: La censura aleatoria por la derecha surge a menudo en aplicaciones médicas, biológicas y financieras. En estos estudios, los pacientes pueden ingresar al estudio en diferentes momentos y el **tiempo real del evento es mayor que el tiempo observado**. Se presenta cuando hasta la última observación que se le hace al individuo, aún no ha ocurrido el evento que se desea observar.

Sabemos que el verdadero tiempo de supervivencia de la persona se vuelve incompleto en el lado derecho del período de seguimiento, que ocurre cuando finaliza el estudio o cuando la persona se pierde durante el seguimiento o se retira. Para estos datos, el intervalo de tiempo de supervivencia completo, que realmente no conocemos, se ha cortado (es decir, censurado) en el lado derecho del intervalo de tiempo de supervivencia observado. **Esta es la censura asumida en el caso de la calificación crediticia**.

2. **Censura por la izquierda**: El tiempo de supervivencia de un sujeto se considera censurado a la izquierda si es menor que el valor observado. Es decir, **el evento de interés ya se ha producido para el individuo antes del tiempo observado** (no es fácil de tratar). Es poco común en análisis de supervivencia, se presenta cuando para la primer observación que se realiza sobre el individuo, ya ha ocurrido el evento que se desea observar.

Por ejemplo, si seguimos a personas hasta que se vuelvan VIH positivas, podemos registrar una falla cuando un sujeto da positivo por primera vez en el virus. Sin embargo, es posible que no sepamos la hora exacta de la primera exposición al virus y, por lo tanto, no sabemos exactamente cuándo ocurrió la falla. Por lo tanto, el tiempo de supervivencia se censura en el lado izquierdo ya que el tiempo de supervivencia real, que finaliza en la exposición, es más corto que el tiempo de seguimiento, que finaliza cuando la prueba del sujeto es positiva.

3. **Censura por intervalos**: Cuando **el tiempo de supervivencia solo se sabe que ocurre dentro de un intervalo**. Es decir, se presenta cuando solo se sabe que al individuo le ocurre el evento de interés entre un instante $t_i$ y un tiempo $t_j$.

Dicha censura de intervalo ocurre cuando los pacientes en un ensayo clínico o estudio longitudinal tienen un seguimiento periódico y se sabe que el tiempo del evento del paciente disminuye en algún intervalo. Como ejemplo, una vez más considerando el VIH, un sujeto puede haber tenido dos pruebas de VIH, en las que era VIH negativo en el momento de la primera prueba ($t_1$) y VIH positivo en el momento de la segunda prueba ($t_2$). En tal caso, el verdadero tiempo de supervivencia del sujeto se produjo después del tiempo $t_1$ y antes del tiempo $t_2$, es decir, el sujeto está censurado por intervalo en el intervalo de tiempo $(t_1, t_2)$.

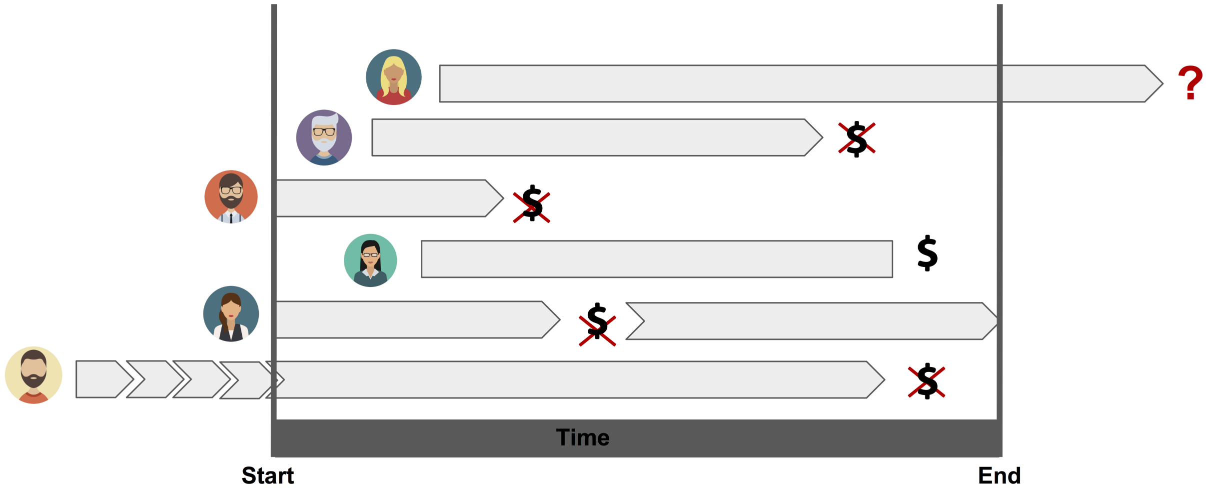



Figure 1:

Es importante resaltar en este contexto (tiempo hasta el incumplimiento) qué situaciones vamos a considerar censuradas. El banco tiene características especiales que no se ven en otras aplicaciones. Los casos censurados se consideran **préstamos que no experimentaron el incumplimiento en el momento de la recolección de datos**. Además, el reembolso anticipado y los casos maduros (o completos, aquellos que **alcanzan su fecha de finalización predefinida antes del momento de la recolección de datos**) también se marcan como censurados.

**Otras clasificaciones**

- **Censura de tipo aleatorio I**: también conocida como *Censura de tipo I generalizada*. Cuando las personas ingresan al estudio en diferentes momentos y el punto terminal del estudio está predeterminado por el investigador, de modo que se conocen los tiempos de censura cuando se ingresa al estudio.
- **Tipo II de censura**: el estudio continúa hasta la falla de los primeros $r$ individuos, donde $r$ es un entero predeterminado ($r < n$). Todos los sujetos se ponen a prueba al mismo tiempo, y la prueba finaliza cuando $r$ de los $n$ sujetos ha *fallado*.
- **Entrata tardía al estudio (truncamiento por la izquierda)**: Se presenta cuando el individuo comienza a observarse posteriormente al verdadero evento inicial.
- **Truncamiento por la derecha**: Se presenta cuando solo se incluyen los individuos que presentan el evento o falla de interés.

Ver Klein and Moeschberger (2006) y Andersen et al. (2012) para más información sobre este tema.

## Notación

Sea $T$ una variable aleatoria que denota el tiempo de supervivencia, es decir, el tiempo hasta que el evento ocurre. Como $T$ denota tiempo, sus valores son no negativos (mayores a cero) $T > 0$. Además, $t$ será cualquier valor específico de la variable aleatoria de interés $T$.

Adicionalmente, cuando cada sujeto tiene un tiempo de censura por la derecha aleatorio $C_i$ que es independiente del tiempo de falla $T_i$, los datos se representan por $(Y_i, \Delta_i)$, donde $Y_i = min(T_i, C_i)$ y $\Delta_i = I(T_i \leq C_i)$. Este $\Delta$ define una variable aleatoria $(0, 1)$ que indica si se trata de dallo o censura. Esto es, $\Delta = 1$ para el fallo si el evento ocurre durante el periodo del estudio, o $\Delta = 0$ si el tiempo de supervivencia es censurado por el final del periodo de estudio.

### Funciones de supervivencia/riesgo

Asumiendo $T$ como una variable aleatoria continua no-negativa que denota el tiempo de ocurrencia, existe una cierta probabilidad de que un individuo tenga un evento a exactamente el tiempo $t$. Por ejemplo, en longevidad, los seres humanos tienen cierta probabilidad de morir a las edades 2, 20, 80 y 140, esto puede escribirse: $P(T = 2)$, $P(T = 20)$, $P(T = 80)$ y $P(T = 140)$.

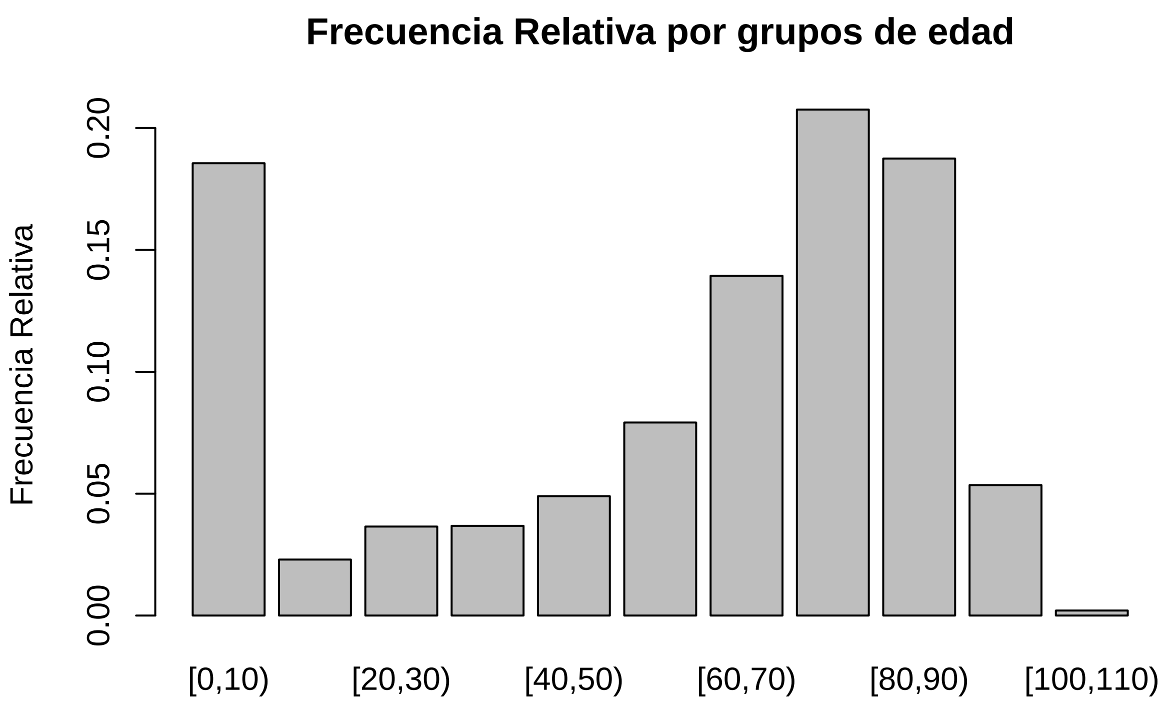
De modo similar, los seres humanos tienen cierta probabilidad de estar vivos a esas edades: $P(T > 2)$, $P(T > 0)$, $P(T > 80)$ y $P(T > 140)$.

Veamos un ejemplo[1] con datos reales (si deseas revisar `dplyr`, revisa este post ):

```
data <- read.table("deaths_esp.txt", header = TRUE, sep = "")
data <- data[!data$Age == "110+", ] # para evitar errores
data$Age_cut <- cut(as.numeric(as.character(data$Age)),
                 breaks =  seq(0,110, 10), right = FALSE)

library(dplyr)
by_age <- data %>%
  group_by(Age_cut)  %>%
  summarise (sum_deaths = sum(Total, na.rm = TRUE))

barplot(by_age$sum_deaths/sum(data$Total), names.arg = by_age$Age_cut, ylab= "Frecuencia Relativa",main
```




En el caso de la longevidad, la probabilidad de muerte es mayor en al principio y al final de los años de vida (en España). Por lo tanto, es improbable que $T$ siga una distribución normal. Podemos ver que hay un chance más alto de morir (evento de interés) a los 70's u 80's y un chance menor a los 100's o 110's, porque pocas personas llegan a esa edad.

[1] Los datos fueron obtenidos de https://www.mortality.org/

La función que da la probabilidad de que ocurra el tiempo de fallo en exactamente $t$ es la función de densidad $f(t)$:

$$f(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t}$$

y la función que da la probabilidad de que el tiempo de fallo ocurra antes o exacatamente en $t$ es la **función de distribución acumulada** $F(t)$

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(u)du.$$

Notemos que $F(t)$ es más interesante que $f(t)$... ¿por qué? Bueno, como se dijo, **el propósito del análisis de supervivencia es estimar y comparar experiencias de diferentes grupos** y la experiencia de supervivencia es descrita por la función de supervivencia

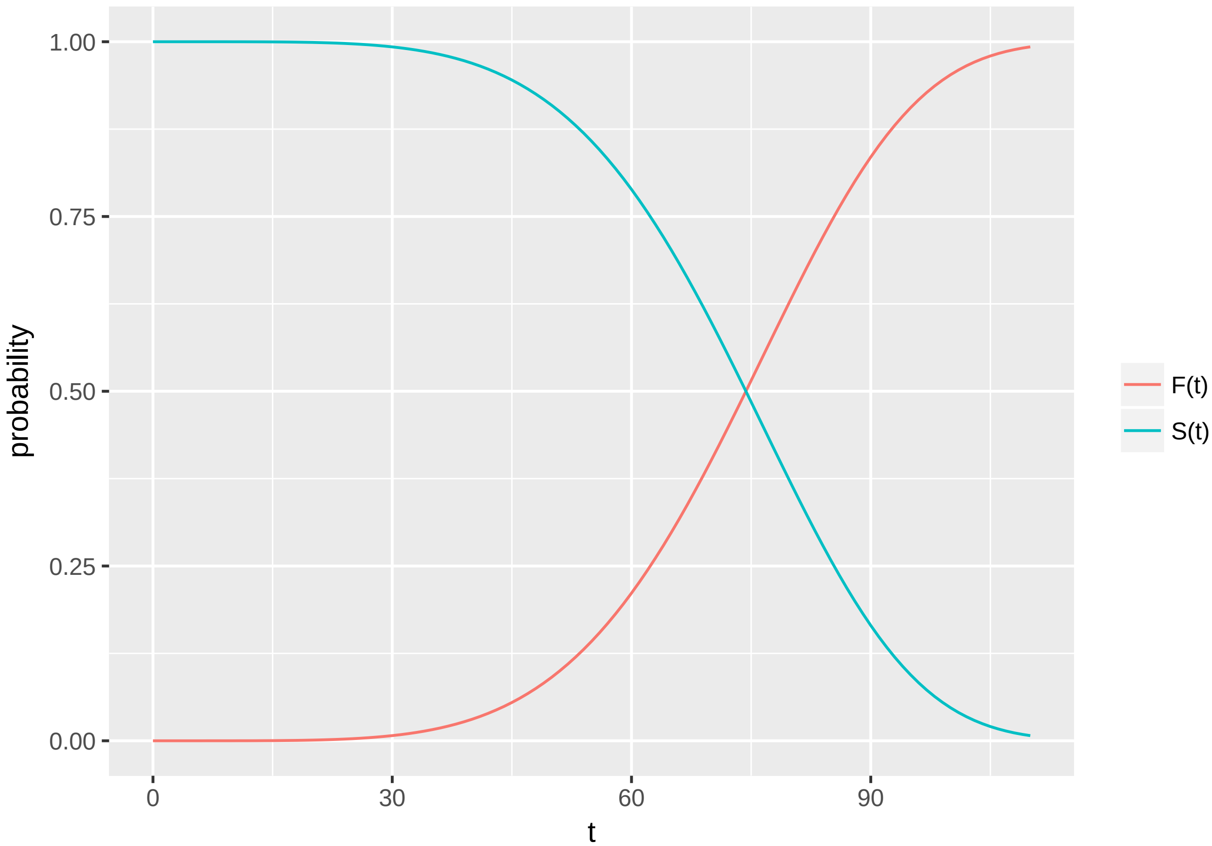
$$S(t) = P(T > t) = 1 - F(t)$$

La función de supervivencia da la probabilidad de que una persona sobreviva más de un tiempo especifico $t$: esto es, $S(t)$ da la probabilidad de que la variable aleatoria $T$ sobrepase el tiempo específico $t$. Algunas características importantes:

- Es no creciente; esto es, va hacia abajo mientras aumenta $t$.
- En $t = 0$, $S(t) = S(0) = 1$; esto es, al inicio del estudio, dado que nadie ha experimentado el evento aún, la probabilidad de sobrevivir el tiempo después de cero es uno.
- En el tiempo $t = inf$, $S(t) = S(inf) = 0$; esto es, teóricamente, si tiempo del estudio aumenta indefinidamente, eventualmente nadie sobrevive, de modo que la curva de supervivencia eventualmente es igual a cero.

```r
t <- seq(0, 110, 1)
tdf <- pweibull(t, scale = 80, shape = 5) # weibull dist

d <- reshape2::melt(data.frame(x = t, dist = tdf, surv = 1 - tdf), id = "x")
library(ggplot2)
qplot(x = x, y = value, col = variable, data = d, geom = "line",
      ylab = "probability", xlab = "t") +
  scale_colour_discrete(labels= c("F(t)", "S(t)"), name = "")
```

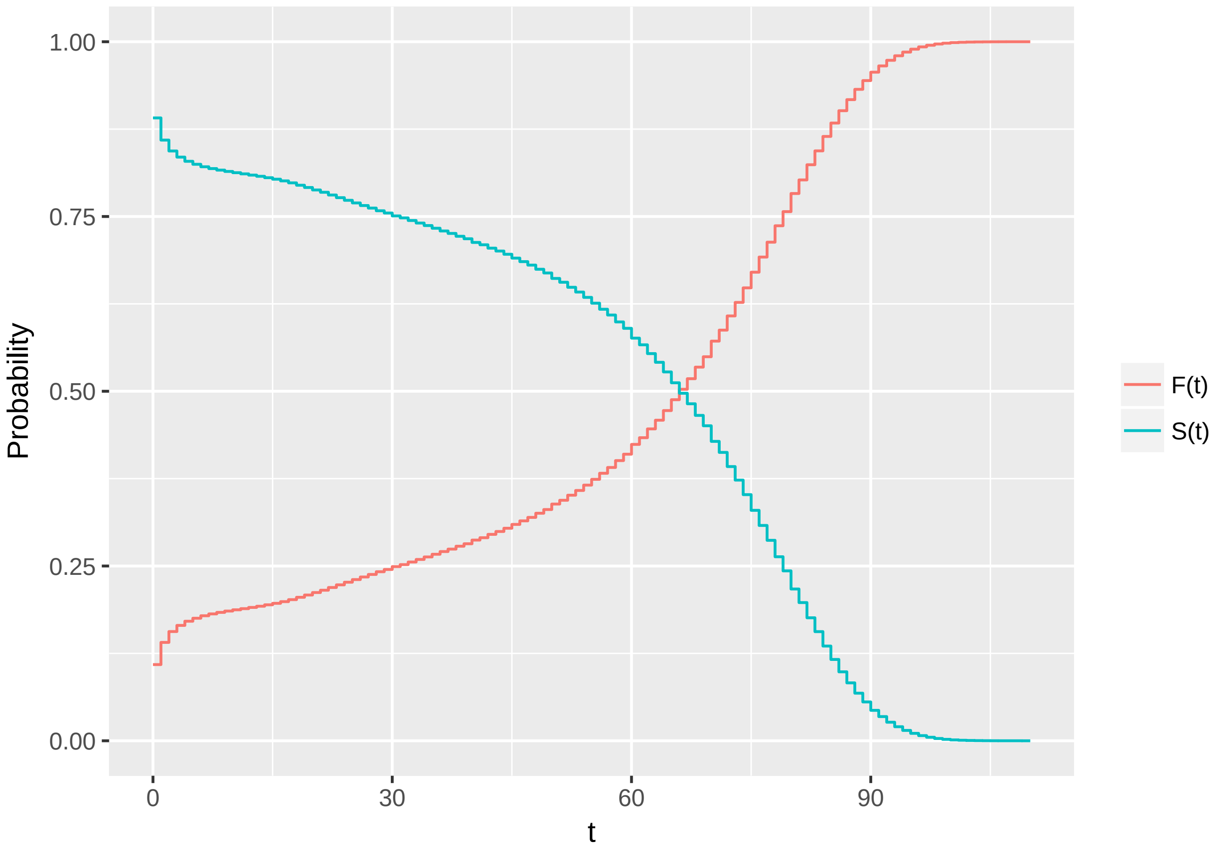



Ten en cuenta que estas son las propiedades teóricas de las curvas de supervivencia. En la práctica, al usar datos reales, generalmente obtenemos gráficos que son funciones de pasos, en lugar de curvas suaves. Además, dado que el período de estudio nunca tiene una duración infinita y puede haber riesgos competitivos para el fracaso, es posible que no todas las personas estudiadas obtengan el evento. La función de supervivencia estimada, $\hat{S}(t)$ podría no llegar a cero al final del estudio.

```
by_age <- data %>%
  group_by(Age)  %>%
  summarise (sum_deaths = sum(Total, na.rm = T))
t <- rep(as.numeric(as.character(by_age$Age)), by_age$sum_deaths) # tiempos reales

aux <- ecdf(t)
x <- seq(0, 110, 1)
edf <- aux(x) # evaluanto la ecdf en algunos puntos
esf <- 1- edf

d <- reshape2::melt(data.frame(x = x, dist = edf, surv = esf), id = "x")
qplot(x = x, y = value, col = variable, data = d, geom = "step",
      ylab = "Probability", xlab = "t") + scale_colour_discrete(labels = c("F(t)", "S(t)"), name = "")
```




La función de riesgo (*hazard*) $h(t)$, está dada por la fórmula:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}$$

Es difícil explicar la función de riesgo en términos prácticos. Podríamos decir que la función de riesgo es la probabilidad de que si sobrevives al tiempo $t$, experimentarás el evento en el próximo instante, o en otras palabras, **la función de riesgo proporciona el potencial instantáneo por unidad de tiempo para que ocurra el evento, dado que el individuo ha sobrevivido hasta el tiempo** $t$. Debido al signo dado aquí, la función de riesgo a veces se denomina **tasa de falla condicional**.

Tenga en cuenta que, a diferencia de la función de supervivencia, que se enfoca en no fallar, la función de riesgo se enfoca en fallar, es decir, en el evento que ocurre. Por lo tanto, en cierto sentido, se puede considerar que la función de riesgo da el lado opuesto de la información dada por la función de superviviencia.

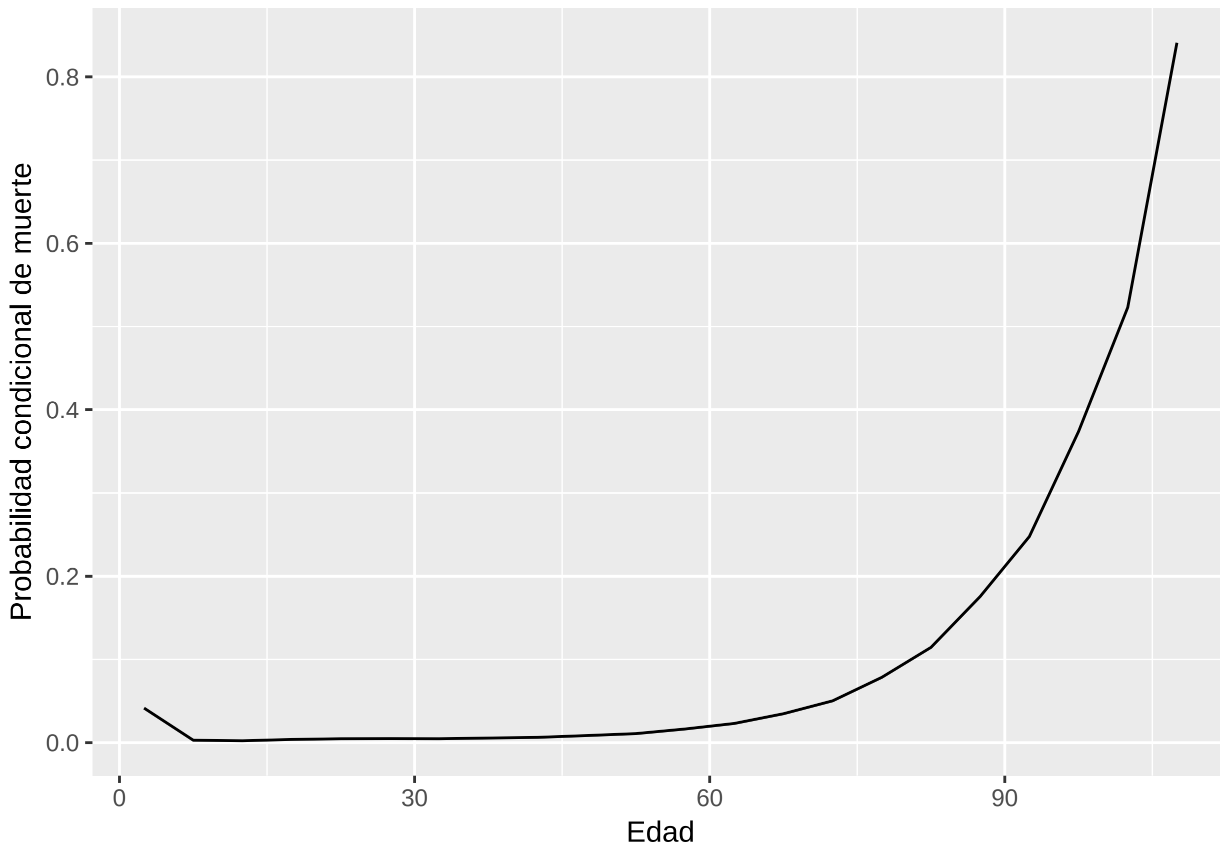
Adicionalmente, en contraste con la función de supervivencia, el gráfico de $h(t)$ no tiene que empezar en 1 e ir a 0, en su lugar, puede empezar en cualquier lugar e ir abajo, arriba o a cualquier lugar a medida que aumenta el tiempo. En particular, para un valor específico de $t$, la función de riesgo tiene las siguientes características:

- Es siempre no negativa, igual o mayor que cero.
- No tiene cota superior.

Finalmente, notemos que la función de riesgo puede ser expresada como la función de densidad dividida para la función de supervivencia, $h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$:

$$P(t \leq T < t + dt | T \geq t) = \frac{P(t \leq T < t + dt, T \geq t)}{P(T \geq t)} = \frac{P(t \leq T < t + dt)}{P(T \geq t)}$$

```r
h <- hist(t, plot = FALSE)
x <- h$mids
dens <- h$density
surv <- 1 - aux(x)
hazard <- dens/surv
qplot(x = x, y = hazard, geom = "line", ylab = "Probabilidad condicional de muerte",
      xlab = "Edad")
```




En algunos casos será de interés presentar el riesgo acumulado. Será

$$H(t) = \int_0^t h(u)du.$$

> **Riesgo vs Densidad**: De acuerdo con el estudio de la longevidad humana, ten en cuenta que cuando naces, tienes una cierta probabilidad de morir a cualquier edad, que será $P(T = t)$, es decir, la función de densidad. Una mujer nacida hoy tiene, por ejemplo, una probabilidad del 1% de morir a los 80 años. Sin embargo, a medida que sobrevive por un tiempo, sus probabilidades siguen cambiando, y estas nuevas probabilidades condicionales vienen dadas por la función de riesgo. En tal caso, tenemos una mujer que hoy tiene 79 años y tiene, digamos, un 7% de probabilidades de morir a los 80 años.

### Relación entre funciones

Para los modelos de supervivencia paramétrica, se supone que el tiempo sigue alguna distribución conocida cuya función de densidad $f(t)$ puede expresarse en términos de parámetros desconocidos. Una vez que se especifica una función de densidad para el tiempo de supervivencia, se pueden determinar las funciones de supervivencia y riesgo correspondientes.

Por ejemplo, la función de supervivencia puede determinarse a partir de la función de densidad integrándola desde el tiempo $t$ hasta el infinito, o calculando la diferencia entre uno y la función de distribución acumulada $F(t)$. El riesgo se puede encontrar dividiendo la derivada negativa de la función de supervivencia por la función de supervivencia. Tenga en cuenta que las funciones $f(t)$, $F(t)$, $h(t)$, y $H(t)$ están todas relacionadas.

1. Ausmiendo que $T$ es no negativa y contínua:
   - La densidad:
     - $f(t) = F'(t) = \frac{dF(t)}{dt}$
   - La distribución acumulada:
     - $F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(u)du$
   - Función de supervivencia:
     - $S(t) = 1 - F(t)$
     - $S(t) = P(T > t) = \int_t^{+\infty} f(u)du$
     - $S(t) = exp\left(-\int_0^t h(u)du\right)$
     - $S(t) = exp\left(-\int_0^t h(u)du\right)$
   - Función de riesgo:
     - $h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = \frac{-d[S(t)]/dt}{S(t)}$
   - Riesgo acumulado:
     - $H(t) = \int_0^t h(u)du$
2. Ausmiendo que $T$ es no negativa y discreta:
   - La función de probabilidad:
     - $p(t_i) = P(T = t_i)$
     - $p(t_i) = S(t_{i-1}) - S(t_i)$
     - $p(t_i) = F(t_i) - F(t_{i-1})$
   - La distribución acumulada:
     - $F(t) = P(T \leq t) = \sum_{t_i \leq t} p(t_i)$
   - Función de supervivencia:
     - $S(t) = \prod_{t_i \leq t} (1 - h(t_i))$
   - Función de riesgo:
     - $h(t) = \frac{p(t_i)}{S(t_{i-1})} = \frac{-d[S(t)]/dt}{S(t)}$
     - $h(t) = 1 - \frac{S(t_i)}{S(t_{i-1})}$
   - Riesgo acumulado:
     - $H(t) = \sum_{t_i \leq t} h(t_i)$

## Algunas distribuciones comunes

| Definición | Funciones | Medidas |
|---|---|---|
| Exponencial<br>$T \sim Exp(\lambda)$ | $f(t) = \lambda exp(-\lambda t)$, $t \geq 0, \lambda > 0$<br>$F(t) = 1 - exp(-\lambda t)$<br>$S(t) = exp(-\lambda t)$<br>$h(t) = \lambda$<br>$H(t) = \lambda t$ | $E(T) = \int_0^{+\infty} uf(u)du = \frac{1}{\lambda}$<br>$Var(T) = E(T^2) - E(T)^2 = \ldots = \frac{1}{\lambda^2}$ |
| Weibull | $f(t) = \frac{a}{b}(\frac{t}{b})^{a-1} exp^{-\left(\frac{t}{b}\right)^a}$,<br>$t \geq 0, a, b > 0$<br>$F(t) = 1 - exp^{-\left(\frac{t}{b}\right)^a}$ | $E(T) = b\Gamma\left(1 + \frac{1}{a}\right)$<br>$Var(T) =$<br>$b^2\Gamma\left(1 + \frac{2}{a}\right) - b^2\left[\Gamma\left(1 + \frac{1}{a}\right)\right]^2$ |

| Definición | Funciones | Medidas |
|---|---|---|
| $T \sim Weib(a,b)$ $a$ es la forma y $b$ la escala | $S(t) = exp^{-\left(\frac{t}{b}\right)^a}$ <br> $h(t) = ab^{-a}t^{a-1}$ <br> $H(t) = (\frac{t}{b})^a$ | donde $\Gamma(k)$ es la función gamma. <br> $\Gamma(k) = \int_0^{+\infty} u^{k-1} exp^{-u} du$ |

Hay más distribuciones como la Log-Normal, Log-logística, Pareto, Rayleigh, Gomptertz, etc. Para más detalles ver (http://data.princeton.edu/pop509/ParametricSurvival.pdf).

# El estimador de Kaplan-Meyer (K-M)

Una vez que hemos explicado qué es la curva de supervivencia y otras cuestiones introductorias, avanzamos en la estimación. Tenga en cuenta que podemos estimar la función de supervivencia (o riesgo) de dos maneras:

- especificando un modelo paramétrico $\lambda(t)$ basado en una densidad particular $f(t)$ (estimación paramétrica)
- desarrollando una estimación empírica de la función de supervivencia (estimación no paramétrica)

Esta sección describe cómo trazar e interpretar datos de supervivencia utilizando el estimador de Kaplan-Meier (KM) (no paramétrico) y cómo probar si dos o más curvas de KM son equivalentes usando la prueba de *log-rank*. También se describen pruebas alternativas para la prueba de log-rank. Además, se proporcionan métodos para calcular $(1-\alpha)\%$ intervalos de confianza para una curva KM.

## Estimando la superviviencia a través del estimador de K-M

Si no hay observaciones censuradas en la muestra de dimensión $n$, el estimador natural de supervivencia es el estimador empírico, dado por:

$$\hat{S}(t) = P(T > t) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} I(t_i > t)$$

esto es, la proporción de observaciones con tiempo de fallo mayor que $t$.

```
x <- c(1, 1, 2, 2, 3, 4, 4, 5, 5, 8, 8, 8, 8, 11, 11, 12, 12, 15, 17, 22, 23)
sum(x > 8)/length(x) # hat S(8)
```

```
## [1] 0.3809524
```

```
sum(x > 12)/length(x) # hat S(12)
```

```
## [1] 0.1904762
```

Otra opción para estimar la supervivencia puede ser el riesgo:

$$\hat{S}(t) = \prod_{k=1}^{t-1}\left[1 - \hat{\lambda}(k)\right] \quad \text{where} \quad \hat{\lambda}(t) = \frac{\sum_{i=1}^{n} I(Y_i = t)}{\sum_{i=1}^{n} I(Y_i \geq t)}$$

Nota que $\hat{\lambda}(t)$ se obtiene como el número de individuos que mueren en el tiempo $t$ dividido para el número de individuos que sobreviven en $t$, el número de individuos en riesgo en $t$ (usando la muerte del inidividuo como el evento de estudio).

Sin embargo, otros métodos se necesitan para incorporar la censura.

```r
#  pre proceso de datos
head(loan)[, c(51, 65, 6, 7, 19, 18, 50)]
```

```
##                   LoanKey LoanOriginationDate LoanStatus
## 1 E33A3400205839220442E84 2007-09-12 00:00:00  Completed
## 2 9E3B37071505919926B1D82 2014-03-03 00:00:00    Current
## 3 6954337960046817851BCB2 2007-01-17 00:00:00  Completed
## 4 A0393664465886295619C51 2012-11-01 00:00:00    Current
## 5 A180369302188889200689E 2013-09-20 00:00:00    Current
## 6 C3D63702273952547E79520 2013-12-24 00:00:00    Current
##            ClosedDate    Occupation BorrowerState StatedMonthlyIncome
## 1 2009-08-14 00:00:00         Other            CO            3083.333
## 2                      Professional            CO            6125.000
## 3 2009-12-17 00:00:00         Other            GA            2083.333
## 4                     Skilled Labor            GA            2875.000
## 5                         Executive            MN            9583.333
## 6                      Professional            NM            8333.333
```

```r
table(loan$LoanStatus)
```

```
##
##              Cancelled             Chargedoff              Completed
##                      5                  11992                  38074
##                Current              Defaulted FinalPaymentInProgress
##                  56576                   5018                    205
##   Past Due (>120 days)   Past Due (1-15 days)  Past Due (16-30 days)
##                     16                    806                    265
##  Past Due (31-60 days)  Past Due (61-90 days) Past Due (91-120 days)
##                    363                    313                    304
```

```r
# eliminando duplicados
loan_nd <- loan[unique(loan$LoanKey), ]

# elimnando LoanStatus no necesitados
sel_status  <- loan_nd$LoanStatus %in% c("Completed", "Current",
                                          "ChargedOff", "Defaulted",
                                          "Cancelled")
loan_filtered <- loan_nd[sel_status, ]

# creando una variable de estado para la censura
loan_filtered$status <- ifelse(
  loan_filtered$LoanStatus == "Defaulted" |
    loan_filtered$LoanStatus == "Chargedoff",  1, 0)

# añadiendo la fecha final al estado "actual"
head(levels(loan_filtered$ClosedDate))
```

```
## [1] ""                    "2005-11-25 00:00:00" "2005-11-29 00:00:00"
## [4] "2005-11-30 00:00:00" "2005-12-08 00:00:00" "2005-12-28 00:00:00"
```

```r
levels(loan_filtered$ClosedDate)[1] <- "2014-11-03 00:00:00"

# creando variable de tiempo transcurrido
loan_filtered$start <- as.Date(loan_filtered$LoanOriginationDate)
loan_filtered$end <- as.Date(loan_filtered$ClosedDate)
```

```r
loan_filtered$time <- as.numeric(difftime(loan_filtered$end, loan_filtered$start, units = "days"))

# hay un error en los datos (tiempo transcurrido menor a 0)
loan_filtered <- loan_filtered[-loan_filtered$time < 0, ]

# solo se considera un año de creación de préstamos:
ii <- format(as.Date(loan_filtered$LoanOriginationDate),'%Y') %in% c("2006")
loan_filtered <- loan_filtered[ii, ]

dim(loan_filtered)
```

```
## [1] 4923   85
```

```r
head(loan_filtered)[, c(51, 65, 6, 7, 19, 18, 50, 83, 84, 85)]
```

```
##                        LoanKey LoanOriginationDate LoanStatus
## 55706 569F3376160094112B0CCBC 2006-12-07 00:00:00  Completed
## 5258  E3C433749566192177F6A25 2006-11-21 00:00:00  Completed
## 64330 3E5A33783711441966A924A 2006-12-29 00:00:00  Completed
## 1485  AC4533744391314602B8E3A 2006-12-07 00:00:00  Completed
## 22540 08B63364821540522E94FD2 2006-06-13 00:00:00  Completed
## 50637 31C9337247671326054DF29 2006-11-03 00:00:00  Completed
##                ClosedDate   Occupation BorrowerState StatedMonthlyIncome
## 55706 2009-07-27 00:00:00 Professional                          4534.250
## 5258  2008-07-03 00:00:00        Other                          3833.333
## 64330 2009-12-29 00:00:00       Doctor                         18083.333
## 1485  2008-11-21 00:00:00        Other            IN            4576.000
## 22540 2007-09-05 00:00:00                                      3458.333
## 50637 2009-11-03 00:00:00 Professional            IN           15666.667
##            start        end time
## 55706 2006-12-07 2009-07-27  963
## 5258  2006-11-21 2008-07-03  590
## 64330 2006-12-29 2009-12-29 1096
## 1485  2006-12-07 2008-11-21  715
## 22540 2006-06-13 2007-09-05  449
## 50637 2006-11-03 2009-11-03 1096
```

```r
# estado de censura 0 = censurado, 1 = no cesurado (default)
table(loan_filtered$status)
```

```
##
##    0    1
## 3560 1363
```

```r
prop.table(table(loan_filtered$status))
```

```
##
##         0         1
## 0.7231363 0.2768637
```

```r
# mediana del tiempo hasta incumplimiento (tomando en cuenta solo datos no censusados)
median(loan_filtered$time[loan_filtered$status==1])  # Estamos sub estimando!
```

```
## [1] 333
```

```r
#  mediana del tiempo hasta incumplimiento (con todos los datos)
mean(loan_filtered$time)  # Tambien estamos sub estimando la mediana de supervivencia
```

```
## [1] 633.4331
```

```r
# (en tiempos censurados, el tiempo real es mayor)
```

Kaplan and Meier (1958) desarrollaron un estimador no paramétrico de la función de supervivencia:

$$\hat{S}(t) = P(T > t) = \prod_{i:t_i \leq t} \left[1 - \frac{d_i}{n_i}\right]$$

donde $t_1, t_2, \ldots, t_n$ son los tiempos observados, $d_i$ es el número de eventos al tiempo $t_i$, y $n_i$ es el número de individuos en riesgo al tiempo $t_i$ (esto es, la muestra original menos todos aquellos que tuvieron el evento antes de $t_j$).

Note que $\frac{d_i}{n_i}$ es la proporción de fracaso en el tiempo $t_i$ y $1 - \frac{d_i}{n_i}$ es la proporción de supervivencia en $t_j$.

La estimación de Kaplan-Meier es una función escalonada con saltos en los momentos del evento. El tamaño de los pasos depende de la cantidad de eventos y la cantidad de personas en riesgo en el momento correspondiente. Tenga en cuenta que si los últimos datos son censurados, el estimador no alcanzará el valor cero.

```r
library(survival)
km <- survfit(Surv(time, status) ~ 1, data = loan_filtered)
km  # podemos ver la media correctamente estimada
```

```
## Call: survfit(formula = Surv(time, status) ~ 1, data = loan_filtered)
##
##        n  events  median 0.95LCL 0.95UCL
##     4923    1363    1189    1158    1217
```

```r
print(km, print.rmean = TRUE)
```

```
## Call: survfit(formula = Surv(time, status) ~ 1, data = loan_filtered)
##
##            n     events     *rmean *se(rmean)     median    0.95LCL
##     4923.00    1363.00     926.53       6.85    1189.00    1158.00
##     0.95UCL
##     1217.00
##      * restricted mean with upper limit =  1224
```

#### Otra representación

Asumamos que $\widetilde{T}_i = min(T_i, C_i)$ y $\Delta_i = I(T_i \leq C_i)$, introducimos una representación de media ponderada del estimador K-M que será usado adelante para la función de supervivencia condicionada:

$$\widehat{S}(y) = 1 - \sum_{i=1}^{n} W_i I(\widetilde{T}_{(i)} \leq y),$$

donde $\widetilde{T}_{(1)} \leq ... \leq \widetilde{T}_{(n)}$ denota una $\widetilde{T}$ muestra y

$$W_i = \frac{\Delta_{[i]}}{n - i + 1} \prod_{j=1}^{i-1} \left[1 - \frac{\Delta_{[j]}}{n - j + 1}\right]$$

es la ponderación K-M de $\widetilde{T}_{(i)}$. En la expresión de $W_i$, la notación $\Delta_{[i]}$ es usada para el iésimo valor concomitante del indicador de censura (esto es, $\Delta_{[i]} = \Delta_j$ si $\widetilde{T}_{(i)} = \widetilde{T}_j$).

## Intervalos de confianza puntuales para $S(t)$

Para los intervalos de confianza se puede usar el estimador de *Greenwood* Greenwood and others (1926). La estimación de varianza de Greenwood para la curva K-M se define como:

$$\hat{\sigma}^2[\hat{S}(t)] = \widehat{var}[\hat{S}(t)] = \hat{S}(t)^2 \sum_{i:t_i \leq t} \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}$$

Es posible usar este estimador para generar intervalos de confianza para todos los puntos $t$. Asumiendo normalidad asintótica ($\hat{S}(t) \simeq N(\hat{S}(t), \sigma(t)/\sqrt(n))$) y $\sigma$ notando la desviación estándar, los intervalos de confianza de la función de supervivencia se calculan como (plain):

$$\left(\hat{S}(t) \pm z_{1-\alpha/2} \cdot \hat{\sigma}/\sqrt(n)\right),$$

donde $\hat{\sigma} = se(\hat{S}(t))$ es calculado usando la fórmula de Greenwood.

Es importante resaltar que el intervalo de confianza puede estar fuera del intervalo $(0, 1)$. Para resolver esto, la aproximación a la normal es mejorada usando una transformación **log-menos-log**

$$\left(\hat{S}(t) \pm e^{z_{1-\alpha/2} \cdot \frac{\hat{\sigma}}{\hat{S}(t) ln \hat{S}(t)}}\right).$$

Otras opciones incluyen la transformación log

$$\exp\left(\ln(\hat{S}(t)) \pm z_{1-\alpha/2} \cdot \hat{\sigma}/\hat{S}(t)\right).$$

En `R` podemos escoger estas opciones como: `log` (valor por defecto), `log-log` y `plain`.

```r
km1 <- survfit(Surv(time, status) ~ 1, data = loan_filtered) # conf.type = "log" (default)
summary(km1, times = c(200, 1100))
```

```
## Call: survfit(formula = Surv(time, status) ~ 1, data = loan_filtered)
##
##  time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
##   200   4207     201    0.955 0.00309        0.949        0.961
##  1100    143    1130    0.626 0.01369        0.600        0.653
```

```r
km2 <- survfit(Surv(time, status) ~ 1, data = loan_filtered, conf.type = "plain")
summary(km2, times = c(200, 1100))
```

```
## Call: survfit(formula = Surv(time, status) ~ 1, data = loan_filtered,
##     conf.type = "plain")
##
##  time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
##   200   4207     201    0.955 0.00309        0.949        0.961
##  1100    143    1130    0.626 0.01369        0.599        0.653
```

```r
km3 <- survfit(Surv(time, status) ~ 1, data = loan_filtered, conf.type = "log-log")
summary(km3, times = c(200, 1100))
```

```
## Call: survfit(formula = Surv(time, status) ~ 1, data = loan_filtered,
##     conf.type = "log-log")
##
```

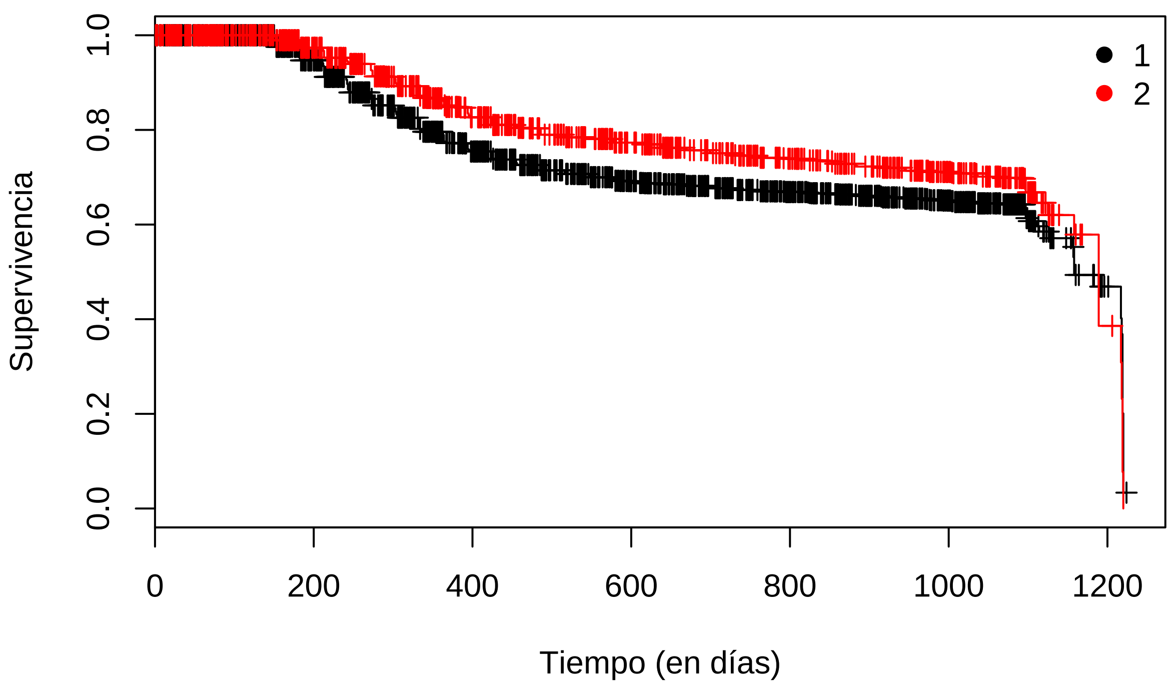
```
##   time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
##    200   4207     201    0.955 0.00309        0.949        0.961
##   1100    143    1130    0.626 0.01369        0.598        0.652
```

> mira los argumentos `times` y `censored` de la función `summary.survfit`

### Comparando curvas de supervivencia

Como hemos visto antes, podemos utilizar la función `survfit` para obtener el estimador de Kaplan-Meier teniendo en cuenta los datos censurados. Además, es posible incluir un factor en el modelo y obtener la supervivencia estimada para cada uno de los niveles del factor.

```
model <- survfit(Surv(time, status) ~ IsBorrowerHomeowner, data = loan_filtered)
plot(model, ylab = "Supervivencia", xlab = "Tiempo (en días)", col = 1:2, mark.time = TRUE)
legend("topright", col = 1:2, legend =
         levels(factor(lung$sex)),
       bty = "n", pch = 19)
```




Ahora, las preguntas que surgen es si **estas dos curvas son estadísticamente equivalentes**. Para responderlo, podemos usar la prueba de *log-rank* (Mantel (1966), R. Peto and Peto (1972)). Este es el método más conocido y ampliamente utilizado para probar la **hipótesis nula de que no hay diferencia en la supervivencia entre dos o más grupos independientes**. Es una prueba de chi cuadrado de muestra grande que se obtiene al construir una tabla de contingencia de dos por dos en cada tiempo de evento, y al comparar las tasas de falla entre los dos grupos, condicionadas al número en riesgo en cada grupo. La prueba compara toda la experiencia de supervivencia entre grupos y puede considerarse como una prueba de si las curvas de supervivencia son idénticas o no.

> Cuando declaramos que dos curvas KM son estadísticamente equivalentes, nos referimos a que, en base a un procedimiento de prueba que compara las dos curvas en un sentido general, no tenemos evidencia que indique que las curvas de supervivencia verdadera (población) sean diferentes.

La hipótesis nula de la prueba $H_0$ **es que no hay diferencias entre las dos (o $k$) curvas**. Bajo esta $H_0$, el estadístico log-rank sigue aproximadamente una distribución chi-cuadrado con $k-1$ grados de libertad. De modo que se usa esta distribución para determinar los valores p.

Esta prueba es la que tiene más poder para probar las diferencias que se ajustan al modelo de riesgos proporcionales, por lo que funciona bien como un `setup` para la posterior regresión de Cox. Da igual importancia a las fallas tempranas y tardías.

Una prueba alternativa que se usa a menudo es la modificación de R. Peto and Peto (1972) de la prueba de Gehan (1965). Esta última es una variación del estadístico de prueba de log-rank y se obtiene aplicando diferentes ponderaciones en el $f$-ésimo momento de falla. Este enfoque es más sensible a las diferencias tempranas (o puntos temporales anteriores) entre la supervivencia.

Este tipo de ponderación puede utilizarse para evaluar si el efecto de una campaña de marketing/tratamiento sobre la supervivencia es más fuerte en las fases anteriores de administración/contacto y tiende a ser menos eficaz a lo largo del tiempo.

En ausencia de censura, estos métodos se reducen a la prueba de suma de rangos de Wilcoxon-Mann-Whitney Mann and Whitney (1947) para dos muestras y a la prueba de Kruskal-Wallis Kruskal and Wallis (1952) para más de dos grupos de supervivencia.

La prueba de log-rank y la de Peto se pueden realizar con el comando `survdiff` de la librería `survival`

```r
survdiff(Surv(time, status) ~ IsBorrowerHomeowner, data = loan_filtered, rho = 0) # log-rank
```

```
## Call:
## survdiff(formula = Surv(time, status) ~ IsBorrowerHomeowner,
##     data = loan_filtered, rho = 0)
##
##                              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
## IsBorrowerHomeowner=False 3342     1001      926      6.13      19.4
## IsBorrowerHomeowner=True  1581      362      437     12.98      19.4
##
##  Chisq= 19.4  on 1 degrees of freedom, p= 1.04e-05
```

```r
survdiff(Surv(time, status) ~ IsBorrowerHomeowner, data = loan_filtered, rho = 1)# peto & peto
```

```
## Call:
## survdiff(formula = Surv(time, status) ~ IsBorrowerHomeowner,
##     data = loan_filtered, rho = 1)
##
##                              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
## IsBorrowerHomeowner=False 3342      846      774      6.71      24.8
## IsBorrowerHomeowner=True  1581      294      366     14.18      24.8
##
##  Chisq= 24.8  on 1 degrees of freedom, p= 6.37e-07
```

```r
# con más de dos grupos
survdiff(Surv(time, status) ~ CreditGrade, data = loan_filtered)
```

```
## Call:
## survdiff(formula = Surv(time, status) ~ CreditGrade, data = loan_filtered)
##
##                  N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
## CreditGrade=A  428       42    115.5     46.77      51.8
## CreditGrade=AA 481       21    115.0     76.81      85.1
## CreditGrade=B  535       88    156.1     29.74      34.0
## CreditGrade=C  749      141    237.3     39.05      48.9
## CreditGrade=D  808      195    240.6      8.63      10.6
## CreditGrade=E  929      339    254.6     27.99      35.0
## CreditGrade=HR 915      487    223.8    309.49     378.5
## CreditGrade=NC  78       50     20.2     44.09      47.7
```

```
##
##  Chisq= 597  on 7 degrees of freedom, p= 0
```

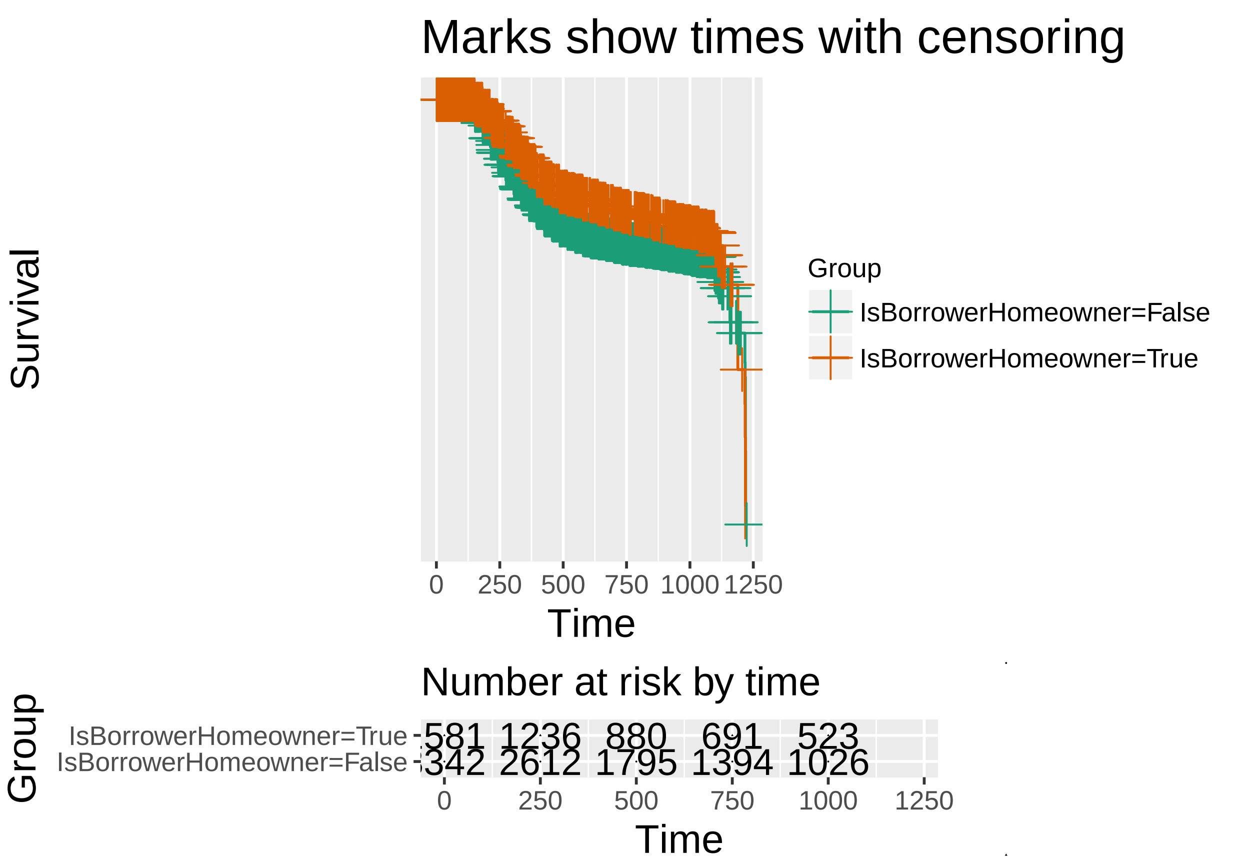
Si la hipótesis nula es rechazada, podemos hacer análisis post-hoc. Un enfoque es realizar comparaciones en parejas. Esto se puede hacer con la función `pairwise_survdiff` del paquete `survminer` que calcula comparaciones en parejas entre los niveles de los grupos.

```
library(survminer)
pairwise_survdiff(Surv(time, status) ~ CreditGrade,data = loan_filtered)
```

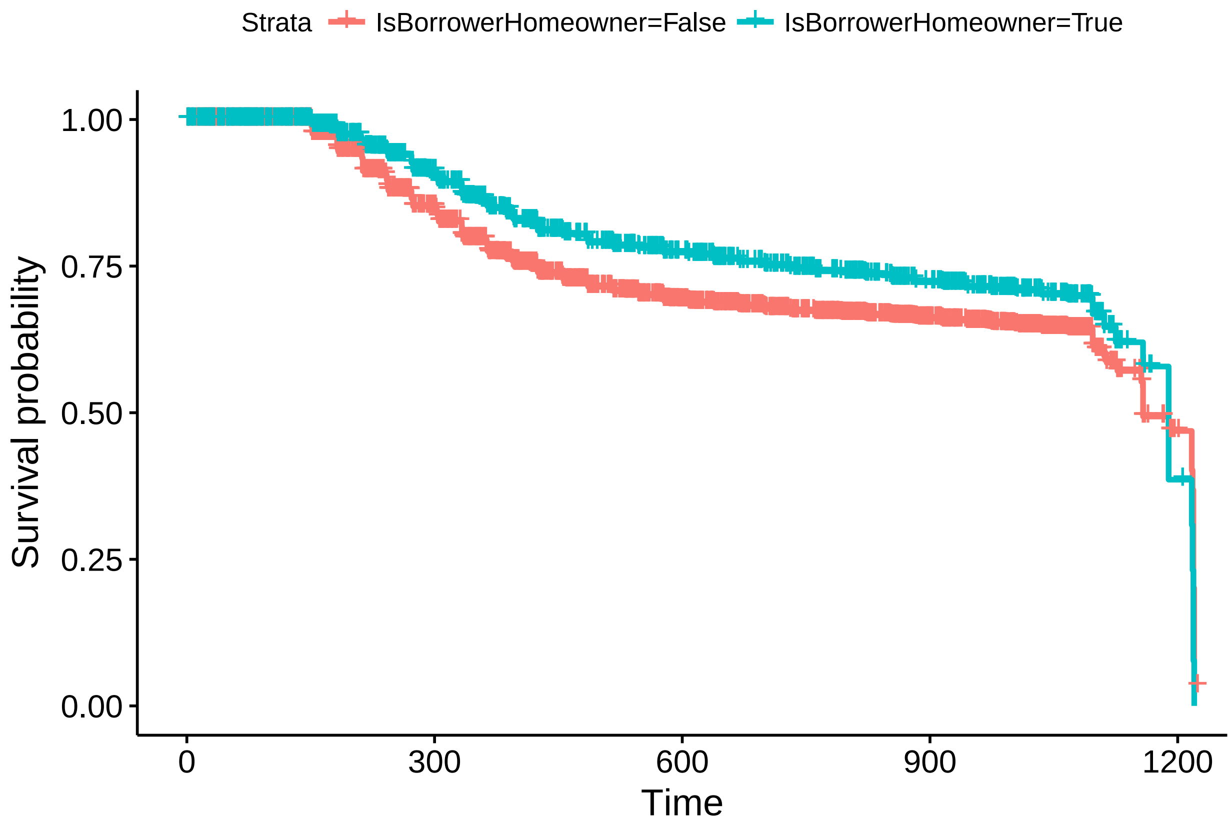
```
##
##  Pairwise comparisons using Log-Rank test
##
## data:  loan_filtered and CreditGrade
##
##    A       AA      B       C       D       E       HR
## AA 0.0088  -       -       -       -       -       -
## B  0.0154  8.9e-07 -       -       -       -       -
## C  0.0100  4.7e-07 0.8366  -       -       -       -
## D  8.9e-07 1.1e-12 0.0041  0.0026  -       -       -
## E  < 2e-16 < 2e-16 1.6e-13 < 2e-16 2.0e-08 -       -
## HR < 2e-16 < 2e-16 < 2e-16 < 2e-16 < 2e-16 4.4e-12 -
## NC < 2e-16 < 2e-16 < 2e-16 < 2e-16 9.2e-15 9.8e-06 0.1953
##
## P value adjustment method: BH
```

Gráficos más atractivos:

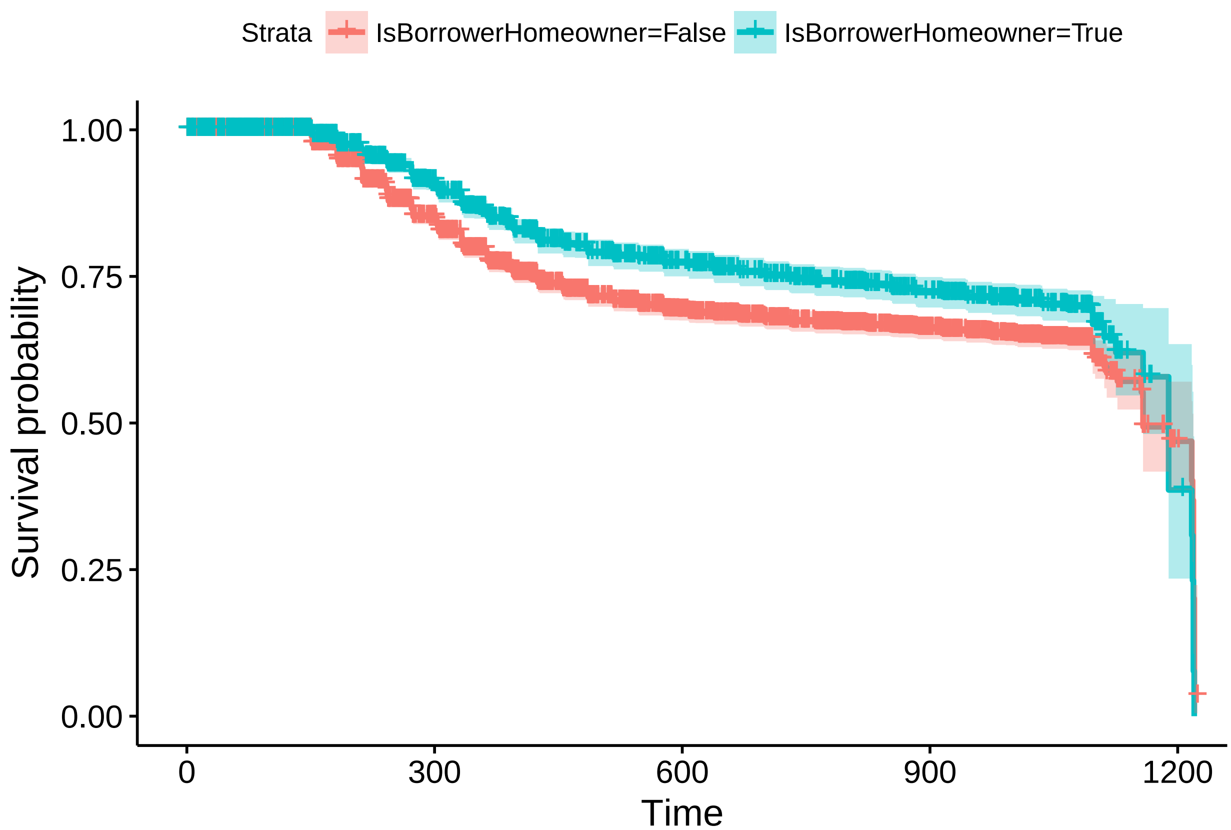
```
survMisc::autoplot(model) #usando ggplot2
```



```r
survminer::ggsurvplot(model)
```




```r
survminer::ggsurvplot(model, conf.int = TRUE)
```




### Pros y contras del estimador K-M

Pros:

- Se usa comúnmente para describir la supervivencia.
- Se usa comúnmente para comparar dos poblaciones de estudio.
- Es una presentación gráfica intuitiva.

Contras:

- Es principalmente descriptivo.
- No controla por covariables.
- No se puede acomodar variables dependientes del tiempo

## El modelo de riesgos proporcionales de Cox

El modelo de riesgos proporcionales de Cox sirve para analizar datos de supervivencia.

Como vimos antes, la función de supervivencia es la probabilidad de que el tiempo hasta el evento (tiempo transucurido) sea mayor que algún tiempo especificado y esta probabilidad depende de:

- la función de riesgo subyacente (cómo se produce el riesgo de que el evento por unidad de tiempo cambie con el tiempo en las covariables de referencia)

- los parámetros del efecto (cómo el riesgo varía en respuesta a las covariables)

Vamos a utilizar el modelo de riesgos proporcionales de Cox para determinar el efecto de las covariables sobre la supervivencia.

## El modelo semiparamétrico

Un modelo de supervivencia paramétrico es aquel en el que se supone que el tiempo de supervivencia (el resultado) sigue una distribución conocida. Ejemplos de distribuciones que se usan comúnmente para el tiempo de supervivencia son: Weibull, exponencial (un caso especial de Weibull), el log-logístico, el log-normal, etc.

El modelo de riesgos proporcionales de Cox, por el contrario, no es un modelo totalmente paramétrico. Más bien es un modelo semiparamétrico porque incluso si se conocen los parámetros de regresión (los betas), la distribución del resultado permanece desconocida. La función de supervivencia (o riesgo) de referencia no se especifica en un modelo de Cox (no asumimos ninguna forma).

Como antes, sea $T$ el tiempo hasta algún evento. Nuestros datos, basados en un tamaño muestral $n$, consiste de la tripleta $(\tilde{T}_i, \Delta_i, \mathbf{X}_i)$, $i = 1, \ldots, n$, donde $\tilde{T}_i$ es el tiempo de estudio para el iésimo paciente, $\Delta_i$ es la indicatriz de evento para el iésimo paciente ($\Delta_i = 1$ si el evento ya ha ocurrido, y $\Delta_i = 0$ si el tiempo de vida es censurado por la derecha) y $\mathbf{X}_i = (X_{i1}, \ldots, X_{ip})^t$ es el vector de covariables o factores de riesgo para el iésimo individuo que puede afectar la distribución de supervivencia de $T$.

> Notemos que las covariables $X_{ij}$, con $j = 1, \ldots, p$ podrían depender del tiempo $\mathbf{X}_i(t) = (X_{i1}, \ldots, X_{ip})^t$. Esta situación debe ser analizada por el modelo PR Cox extendido. En esta guía consideramos únicamente el caso de covariables fijas.

El modelo PR de Cox Cox (1972) se escribe usualmente en términos de la fórmula de riesgo como:

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) e^{\sum_{j=1}^{p} \beta_j X_j}$$

Este modelo da una expresión para el riesgo en el tiempo $t$ para un individuo con una especificación dada de un conjunto de variables explicativas denotadas por $\mathbf{X}$.

Basados en este modelo podemos decir que el riesgo al tiempo $t$ es el producto de dos cantidades:

- El primero, $h_0(t)$ es llamada la **función de riesgo de línea base** o el riesgo para un individuo de referencia con 0 covariables.
- Lo segundo es un **componente paramétrico** lo cual es una función lineal de un conjunto de $p$ variables explicativas $X$ que son exponenciadas (será el riesgo relativo asociado con las covariables $X$)

Ten en cuenta que una característica importante de este modelo, que se refiere al *supuesto de riesgos proporcionales (PH)*, es que el riesgo de referencia es una función de $t$, pero no involucra las covariables. Por el contrario, la expresión exponencial implica las $X$'s pero no el tiempo. Las covariables aquí tienen un efecto multiplicativo y se llaman **tiempo-independientes**[2].

Nota que el modelo asume **riesgos proporcionales** (el riesgo para un individuo $i$ es una proporción fija del riesgo para cualquier otro individuo $j$), esto es,

$$\frac{h_i(t|\mathbf{X}_i)}{h_j(t|\mathbf{X}_j)} = exp(\boldsymbol{\beta}(\mathbf{X}_i - \mathbf{X}_j))$$

o

$$h_i(t|\mathbf{X}_i) = \exp(\boldsymbol{\beta}(\mathbf{X}_i - \mathbf{X}_j)) h_j(t|\mathbf{X}_j)$$

Por lo tanto, las funciones de riesgo para cada individuo deben ser estrictamente paralelas y el ratio de riesgo es constante en el tiempo.

[2]Sin embargo, es posible considerar covariables que implican tiempo. Tales covariables se llaman variables tiempo-dependientes. Cuando consideramos estas covariables, el modelo se denomina modelo extendido de Cox y en este caso ya no satisface la suposición de riesgos proporcionales.

## Estimación

La estimación del modelo se obtiene mediante Máxima Verosimilitud, que maximiza la función de verosimilitud *parcial* en lugar de la función de verosimilitud (completa). El término probabilidad *parcial* se usa porque la fórmula de probabilidad solo considera las probabilidades para aquellos sujetos que fracasan, y no considera explícitamente las probabilidades para aquellos sujetos censurados. La verosimilitud parcial está dada por:

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i:\Delta_i=1} \frac{\exp\left[\sum_{j=1}^{p} \beta_j X_{(i)j}\right]}{\sum_{k\in R(t_i)} \exp\left[\sum_{j=1}^{p} \beta_j X_{(k)j}\right]}$$

siendo $t_1 < t_2 < \ldots < t_D$ los tiempos ordenados. $X_{(i)j}$ es la jésima covariable asociada con el individuo cuyo fracaso es $t_i$ y $R(t_i)$ es el conjunto de riesgo al tiempo $t_i$, esto es, el conjunto de todas las personas que aún están en estudio en un momento anterior a $t_i$.

Ten en cuenta que el numerador de la probabilidad depende solo de la información de la persona que experimenta el evento, mientras que el denominador utiliza información sobre todas las personas que aún no han experimentado el evento (incluidas algunas personas que serán censuradas más adelante).

Las estimaciones de máxima verosimilitud (parcial) se encuentran maximizando $ln(L(\boldsymbol{\beta}))$, particularmente, tomando las derivadas parciales respecto a cada parámetro del modelo, y luego resolviendo el sistema de ecuaciones. Para este algoritmo se utilizan métodos como el de Newton-Raphson Ypma (1995), o esperanza-maximización Dempster, Laird, and Rubin (1977)[3].

En `R` podemos estimar este modelo utilizando `coxph` del paquete `survival`.

```r
loan_filtered$LoanOriginalAmount2 <-  loan_filtered$LoanOriginalAmount/10000

model <- coxph(Surv(time, status) ~ LoanOriginalAmount2 + IsBorrowerHomeowner +
                 IncomeVerifiable, data = loan_filtered)
```

Para tomar en cuenta los *empates*, podemos usar el argumento `method`

```r
coxph(Surv(time, status) ~ LoanOriginalAmount2 + IsBorrowerHomeowner +
        IncomeVerifiable, data = loan_filtered, method = "efron")
```

```
## Call:
## coxph(formula = Surv(time, status) ~ LoanOriginalAmount2 + IsBorrowerHomeowner +
##     IncomeVerifiable, data = loan_filtered, method = "efron")
##
##                             coef exp(coef) se(coef)     z       p
## LoanOriginalAmount2     -0.1218    0.8854   0.0666 -1.83   0.068
## IsBorrowerHomeownerTrue -0.2481    0.7802   0.0623 -3.98 6.8e-05
## IncomeVerifiableTrue     0.2926    1.3399   0.3029  0.97   0.334
##
## Likelihood ratio test=24.5  on 3 df, p=2e-05
## n= 4923, number of events= 1363
```

```r
coxph(Surv(time, status) ~ LoanOriginalAmount2 + IsBorrowerHomeowner +
        IncomeVerifiable, data = loan_filtered, method = "breslow")
```

```
## Call:
## coxph(formula = Surv(time, status) ~ LoanOriginalAmount2 + IsBorrowerHomeowner +
##     IncomeVerifiable, data = loan_filtered, method = "breslow")
```

[3]Tenga en cuenta que la escala del eje y de una curva de supervivencia estimada oscila entre 0 y 1, mientras que la escala correspondiente para una curva $-ln(-ln)$ oscila entre $-\infty$ e $\infty$.

```
##
##                             coef exp(coef) se(coef)     z       p
## LoanOriginalAmount2     -0.1191    0.8877   0.0665 -1.79   0.074
## IsBorrowerHomeownerTrue -0.2480    0.7804   0.0623 -3.98 6.9e-05
## IncomeVerifiableTrue     0.2914    1.3383   0.3029  0.96   0.336
##
## Likelihood ratio test=24.2  on 3 df, p=2.24e-05
## n= 4923, number of events= 1363
```

```r
coxph(Surv(time, status) ~ LoanOriginalAmount2 + IsBorrowerHomeowner +
        IncomeVerifiable, data = loan_filtered, method = "exact")
```

```
## Call:
## coxph(formula = Surv(time, status) ~ LoanOriginalAmount2 + IsBorrowerHomeowner +
##     IncomeVerifiable, data = loan_filtered, method = "exact")
##
##                             coef exp(coef) se(coef)     z       p
## LoanOriginalAmount2     -0.1205    0.8864   0.0670 -1.80   0.072
## IsBorrowerHomeownerTrue -0.2517    0.7775   0.0628 -4.01 6.1e-05
## IncomeVerifiableTrue     0.2944    1.3423   0.3042  0.97   0.333
##
## Likelihood ratio test=24.6  on 3 df, p=1.89e-05
## n= 4923, number of events= 1363
```

### Cálculo del ratio de riesgo

Uno de los principales objetivos del modelo Cox PH es comparar las tasas de riesgo de individuos que tienen diferentes valores para las covariables. La idea es que nos interesa más la comparación de grupos que la estimación de la supervivencia absoluta. Para este fin, vamos a usar la razón de riesgos (HR).

La razón de riesgos se define como el riesgo para un individuo dividido por el riesgo de un individuo diferente. Los dos individuos que se comparan se pueden distinguir por sus valores para el conjunto de predictores, es decir, las $X$. Podemos escribir el ratio de riesgo como la estimación de

$$\widehat{HR} = \frac{\hat{h}_i(t|\mathbf{X}_i)}{h_j(t|\mathbf{X}_j)} = \frac{\hat{h}_0(t)\exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}\mathbf{X}_i)}{\hat{h}_0(t)\exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}\mathbf{X}_j)} = exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}(\mathbf{X}_i - \mathbf{X}_j)).$$

Adcionalmente, se puede construir un intervalo de confiaza $(1-\alpha)\%$ para la razón de riesgos

$$\exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}(\mathbf{X}_i - \mathbf{X}_j) \pm z_{1-\alpha/2} \;\; \widehat{se}(\hat{\boldsymbol{\beta}}(\mathbf{X}_i - \mathbf{X}_j)),$$

donde $\widehat{se}(\hat{\boldsymbol{\beta}}(\mathbf{X}_i - \mathbf{X}_j))$ es igual a $\sqrt{\widehat{Var}(\hat{\boldsymbol{\beta}}(\mathbf{X}_i - \mathbf{X}_j))}$.

Para entender lo que la razón de riesgos significa, vamos a ver ejemplos.

En el primero usamos a usar un **predictor discreto** (`smoking`) y veremos la razón de riesgos de fumar vs no fumar ajustado por edad. Entonces, sea $\mathbf{X}_i : (smoking = 1, age = 60)$ y $\mathbf{X}_j : (smoking = 0, age = 60)$, la razón de riesgos es:

$$HR = \frac{h_i(t|\mathbf{X}_i)}{h_j(t|\mathbf{X}_j)} = \frac{h_0(t)e^{\beta_{smoking}\cdot 1 + \beta_{age}\cdot 60}}{h_0(t)e^{\beta_{age}\cdot 60}} = e^{\beta_{smoking}}$$

Por ejemplo, si $\beta_{smoking} = 0.5$ la razón de riesgos de fumar ajustado por edad será $exp(0.5) = 1.65$. Esto es, el riesgo de muerte aumenta 65% para fumadores.

En el segundo ejemplo usaremos con **predictor contínuo**, edad (`age`) de los individuos. Sea $\mathbf{X}_i : (smoking = 0, age = 70)$ y $\mathbf{X}_j : (smoking = 0, age = 60)$, la razón de riesgos para un incremento de 10 años en la edad ajustado por `smoking` es

$$HR = \frac{h_i(t|\mathbf{X}_i)}{h_j(t|\mathbf{X}_j)} = \frac{h_0(t)e^{\beta_{smoking}\cdot 0+\beta_{age}\cdot 70}}{h_0(t)e^{\beta_{smoking}\cdot 0+\beta_{age}\cdot 60}} = e^{\beta_{age}(70-60)} = e^{\beta_{age}\cdot 10=(e^{\beta_{age}})^{10}}$$

Note que $e^{\beta_{age}}$ es la razón de riesgo para el incremento de una unidad en el predictor.

> Interpretación de la razón de riesgo - HR=1: no hay efecto - HR>1: incremento en el riesgo - HR<1: reducción en el riesgo

En `R`, podemos ver la razón de riesgos para las covariables incluidas en el modelo:

```r
m1 <- coxph(Surv(time, status) ~
              LoanOriginalAmount2 + IsBorrowerHomeowner +
              IncomeVerifiable, data = loan_filtered)
summary(m1)
```

```
## Call:
## coxph(formula = Surv(time, status) ~ LoanOriginalAmount2 + IsBorrowerHomeowner +
##     IncomeVerifiable, data = loan_filtered)
##
##   n= 4923, number of events= 1363
##
##                              coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
## LoanOriginalAmount2      -0.12177   0.88535  0.06661 -1.828   0.0675 .
## IsBorrowerHomeownerTrue -0.24815   0.78025  0.06231 -3.982 6.82e-05 ***
## IncomeVerifiableTrue     0.29263   1.33995  0.30286  0.966   0.3339
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
##                         exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## LoanOriginalAmount2        0.8854     1.1295    0.7770    1.0088
## IsBorrowerHomeownerTrue    0.7802     1.2816    0.6905    0.8816
## IncomeVerifiableTrue       1.3399     0.7463    0.7401    2.4260
##
## Concordance= 0.558  (se = 0.008 )
## Rsquare= 0.005   (max possible= 0.988 )
## Likelihood ratio test= 24.46  on 3 df,   p=1.999e-05
## Wald test            = 23.33  on 3 df,   p=3.44e-05
## Score (logrank) test = 23.46  on 3 df,   p=3.238e-05
```

```r
termplot(m1, terms = "IsBorrowerHomeowner")
```


La razón de riesgos estimada para `IsBorrowerHomeowner == True` vs `IsBorrowerHomeowner == False` es 0.78 con un intervalo de confianza del 95% de $(0.69, 0.88)$, esto es, `IsBorrowerHomeowner == True` tiene 0.78 veces el riesgo de `IsBorrowerHomeowner == False`, un 22% de razón de riesgo menor. El ratio de riesgo estimado para `IsBorrowerHomeowner == False` vs `IsBorrowerHomeowner == True` es 1.28. El procedimiento es el mismo para las demás covariables.

## Test de hipótesis

Para evaluar la significancia de una variable o una interacción en el modelo podemos usar dos procedimientos:

- un **test de Wald** (tipicamente usado con estimaciones de Máxima Verosimilitud)
- un **test de razón de verosimilitud (LRT)** (usa la log-verosimilitud para comparar dos modelos anidados)

La hipótesis nula del **tes de Wald** plantea que el coeficiente $\beta_j$ es igual a 0. El estadístico de prueba es:

$$Z = \frac{\hat{\beta}_j - 0}{Std.Err(\hat{\beta}_j)} \sim N(0, 1)$$

```
summary(m1)$coef
```

```
##                                 coef exp(coef)   se(coef)         z
## LoanOriginalAmount2       -0.1217675 0.8853542 0.06661063 -1.828049
## IsBorrowerHomeownerTrue   -0.2481456 0.7802463 0.06231124 -3.982357
## IncomeVerifiableTrue       0.2926323 1.3399500 0.30286111  0.966226
##                             Pr(>|z|)
## LoanOriginalAmount2       6.754227e-02
## IsBorrowerHomeownerTrue   6.823526e-05
## IncomeVerifiableTrue      3.339311e-01
```

```
# a mano... para IncomeVerifiable
z <- summary(m1)$coef[3, 1]/summary(m1)$coef[3, 3]
```

```r
pvalue <- 2 * pnorm(z, lower.tail = FALSE)
pvalue
```

```
## [1] 0.3339311
```

De acuerdo al p-valor del test, la hipótesis nula no es rechazada - aceptada - (para la variable `IncomeVerifiable`). Entonces, el modelo no debe incluir esta variable.

El otro enfoque es usar el **test de Razón de Verosimilitud**. En este caso, necesitamos calcular la diferencia entre el estadístico de log-verosimilitud del modelo reducido que no contiene la variable que queremos probar y la estadística de verosimilitud de log del modelo completo que contiene la variable. En general, la estadística LRT se puede escribir

$$LRT = -2ln\frac{L_R}{L_F} = 2ln(L_F) - 2ln(L_R) \sim \chi^2_p$$

donde $L_R$ denota la log-verosimilitud del modelo reducido con parámetro $k$ y $L_F$ es la log-verosimilitud del modelo completo con $k+p$ parámetros. $\chi^2_p$ una Chi-cuadrado con $p$ grados de libertad, donde $p$ denota el número de parámetros evaluados.

> En general, la prueba de razón de verosimilitud y las estadísticas de Wald pueden no dar exactamente la misma respuesta. Se ha demostrado que de los dos procedimientos de prueba, el estadístico LR tiene mejores propiedades estadísticas, por lo que, en caso de duda, debe utilizar el LRT.

```r
m_red <- coxph(Surv(time, status) ~ LoanOriginalAmount2 + IsBorrowerHomeowner,
               data = loan_filtered)
anova(m_red, m1) #primero el reducido, segundo el completo
```

```
## Analysis of Deviance Table
##  Cox model: response is  Surv(time, status)
##  Model 1: ~ LoanOriginalAmount2 + IsBorrowerHomeowner
##  Model 2: ~ LoanOriginalAmount2 + IsBorrowerHomeowner + IncomeVerifiable
##   loglik  Chisq Df P(>|Chi|)
## 1 -10837
## 2 -10836 1.0297  1    0.3102
```

```r
# a mano... para la variable IncomeVerifiable
m1$loglik  # el primero es la log-verosimilitud de un modelo que  no contiene ningún predictor, entonce
```

```
## [1] -10848.75 -10836.52
```

```r
chi <- 2 * m1$loglik[2] - 2 * m_red$loglik[2]
pvalue <- 1 - pchisq(chi, df = 1) # df = 3 - 2
pvalue
```

```
## [1] 0.310227
```

En este caso, usando un $\alpha = 0.5$ y probando la significancia de la variable `IncomeVerifiable`, debemos removerla del modelo.

## Ajustando curvas de supervivencia

Desde el punto de supervivencia, queremos obtener también estimaciones para la curva de supervivencia. Recuerde que si no usamos un modelo, podemos aplicar el estimador de Kaplan-Meier. Sin embargo, cuando se usa un modelo de Cox para ajustar los datos de supervivencia, se pueden obtener curvas de supervivencia ajustadas para las variables explicativas utilizadas como predictores. Estas se llaman curvas de supervivencia ajustadas y, al igual que las curvas de Kaplan-Meier, también se trazan como funciones escalonadas.

La fórmula de riesgo vista anteriormente se puede convertir en una función de supervivencia como

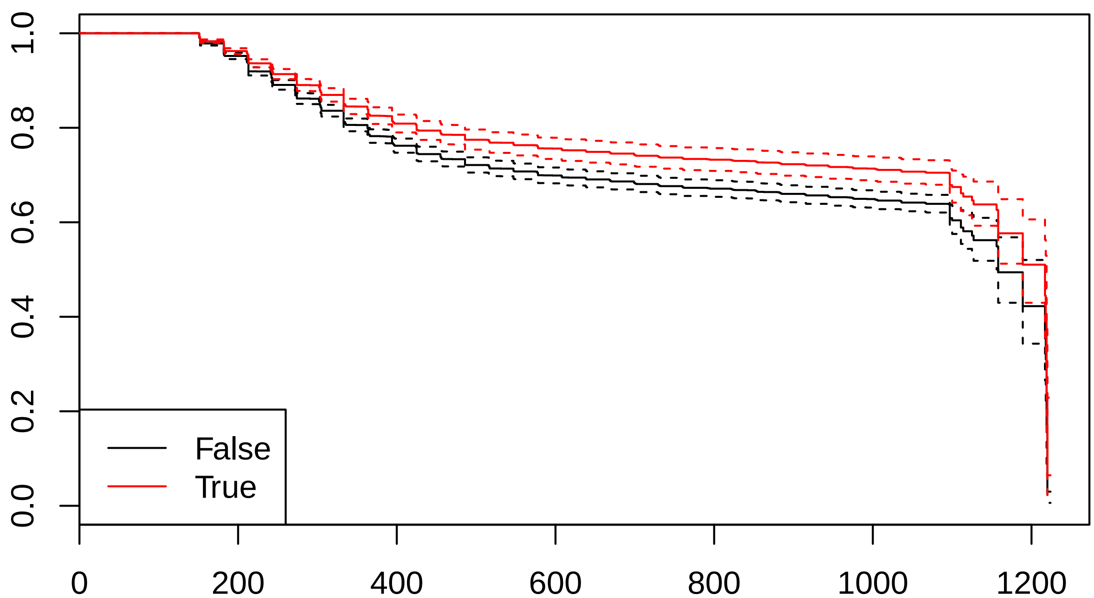
$$S(t|\mathbf{X}) = \left[S_0(t)\right]^{e^{\sum_{j=1}^{p} \beta_j X_j}}.$$

Esta fórmula de función de supervivencia es la base para determinar las curvas de supervivencia ajustadas. Las estimaciones de $\hat{S}_0(t)$ y $\hat{b}_j$ son estimadas con software que estima el modelo de Cox. Las $X's$, sin embargo, deben ser especificadas por el investigador antes de la estimación en software.

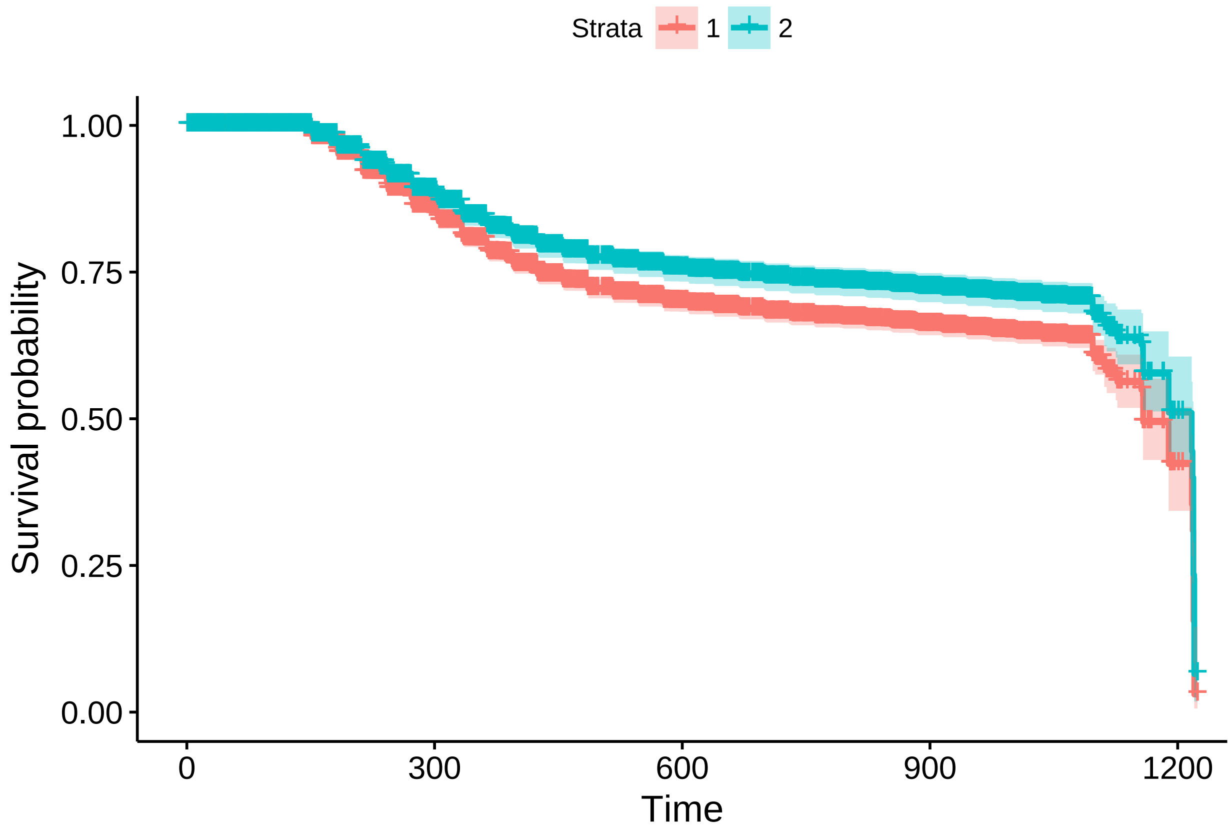
> Típicamente, al calcular las curvas de supervivencia ajustadas, el valor elegido para una covariable ajustada es una medida de tendencia central como el promedio o una mediana.

La función `survfit` estima $S(t)$, por defecto se estima en el promedio de las covariables:

```
m2 <- m_red
newdf <- data.frame(IsBorrowerHomeowner = levels(loan_filtered$IsBorrowerHomeowner),
                    LoanOriginalAmount2 = rep(mean(loan_filtered$LoanOriginalAmount2), 2))
fit <- survfit(m2, newdata = newdf)
#summary(fit) # para mirar los valores estimados
plot(fit, conf.int = TRUE, col = c(1,2))
legend("bottomleft", levels(newdf[,1]), col = c(1, 2), lty = c(1,1))
```




```
# otra opción es usar el paquete survminer
survminer::ggsurvplot(fit, data = newdf)
```




### ¿Cómo evaluar el supuesto PH?

Ahora vamos a ilustrar dos métodos para evaluar los supuestos de riesgos proporcionales: un enfoque gráfico y una prueba de bondad de ajuste. Recuerde que la razón de riesgos que compara dos especificaciones de las covariables (definidas como $\mathbf{X}^*$ y $\mathbf{X}$) se puede expresar como

$$HR = \exp(\sum_{j=1}^{p} \beta_j (X_j^* - X_j))$$

donde $\mathbf{X}^* = (X_1^*, X_2^*, \ldots, X_j^*)$ y $\mathbf{X} = (X_1, X_2, \ldots, X_j)$, y el supuesto de proporcionalidad del riesgo indica que esta cantidad es constante en el tiempo. De forma equivalente, esto significa que el riesgo para un individuo es proporcional al peligro para cualquier otro individuo, donde la constante de proporcionalidad es independiente del tiempo.

> Es importante observar que si la gráfica de los peligros se cruza para dos o más categorías de un predictor de interés, la suposición de PH no se cumple. Sin embargo, aunque las funciones de peligro no se cruzan, es posible que la suposición de PH no se cumpla. Por lo tanto, en lugar de verificar los riesgos de cruce, necesitamos usar otros enfoques

#### Enfoque gráfico

Las técnicas gráficas más populares para evaluar el supuesto de PH implican la comparación de curvas de supervivencia -ln (-ln) estimadas sobre diferentes (combinaciones de) categorías de variables que se investigan.

Una curva de supervivencia logarítmica es simplemente una transformación de una curva de supervivencia estimada que resulta de tomar el logaritmo natural de una probabilidad de supervivencia estimada dos veces[4].

Como dijimos, la función de peligro puede reescribirse como

$$S(t|\mathbf{X}) = \Big[S_0(t)\Big]^{e^{\sum_{j=1}^{p} \beta_j X_j}}$$

aplicando $-ln(-ln)$, puede reescribirse como

$$-\ln\Big[-\ln S(t|\mathbf{X})\Big] = -\sum_{j=1}^{p} \beta_j X_j - \ln\Big[-\ln S_0(t|\mathbf{X})\Big].$$

Ahora, considerando dos especificaciones diferentes de las covariables, correspondientes a dos individuos diferentes, $\mathbf{X}_1$ y $\mathbf{X}_2$, y restando la segunda curva log-log de la primera da la expresión

$$-\ln\Big[-\ln S(t|\mathbf{X}_1)\Big] = -\ln\Big[-\ln S(t|\mathbf{X}_2)\Big] + \sum_{j=1}^{p} \beta_j (X_{1j} - X_{2j})$$

Esta expresión indica que si usamos un modelo de Cox (bien utilizado) y graficamos las curvas de supervivencia log-log estimadas para individuos en el mismo gráfico, **las dos gráficas serían aproximadamente paralelas**. La distancia entre las dos curvas es la expresión lineal que implica las diferencias en los valores de predicción, que no implica tiempo.

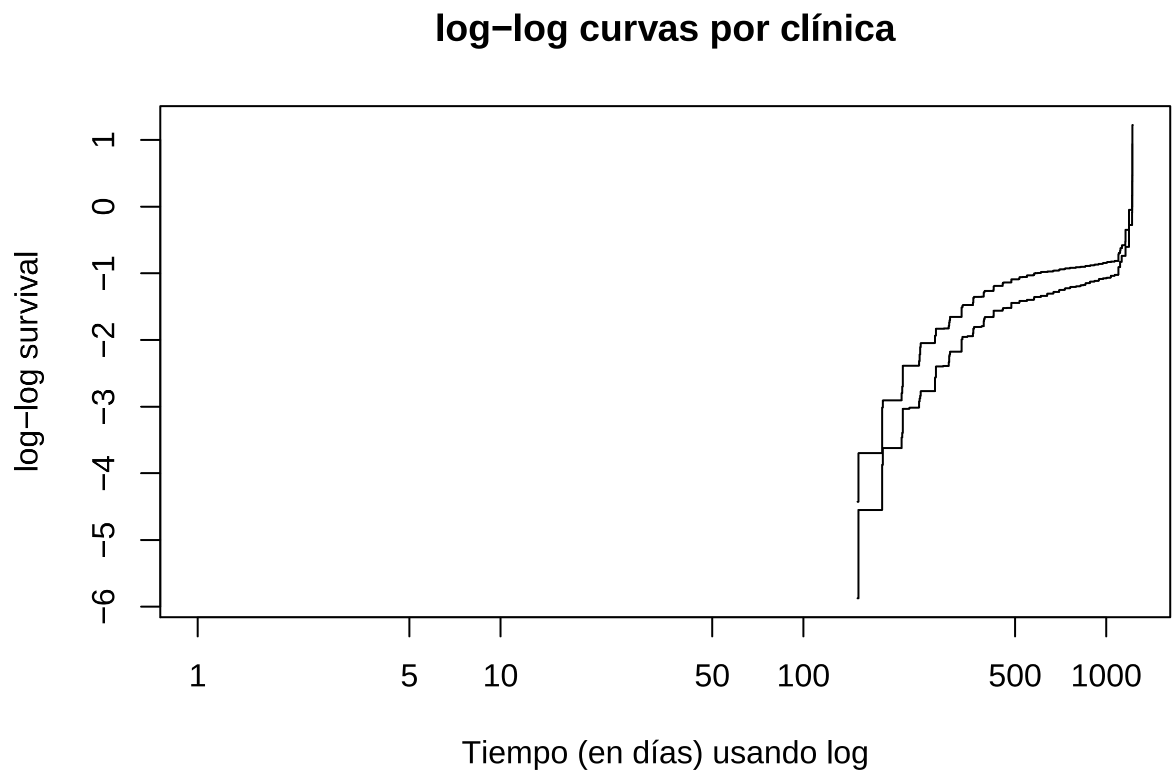
Tenga en cuenta que hay un **problema importante** asociado con este enfoque, es decir, **cómo decidir** *¿qué tan paralelo es el paralelo?*. Este hecho puede ser subjetivo, por lo que la propuesta debe ser conservadora para esta decisión al asumir que la suposición de PH se cumple a menos que haya una fuerte evidencia de no paralelismo de las curvas log-log.

Ahora vamos a verificar el supuesto de riesgos proporcionales para la variable `IsBorrowerHomeowner`. Esto se puede hacer trazando las **estimaciones de supervivencia de log-log Kaplan Meier** frente al tiempo (o frente al log del tiempo) y evaluando si las curvas son razonablemente paralelas.

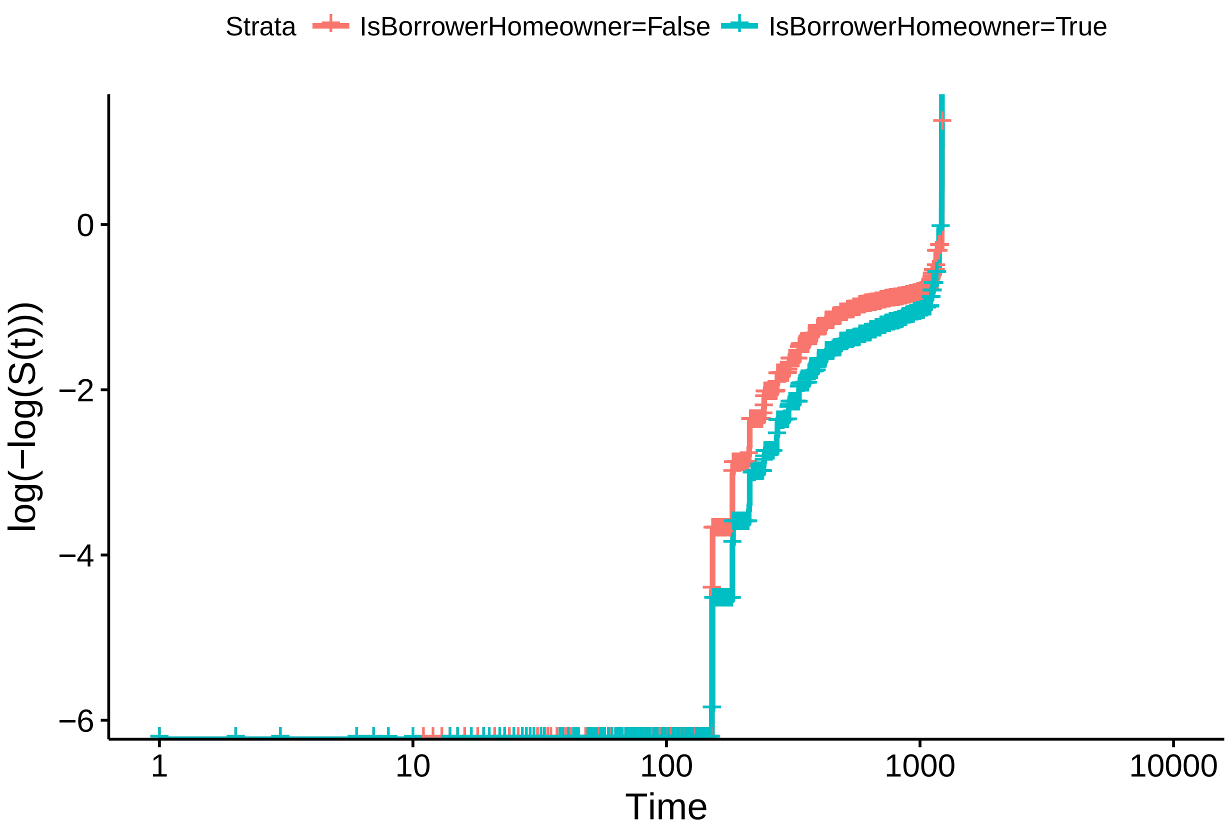
```
km_home <- survfit(Surv(time, status) ~ IsBorrowerHomeowner, data = loan_filtered)
#autoplot(km_home) # solo para ver las curvas km

plot(km_home, fun = "cloglog", xlab = "Tiempo (en días) usando log",
     ylab = "log-log survival", main = "log-log curvas por clínica")
```

[4]Tenga en cuenta que la escala del eje y de una curva de supervivencia estimada oscila entre 0 y 1, mientras que la escala correspondiente para una curva $-ln(-ln)$ oscila entre $-\infty$ e $\infty$.




```r
# otra opción
ggsurvplot(km_home, fun = "cloglog")
```

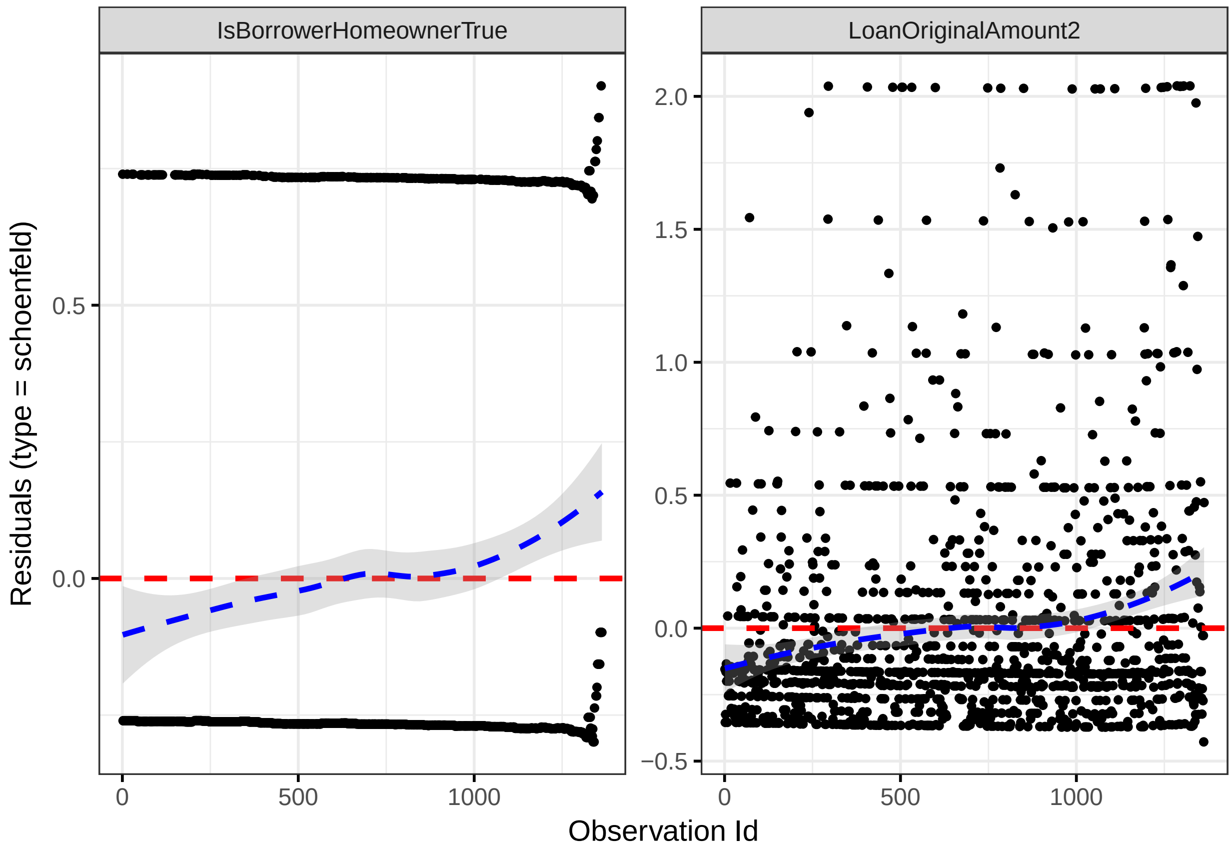



Parece que se **viola el supuesto de riesgos proporcionales** ya que las curvas de supervivencia log-log no son paralelas.

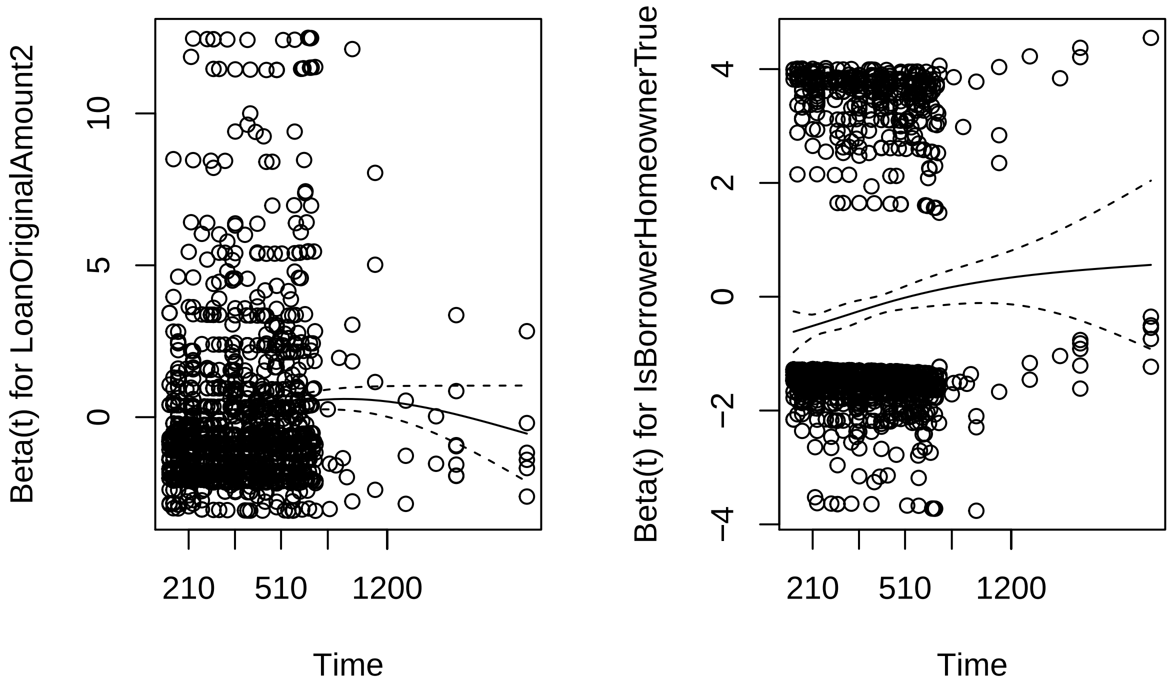
Otra opción gráfica podría ser usar los **residuos de Schoenfeld** para examinar el ajuste del modelo y detectar valores de covariables periféricas. Los residuos de Shoenfeld representan la diferencia entre la covariable observada y la esperada dado el riesgo establecido en ese momento. Deben ser planas, centradas alrededor de cero. Puedes ver la explicación en este documento.

La idea principal es que definió un residuo parcial como la diferencia entre el valor observado de $X_i$ y su esperanza condicional dado el conjunto de riesgos $R_i$ y demostró que estos residuos deben ser independientes del tiempo. Por lo tanto, si los representa ordenados por su tiempo de evento, esta gráfica no debe mostrar ningún patrón.

```
ggcoxdiagnostics(m2, type = "schoenfeld")
```




```
# otra opción
zph <- cox.zph(m2)
par(mfrow = c(1, 2))
plot(zph, var = 1)
plot(zph, var = 2)
```




**Prueba de bondad de ajuste**

Un segundo enfoque para evaluar la suposición de PH implica **pruebas de bondad de ajuste (GOF)**. Para este objetivo, diferentes pruebas han sido propuestas en la literatura (Grambsch and Therneau (1994)). Nos enfocamos en Harrell (1983), una variación de una prueba propuesta originalmente por Schoenfeld (1982). Esta es una prueba de correlación entre los residuos de Schoenfeld y el tiempo de supervivencia. Una correlación de cero indica que el modelo cumplió con la suposición de riesgos proporcionales (la hipótesis nula).

En el paquete `survival` tenemos la función `cox.zph`

```
cox.zph(m2)
```

```
##                             rho chisq        p
## LoanOriginalAmount2       0.130  27.1 1.96e-07
## IsBorrowerHomeownerTrue 0.103  14.0 1.81e-04
## GLOBAL                       NA  49.3 1.96e-11
```

Parece nuevamente que el supuesto de riesgos proporcionales no se ha cumplido (como vimos con las curvas de supervivencia de log-log).

## Riesgos no proporcionales... ¿y ahora qué?

Una no proporcionalidad no significativa puede no hacer ninguna diferencia en la interpretación de un conjunto de datos, en particular para tamaños de muestra grandes. ¿Qué pasa si la no proporcionalidad es grande y real? Posibles enfoques son posibles en el contexto del propio modelo de Cox:

- **Estratificar.** Las covariables con efectos no proporcionales se pueden incorporar al modelo como factores de estratificación en lugar de predictores (pero ... ten cuidado, la estratificación funciona naturalmente para variables categóricas, sin embargo, para variables cuantitativas, debe discretizar).
- **Partición del eje de tiempo**, si el supuesto de riesgos proporcionales se mantiene durante períodos de tiempo cortos, pero no para todo el estudio.

- **Efecto no lineal.** Las covariables continuas con efecto no lineal pueden conducir a efectos no proporcionales.

### Un ejemplo... Modelos de riesgo proporcional estratificado

Algunas veces se viola el supuesto de riesgo proporcional para alguna covariable. En tales casos, es posible estratificar tomando en cuenta esta variable y usar el modelo de riesgos proporcionales en cada estrato para las otras covariables. Incluimos en los modelos predictores que satifican el supuesto de riesgo proporcional y eliminan de él el predictor que está estratificado.

Ahora, los **sujetos en el estrato z-ésimo** tienen una función de riesgo arbitraria de línea de base $h_{0z}(t)$ y el efecto de otras variables explicativas sobre la función de riesgo se puede representar mediante un modelo de riesgos proporcionales en ese estrato

$$h_z(t, \mathbf{X}) = h_{0z}(t)e^{\sum_{j=1}^{p} \beta_j X_j}$$

con $z = 1, \ldots, k$ niveles para la variable que es estratificada.

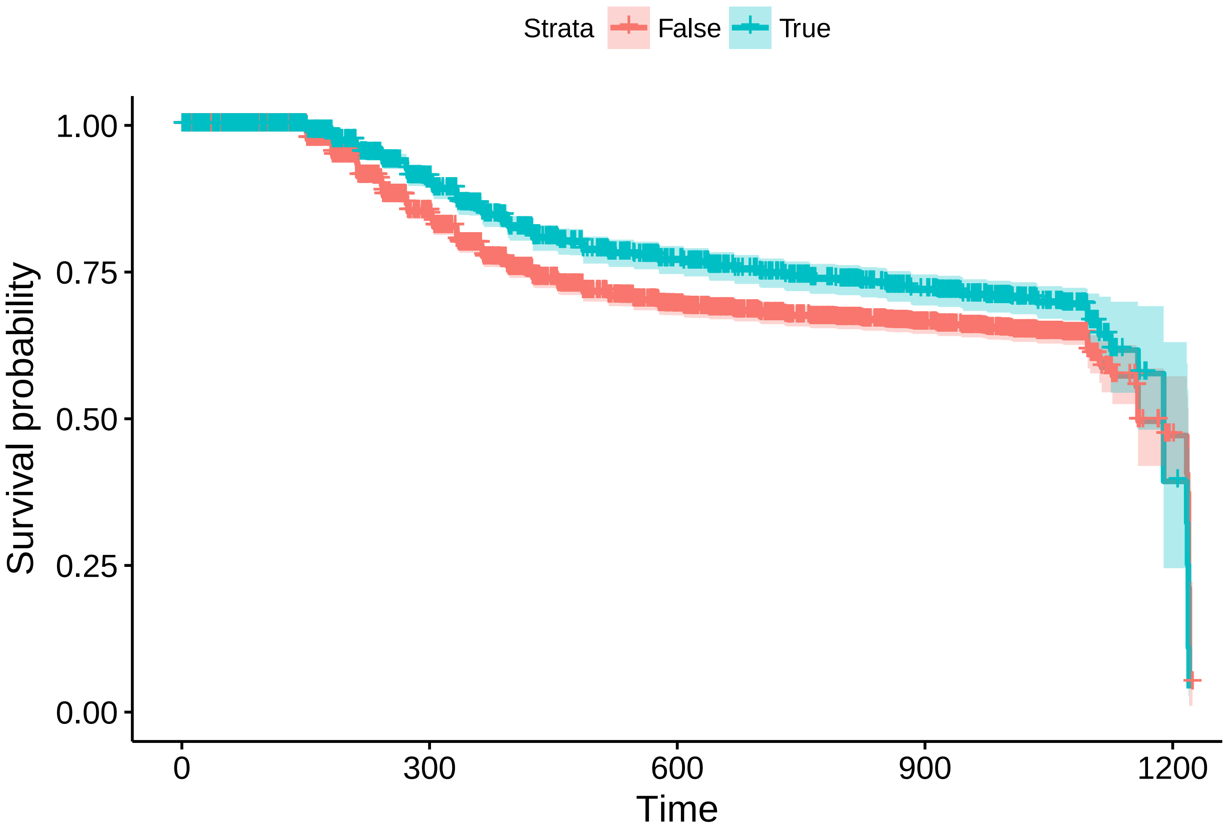
En el **Modelo de riesgos proporcionales estratificados, se supone que los coeficientes de regresión son los mismos para cada estrato**, aunque las **funciones de riesgo de linea de base** pueden ser diferentes y no estar relacionadas por completo.

```
m3 <- coxph(Surv(time, status) ~ LoanOriginalAmount2  +
              strata(IsBorrowerHomeowner), data = loan_filtered)
summary(m3)
```

```
## Call:
## coxph(formula = Surv(time, status) ~ LoanOriginalAmount2 + strata(IsBorrowerHomeowner),
##     data = loan_filtered)
##
##   n= 4923, number of events= 1363
##
##                         coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
## LoanOriginalAmount2 -0.11967   0.88721  0.06667 -1.795   0.0726 .
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
##                     exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## LoanOriginalAmount2    0.8872      1.127    0.7785     1.011
##
## Concordance= 0.54  (se = 0.01 )
## Rsquare= 0.001   (max possible= 0.983 )
## Likelihood ratio test= 3.35  on 1 df,   p=0.06731
## Wald test            = 3.22  on 1 df,   p=0.07264
## Score (logrank) test = 3.22  on 1 df,   p=0.07255
```

Puede ver que el resultado es similar al modelo anterior sin estratificación, sin embargo, en este caso, no tenemos información sobre la razón de riesgo de la variable de estratificación, `IsBorrowerHomeowner`. Esta variable no está realmente en el modelo. En cualquier caso, puedes graficarlo ...

```
ggsurvplot(survfit(m3), data = loan_filtered, conf.int = TRUE)
```




### ¿Por qué el modelo PH de Cox es tan popular? (pros del modelo)

- Es un **modelo "robusto"**, por lo que los resultados del uso del modelo de Cox se **aproximarán** mucho a los resultados del **modelo paramétrico correcto** (aunque el riesgo de referencia no se especifique).
- Aunque la parte de **línea de base de riesgo del modelo** no está especificada, podemos estimar las betas en la parte exponencial del modelo (como hemos visto). Entonces, la función de riesgo $h(t, \mathbf{X})$ y sus curvas de supervivencia $S(t, \mathbf{X})$ correspondientes también se pueden estimar.
- Finalmente, **se prefiere sobre el modelo logístico** cuando la información de tiempo de supervivencia está disponible y hay censura. ¡Porque puedes obtener más información!

## Ejercicio

Realice un análisis de supervivencia con los datos `Base_consultaCC.csv`

`Surv(TiempoEvento, Censura) ~B6_RangoAtraso_SectorReal_1+IndicadorMaloEvidente+PETROLEO_WTI_5_T_1`

## Referencias

Andersen, Per K, Ornulf Borgan, Richard D Gill, and Niels Keiding. 2012. *Statistical Models Based on Counting Processes*. Springer Science & Business Media.

Cox, David R. 1972. "MRegression Models and Life Tables (with Discussion)." *N Journal of the Royal*

*Statistical Society, Series B* 34 (2).

Dempster, Arthur P, Nan M Laird, and Donald B Rubin. 1977. "Maximum Likelihood from Incomplete Data via the Em Algorithm." *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*. JSTOR, 1–38.

Gehan, Edmund A. 1965. "A Generalized Wilcoxon Test for Comparing Arbitrarily Singly-Censored Samples." *Biometrika* 52 (1-2). Oxford University Press: 203–24.

Grambsch, Patricia M, and Terry M Therneau. 1994. "Proportional Hazards Tests and Diagnostics Based on Weighted Residuals." *Biometrika* 81 (3). Oxford University Press: 515–26.

Greenwood, Major, and others. 1926. "A Report on the Natural Duration of Cancer." *A Report on the Natural Duration of Cancer.*, no. 33. London: HMSO.

Harrell, Frank E. 1983. "The Phglm Procedure." *Supplemental Library User's Guide*. SAS Institute, 267–94.

Kaplan, Edward L, and Paul Meier. 1958. "Nonparametric Estimation from Incomplete Observations." *Journal of the American Statistical Association* 53 (282). Taylor & Francis: 457–81.

Klein, John P, and Melvin L Moeschberger. 2006. *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data*. Springer Science & Business Media.

Kruskal, William H, and W Allen Wallis. 1952. "Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis." *Journal of the American Statistical Association* 47 (260). Taylor & Francis Group: 583–621.

Mann, Henry B, and Donald R Whitney. 1947. "On a Test of Whether One of Two Random Variables Is Stochastically Larger Than the Other." *The Annals of Mathematical Statistics*. JSTOR, 50–60.

Mantel, Nathan. 1966. "Evaluation of Survival Data and Two New Rank Order Statistics Arising in Its Consideration." *Cancer Chemother Rep* 50: 163–70.

Peto, Richard, and Julian Peto. 1972. "Asymptotically Efficient Rank Invariant Test Procedures." *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)*. JSTOR, 185–207.

Schoenfeld, David. 1982. "Partial Residuals for the Proportional Hazards Regression Model." *Biometrika* 69 (1). Oxford University Press: 239–41.

Sestelo, Marta. 2017. *A Short Course on Survival Analysis Applied to the Financial Industry*. Madrid: BBVA Data & Analytics.

Ypma, Tjalling J. 1995. "Historical Development of the Newton–Raphson Method." *SIAM Review* 37 (4). SIAM: 531–51.