

## Tarea 3. Análisis de Fragilidad

Antonio, H. F.

2022-11-08

### Problema 1. (Regresión Cox, Aditivos, BJ)

Considere los datos del ensayo Prevención de eventos con inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (PEACE). El objetivo del estudio fue evaluar si la terapia con inhibidores de la ECA, cuando se agrega a la terapia convencional moderna, reduciría la tasa de infarto de miocardio no fatal infarto, muerte por causas cardiovasculares o revascularización en pacientes de bajo riesgo con enfermedad arterial coronaria estable y función ventricular izquierda normal o ligeramente reducida. Los pacientes fueron aleatorizados desde noviembre de 1996 hasta junio de 2000 y fueron seguidos durante hasta 7 años (mediana, 4,8 años), hasta el 31 de diciembre de 2003. El estudio se realizó después de la aprobación de las juntas de revisión institucional en 187 sitios en los Estados Unidos (incluido Puerto Rico), Canadá e Italia. Los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para participar. Una junta independiente de monitoreo de datos y seguridad revisó los datos de seguridad del paciente y resultados provisionales. Un comité de revisión de morbilidad y mortalidad revisó y clasificó todos resultados. Los datos consisten en las siguientes variables.

- t2death: time to death (months)
- death: censoring status (1=death; 0=censored)
- tx: 0=standard 1=treatment
- age: age(years) at baseline
- sysbp: systolic blood pressure at baseline
- gender: 1=female; 0=male
- hidiabet: history of diabetes (1=yes; 0=no) at baseline
- hihypert: history of hypertension (1=yes; 0=no) at baseline

1. Ajuste el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

- a) Obtenga los residuales para verificar si se cumple el supuesto de riesgos proporcionales, puntos de influencia y datos atípicos. Verifique si es correcta la función de enlace exponencial. (Recuerde: Cox-snell, martingala, schoefied, devianza).

2. Ajuste el modelo de riesgos aditivos de Aalen y compare con Cox.

3 Ajuste el modelo de riesgos aditivos de Lin y compare.

4 Use el modelo de regresión de Buckley James para estos datos. Examine un gráfico de diagnóstico de los residuales vs frente a los valores ajustados violaciones al supuesto de varianza residual constante en el modelo.

5 ¿Qué ventajas y desventajas observa en los modelos empleados?

### Solución 1

```
data<- read.csv("peacedata.csv")
summary(data)
```

```
##      t2death      death      tx      age
##  Min.    : 0.00   Min.    :0.00000   Min.    :0.0000   Min.    :50.00
```

```
## 1st Qu.:47.87 1st Qu.:0.00000 1st Qu.:0.0000 1st Qu.:58.00
## Median :57.53 Median :0.00000 Median :1.0000 Median :64.00
## Mean :56.98 Mean :0.07642 Mean :0.5014 Mean :64.33
## 3rd Qu.:67.84 3rd Qu.:0.00000 3rd Qu.:1.0000 3rd Qu.:70.00
## Max. :88.97 Max. :1.00000 Max. :1.0000 Max. :83.00
## sysbp gender hidiabet hihypert
## Min. : 98.0 Min. :0.00 Min. :0.0000 Min. :0.0000
## 1st Qu.:120.0 1st Qu.:0.00 1st Qu.:0.0000 1st Qu.:0.0000
## Median :132.0 Median :0.00 Median :0.0000 Median :0.0000
## Mean :133.4 Mean :0.18 Mean :0.1666 Mean :0.4544
## 3rd Qu.:144.0 3rd Qu.:0.00 3rd Qu.:0.0000 3rd Qu.:1.0000
## Max. :184.0 Max. :1.00 Max. :1.0000 Max. :1.0000
```

Transformación a factores las variables categóricas

```
data$tx <- as.factor(data$tx)
data$gender <- as.factor(data$gender)
data$hidiabet <- as.factor(data$hidiabet)
data$hihyper <- as.factor(data$hihyper)
```

Se ajusta el modelo.

```
formula <- Surv(t2death,death) ~ tx + age + sysbp + gender + hidiabet + hihypert
mCox <-coxph(formula = formula, data = data)
summary(mCox)
```

```
## Call:
## coxph(formula = formula, data = data)
##
## n= 8283, number of events= 633
##
##              coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
## tx1          -0.134340  0.874293  0.079653 -1.687  0.09169 .
## age           0.070440  1.072980  0.005126 13.742 < 2e-16 ***
## sysbp         0.001197  1.001198  0.002443  0.490  0.62420
## gender1      -0.348111  0.706020  0.109784 -3.171  0.00152 **
## hidiabet1     0.565512  1.760348  0.091506  6.180 6.41e-10 ***
## hihypert      0.221465  1.247903  0.082814  2.674  0.00749 **
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
##              exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## tx1              0.8743      1.1438   0.7479   1.0220
## age              1.0730      0.9320   1.0623   1.0838
## sysbp            1.0012      0.9988   0.9964   1.0060
## gender1           0.7060      1.4164   0.5693   0.8755
## hidiabet1         1.7603      0.5681   1.4713   2.1061
## hihypert          1.2479      0.8013   1.0609   1.4678
##
## Concordance= 0.678 (se = 0.011 )
## Likelihood ratio test= 256.5 on 6 df, p=<2e-16
## Wald test              = 250.7 on 6 df, p=<2e-16
## Score (logrank) test = 260.2 on 6 df, p=<2e-16
```

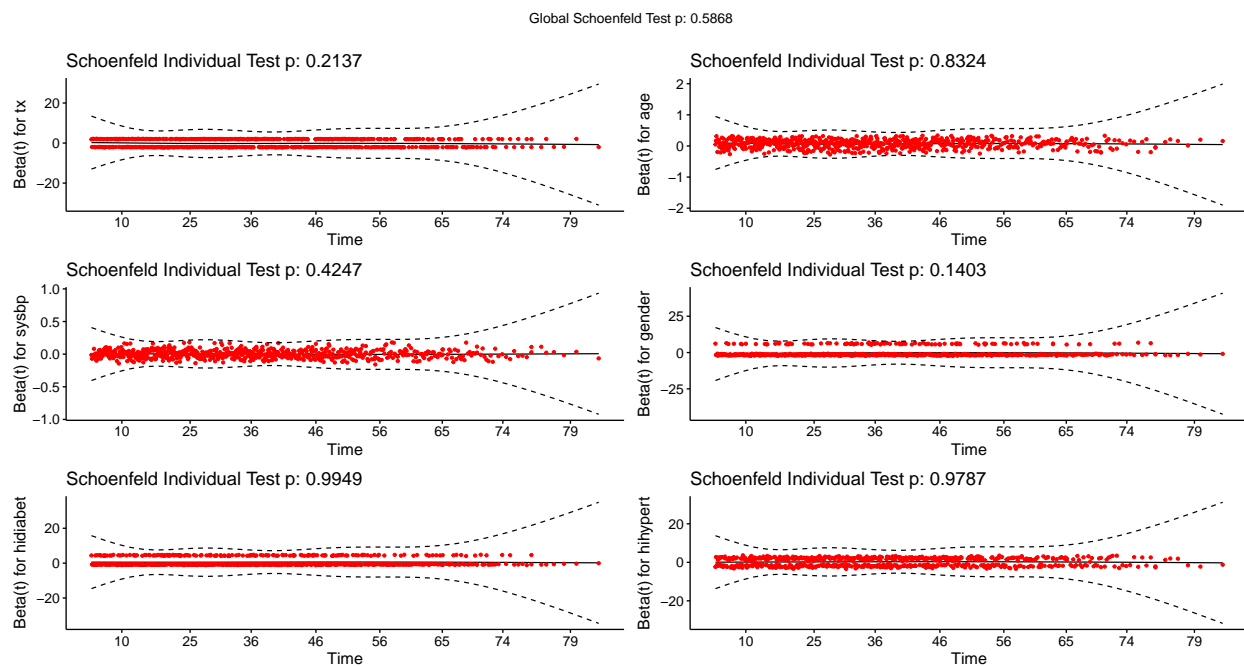
Se revisa el supuesto de riesgos proporcionales.

```
pRP <- cox.zph(mCox)
pRP
```

```
##           chisq df    p
## tx       1.55e+00 1 0.21
## age      4.48e-02 1 0.83
## sysbp    6.37e-01 1 0.42
## gender   2.17e+00 1 0.14
## hidiabet 4.06e-05 1 0.99
## hihypert 7.14e-04 1 0.98
## GLOBAL   4.67e+00 6 0.59
```

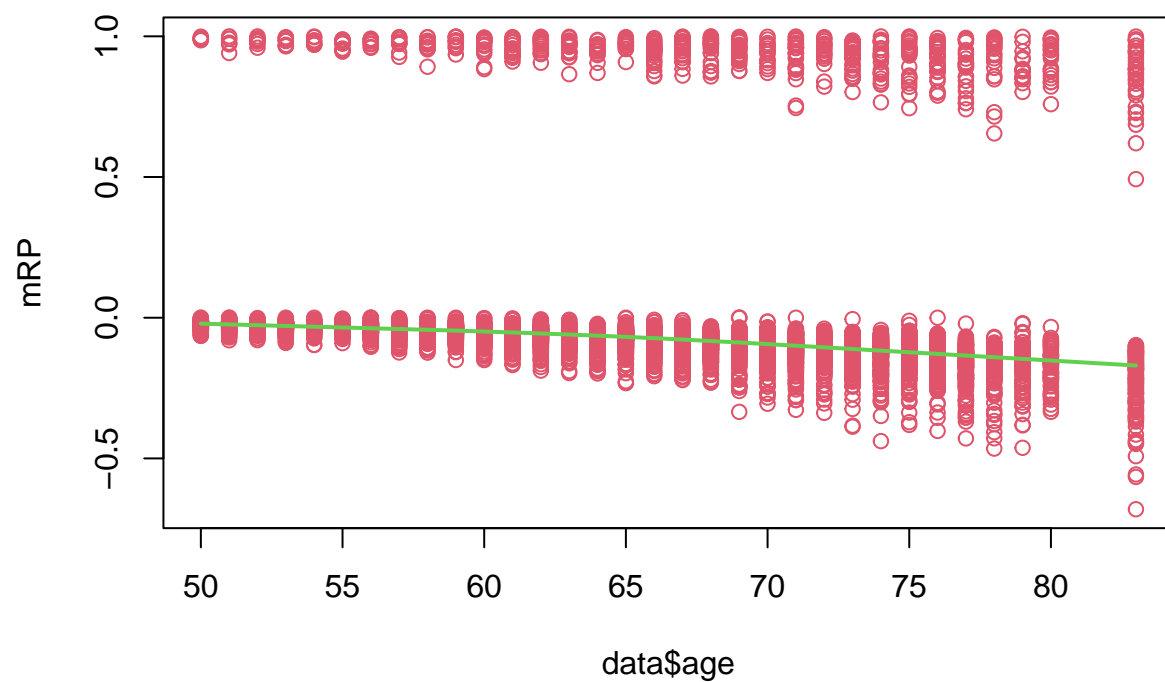
Se grafican los residuales de Schoenfeld.

```
ggcoxzph(pRP)
```



Se grafican los residuales Martingala

```
mRP = residuals(mCox, type = "martingale")
plot(data$age, mRP, col = 2)
lines(lowess(data$age, mRP), col = 3, lwd=2)
```



Se grafican los puntos de influencia.

```
formula <- Surv(t2death, death) ~ age
mCox1 <- coxph(formula, data = data)
mRP1 <- residuals(mCox1, type = "martingale")

#ggcoxdiagnostics(mCox1, type = "dfbetas",
#                  linear.predictions = FALSE, sline = FALSE,
#                  ggtheme = ggplot2::theme_bw())

#plot(data$tx, mRP1, col="gray50")

#lines(lowess(data$tx, mRP1), col = "brown", lwd=2)
#Puntos de influencia
```