

Artículo original

Análisis de supervivencia con interacción de diabetes e índice de masa corporal en pacientes en diálisis peritoneal.

Survival analysis with interaction between diabetes and body mass index in peritoneal dialysis patients.

Borges P Rafael Eduardo^{1*}, Torres-Mantilla Hugo Alexander², González-Villar Andrea³.

¹Escuela de Estadística, Facultad de Ciencias Económicas y Sociales, Universidad de Los Andes, Mérida, 5101, República Bolivariana de Venezuela.

²Departamento de Matemática-Física, Facultad de Ciencias Exactas, Naturales y Agropecuarias, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

³Departamento de Ciencias Básicas y Modelado, Universidad Jorge Tadeo Lozano, Bogotá, Colombia.

Recibido: julio de 2019 –Aceptado: septiembre de 2019

RESUMEN

Se presenta un análisis de supervivencia para analizar los tiempos de seguimiento de 246 pacientes atendidos en el Servicio de Diálisis Peritoneal del Hospital Clínico Universitario de Caracas, seguidos entre los años 1980 y 1997, utilizando la muerte como evento de interés. El análisis de supervivencia fue efectuado de la manera clásica, incluyendo: (i) estimaciones de las funciones de supervivencia mediante el estimador de Kaplan–Meier para explorar el efecto en los tiempos de vida de los pacientes según el estado de diabetes y el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes, (ii) determinación de las diferencias de las funciones de supervivencias mediante el test de logaritmos de los rangos (Log-Rank test), (iii) ajuste de dos modelos semiparamétricos de riesgos proporcionales (modelos de Cox) incluyendo la interacción entre diabetes e IMC, (iv) Selección del mejor modelo, según el criterio de información de Akaike y, (v) verificación de los supuestos del modelo seleccionado. El modelo definitivo resultó estadísticamente significativo (p -valor = 0,000177), no se violan los supuestos del mismo,

y las covariables incluidas en este modelo son edad, IMC y la interacción entre diabetes e IMC, con p -valor iguales a 0,0015; 0,0072 y 0,0391, respectivamente, y los riesgos de muerte, estimados mediante el exponencial de su coeficientes fueron respectivamente 1,03138; 0,90166 y 1,02817. La interpretación de la interacción entre diabetes e IMC permitió ajustar un submodelo de Cox para pacientes no diabéticos en los cuales los exponenciales de los coeficientes para edad e IMC fueron 1,0371 y 0,8632, respectivamente.

PALABRAS CLAVE

Análisis de supervivencia, estimador de Kaplan y Meier, modelo de Cox, diálisis peritoneal, diabetes, índice de masa corporal (IMC).

ABSTRACT

A survival analysis is presented to analyze the follow-up time of 246 patients of the Peritoneal Dialysis Service of the University Clinic Hospital of Caracas, followed between 1980 and 1997, using death as event of interest. The survival analysis was

performed in a classical way, including: (i) estimations of the survival function using the Kaplan-Meier estimator to explore the effect of diabetes and body mass index (BMI) over the lifetime of the patients, (ii) determination of the differences of the survival functions using the Log-Rank test, (iii) the fitting of two proportional hazard semiparametric models (Cox models) including the interaction between diabetes and BMI, (iv) selection of the best model using the Akaike information criteria, and (v) the verification of the assumption of the selected model. The final model was statistical significant (p -value=0.000177), there is no evidence of the violation of the assumption, and the covariables included were age, BMI, and the interaction between diabetes and BMI, with p -values 0.0015, 0.0072, and 0.0391, respectively, with a death hazard, estimated by the exponential of their coefficients 1.03138, 0.90166, and 1.02817, respectively. The interpretation of the interaction plot allowed to adjust a Cox submodel for the non-diabetic patient, and the exponential of the coefficients of this submodel were 1.0371 and 0.8632 for age, and BMI, respectively.

KEY WORDS

Survival analysis, Kaplan-Meier estimator, Cox model, peritoneal dialysis, diabetes, body mass index (BMI).

INTRODUCCIÓN

El índice de masa corporal (IMC) está asociado a un número importante de patologías y afecta la mortalidad de las mismas, tal y como lo sugieren algunos trabajos especializados como el de Aune, *et al.* (2017) [1].

Esta asociación no es ajena en pacientes que reciben diálisis peritoneal, tal y como lo señalan diversos trabajos como el de Liu, *et al.* (2017) [2].

La asociación entre el IMC y la diabetes (*diabetes mellitus*) también ha sido reportada en muchos trabajos, incluyendo algunos llevados a cabo en pacientes que reciben tratamiento a través de diálisis peritoneal, abordados desde la óptica de una simple asociación como los trabajos de Kiran, *et al.* (2014) [3]. Lo (2016) [4] o Nessim (2014) [5],

o a través de la modificación de patrones de mortalidad o supervivencia de los pacientes como los presentados en los trabajos de Mehrotra, *et al.* (2016) [6], Sakaci, *et al.* (2016) [7], Szeto, *et al.* (2014) [8], Salim, *et al.* (2016) [9] o Xiong, *et al.* (2015) [10].

Motivado por los últimos trabajos citados en el párrafo anterior, y por la interacción entre el IMC y la diabetes en la supervivencia reportada en el trabajo de Borges (2005) [11], se procedió a hacer un análisis de supervivencia para los pacientes incluidos en la tesis de maestría de Borges (2002) [12], y analizados nuevamente en el trabajo de Borges (2005) [13], incluyendo en este caso la clasificación del IMC según los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) [14].

En este sentido se presenta un análisis de supervivencia usando una metodología clásica similar a la abordada por los principales textos en el área, como por ejemplo el de Klein y Moeschberger (2003) [15] o el de Kleinbaum y Klein (2011) [16], donde se estima la función de supervivencia a través del estimador de Kaplan y Meier (1958) [17] para diversas combinaciones de condición de diabetes e IMC, se estudia las diferencias de las funciones de supervivencia a través de estimador de los logaritmos de los rangos propuesto por Mantel (1966) [18], se ajustan diversos modelos de riesgos proporcionales (modelo de Cox (1972)) [19], incorporando en este trabajo un término de interacción entre diabetes e IMC. Se selecciona el mejor modelo, usando el criterio de información de Akaike (1973) [20], y se efectúa un análisis de residuos siguiendo la metodología propuesta por Therneau y Grambsch (2000) [21] para el modelo seleccionado, con el fin de validar los supuestos del modelo, los cuales están basados en el enfoque del análisis de supervivencia basado en procesos de conteo, propuesto por Aalen (1978) [22] y desarrollados ampliamente en textos como el de Fleming y Harrington (1991) [23] o el de Andersen, *et al.* (1993) [24].

Una vez que se ha verificado la significación del modelo, la significación de los coeficientes de las covariables incluidas en el modelo, y de verificar los supuestos del modelo se procede a interpretar los coeficientes, análisis que se hace a

través del exponencial de los coeficientes estimados.

Uno de los aspectos más importantes de este trabajo es la incorporación de un término de interacción entre diabetes e IMC, tal y como lo sugieren Vatcheva, *et al.* (2015) [25].

Otro aspecto importante es que a través de la interpretación del término de interacción entre diabetes e IMC, se ajustaron dos submodelos de Cox, uno para diabéticos, que resultó no significativo, y otro para pacientes no diabéticos, el cual permite estimar los riesgos de morir por causas asociadas a la diálisis peritoneal de la edad e IMC para este grupo de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos estudiados: los datos analizados corresponden a 246 pacientes que acudieron al Servicio de Diálisis Peritoneal del Hospital Clínico Universitario de Caracas entre 1980 y 1997. Estos datos ya fueron analizados en trabajos previos, como por ejemplo Borges (2002) [12] y Borges (2005) [13].

Variables incluidas en la base de datos: la base de datos está conformada por las variables: meses (tiempo) de seguimiento desde el comienzo del ingreso al servicio hasta la ocurrencia del evento de interés, que en este caso es la muerte por causas asociadas a la diálisis peritoneal. La no ocurrencia del evento de interés es considerada como un dato censurado. Adicionalmente se incluyen las covariables:

Edad: edad en años del paciente al inicio del seguimiento (ingreso a diálisis peritoneal en el Servicio)

Diabetes: condición de diabético o no diabético (sano):

Quetelet: llamado también Índice de Masa Corporal (IMC), calculado mediante el cociente del peso en kilogramos de un individuo sobre el cuadrado de su estatura en metros.

Creación de los grupos de pesos según su IMC: para efectos de este análisis, se creó una variable auxiliar considerando la clasificación de individuos según lo establecido por la Organización Mundial de la Salud [14]. En este sentido se crearon cuatro grupos de pacientes:

Pacientes de Peso Bajo: corresponde a los individuos con IMC menor a 18,5.

Pacientes con Peso Normal: corresponde a los Individuos con IMC mayor o igual a 18,5 y menor a 25.

Pacientes preobesos: corresponde a los individuos con IMC mayor o igual a 25 y menor a 30.

Pacientes obesos: corresponde a los individuos con IMC mayor o igual a 30.

Es importante destacar que la OMS establece una clasificación más detallada para los individuos de bajo peso y para los obesos, pero esta clasificación más fina no ha sido considerada en el presente trabajo, debido al número reducido de individuos en estos grupos.

Tratamiento de los datos faltantes: en la base de datos original, se detectó la presencia de algunos datos faltantes para la variable correspondiente a IMC, para efectos de este análisis, estos individuos fueron eliminados previamente a la realización del tratamiento computacional de los mismos.

Análisis estadístico: se efectuó un análisis de supervivencia al estilo clásico, estimando primero las funciones de supervivencia para varias combinaciones de diabetes e IMC, a través del uso del estimado de Kaplan y Meier, se valuó la diferencia de las funciones de supervivencia mediante el test de los logaritmos de los rangos. Posteriormente, se procedió a ajustar diversos modelos de riesgos proporcionales (modelos de Cox), incluyendo la interacción entre diabetes e IMC, y se seleccionó el mejor de los mismos mediante el uso del criterio de información de Akaike. A este modelo, se le evaluó su significación estadística, tanto para el modelo como para los coeficientes estimados. Incluyendo, el análisis de residuos para verificar los supuestos del modelo. Posterior a estos análisis se procedió a interpretar los exponenciales de los coeficientes estimados como estimadores de riesgos (hazard). El nivel de significación en todos los procedimientos se fijó en 5%.

Software utilizado: los datos fueron analizados utilizando funciones versión 2.38 de la librería *survival* [26] del lenguaje de programación R en su versión 3.5.0 [27] usando el ambiente gráfico RStudio en su versión 1.1.447 [28].

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Al analizar las curvas de supervivencia según la condición de diabético o paciente sano (no diabético) para los grupos de personas con pesos bajos o normales, y con sobrepesos (preobesos y obesos) (Fig. 1), se observó que para ambos grupos, la supervivencia en pacientes diabéticos tendió a ser más baja que la de los pacientes sanos, y al analizar los resultados del test de los rangos de los logaritmos, se observó que para el grupo de personas con peso bajo, está la diferencia entre las curvas no resultó significativa (p -valor = 0,0667), mientras que para el grupo de personas con sobrepesos, la diferencia entre las curvas resultó significativa (p -valor = 0,0394).

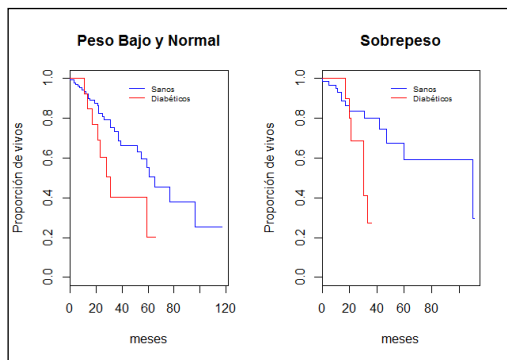


Fig. 1. Funciones de supervivencia estimadas por el estimador de Kaplan y Meier según la condición de diabetes (diabéticos y sanos) para pacientes con peso bajo o normal y pacientes con sobrepeso.

En la Fig. 2 se presenta la comparación de la supervivencia entre pacientes diabéticos y sanos desagregados en cuatro grupos: pacientes de bajo peso, pacientes con peso normal, pacientes preobesos y pacientes obesos. En la misma se observa que para los pacientes con peso bajo, la supervivencia en pacientes sanos tiende a ser menor que la de los diabéticos, mientras que para los otros tres grupos la supervivencia de los diabéticos tiende a ser menor que la de los pacientes sanos. Al estudiar la significación de las diferencias, se observó una diferencia significativa en los grupos de pesos normal (p -valor = 0,0499) y obesos (p -valor = 0,00855), y no existe diferencia significativa en los pacientes de peso bajo (p -valor = 0,274) y preobesos (p -valor = 0,299).

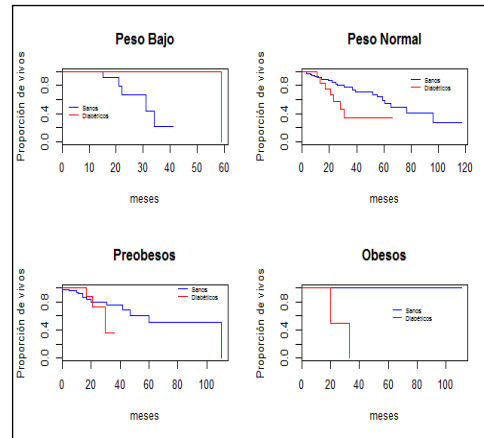


Fig. 2. Funciones de supervivencia estimadas por el estimador de Kaplan y Meier según la condición de diabetes (diabéticos y sanos) para pacientes con peso bajo, peso normal y pacientes preobeso y obesos.

En la Fig. 3 se observan patrones diferentes para las funciones de supervivencias según el peso de los pacientes para todos los pacientes, para los pacientes sanos y diabéticos. En la misma se observa que para todos los pacientes el pronóstico de los pacientes con bajo peso tiende a ser inferior, para los pacientes sanos se observa este mismo comportamiento y que los obesos de este grupo no fallecen, y para los pacientes diabéticos, la supervivencia de los de pesos normales tiende a ser mayor que la del resto de los grupos. Sin embargo, al evaluar el test del logaritmo de los rangos, la diferencia no es estadísticamente significativa para ninguno de los casos representados en la figura (p -valor = 0,368, p -valor = 0,117 y p -valor = 0,855, respectivamente).

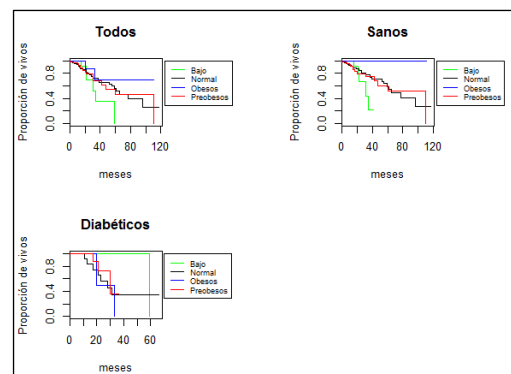


Fig. 3. Funciones de supervivencia estimadas por el estimador de Kaplan y Meier según el peso para todos los pacientes, para pacientes sanos y para diabéticos.

Posteriormente se procedió a ajustar varios modelos de Cox, todos ellos de la forma:

$$\lambda(t, \mathbf{Z}, \boldsymbol{\beta}) = \lambda_0(t) \exp(\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta}) \quad (1)$$

Donde:

t es el tiempo asociado a la ocurrencia del evento de interés o a la censura (no observación del evento).

\mathbf{Z} es el vector de covariables incluidas en el modelo.

$\boldsymbol{\beta}$ es el vector de parámetros asociados a las covariables.

$\lambda(t, \mathbf{Z}, \boldsymbol{\beta})$ es la función de riesgo instantáneo.

$\lambda_0(t)$ es la función de riesgo base.

$\exp(\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta})$ es una función que depende de la covariables y los parámetros del modelo.

Primer modelo de Cox: para fines comparativos se efectuó el ajuste del mismo modelo de Cox presentado en el artículo de Borges (2005) [13], donde:

$$\exp(\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta}) = \beta_1 \text{edad} + \beta_2 \text{diabetes} + \beta_3 \text{IMC} \quad (2)$$

Segundo modelo de Cox: esta es una variante del modelo anterior, al cual se le ha agregado el término de interacción entre diabetes e IMC, es decir:

$$\exp(\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta}) = \beta_1 \text{edad} + \beta_2 \text{diabetes} + \beta_3 \text{IMC} + \beta_4 \text{diabetes:IMC} \quad (3)$$

Tercer modelo de Cox (modelo de Cox definitivo): en el modelo anterior, la covariable diabetes resultó no significativa (p -valor = 0,1085), por lo que se decidió ajustar un modelo sin esta covariable, en el cual:

$$\exp(\mathbf{Z}\boldsymbol{\beta}) = \beta_1 \text{edad} + \beta_2 \text{IMC} + \beta_3 \text{diabetes:IMC} \quad (4)$$

Comparación de modelos: la comparación de los modelos se hizo mediante el criterio de información de Akaike (AIC)¹. Para los modelos considerados los AIC fueron 250,10; 248,21 y 249,52; y los insumos para la comparación de los modelos se presentan en la Tabla 1. De acuerdo a la información, se recomienda seleccionar el tercer modelo de Cox.

Significación del modelo seleccionado: para este modelo el test de razón de verosimilitud arrojó un valor de 19,9 con 3 grados de libertad y un p valor igual a 0,000177, con lo que concluimos que el modelo es estadísticamente significativo.

TABLA 1

Comparación de los criterios de información de Akaike del modelo de Cox definitivo.

Modelos comparados	Chi cuadrado	Grados de libertad	p -valor
Modelo 1 y Modelo 2	3,7888	1	0,0516
Modelo 1 y Modelo 3	1,1678	0	$2,2 \times 10^{-16}$
Modelo 2 y Modelo 3	2,621	1	0,1055

Significación de las covariables incluidas en el modelo de Cox definitivo: la Tabla 2 muestra los insumos para la verificación de las covariables incluidas en el modelo seleccionado. En la misma se observa que la inclusión de la edad, el IMC y la interacción entre diabetes e IMC, son significativas, evidenciadas a través de sus p -valores: 0,0015; 0,0072 y 0,0391; respectivamente.

TABLA 2

Medidas resumen del ajuste del modelo de Cox definitivo.

Covariable	Coefficiente (Coef)	Exp (Coef)	p -valor
Edad	0,03089	1,03138	0,0015
IMC	-0,10352	0,90166	0,0072
Interacción (diabetes: IMC)	0,02778	1,02817	0,0391

Análisis de residuos: Para la verificación de los supuestos fundamentales del modelo: Supuestos de riesgos proporcionales, ausencia de individuos incluyentes en el ajuste del modelo, ausencia de individuos influyentes en la estimación de los parámetros asociados a cada covariable y adecuación de la forma funcional de las covariables continuas se usó la metodología propuesta por Therneau y Grambsch (2000) [21].

TABLA 3

Verificación del supuesto de riesgos proporcionales del modelo de Cox definitivo.

Covariable	Rho	Chi cuadrado	p -valor
Edad	0,1114	0,976	0,323
IMC	-0,0521	0,198	0,656
Interacción (diabetes:IMC)	0,0619	0,250	0,617
GLOBAL		1,582	0,664

¹ El AIC equivale al logaritmo de la función de verosimilitud los modelos comparados, y se hace la comparación mediante -2 veces la diferencia de las verosimilitudes de los modelos comparados una distribución

asintótica a través de una distribución Chi cuadrado, medida que se acompaña de su respectivo valor p , que permite contrastar la hipótesis nula de igualdad de los AIC.

Verificación del supuesto de riesgos proporcionales del modelo de Cox definitivo: el supuesto de riesgos proporcionales es el principal supuesto de un modelo de Cox y el mismo puede ser verificado a través de un contraste de hipótesis con una hipótesis nula equivalente a la verificación del supuesto, y cuyos resultados se muestran en la Tabla 3, con la cual se concluye que el supuesto de riesgo proporcional del modelo no es violado por ninguna de las covariables, tanto de manera aislada como de forma conjunta.

Este supuesto también puede ser verificado gráficamente, a través de los gráficos de los Betas de Schoenfeld contra el tiempo de seguimiento, tal y como se presentan en la Fig. 4., en los cuales se corrobora el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales.

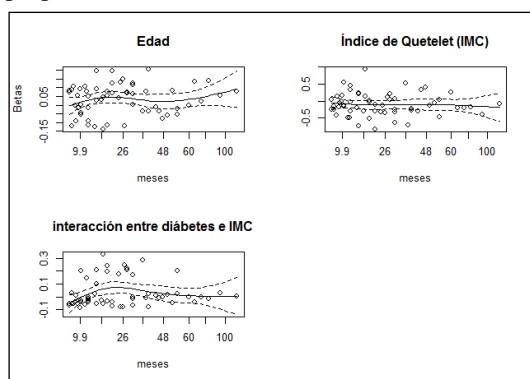


Fig. 4. Gráficos de los Betas de Schoenfeld versus el tiempo de seguimiento del modelo de Cox definitivo

Individuos influyentes sobre el ajuste del modelo: La Fig. 5 muestra el gráfico de los residuos tipo deviance o desvíos versus los individuos participantes en el estudio, y en el mismo no se observa la presencia de valores influyentes sobre el ajuste del modelo de Cox definitivo.

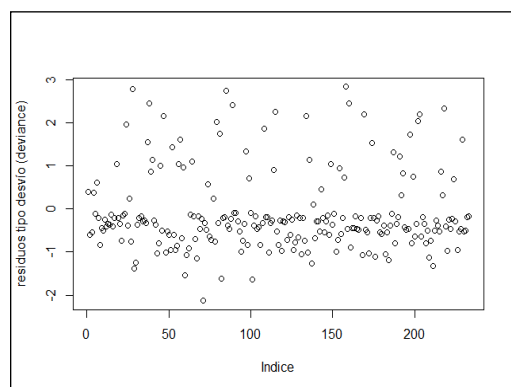


Fig. 5. Residuos tipo deviance versus individuos en el estudio

estudio del modelo de Cox definitivo.

Individuos influyentes sobre la estimación de los parámetros de las covariables: La Fig. 6 muestra los residuos tipo score (puntajes) versus los valores de las covariables. En los mismos se puede observar que solo existe un valor influyente sobre la estimación del coeficiente asociado al IMC, pero al analizar los datos para esta variable, indica que es un valor que no parece alejarse de la población de los datos.

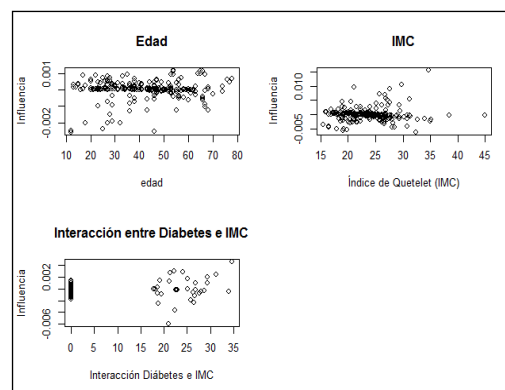


Fig. 6. Residuos tipo score versus valores de las covariables del modelo de Cox definitivo.

Adecuación de la forma funcional de las covariables: La Fig. 7 muestra los residuos tipo martingala versus los valores de las covariables, en ellos se observa que la forma funcional en los cuales están siendo expresados en el modelo son adecuadas para todas las covariables.

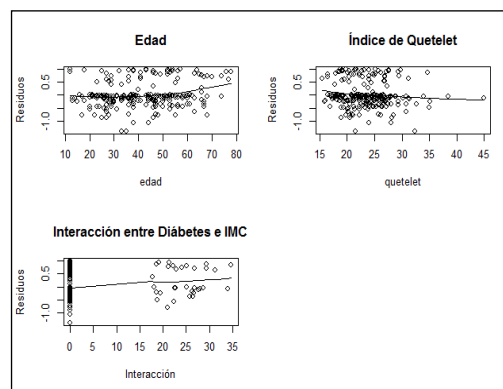


Fig. 7. Residuos tipo martingala versus valores de las covariables del modelo de Cox definitivo.

Interpretación de los coeficientes de las covariables del modelo de Cox definitivo: luego de verificar la significación del modelo, la significación de cada una de las covariables, y de efectuar el análisis de residuos y verificar la no

violación de los supuestos, se procede a la interpretación de los resultados. Para llevar a cabo esta interpretación, se utiliza el exponencial de los coeficientes presentados en la segunda columna de la Tabla 2.

Interpretación del coeficiente para la edad: el exponencial del coeficiente correspondiente a la edad, 0,03138 indica que al aumentar en un año la edad de los pacientes en diálisis peritoneal, el riesgo de muerte por causas asociadas a la misma, aumenta en un 3,14%.

Interpretación del coeficiente para el IMC: el exponencial del coeficiente para el IMC, 0,90166 nos indica que al aumentar el IMC en una unidad, el riesgo de morir por causas asociadas a la diálisis peritoneal disminuye en 9,83%.

Interpretación del término asociado a la interacción entre diabetes e IMC: el exponencial del coeficiente para la interacción entre la diabetes y el IMC, 1,02817, nos indica que el riesgo de morir por causas asociadas a la diálisis peritoneal, aumentan en un 2,82% cuando se comparan los individuos diabéticos con los sanos y de una unidad del IMC menor. Esta interpretación se hace en el estilo del sugerido por Buis (2010) [29]. Adicionalmente, Buis (2012) [30] sugiere que la interpretación del coeficiente asociada a la interacción entre dos covariables, siendo una de ellas categóricas, debe complementarse con el análisis de submodelos para cada valor de la covariable categórica, en este sentido se ajustan un modelo de Cox con las covariables edad e IMC en pacientes diabéticos, y otro modelos con las mismas covariables para pacientes sanos.

Submodelo de Cox para pacientes diabéticos: al ajustar el submodelo de Cox para pacientes diabéticos, incluyendo a edad e IMC como covariables, se observó que el modelo no fue estadísticamente significativo ($p\text{-valor}= 0,449$), razón por la cual no se sigue analizando el mismo.

Submodelo de Cox para pacientes no diabéticos: al efectuar el ajuste del submodelo de Cox para pacientes no diabéticos incluyendo la edad e IMC como covariables, se observó que este modelo fue estadísticamente significativo ($p\text{-valor}= 0,000494$), y la inclusión de las covariables también resultó significativas ($p\text{-valor} = 0,0010$ y $p\text{-valor}= 0,0019$, respectivamente).

Verificación del supuesto de riesgos proporcionales del submodelo de Cox para pacientes no diabéticos: el supuesto de riesgos proporcionales es el principal supuesto de un modelo de Cox y el mismo puede ser verificado a través de un contraste de hipótesis con una hipótesis nula equivalente a la verificación del supuesto, y cuyos resultados se muestran en la Tabla 4.

TABLA 4

Verificación del supuesto de riesgos proporcionales del submodelo de Cox para pacientes no diabéticos.

Covariable	Rho	Chi cuadrado	$p\text{-valor}$
Edad	0,161	1,385	0,239
IMC	-0,114	0,655	0,418
GLOBAL		1,506	0,471

Con la cual se concluye que el supuesto de riesgo proporcional del modelo no es violado por ninguna de las covariables (edad e IMC), tanto de manera aislada como de forma conjunta.

Supuesto que también puede ser verificado gráficamente, a través de los gráficos de los Betas de Schoenfeld contra el tiempo de seguimiento, tal y como se presentan en la Fig. 8., en los cuales se corrobora el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales para edad e IMC.

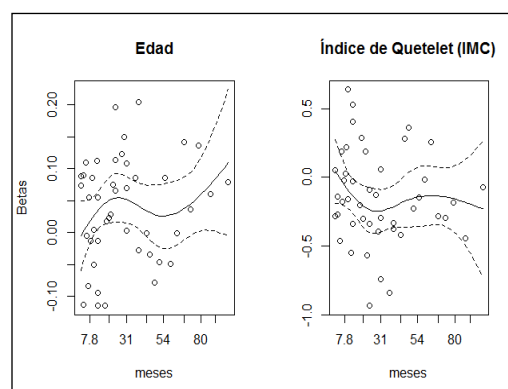


Fig. 8. Gráficos de los Betas de Schoenfeld versus el tiempo de seguimiento del submodelo de Cox para pacientes no diabéticos.

Individuos influyentes sobre el ajuste del modelo: La Fig. 9 muestra el gráfico de los residuos tipo deviance o desvíos versus los individuos participantes en el estudio, y en el mismo no se observa la presencia de valores influyentes sobre el ajuste del submodelo de Cox para pacientes no diabéticos.

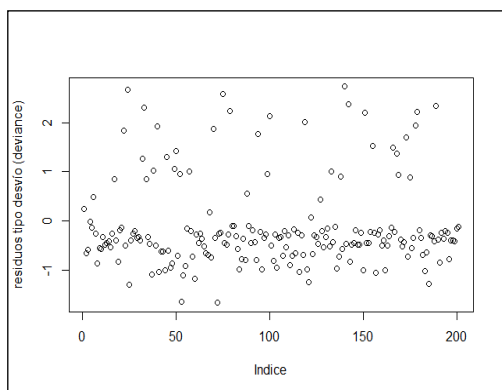


Fig. 9. Residuos tipo deviance versus individuos en el estudio del submodelo de Cox para pacientes no diabéticos.

Individuos influyentes sobre la estimación de los parámetros de las covariables: La Fig. 10 muestra los residuos tipo score (puntajes) versus los valores de las covariables, y en mismo no hay evidencia de la violación de este supuesto en el submodelo de Cox para pacientes no diabéticos.

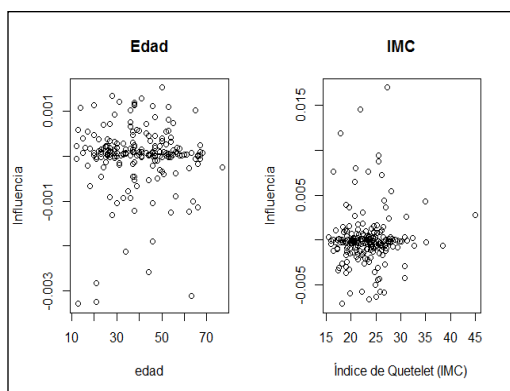


Fig. 10. Residuos tipo score versus valores de las covariables del submodelo de Cox para pacientes no diabéticos.

Adecuación de la forma funcional de las covariables: La Fig. 11 muestra los residuos tipo martingala versus los valores de las covariables, en ellos se observa que la forma funcional en los cuales están siendo expresados en el submodelo de Cox para pacientes no diabéticos son adecuadas para las covariables edad e IMC.

Interpretación de los coeficientes de las covariables del submodelo de Cox para pacientes no diabéticos: Luego de verificar la significación del este submodelo y una vez constatada la significación de cada una de las covariables, y de efectuar el análisis de residuos y verificar la no violación de los supuestos, se procedió a la interpretar los exponenciales de los coeficientes estimados incluidos en la Tabla 5.

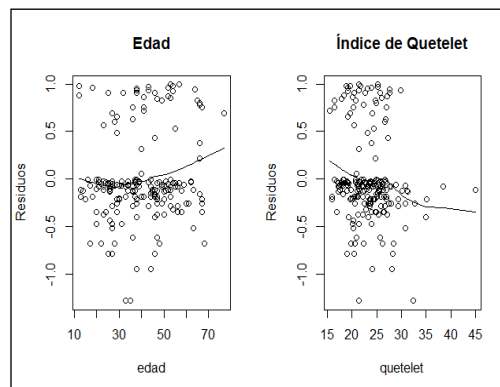


Fig. 11. Residuos tipo martingala versus valores de las covariables del submodelo de Cox para pacientes no diabéticos.

TABLA 5

Medidas resumen del ajuste del submodelo de Cox para pacientes no diabéticos.

Covariable	Coficiente (Coef)	exp(Coef)	<i>p</i> -valor
Edad	0,0364	1,0371	0,0111
IMC	-0,1471	0,8632	0,0119

En esta tabla se omiten los errores estándar de estimación y los valores del estadístico Z.

Un aspecto importante es que, mediante estos últimos resultados, se estiman los riesgos ajustados para estas covariables para los pacientes no diabéticos. De los mismos se puede observar que, en el grupo de pacientes no diabéticos, al aumentar la edad en un año, la probabilidad de morir por causas asociadas a la diálisis peritoneal aumenta en 3,71 %, y al aumentar el IMC en una unidad, la probabilidad de morir por causas asociadas a la diálisis peritoneal disminuye en 13,68 %.

DISCUSIONES

El aumento del IMC ha sido descrito ampliamente como factor de riesgo en la población general, y también ha sido reportado es un factor de riesgo de progresión a falla renal terminal en pacientes con enfermedad renal crónica. Sin embargo, en pacientes bajo diálisis peritoneal se ha descrito el papel del aumento del BMI como factor protector de mortalidad [31, 32].

Sakaci, *et al.* (2015) [7] en su estudio con 259 personas con diálisis peritoneal describe que las curvas de supervivencia en pacientes en diálisis peritoneal no difieren significativamente comparando grupos de peso normal y alto.

Xiong, *et al.* (2015) [10] en una muestra de 1263 personas en tratamiento con diálisis peritoneal encuentra que en grupo con IMC aumentado existe un mayor riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares en comparación con el grupo con IMC normal. En ese trabajo se estima un aumento del riesgo del 9% por cada unidad de IMC muy similar al hallado en el presente estudio. Adicionalmente describen que los pacientes con mayor disminución de peso en el primer año presentaron un mayor riesgo de muerte cardiovascular y por todas las causas siendo esto independiente del estado nutricional previo

Szeto *et al.* (2014) [8] estudiando 329 pacientes bajo diálisis peritoneal no encuentra diferencias significativas entre grupos según la presencia de síndrome metabólico siguiendo cuatro diferentes definiciones (OMS 1998, Federación internacional de Diabetes y Programa nacional de educación sobre el Colesterol original y modificada para población asiática). Sin embargo también documenta un menor riesgo en el subgrupo de pacientes con alto IMC.

En el presente trabajo se encuentra un riesgo mayor significativo de mortalidad por causas atribuibles a la diálisis en pacientes diabéticos comparados con no diabéticos en el subgrupo de pacientes con IMC superior al normal. En contraste en el subgrupo de paciente con IMC inferior al normal existe una tendencia no significativa a un menor riesgo en diabéticos.

Estos hallazgos motivaron estudiar la relación entre las tres variables mediante la introducción de un término interacción entre el IMC y la condición de ser diabético siguiendo las sugerencias del artículo de Vatcheva, *et al.* (2016) [25].

Esto permitió corregir el modelo ajustado anteriormente en el trabajo de Borges (2005) [13], estudiándose el efecto de la interacción entre diabetes e IMC, y corrigiéndose así las estimaciones de los riesgos de muerte asociadas a la diálisis peritoneal.

Tras la introducción del término interacción entre diabetes e IMC y la eliminación posterior del término diabetes aislado por falta de significancia se obtuvo el modelo de Cox final que estima una disminución del riesgo de mortalidad en 9,83% por cada unidad de IMC. Sin embargo estima también un aumento en el riesgo de mortalidad de 2,82% en

diabéticos en comparación con sanos con una unidad de IMC menos. Esto podría implicar que la disminución de riesgo por cada aumento del IMC es notablemente menor en diabéticos en comparación con no diabéticos. Incluso el submodelo de Cox ajustado solo para pacientes diabéticos resultó no ser significativo lo cual podría atribuirse a un insuficiente tamaño de muestra para medir una diferencia de riesgo menor.

El riesgo de mortalidad por tanto parece estar más vinculado con el peso corporal, el cual involucra tanto el exceso de grasa corporal como el exceso de agua (sobre hidratación) que el síndrome metabólico como tal [31]. Los pacientes diabéticos tienden a tener un estado de sobre hidratación mayor que los pacientes no diabéticos al inicio de la terapia dialítica [32] Por lo tanto la medición del IMC como indicador del exceso de grasa corporal en paciente diabéticos podría ser mucho menos fiable. Así, en muchos pacientes diabéticos se espera tengan un IMC sobreestimado de forma variable respecto al IMC “real” sin sobre hidratación limitando de esta manera la estimación del riesgo. En contraste la menor frecuencia de sobre hidratación en pacientes no diabéticos permite una estimación más fiable. En paciente no diabéticos el riesgo estimado de morir se espera disminuya en un 13,68% por cada unidad de IMC adicional al inicio del seguimiento.

Se recomiendan próximos estudios que involucren una metodología de modelamiento comparable que involucre mediciones adicionales respecto al estado de hidratación así como mediciones complementarias del estado nutricional de los pacientes.

CONCLUSIONES

En esta investigación se verificó que la interacción entre diabetes e IMC es significativa para explicar los tiempos de vida de los pacientes que acudieron al Servicio de diálisis peritoneal del Hospital Clínico Universitario de Caracas entre los años 1980 y 1997, y permitió estimar los riesgos de morir por causas asociadas a la diabetes en función de su edad e IMC, corrigiendo el efecto de la interacción entre diabetes e IMC.

Es importante destacar, la inclusión de la interacción en los modelos estadísticos es importante porque permiten controlar el efecto de dos o más covariables en la estimación del modelo, y permite la corrección de los efectos de las covariables principales incluidas en el modelo, y ella se puede incluir en una gran cantidad de modelos, incluyendo los principales modelos de análisis de supervivencia [33].

Sin embargo, en el caso del análisis de supervivencia, la interpretación de la interacción no es sencilla, y se recomienda utilizar otros tipos de modelos, como por ejemplo el modelo de riesgo aditivos, pero su incorporación en el modelo de Cox es útil para la identificación grupos diferenciados según el riesgo [34].

En este sentido, se concluye que: la interacción entre diabetes e índice de masa corporal es significativa (p -valor = 0,0391), y su incorporación en el modelo permite corregir las estimación de los parámetros del modelo propuesto por Borges [13], y con el mismo, se concluye que al aumentar en un año la edad, el riesgo de muerte por causas asociadas a la diálisis peritoneal, aumenta en un 3,14%, y al aumentar en una unidad el IMC, el riesgo de morir por causas asociadas a la diálisis peritoneal disminuye en 9,83%, siendo estas covariables significativas, al ser sus p -valor = 0,0015 y 0,0072, respectivamente, encontrándose además que en el modelo planteado, se verifican todos los supuestos del modelo de Cox, y permite además plantear un submodelo para pacientes diabéticos, encontrándose en el mismo, riesgos parecidos para edad e índice de masa corporal que los obtenidos mediante el modelo con todos los pacientes incluyendo la interacción entre diabetes e IMC.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes, Universidad de Los Andes (CDCHTA-ULA), por el financiamiento a través del Proyecto: E-355-15-09-B.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad, *et al.* BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ.* 2016; 353: i2156.
- [2] Liu J, Zeng X, Hong HG, Li Y, Fu P. The association between body mass index and mortality among Asian peritoneal dialysis patients: A meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017; 12(2): e0172369.
- [3] Kiran VR, Zhu TY, Yip T, Lui SL, Lo WK. Body mass index and mortality risk in Asian peritoneal dialysis patients in Hong Kong – Impact of diabetes and cardiovascular disease status. *Peritoneal Dialysis International.* 2014; 34: 390–398.
- [4] Lo WK. Metabolic syndrome and obesity in peritoneal dialysis. *Kidney Res Clin Pract.* 2016; 35: 10e14.
- [5] Nessim SJ. Extremes of body mass index and mortality among Asian peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International.* 2014; 34: 338–341.
- [6] Mehrotra R, Devuyst O, Davies SJ, Johnson DW. The current state of peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27: 3238–3252.
- [7] Sakaci T, Ahabap E, Basturk T, Kara YKE, Sevinc M, Ucar, Z, *et al.* Does body mass index affect survival and technique failure in patients undergoing peritoneal dialysis?. *Minerva Urologica e Nefrologica.* 2016; 68(3):302-310.
- [8] Szeto CC, Kwan BCH, Chow KM, Leung CB, Cheng MS, Law MC, *et al.* Metabolic syndrome in peritoneal dialysis patients: Choice of diagnostic criteria and prognostic implications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9: 779–787.
- [9] Salim SA, Akula Y, Kandhuri S, Afshan S, Zsom L, Dixit MP, *et al.* Successful peritoneal dialysis in large-weight subjects: Clinical features and comparisons with normal-weight subjects. *Advances in Peritoneal Dialysis.* 2016; 32: 61-67.
- [10] Xiong L, Cao S, Xu F, Zhou Q, Fan L, Xu Q, *et al.* Association of body mass index and body mass index change with mortality in incident peritoneal dialysis patients. *Nutrients.* 2015; 7: 8444–8455.

- [11] Borges RE. Un modelo de riesgos proporcionales con interacción para datos de diálisis peritoneal. Memorias del I Congreso Internacional de Producción Animal 2005. La Habana, Cuba. BI28.
- [12] Borges RE. Análisis de supervivencia aplicado a un caso de **diálisis** renal: Diálisis peritoneal en el Hospital Clínico Universitario de Caracas y hemodiálisis en el Hospital de Clínicas Caracas, 1980-2000 [Trabajo de grado de maestría]. Instituto de Estadística Aplicada y Computación, Facultad de Ciencias Económicas y Sociales, Universidad de Los Andes; 2002.
- [13] Borges RE. Análisis de supervivencia de pacientes con diálisis peritoneal. Revista Colombiana de Estadística. 2005; 28(2): 243–259.
- [14] World Health Organization. Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry. Ginebra, Suiza: WHO Technical Report Series 854; 1995.
- [15] Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis: Techniques for censored and truncated data. 2da ed. Nueva York: Springer; 2003.
- [16] Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis: A self-learning text. 3ra ed. Nueva York.: Springer; 2011.
- [17] Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimator from incomplete observations. Journal of the American Statistical Association. 1958; 53: 457-481.
- [18] Mantel, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chemoterapy Reports. 1966; 50: 163-170.
- [19] Cox, DR. Regression models and life-tables. Journal of the Royal Statistical Society, Series B. 1972; 34: 187-220.
- [20] Akaike H. Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. 2nd International Symposium on Information Theory. 1973: 267-281.
- [21] Therneau TM, Grambsch, PM. Modeling survival data: Extending the Cox model. Nueva York. Springer; 2000.
- [22] Aalen OO. Nonparametric estimation for a family of counting processes. The Annals of Statistics. 1978; 6: 701-726.
- [23] Fleming TR, Harrington DP. Counting processes and survival analysis. Nueva York: John Wiley & Sons, Inc; 1991.
- [24] Andersen P, Borgan O, Gill R, Keiding N. Statistical models based on counting processes. Nueva York: Springer-Verlag; 1993.
- [25] Vatcheva KP, Lee M, McCormick JB, Rahbar MH. The effect of ignoring statistical interactions in regression analyses conducted in epidemiologic studies: An example with survival analysis using Cox proportional hazards regression model. Epidemiology (Sunnyvale). 2016 (1): 216.
- [26] Therneau T. `_A Package for Survival Analysis in S_`, version 2.38; 2015. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>.
- [27] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2018. URL: <https://www.R-project.org/>.
- [28] RStudio Team. RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA; 2016. URL: <http://www.rstudio.com/>.
- [29] Buis ML. Stata tip 87: Interpretation of interactions in nonlinear models. The Stata Journal 2010; 10(2): 305–308.
- [30] Buis ML. Stata tip 106: With or without reference. The Stata Journal 2012; 12(1): 162–164.
- [31] Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, *et al*. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med. 2010; Dec 2; 363(23):2211-2219,
- [32] Caravaca F, Martínez del Viejo C, Villa J, Martínez Gallardo R, Ferreira F. Hydration status assessment by multi-frequency bioimpedance in patients with advanced chronic kidney disease. Nefrologia. 2011; 31(5):537-544.
- [33] Cox, DR. Interaction. International Statistical Review. 1984;53(1):1-24.
- [34] Rod, NH, Lange, T, Andersen, I, Marrott, JL, Diderichsen, F. Additive Interaction in Survival Analysis: Use of the Additive Hazards Model. Epidemiology. 2012;23(5):733-737.