

EDITORIAL

MODELOS ESTADÍSTICOS PARA EL ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.

Enrique Ramalle-Gómara.

En muchos estudios clínicos y epidemiológicos el investigador está interesado en estudiar el tiempo que transcurre hasta la aparición de un evento o suceso. Este suceso puede ser adverso (como la muerte), favorable (como el alta hospitalaria) o neutro (como el cese de la lactancia)(1). Así que supervivencia denota tiempo libre de un determinado evento, no necesariamente la muerte. Por ejemplo Nahman et al (2) diseñaron un estudio para evaluar el tiempo en meses que transcurría hasta la aparición de la primera infección en pacientes con insuficiencia renal en función de que hubieran utilizado un catéter colocado quirúrgicamente o percutáneamente. La supervivencia aquí se refiere al tiempo libre de infección desde la cateterización.

El análisis del tiempo transcurrido desde un momento inicial hasta la aparición de un suceso podría estudiarse mediante técnicas de comparación de medias (t de Student, Análisis de la variancia: ANOVA) o mediante regresión múltiple. Este enfoque de análisis es inadecuado por una serie de razones. En la mayoría de los estudios que implican tiempo de seguimiento ocurre que el tiempo no suele tener una distribución normal. Las pruebas de comparación de medias asumen que las muestras tienen una distribución normal con igual variancia. La media del tiempo de seguimiento no representa bien al promedio de tiempo, ya que suele haber personas con tiempos muy cortos o muy largos, por lo que su distribución no se ajusta a una distribución de Gauss. Esto podría solucionarse mediante una transformación adecuada que normalice la distribución de la variable tiempo (logarítmica, por ejemplo) (3) pero aún así el ANOVA o la t de Student no son técnicas adecuadas para el estudio de la variable tiempo. Estas técnicas sólo podrían emplearse cuando el tiempo de supervivencia fuera conocido exactamente para todos los sujetos del estudio.

Sin embargo el tiempo de supervivencia puede que no sea conocido con exactitud, ya que la duración del seguimiento es variable (Los sujetos se incorporan en momentos diferentes al estudio) o existen observaciones incompletas (censored), bien porque hay personas que se pierden por el seguimiento (perdidos, "lost"), porque mueren por otra causa que la estudiada o porque siguen vivos al final del seguimiento (retirados vivos: "withdraw alive") (4). Esta es la razón principal por la que el análisis adecuado debe ser mediante supervivencia(5), puesto que está especialmente diseñado para el análisis de la variable dependiente "tiempo de supervivencia" obtenida a partir de seguimiento de duración variable y con tiempos incompletos (6).

Los objetivos de un estudio de supervivencia pueden ser:

1. Conocer en qué tiempo han fallecido la mitad de los sujetos. (Mectiana).
2. Describir la probabilidad de que no ocurra el evento en estudio. (S(t)): Probabilidad acumulada de supervivencia. Este estimador indica cual es la probabilidad acumulada de supervivencia en un tiempo determinado.
3. Estudiar la tasa de incidencia de dicho evento a lo largo del periodo (velocidad con que se producen los eventos), (h (t)).
4. Conocer la experiencia de supervivencia de un grupo o comparar las curvas de supervivencia en función de una variable pronóstico.

Servicio de Epidemiología y Promoción de la Salud.
Gobierno de La Rioja.

Correspondencia:

enrique.ramalle@larioja.org

5. Comparar la evolución de la tasa de incidencia de una o varias variables pronósticos y estimar el riesgo de fallecer (de que ocurra el evento) en función de la presencia o no de uno o varios factores de riesgo.

Los cuatro primeros puntos pueden resolverse mediante el método de Kaplan-Meier. El quinto necesita un método multivariante, generalmente regresión de Cox.

Para explicar estos conceptos, seguiremos en parte el estudio de Rodríguez MI et al (7). Entre los objetivos del estudio estaba analizar la supervivencia (en días) de los pacientes con fracaso renal agudo y síndrome de disfunción multiorgánica. En este caso supervivencia significa tiempo hasta el fallecimiento.

La mediana de supervivencia fue de 18 días. Esta información corresponde al momento del tiempo en que se han producido el 50% de los fallecimientos. En este caso, sabemos que en el día 18 han fallecido el 50% de los pacientes participantes en el estudio. Evidentemente, la mediana sólo puede calcularse cuando ha ocurrido el suceso en la mitad de los pacientes. Si al finalizar el estudio el evento no ha ocurrido en el 50% de ellos, se dice que no se ha alcanzado la mediana de supervivencia.

La probabilidad de supervivencia indica cuál es la probabilidad de llegar libre del evento a un tiempo determinado. Aunque los autores del trabajo que seguimos no aportan esta información, imaginemos que la probabilidad de supervivencia en el tiempo 40 días, que suele denotarse como $S(40)$, fuera 0,35. Esta cifra indica que la probabilidad de alcanzar el día 40 sin haber fallecido es de 0,35 (35%, si se expresa en porcentaje). Como el estudio ha trabajado con una muestra de pacientes, es preciso calcular el intervalo de confianza de esta estimación. Hay distintos métodos para su cálculo, pero el más común es el propuesto por Greenwood (8). Formalmente, un intervalo de confianza significa que si el modelo estadístico subyacente es correcto y no se han cometido sesgos, el intervalo de confianza contendrá el verdadero parámetro si el estudio se repite infinitas veces, en una frecuencia no menor que el nivel de confianza (generalmente el 95%) (9). De una manera más sencilla, el intervalo de confianza indica la seguridad que tenemos de que el verdadero valor en la población de la que procede la muestra esté comprendido entre los valores de ese intervalo (10). En el ejemplo, si el valor del intervalo de confianza al 95% fuera de 0,30 a 0,38, concluiríamos que tenemos una confianza alta (95%) en que el verdadero valor de la probabilidad de supervivencia a los 40 días estará comprendido entre 0,30 y 0,38 (30 y 38%).

Otro aspecto de interés en los estudios de supervivencia es calcular la tasa de incidencia del evento a lo largo del periodo (velocidad con que se producen los eventos). La tasa de incidencia viene definida por la función de riesgo $h(t)$ y representa la tasa instantánea de riesgo o fuerza de morbilidad (o mortalidad) por unidad de tiempo. Se interpreta como la probabilidad que tiene una persona de fallecer (o de que le ocurra el evento) en el tiempo t si ha sobrevivido hasta el instante anterior. Si $h(t)$ fuera 0,05 al tiempo 10 días ($h(10 \text{ días}) = 0,05$), significa que la probabilidad de que una persona que ha llegado viva (libre del evento) al décimo día fallezca en ese día es del 5%.

El análisis de la supervivencia permite comparar si la experiencia de supervivencia es la misma en función de una variable pronóstica. El estudio de Rodríguez et al comparó la supervivencia en los pacientes con fracaso renal agudo y disfunción multiorgánica, según que su enfermedad de base fuera traumática o no (médica o quirúrgica). Ellos concluyen que los enfermos traumáticos tuvieron mejor supervivencia que los médicos y quirúrgicos analizados de forma conjunta (test de Log-rank: 7,12; $p = 0,0016$). El test de Log-rank es una prueba de hipótesis que compara el número de eventos que han ocurrido en cada grupo con los eventos esperados en caso de que la ocurrencia del evento fuera la misma en ambos grupos (11). En el ejemplo de Rodríguez, la hipótesis nula puede rechazarse ($p = 0,0016$), por lo que se concluye que la supervivencia no es la misma en ambos grupos.

Cuando estamos interesados en conocer cuál es el riesgo asociado a la presencia de un determinado factor pronóstico puede emplearse el modelo de riesgos proporcionales de Cox, tanto si hay una sola variable pronóstico como si existen varias (edad, sexo, tipo de enfermedad de base, etc.). En la primera circunstancia, el modelo de Cox proporciona una estimación de la razón de riesgos a través del hazard ratio. El hazard ratio se interpreta igual que un riesgo relativo o una odds ratio 12 e indica cuantas veces es más probable que ocurra el evento si se tiene un factor de riesgo que si no se tiene. En la segunda, el modelo de Cox permite evaluar conjuntamente el efecto de dos o más variables pronósticos, proporcionando una razón de riesgos o hazard ratio ajustada. Como todos los modelos multivariantes proporciona una estimación del efecto de una variable pronóstico, ajustado por el resto de variables pronósticos (que suelen llamarse covariables o variables confundidoras). Es decir, que estos modelos permiten controlar la distorsión que la presencia del resto de variables introduce en el efecto de la variable que queremos estudiar.

De manera simplificada el concepto de confusión puede entenderse a través de un ejemplo. Imaginemos que nos interesa conocer el efecto del consumo de café sobre el cáncer de vejiga 13. Sabemos que el tabaquismo es un factor de riesgo sobre el cáncer de vejiga, pero no es el factor que nos interesa estudiar. Por otro lado, el porcentaje de fumadores entre las personas que toman café puede ser mayor que el porcentaje de fumadores entre los que no toman café. Al haber más fumadores entre los que toman café, la supuesta relación entre café y cáncer de vejiga puede que no sea debido al café, sino al tabaco, que no es lo que nos interesa. El efecto del café sobre el cáncer de vejiga está mezclado con el del tabaco. Un aná-

lisis multivariante permite conocer el efecto ajustado del café sobre el cáncer de vejiga, una vez eliminado el efecto que sobre el cáncer de vejiga tenga el tabaco.

En el análisis de la supervivencia el modelo multivariante usualmente empleado es el de riesgos proporcionales de Cox (Cox's proportional hazards model) (14). Este modelo proporciona una estimación ajustada del riesgo relativo de la variable pronóstico principal. Por ejemplo, un ensayo clínico comparó el efecto de la azatioprina frente a placebo sobre la supervivencia en pacientes con cirrosis biliar primaria (15). Una vez ajustados por una serie de covariables (bilirrubina sérica, edad, presencia de cirrosis, etc.) las personas que recibieron el placebo tuvieron un riesgo de muerte 1.68 veces mayor que las personas tratadas con azatioprina.

El análisis de la supervivencia es una útil y potente herramienta que permite estudiar muchas de las situaciones que aparecen en la clínica. La complejidad de alguno de los enfoques suele hacer necesaria la colaboración entre clínicos y bioestadísticos, porque la llegada de los ordenadores y su difusión masiva ha provocado algunas interpretaciones erróneas de los resultados o un interés en lo que se ha denominado la búsqueda de modelos barrocos o de "p" significativas (16). Como decía hace unos años Hofacker (17): "La buena noticia es que el análisis estadístico está empezando a ser fácil y barato. La mala noticia es que el análisis estadístico está empezando a ser fácil y barato".

Referencias bibliográficas:

1. DG. ALTMAN, JM. BLAND. Time to event (survival) data. *BMJ* 1998; 317:468-469.
2. NS JR. NAHMAN, DF. MIDDENDORF, WH. BAY, R. MCELLIGOTT, S. POWELL, J. ANDERSON. Modification of the percutaneous approach to peritoneal dialysis catheter placement under peritoneoscopic visualization: clinical results in 78 patients. *Am Soc Nephrol* 1992; 3:103-107.
3. JM. BLAND, DG. ALTMAN. The use of transformation when comparing two means. *BMJ* 1996; 312:1153-1153.
4. DG. KLEINBAUM. Survival analysis. A self-learning text. New York: SpringerVerlag, 1996.
5. JM. BLAND, DG. ALTMAN. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ* 1998; 317:1572-1572.
6. V. ABRAIRA, A. PÉREZ DE VARGAS. Multivariantes en bioestadística. Madrid: Editorial Centro de Estudios Ramón Areces, 1996.
7. MI. RODRÍGUEZ, M. VALLES, JM. SIRVENT, G. MATÉ, A. BONET, JM. MAURI. Mortalidad y factores de riesgo de los pacientes con fracaso renal agudo y disfunción multiorgánica. *Med Clin (Barc)* 1998; 111 :247-250.
8. M. GREENWOOD. The errors of sampling of survivorship tables (Reports on Public Health and Statistical Subjects No. 33). Appendix 1. London: His Majesty's Stationery Office, 1926.
9. KJ. ROTHMAN, S. GREENLAND. Modern epidemiology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
10. J. Intervalos de confianza. *Aten. Primaria* 1989; 6:416-420.
11. JM. DOMENECH, A. SARRIÁ. Análisis multivariante en Ciencias de la Salud. Modelos de regresión. Análisis de la supervivencia. Barcelona: Signo, 1993.
12. A. BAILEY, A. CROOK, D. MACHIN. Statistical methods for clinical trials. *Blood Reviews* 1994; 8:105-112.
13. CM. VISCOLI, MS. LACHS, RI. HORWITZ. Bladder cancer and coffee drinking: a summary of casecontrol research. *Lancet* 1993; 341:1432-1437.
14. MH. KATZ. Multivariate analysis: a practical guide for clinicians. Cambridge: University Press, 1999.
15. DG. ALTMAN. Practical statistics for medical research. Reprinted 1995 ed. London: Chapman and Hall' 1991.
16. J. MARRUGAT, F. SANZ, M. PORTA, J. SANCHO. La Influencia de la informática en la investigación clínica y epidemiológica. *Med Clin (Barc)* 1989; 92:742-748.
17. CF. HOFACKER. Abuse of statistical packages: the case of the general linear model. *Am J Physiol* 1983; 245:R299-302.