

## Una aplicación del análisis de la supervivencia en ciencias de la salud

Josep M. Domènech  
*Universidad Autónoma de Barcelona*

*Este trabajo presenta las técnicas estadísticas más utilizadas en ciencias de la salud para analizar datos de supervivencia con tiempos incompletos. A partir de un sencillo estudio, para valorar el efecto de diferentes variables pronósticas sobre el riesgo de recaída de heroinómanos recién deshabitados, se describe la estimación Kaplan-Meier y actuarial de las funciones de supervivencia y de riesgo, la comparación de curvas de supervivencia con la prueba de Mantel-Haenszel, el ajuste de un modelo de regresión de Cox y su uso predictivo. Se explica cómo interpretar prácticamente los diferentes resultados obtenidos con los programas 1L y 2L del Sistema BMDP.*

*Palabras clave: Análisis de supervivencia, datos censurados, estimación Kaplan-Meier, estimación actuarial, prueba de Mantel-Haenszel, modelo de regresión de Cox.*

*This paper describes the most used statistical methods for survival analysis of censored data in Health Sciences: the Kaplan-Meier and the actuarial estimation of the survival and hazard functions, the Mantel-Haenszel (Logrank) test for comparing survival distributions, the Cox regression model and how to fit the model to a set of data from a study for assessing the effects of prognostic covariates on the risk of recidive. The paper explains the predictive use of the model and how to interpret the results of the several analyses performed with 1L and 2L BMDP programs.*

*Key words: Survival analysis, Censored data, Kaplan-Meier estimator, Actuarial estimator, Logrank test, Cox regression model.*

En ciencias de la salud los estudios longitudinales son, sin duda, los que aportan datos más precisos sobre la evolución de los sujetos pero a la vez son los más costosos y los de mayor complejidad en cuanto a su tratamiento estadís-

tico. El *análisis de la supervivencia* aplicado a las ciencias de la salud está formado por un conjunto de técnicas estadísticas apropiadas para estudios de seguimiento en los que interesa analizar la variable *intervalo de tiempo* transcurrido entre un acontecimiento inicial y uno terminal perfectamente identificable *que puede presentarse durante el periodo de observación*, así como el efecto sobre esta variable de un conjunto de factores pronósticos, utilizando, por ejemplo, el modelo de regresión de Cox.

El término *supervivencia* se debe a que en las primeras aplicaciones de esta técnica el acontecimiento terminal era el *fallo* de un elemento o la *muerte* del sujeto. Sin embargo el tiempo de supervivencia puede ser, por ejemplo, el tiempo transcurrido desde el inicio de un tratamiento hasta la desaparición del trastorno o el tiempo que un paciente ha permanecido libre de recaídas después de un tratamiento.

Los precedentes del análisis de la supervivencia se encuentran en la construcción de tablas de mortalidad. Las primeras tablas fueron construidas por el astrónomo inglés Edmon Halley (1659-1742) a partir de los registros de nacimientos y funerales de la ciudad de Breslau (Halley, 1693). Sin embargo el análisis de la supervivencia tal como lo conocemos hoy se desarrolló en el campo de la ingeniería para analizar la fiabilidad (duración) de elementos importantes. La II Guerra Mundial aceleró el desarrollo de estas técnicas para aplicarlas a la industria militar.

El auge del análisis de la supervivencia en ciencias de la salud empezó en la década de los 70 y en la actualidad se ha convertido en una de las técnicas más utilizadas en medicina y de creciente aplicación en psicología (Griffin y Gardner, 1989; Singer y Willet, 1991). El motivo de ello es que esta metodología permite analizar tiempos de supervivencia valorados en unas condiciones mucho más flexibles que las requeridas en las pruebas clásicas. La comparación de medias o la regresión múltiple, por ejemplo, permiten utilizar el tiempo de supervivencia como variable dependiente cuando es *exactamente conocido para todos los sujetos* del estudio. Sin embargo, los estudios en ciencias de la salud que comportan seguimiento de los sujetos se acostumbran a caracterizar por:

a) *Duración variable* del seguimiento: aunque los estudios longitudinales tienen una *fecha de inicio* y una *fecha de cierre* que determina su *duración*, en general los sujetos se incorporan en momentos diferentes.

b) *Observaciones incompletas*: en la fecha de cierre del estudio aún no se ha producido el acontecimiento terminal en ciertos sujetos (sujetos retirados «vivos»). Asimismo a lo largo del estudio se puede perder el contacto con algunos sujetos por cambio de lugar de residencia, muerte por causas no relacionadas con la investigación, etc., o simplemente porque han debido ser retirados del estudio por diferentes motivos (sujetos perdidos).

Las técnicas de análisis de la supervivencia, a diferencia de las técnicas estadísticas clásicas, están especialmente diseñadas para la variable dependiente *tiempo de supervivencia*, cuyas medidas se obtienen a partir de seguimientos de duración variable y se caracterizan por la existencia de *tiempos incompletos*. Entre los textos de análisis de la supervivencia cabe citar los de Blossfeld, Hamerle y Mayer (1989); Elandt-Johnson y Johnson (1980); Gross y Clark (1975); Harris

y Albert (1991); Hill, Com-Nougué, Kramar, Moreau, O'Quigley, Senoussi y Chastang (1990); Kalbfleisch y Prentice (1980); Lawless (1982); Lee (1992); Nelson (1982).

## Terminología básica

La Figura 1 representa un estudio de seguimiento delimitado por la *fecha de inicio* y la *fecha de cierre* a partir de la cual se da por finalizado el seguimiento de los sujetos. El intervalo de tiempo entre ambas fechas determina la *duración del estudio*.

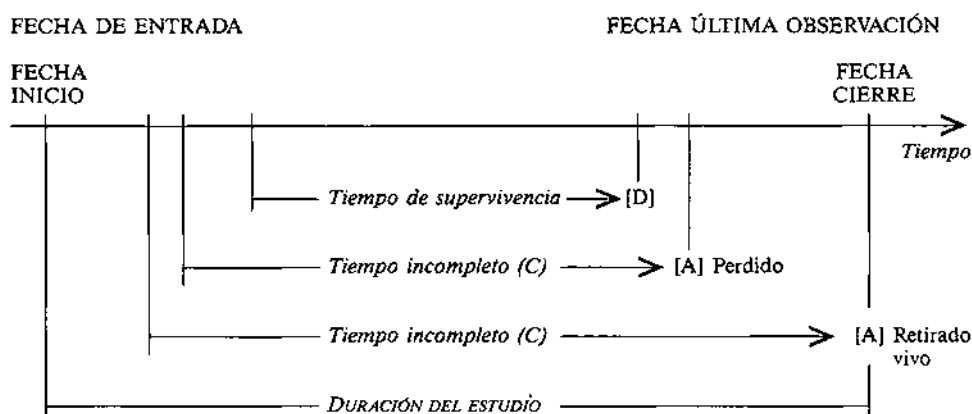


Figura 1. Representación de los tiempos de participación de los sujetos.

En general, los sujetos se acostumbran a incorporar progresivamente al estudio, de manera que la *fecha de entrada*, que marca el comienzo del seguimiento del sujeto, no coincide con la fecha de inicio del estudio.

Los sujetos son seguidos de forma periódica. Las *últimas noticias*, que marcan el final del seguimiento, proporcionan la *fecha de la última observación* y el *estado  $d_i$*  del sujeto, que puede ser «muerto» ( $d_i=1$ ) si el acontecimiento terminal se ha producido o «vivo» ( $d_i=0$ ) en caso contrario. La diferencia respecto a la fecha de entrada es el *tiempo de participación  $t_i$*  del sujeto que se llama tiempo de supervivencia (*survival time*) si el estado del sujeto es «muerto» (*Dead*). Si el estado es «vivo» (*Alive*) se trata de un tiempo incompleto (*censored time*) que aporta una información parcial sobre su tiempo de supervivencia pero que es también utilizado para estimar las probabilidades de supervivencia. Estas observaciones reciben el nombre de observaciones incompletas por la derecha (*right censored observations*) o simplemente *observaciones incompletas (C)*.

El hecho de fijar una fecha de cierre del estudio produce observaciones incompletas de tipo aleatorio (*random censoring*). Se trata de los sujetos retira-

dos vivos (*withdrawn alive*), es decir, de los sujetos que han sido seguidos regularmente y que en el momento de la última observación programada (que coincide aproximadamente con la fecha de cierre) aún no se ha producido el acontecimiento terminal.

Los sujetos perdidos (*lost*) por múltiples razones o porque han muerto por causas no relacionadas con el estudio, también producen observaciones incompletas. Aunque los tiempos incompletos generados por los sujetos perdidos intervienen en el análisis de la misma manera que los generados por los retirados vivos, y que por este motivo algunos autores llaman retirados (*withdrawn*) a estos dos tipos de sujetos, conviene distinguir estas dos fuentes de censura porque un número importante de perdidos puede producir un sesgo de tal magnitud que invalide las conclusiones del estudio.

Para que estas observaciones incompletas aleatorias permitan estimar sin sesgo las probabilidades de supervivencia es necesario que se cumpla el *supuesto de independencia* entre los *tiempos incompletos* y los *tiempos de supervivencia* que se habrían observado si el seguimiento de estos sujetos no se hubiera interrumpido. Una descripción detallada de los mecanismos que originan diferentes tipos de observaciones incompletas puede encontrarse en Hill y cols. (1990, p. 16), Kalbfleisch y Prentice (1980, p. 39), Lawless (1982, p. 31) o Miller (1981, p. 3).

En este trabajo se revisan los modelos más utilizados para analizar estudios con tiempos censurados por la derecha, con un solo estado terminal y que se presenta una única vez. Las extensiones del análisis de la supervivencia que incorporan modelos para tiempos censurados por la izquierda (*left censoring*) o truncados por la izquierda (*left truncation*), modelos multiestado (*competing risk models*) y modelos multiepisodio (*multiepisode models*), forman parte de un conjunto de técnicas estadísticas más avanzadas que podríamos denominar Análisis histórico de sucesos (*Event History Analysis*). Una buena síntesis de estos modelos se encuentra en Petersen (1990), pero para una exposición más detallada consultar Blossfeld, Hamerle y Mayer (1989).

## Ejemplo

La Tabla 1 recoge los resultados de un estudio de seguimiento, iniciado en enero de 1990 y cerrado en junio de 1992, en el que han participado 32 heroinómanos. Cada paciente se ha incorporado al finalizar su tratamiento de deshabituación y ha sido seguido hasta el momento de su primera recaída en el consumo de heroína (o hasta el cierre del estudio si se abstiene), registrando la fecha de entrada y la fecha y estado al término del seguimiento. Con objeto de obtener un modelo sobre el riesgo de recaída, se han registrado además tres variables predictoras: *trabajo* estable (o estudios seguidos de forma satisfactoria) en el momento de incorporarse al seguimiento, *edad* al inicio del consumo de drogas y *duración* del consumo de heroína en tres categorías (menos de 1 año, entre 1 y 2 años, 2 o más años).

TABLA 1. SEGUIMIENTO DE 32 HEROÍNÓMANOS UNA VEZ FINALIZADO EL TRATAMIENTO

Caso	Fecha entrada	Última observación		Estado cierre	Trabajo estable	Edad (años)	Duración consumo heroína (años)
		Fecha	Estado				
1	3- 1-90	20- 2-90	RECAÍDA	R	Sí	15	1
2	3- 1-90	29- 3-90	abstinencia	<i>muerto*</i>	Sí	18	1
3	4- 1-90	30- 6-92	abstinencia	a	Sí	23	0
4	15- 1-90	3- 4-91	RECAÍDA	R	No	22	1
5	25- 1-90	18- 6-90	RECAÍDA	R	Sí	20	1
6	2- 2-90	28- 4-90	RECAÍDA	R	No	14	2 o más
7	16- 2-90	2- 3-90	RECAÍDA	R	No	13	2 o más
8	2- 3-90	12- 7-90	RECAÍDA	R	No	17	0
9	12- 3-90	16-10-90	RECAÍDA	R	Sí	20	1
10	18- 4-90	30- 6-92	abstinencia	a	Sí	24	0
11	20- 4-90	4- 5-90	RECAÍDA	R	No	14	2 o más
12	4- 5-90	29- 3-92	RECAÍDA	R	No	21	0
13	11- 5-90	19- 7-90	RECAÍDA	R	No	11	2 o más
14	2- 7-90	29- 7-91	RECAÍDA	R	Sí	21	0
15	5- 7-90	30- 6-92	abstinencia	a	Sí	21	0
16	4- 9-90	13-10-90	RECAÍDA	R	No	11	1
17	1-10-90	30- 6-92	abstinencia	a	Sí	22	0
18	5-10-90	11-10-90	RECAÍDA	R	No	13	1
19	21-11-90	7-10-91	RECAÍDA	R	No	20	0
20	5-12-90	6- 1-91	RECAÍDA	R	No	14	1
21	4- 1-91	30- 6-92	abstinencia	a	Sí	20	0
22	26- 2-91	20- 6-91	RECAÍDA	R	Sí	18	2 o más
23	4- 3-91	30- 6-92	abstinencia	a	Sí	23	0
24	21- 3-91	16- 5-91	RECAÍDA	R	No	15	0
25	2- 4-91	26- 6-91	RECAÍDA	R	No	18	2 o más
26	26- 6-91	30- 6-92	abstinencia	a	Sí	22	0
27	2- 9-91	25- 4-92	abstinencia	<i>perdido</i>	Sí	17	0
28	12- 9-91	9-10-91	RECAÍDA	R	No	12	2 o más
29	19- 9-91	18- 6-92	RECAÍDA	R	No	21	0
30	23-12-91	30- 6-92	abstinencia	a	No	20	0
31	23-12-91	7- 4-92	RECAÍDA	R	No	20	1
32	30-12-91	30- 6-92	abstinencia	a	Sí	16	0

\* Muerte por accidente de tráfico no relacionado con la toxicomanía.

## Estimación de la función de supervivencia

Sea  $T$  la variable aleatoria (no negativa) que representa el *tiempo de supervivencia* de los sujetos de una determinada población. La *función de supervivencia*  $S(t)$  indica la probabilidad de estar «vivo» durante un intervalo de tiempo igual o superior a  $t$ :

$$S(t) = \text{Prob } [T \geq t]$$

En ciencias de la salud, es habitual estimar esta función con procedimientos no paramétricos. Los más utilizados son el *método de Kaplan-Meier* (product-

*limit estimator*) y el método actuarial (*actuarial estimator*) que se aplica cuando el tamaño de la muestra es grande porque agrupa los tiempos de participación en intervalos. Ambos se efectúan a partir de los  $n$  pares de valores ( $t_i$ ;  $d_i$ ) de la muestra, siendo  $t_i$  el *tiempo de participación* y  $d_i$  una variable binaria (0;1) que indica el *estado* («vivo» o «muerto») del sujeto  $i$  en el tiempo  $t_i$ .

TABLA 2. DATOS ORDENADOS SEGÚN EL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA

Caso	Tiempo (estado)
18	6
7	14
11	14
28	27
20	32
16	39
1	48
24	56
13	69
6	85
25	85
2	85 +
31	106
•	•
•	•
10	804 +
3	908 +

La Tabla 2 presenta un fragmento de los datos del ejemplo ordenados según el tiempo de participación para poder estimar  $S(t)$ ; los *tiempos incompletos* se han marcado con el signo (+), notación habitual para representar el estado  $d_i=0$ . Así, por ejemplo, el caso 1 ha entrado al estudio el 3-1-90 y ha recaído el 20-2-90; el *tiempo de supervivencia* de este paciente es de 48 días. Sin embargo, cuando los casos 2 y 3 fueron observados por última vez aún no habían recaído; por lo tanto las diferencias de 85 y 908 días entre las fechas de entrada y de la última observación de estos pacientes son *tiempos incompletos* que se han señalado con el signo (+) para recordar que si no hubieran sido censurados su tiempo de supervivencia sería superior a 85 y 908 días respectivamente. El seguimiento del caso 2 ha finalizado al morir en un accidente de tráfico (sin relación con la drogodependencia) mientras que el del caso 3 ha terminado por cierre del estudio; sin embargo, en términos de análisis de la supervivencia, ambos pacientes son «retirados vivos» ( $d_i=0$ ), es decir, retirados sin haber recaído. El caso 27, *perdido* al no haber sido localizado en el octavo seguimiento, también interviene en el análisis aportando un *tiempo incompleto*; no obstante siempre conviene distinguir los *perdidos* para poder valorar la calidad del estudio.

### Método de Kaplan-Meier

El método de estimación desarrollado por Kaplan y Meier (1958), denominado *product-limit estimation*, calcula la probabilidad de supervivencia en el tiempo

$t_i$  aplicando la *ley multiplicativa* de las probabilidades, es decir, mediante el producto de la probabilidad de supervivencia en el tiempo  $t_{i-1}$  por la *probabilidad condicionada* de sobrevivir un tiempo  $t_i$  si se ha sobrevivido hasta el tiempo  $t_{i-1}$ :

$$[t_i \div t_{i+1}[ \rightarrow S(t_i) = S(t_{i-1}) \times S(t_i | t_{i-1})$$

Si después de haber transcurrido el tiempo  $t_{i-1}$  quedan  $n_{i-1}$  sujetos en riesgo y en el tiempo  $t_i$  se producen  $d_i$  defunciones, la *probabilidad condicionada de morir* en el tiempo  $t_i$  si se ha sobrevivido hasta el tiempo  $t_{i-1}$  puede ser estimada por el cociente  $d_i / n_{i-1}$ .

Por lo tanto la *probabilidad condicionada de sobrevivir* será el complemento a 1 de la de morir:

$$\hat{S}(t_i | t_{i-1}) = 1 - \frac{d_i}{n_{i-1}} = \frac{n_{i-1} - d_i}{n_{i-1}}$$

La Tabla 3 presenta el resultado de la estimación efectuado con el programa *BMDP 1L* (Dixon, 1990). Teniendo en cuenta que en el instante inicial  $t_0=0$  la probabilidad de sobrevivir es 1, ya que ninguno de los  $n_0=32$  sujetos en riesgo ha fallecido, las estimaciones de las probabilidades de supervivencia para los diferentes tiempos  $t_1=6$ ;  $t_2=14$ ; ...  $t_{19}=695$  en los que se ha producido alguna defunción, vienen dadas por los productos de las probabilidades condicionadas en cada tiempo:

$$\begin{aligned} t_0: [0 \div 6[ & \rightarrow \hat{S}(0) = 1 \\ t_1: [6 \div 14[ & \rightarrow \hat{S}(6) = 1 \times \frac{32 - 1}{32} = \frac{31}{32} = 0.9688 \\ t_2: [14 \div 27[ & \rightarrow \hat{S}(14) = \frac{31}{32} \times \frac{31 - 2}{31} = 0.9063 \\ & \dots \dots \dots \end{aligned}$$

La representación gráfica de esta función decreciente, con saltos discontinuos por la derecha, dada en la Figura 2, es la estimación Kaplan-Meier de la *curva de supervivencia*.

Las proporciones de supervivencia de esta tabla estiman la probabilidad,  $S(t)$  de que un sujeto de la población estudiada permanezca abstinerente, desde el final del tratamiento, durante un intervalo de tiempo no inferior a  $t$ . Por ejemplo, la proporción de supervivencia a los 144 días igual a 0.525, indica que los pacientes de esta población tienen un 52.5 % de posibilidades de no recaer en los primeros 144 días después del final del tratamiento.

Cuando el suceso terminal no es la *muerte*, en lugar de proporción de supervivencia se acostumbra a utilizar el término *proporción de casos libres de su-*

ceso (% Free from event). En este estudio podríamos emplear el término *proporción de sujetos libres de recaída*.

TABLA 3. RESULTADO DE LA ESTIMACIÓN KAPLAN-MEIER CON EL PROGRAMA *BMDP 11*

Product-Limit survival analysis							
CASE NUMBER	TIME DAY	STATUS	CUMULATIVE SURVIVAL	STANDARD ERROR	CUM RECAIDA	CUM LOST	REMAIN AT RISK
18	6.00	RECAÍDA	0.9688	0.0308	1	0	31
7	14.00	RECAÍDA			2	0	30
11	14.00	RECAÍDA	0.9063	0.0515	3	0	29
28	27.00	RECAÍDA	0.8750	0.0585	4	0	28
20	32.00	RECAÍDA	0.8438	0.0642	5	0	27
16	39.00	RECAÍDA	0.8125	0.0690	6	0	26
1	48.00	RECAÍDA	0.7813	0.0731	7	0	25
24	56.00	RECAÍDA	0.7500	0.0765	8	0	24
13	69.00	RECAÍDA	0.7188	0.0795	9	0	23
6	85.00	RECAÍDA			10	0	22
25	85.00	RECAÍDA	0.6563	0.0840	11	0	21
2	85.00	muerto			11	0	20
31	106.00	RECAÍDA	0.6234	0.0859	12	0	19
22	114.00	RECAÍDA	0.5906	0.0875	13	0	18
8	132.00	RECAÍDA	0.5578	0.0885	14	0	17
5	144.00	RECAÍDA	0.5250	0.0892	15	0	16
32	183.00	abstinen			15	0	15
30	190.00	abstinen			15	0	14
9	218.00	RECAÍDA	0.4875	0.0904	16	0	13
27	236.00	perdido			16	1	12
29	273.00	RECAÍDA	0.4469	0.0915	17	1	11
19	320.00	RECAÍDA	0.4062	0.0918	18	1	10
26	370.00	abstinen			18	1	9
14	392.00	RECAÍDA	0.3611	0.0920	19	1	8
4	443.00	RECAÍDA	0.3160	0.0909	20	1	7
23	484.00	abstinen			20	1	6
21	543.00	abstinen			20	1	5
17	638.00	abstinen			20	1	4
12	695.00	RECAÍDA	0.2370	0.0966	21	1	3
15	726.00	abstinen			21	1	2
10	804.00	abstinen			21	1	1
3	908.00	abstinen			21	1	0
Mean survival time = 371.15		Limited to 908.00		S.E. = 67.981			
Quantile	Estimate	Asymptotic standard error					
75th	56.00	22.54					
Median (50th)	218.00	114.86					
25th	695.00						
Brookmeyer-Crowley 95 % Confidence interval for median survival time (85.00, 392.00)							
Summary Table							
Total	Recaída	perdido	abstinen	muerto	Proportion censored		
32	21	1	9	1	0.3437		



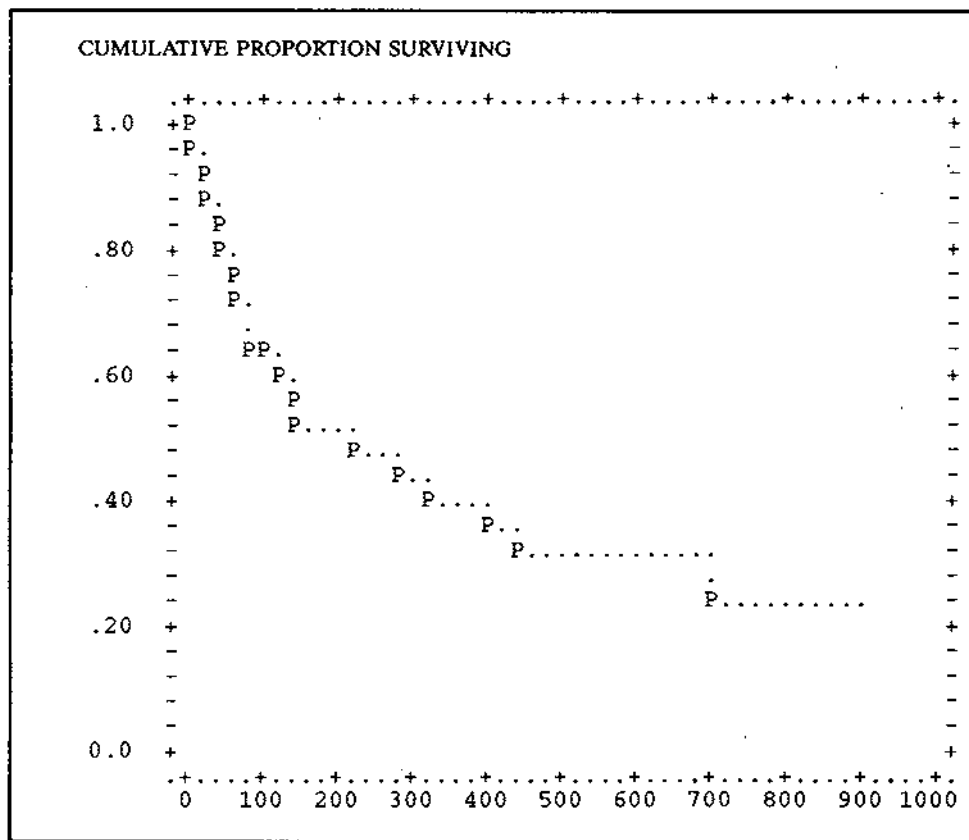


Figura 2. Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) estimada con el *BMDP 1L*.

El *error estándar* de estas estimaciones ha sido calculado con la aproximación de Greenwood (Greenwood, 1926):

$$EE \hat{S}(t_i) \approx \hat{S}(t_i) \sqrt{\frac{d_i}{(n_0 - d_i)n_0} + \dots + \frac{d_i}{(n_{i-1} - d_i)n_{i-1}}}$$

El *intervalo de confianza*  $1-\alpha$  de la estimación de una proporción de supervivencia, cuando *la muestra es grande*, viene dado por:

$$\hat{S}(t_i) \pm z_{\alpha/2} EE \hat{S}(t_i)$$

Hay diferentes procedimientos para hallar la *banda de confianza* de la curva de supervivencia, que pueden consultarse en Harris y Albert (1991, cap. 2).

La *mediana* es el índice más adecuado para describir la *tendencia central* de la distribución de supervivencia ya que, en general, es muy asimétrica. Se de-

fine como el valor del tiempo con probabilidad de supervivencia  $S(t_{md}) = 0.50$ . Se estima con el *percentil 50* de la distribución que corresponde al *primer tiempo con proporción de supervivencia* igual o inferior a 0.5. En el ejemplo, la mediana del *tiempo de recaída* es de 218 días.

La *media* del tiempo de supervivencia describe mal la tendencia central de distribución cuando es muy asimétrica. El cálculo aproximado de la media y su error estándar puede encontrarse en Lee (1992, pp. 72-76).

### **Método actuarial**

El *método actuarial*, que también se conoce como el método de la tabla de vida (*life-table method*) y tiene sus principios en los trabajos de Böhmer (1912), ha sido desarrollado principalmente con las aportaciones de Berkson y Gage (1950), Cutler y Ederer (1958) y Gehan (1969). Consiste en agrupar el tiempo de participación de cada sujeto en *intervalos de tiempo* predeterminados y, como el método de Kaplan-Meier, calcular las probabilidades de supervivencia mediante el producto de las estimaciones de las probabilidades condicionadas de supervivencia correspondientes a cada uno de los diferentes intervalos de tiempo.

La agrupación en intervalos tiene el inconveniente de dar estimaciones poco precisas cuando el número de sujetos no es suficientemente grande. Sin embargo para muestras grandes *es más recomendable* porque influye poco sobre las estimaciones y tiene la ventaja de presentar una curva de supervivencia muy clara y una tabla de fácil interpretación que sintetiza muy bien la evolución de la supervivencia de los sujetos estudiados. La Tabla 4 es el resultado de la estimación actuarial efectuada con el programa *BMDP II*. En el listado de instrucciones (Tabla 6) puede comprobarse que los tiempos han sido calculados en meses (a partir de las fechas de entrada y terminación) y agrupados en intervalos de 6 meses.

Para construir esta tabla se definen intervalos de tiempo, generalmente regulares, y para cada intervalo  $[t_i + t_{i+1}[$  se recogen los siguientes datos (que aparecen en la columna de la Tabla 4 indicada entre paréntesis):

$N_i$ : sujetos vivos al inicio del intervalo (ENTERED).

$d_i$ : sujetos que mueren en el intervalo (RECAÍDA)

$w_i + l_i$ : sujetos con tiempos incompletos (WITHDRAWN y LOST)

Si se supone que los  $w_i + l_i$  sujetos con tiempos incompletos (retirados vivos y perdidos) se distribuyen uniformemente dentro del intervalo, en promedio estarán seguidos hasta la mitad del intervalo. Así pues el número de *sujetos expuestos al riesgo* (EXPOSED) será:

$$n_i = N_i - \frac{w_i + l_i}{2}$$

Teniendo en cuenta que la estimación de la *probabilidad de morir* en el intervalo  $[t_i + t_{i+1}[$  *condicionada* a estar vivo al inicio del mismo es  $d_i/n_i$  (PROPOR-

TABLA 4. RESULTADO DE LA ESTIMACIÓN ACTUARIAL CON EL PROGRAMA *BMDP 1L*

LIFE TABLE AND SURVIVAL ANALYSIS										
INTERVAL ENTERED MONTH EQUAL LESS THAN	WITH- DRAWN	LOST	RECAÍDA	EXPOSED	PROPORTION RECAÍDA	PROPORTION SURVIVING	CUMULATIVE PROPORTION SURVIVING AT BEGINNING OF INTERVAL	HAZARD (S.E.)	DENSITY (S.E.)	
0.00 - 6.00	32	1	0	15	31.5	0.4762	0.5238	1.0000 (0.0000)	0.1042 (0.0255)	0.0794 (0.0148)
6.00 - 12.00	16	2	1	3	14.5	0.2069	0.7931	0.5238 (0.0890)	0.0385 (0.0221)	0.0181 (0.0098)
12.00 - 18.00	10	3	0	2	8.5	0.2353	0.7647	0.4154 (0.0899)	0.0444 (0.0311)	0.0163 (0.0107)
18.00 - 24.00	5	2	0	1	4.0	0.2500	0.7500	0.3177 (0.0916)	0.0476 (0.0471)	0.0132 (0.0121)
24.00 - 30.00	2	2	0	0	1.0	0.0000	1.0000	0.2383 (0.0972)	0.0000 (0.0000)	0.0000 (0.0000)
								0.2383 (0.0972)		
								(AT END OF LAST INTERVAL)		
QUANTILE	ESTIMATE	ASYMPTOTIC STANDARD ERROR								
75TH	3.15	0.99								
MEDIAN (50TH)	7.32	2.54								
25TH	23.11	11.24								

PROPORTION RECAÍDA), la estimación de la *probabilidad condicionada de sobrevivir* hasta el final del intervalo (PROPORTION SURVIVING) será:

$$\hat{S}(t_{i+1} | t_i) = 1 - \frac{d_i}{n_i} = \frac{n_i - d_i}{n_i}$$

La *probabilidad de estar vivo* en el instante  $t_{i+1}$ , es decir, al *inicio* del siguiente intervalo (CUMULATIVE PROPORTION SURVIVING AT BEGINNING OF INTERVAL), se obtiene aplicando la propiedad multiplicativa:

$$\begin{aligned} [t_{i+1} \div t_{i+2}] \rightarrow \hat{S}(t_{i+1}) &= \hat{S}(t_i) \times \hat{S}(t_{i+1} | t_i) = \\ &= 1 \times \left( \frac{n_0 - d_0}{n_0} \right) \times \left( \frac{n_1 - d_1}{n_1} \right) \times \dots \times \left( \frac{n_i - d_i}{n_i} \right) \end{aligned}$$

Por ejemplo, al inicio del segundo intervalo  $[6 \div 12]$  la proporción (acumulada) de supervivencia es 0.5238 y hay  $N_i = 32 - 1 - 15 = 16$  sujetos vivos. En el transcurso del mismo hay  $w_i + l_i = 2 + 1 = 3$  retirados y  $d_i = 3$  recaídas. Por lo tanto, el número de sujetos *expuestos* es de  $16 - 3/2 = 14.5$ , la proporción de recaídas es  $3/14.5 = 0.2069$  y la proporción (condicional) de supervivencia es  $(14.5 - 3)/14.5 = 1 - 0.2069 = 0.7931$ . La proporción (acumulada) de supervivencia a los 12 meses, es decir, al inicio del siguiente intervalo es  $0.5238 \times 0.7931 = 0.4154$ . Así pues, la probabilidad de que un paciente después del tratamiento esté como mínimo 1 año sin recaer es del 41.5 %.

Puesto que este valor es una estimación, se debe hallar su *intervalo de confianza* a partir del *error estándar* que se calcula con la fórmula de Greenwood ya expuesta y que en la Tabla 4 aparece entre paréntesis debajo de cada proporción acumulada de supervivencia. Así, a los 12 meses la proporción de supervivencia es 0.4154 (EE=0.0899) y su intervalo de confianza del 95 %, aceptando la aproximación normal, viene dado por:

$$0.4154 \pm 1.96 \times 0.0899 \rightarrow 0.2392 \text{ a } 0.5916$$

Por lo tanto, la probabilidad de que un paciente después del tratamiento esté como mínimo 1 año sin recaer está situada entre el 24 % y el 59 % (IC 95 %).

La *mediana* del tiempo de supervivencia se estima mediante una interpolación lineal entre los tiempos  $t_i$  y  $t_{i+1}$  correspondientes a  $\hat{S}(t_i) \geq 0.5$  y  $\hat{S}(t_{i+1}) < 0.5$ . En este ejemplo, la mediana está situada en el segundo intervalo y corresponde a 7.32 meses (EE=2.54).

## Densidad de probabilidad y función de riesgo

La *función de supervivencia*  $S(t)$  describe de manera global el proceso de supervivencia de la población en el transcurso del tiempo. No obstante, para describir de una forma más detallada la *dinámica de la «mortalidad»* en determina-

dos momentos o en determinados periodos de tiempo, es necesario estimar, además, la *función de riesgo*  $h(t)$  y la *función de densidad de probabilidad*  $f(t)$ .

Estas tres funciones están relacionadas, de manera que cualquiera de ellas permite definir la distribución de probabilidad del tiempo  $T$  de supervivencia (Lee, 1992, pp. 15-16):

$$f(t) = - \frac{d}{dt} S(t) \quad ; \quad h(t) = - \frac{d}{dt} \log_e S(t)$$

Sin embargo, la *función de riesgo* es la más adecuada para describir la dinámica del proceso porque sus valores representan *tasas de incidencia* del suceso que se estudia. Por lo tanto, la descripción correcta del proceso de «mortalidad» vendrá dada por la función de supervivencia y por la de riesgo que conviene presentarlas en una misma figura, dibujando la función de riesgo debajo de la función de supervivencia.

Los conceptos de *tasa* y de *incidencia*, que junto con los de *riesgo relativo* y de razón de *odds* son fundamentales en análisis de la supervivencia, pueden revisarse en Elandt-Johnson y Johnson (1980, cap. 2). Una *tasa (rate)* expresa el cociente entre la variación relativa de una magnitud  $Y$  respecto a la variación de otra magnitud  $X$ , que en este caso es el tiempo. Si en un instante  $t$  hay  $n$  sujetos expuestos al acontecimiento terminal («muerte»), la *tasa de incidencia* se define como la variación relativa de sujetos (proporción de «muertes») por unidad de tiempo en dicho instante; cuando se calcula en un cierto intervalo de tiempo se denomina *tasa media de incidencia* y se interpreta como una medida del *riesgo de «morir»* en dicho intervalo.

### **Función de densidad de probabilidad**

La función de densidad de probabilidad  $f(t)$  (*density function*) se define como la *probabilidad por unidad de tiempo* que tiene un sujeto de fallecer en un determinado instante.

Con datos agrupados en intervalos (método actuarial), la probabilidad por unidad de tiempo de fallecer, que se asigna al punto medio  $t_{im}$  del intervalo  $[t_i, t_{i+1}]$ , se estima con la *proporción de sujetos del total de la muestra* que fallecen en el intervalo dividida por el número de unidades de tiempo transcurrido:

$$\hat{f}(t_{im}) = \frac{S(t_i) - S(t_{i+1})}{t_{i+1} - t_i}$$

Esta proporción representa la *variación de sujetos producida por las «muertes» en el intervalo, relativa al total de sujetos de la muestra*. Dividida por el *incremento del tiempo* se obtiene la estimación  $\hat{f}(t_{im})$  de la *tasa absoluta de «muertes»* en el centro del intervalo.

El área total bajo esta curva vale 1 y el área comprendida entre dos tiem-

pos  $t_1$  y  $t_2$  es igual a la proporción de «muertes» que se presentan en dicho intervalo. Así pues, los picos de la función de densidad de probabilidad permiten detectar los periodos con mayor incidencia de «muertes».

El cálculo del error estándar  $EE\hat{f}(t_{im})$  de estas estimaciones puede encontrarse en Elandt-Johnson-Johnson (1980, p. 142) o en Lee (1992, p. 89).

## Función de riesgo

La función de riesgo  $h(t)$  (*hazard function*) representa la *probabilidad condicionada por unidad de tiempo* que tiene un sujeto de fallecer en un instante  $t$  si había sobrevivido hasta el instante anterior. Por este motivo se llama también tasa condicionada de mortalidad (*conditional mortality rate*) o fuerza de mortalidad. Nótese que en la función de densidad  $f(t)$  la proporción de «muertes» es respecto al total de la muestra mientras que en la función de riesgo es relativa sólo a los sujetos que llegan «vivos» al instante  $t$ .

Con datos agrupados en intervalos (método actuarial) esta función, que se estima en el punto medio  $t_{im}$  de cada intervalo  $[t_i, t_{i+1}[$ , representa la *tasa media de incidencia*. Si  $n_i$  es el número de sujetos expuestos en el intervalo y  $d_i$  el número de «muertes» que se producen a lo largo del mismo, en el centro del intervalo estarán expuestos aproximadamente  $n_i - 0.5d_i$  sujetos. La probabilidad condicionada de «morir» en el punto medio del intervalo se estima dividiendo el número de «muertes» por los sujetos expuestos en el centro del mismo, de manera que la *probabilidad condicionada por unidad de tiempo*  $h(t_{im})$  se estimará dividiendo la anterior probabilidad por el número de unidades de tiempo transcurrido. Aplicando esta fórmula a los datos de la Tabla 4 para calcular la *tasa media de recaídas* en el segundo semestre, se obtiene:

$$\hat{h}(t_{im}) = \frac{d_i}{n_i - 0.5d_i} \quad \rightarrow \quad \hat{h}(9) = \frac{3}{12 - 1.5} = 0.0385 \text{ por mes}$$

El error estándar  $EE\hat{h}(t_{im})$  de estas estimaciones se calcula de manera aproximada con la fórmula deducida por Gehan (1969). Para el segundo semestre se obtiene:

$$EE\hat{h}(t_{im}) = \frac{4\sqrt{d_i(n_i - d_i)n_i}}{(2n_i - d_i)^2 (t_{i+1} - t_i)} \quad \rightarrow \quad EE\hat{h}(9) = \frac{4\sqrt{3(14.5-3)14.5}}{(2 \times 14.5 - 3)^2 (12-6)} = 0.0221$$

La Figura 3 presenta la curva de supervivencia y la función de riesgo estimadas por el método actuarial. El examen de la función de riesgo y de la columna HAZARD de la Tabla 4, indica que la mayor tasa de recaídas se presen-

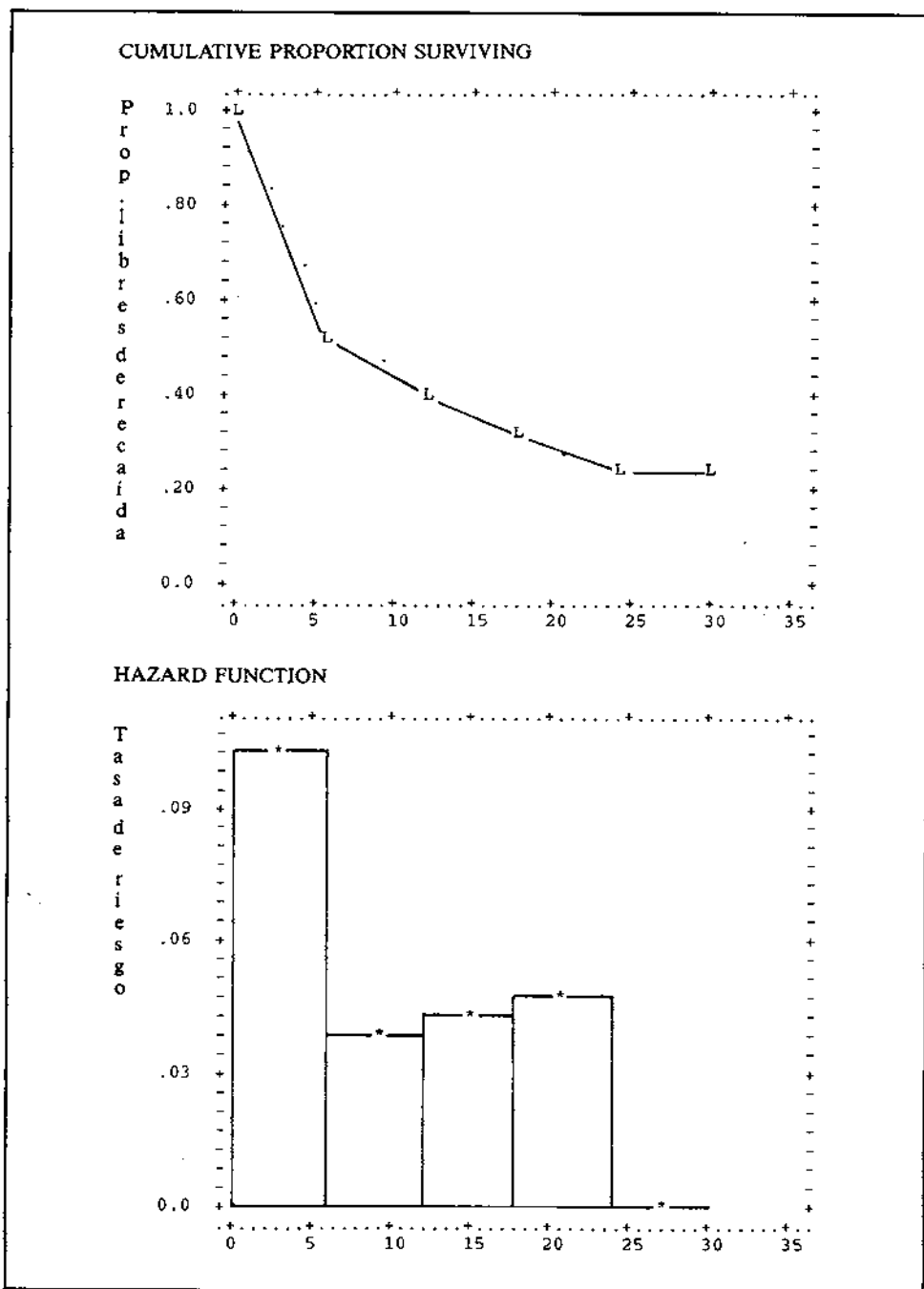


Figura 3. Curva de supervivencia (actuarial) y función de riesgo.

ta durante los primeros 6 meses (0.1042 por mes), luego desciende alrededor de 0.04 por mes entre el segundo y cuarto semestre y se hace nula a partir de los dos años.

### Comparación de curvas de supervivencia

Se ha registrado si el paciente tenía *trabajo* estable al término del tratamiento para comprobar una posible relación de este factor con el tiempo de abstinencia. La Tabla 5, obtenida con el programa *BMDP 1L*, presenta en un mismo gráfico la curva de supervivencia estimada según Kaplan-Meier en el grupo de pacientes con trabajo estable (*S*) y la estimada en el grupo sin trabajo (*N*).

La curva (*N*) decrece con mayor rapidez que la curva (*S*) lo que indica una peor supervivencia de los pacientes sin trabajo. Por ejemplo, a 1 año (365 días), la gráfica señala que la proporción de sujetos sin recaída es aproximadamente del 70 % en el grupo con trabajo y sólo del 15 % en el grupo de sujetos sin trabajo. Las tablas con la estimación Kaplan-Meier de dichas curvas (no reproducidas en este artículo) indican que las proporciones son exactamente:  $\hat{S}_S(365)=0.7108$  y  $\hat{S}_N(365)=0.1471$ , es decir, entre los pacientes sin trabajo hay un 54.4 % más de recaídas durante el primer año. Es posible estudiar la significación de la diferencia entre estas dos proporciones y determinar su intervalo de confianza cuando las dos muestras son grandes (Domènech, 1992, pp. 42-43).

Además de las pruebas para comparar dos proporciones de supervivencia en un determinado instante *t*, existen numerosas pruebas que permiten comparar dos o más curvas completas de supervivencia. Las pruebas no paramétricas más utilizadas están descritas en Elandt-Johnson, R.C. y Johnson, N.L. (1980, cap. 8), Hill, C. y cols. (1990, cap. 3), Lee (1980, cap. 5).

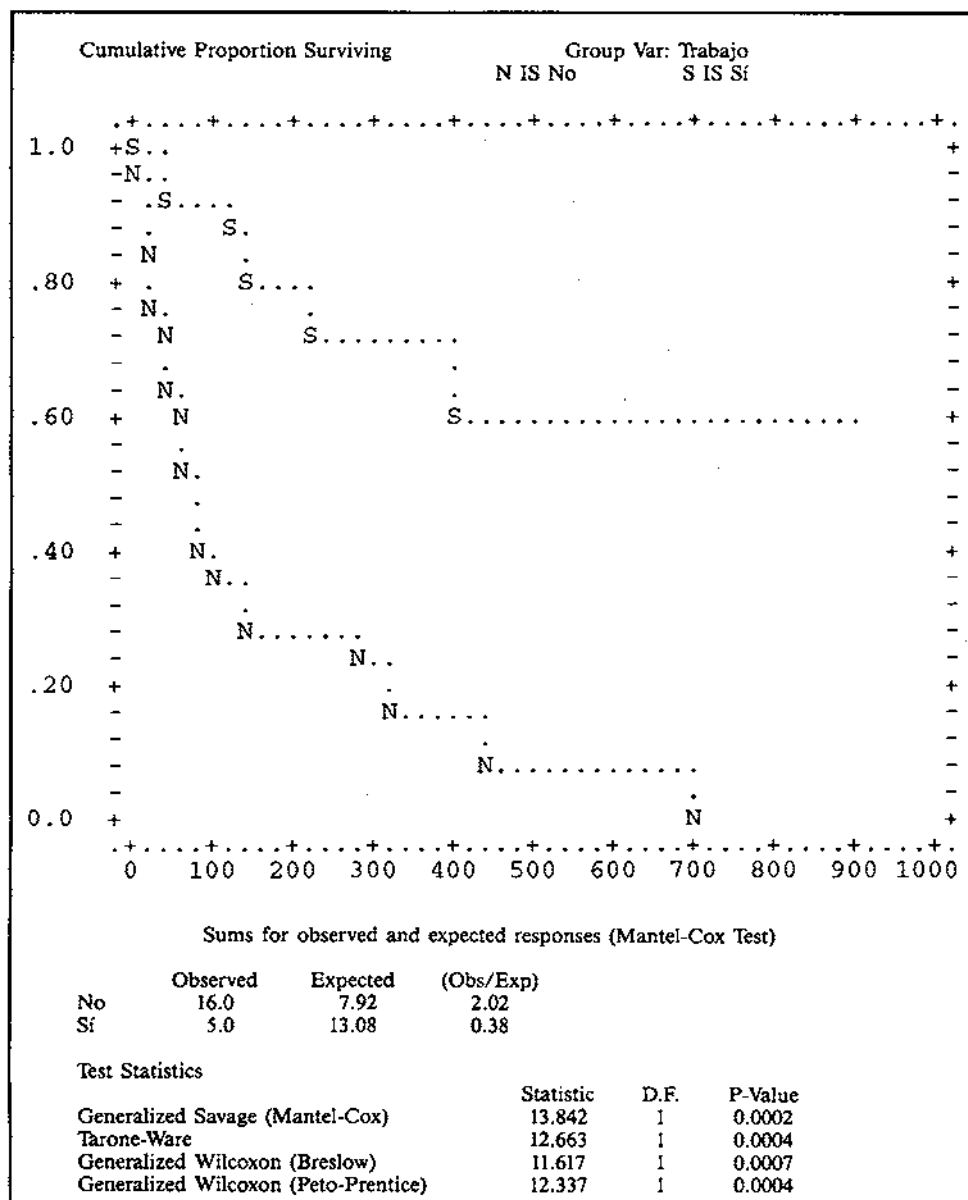
El programa *BMDP 1L* efectúa la prueba de Mantel-Cox (Mantel, 1966; Cox, 1972, Peto y Peto, 1972), la prueba de Tarone-Ware (Tarone y Ware, 1977), la prueba de Breslow (Breslow, 1970) y la de Peto-Prentice (Prentice, 1978). Estas pruebas tienen diferente sensibilidad según el patrón de los desvíos, respecto a la igualdad, de las curvas que se comparan y también según el tipo de observaciones incompletas que se presentan. Una discusión sobre la potencia de todas estas pruebas puede encontrarse en Hill, C. y cols. (1990, pp. 44-51) y en Lawless (1978, pp. 425-427). Entre todas ellas la más utilizada es la *prueba de Mantel-Cox*, más conocida con el nombre de *prueba de Mantel-Haenszel* o *prueba de Logrank* (*Logrank test*).

### Prueba de Mantel-Haenszel (Logrank)

Consiste en comparar el número de *fallecimientos observados* en cada uno de los *k* grupos con el número de *fallecimientos esperados* en el caso de que la



TABLA 5. COMPARACIÓN DE DOS CURVAS DE SUPERVIVENCIA CON EL PROGRAMA BMDP 11.



mortalidad fuera la misma en todos los grupos (hipótesis nula). La distribución de tiempos en el conjunto de la muestra permite estimar, para cada tiempo completo  $t$ , las proporciones de «muertes» que se darían bajo la hipótesis nula. Multiplicando estas proporciones por el número de *sujetos expuestos* de cada grupo

en el correspondiente instante, se obtienen los *fallecimientos esperados* en cada tiempo completo. La suma de todos ellos da el *número de fallecimientos esperados* en cada grupo. La prueba de Mantel-Haenszel consiste en calcular el siguiente estadístico y compararlo con la ley de  $\chi^2$  con  $k-1=1$  grados de libertad:

$$\chi^2 = \frac{(o_s - e_s)^2}{\text{Var}(o_s - e_s)} = \frac{(o_N - e_N)^2}{\text{Var}(o_N - e_N)}$$

El programa *BMDP 1L* (Tabla 5) presenta la suma de valores esperados y observados en cada grupo y el resultado de esta prueba. Se puede aplicar una prueba más conservadora utilizando la *fórmula aproximada* que da un valor ligeramente inferior (Crowley y Breslow, 1975):

$$\chi^2_a = \frac{(o_s - e_s)^2}{e_s} + \frac{(o_N - e_N)^2}{e_N} = \frac{(16 - 7.92)^2}{7.92} + \frac{(5 - 13.08)^2}{13.08} = 13.23$$

La conclusión de la prueba de Mantel-Haenszel es que la supervivencia (sin recaída) del grupo de pacientes sin trabajo es *peor* que la del grupo con trabajo ( $\chi^2 = 13.842$ ;  $gl = 1$ ;  $P = 0.0002$ ). El sentido de la diferencia se obtiene al comprobar que en el grupo *N* el número de recaídas observadas es superior a las esperadas. Pero esta conclusión tiene poco interés porque sólo permite afirmar que su supervivencia es *peor*. Una medida clásica para evaluar la diferencia entre la «mortalidad» de un grupo respecto a la del otro, es el *riesgo relativo*.

Una manera sencilla de estimar el *riesgo relativo* es a través del cociente de riesgo (*Hazard ratio*) que se obtiene dividiendo la *tasa relativa de «muertes»* (cociente entre «muertes» observadas y esperadas) de un grupo respecto a la del otro. Los datos de la Tabla 5 indican que en el grupo *N*, el número de recaídas observadas es el doble de las esperadas ( $OBS/EXP = 2.02$ ) mientras que en el grupo *S* ocurre lo contrario, ya que el número de recaídas observadas es sólo algo más de un tercio de las esperadas ( $OBS/EXP = 0.38$ ). El cociente de riesgo (*Hazard ratio*) indica que el riesgo de recaída en los pacientes sin trabajo es 5.32 veces superior respecto al de los pacientes con trabajo:

$$\hat{RR} = \frac{o_N/e_N}{o_s/e_s} = \frac{2.02}{0.38} = 5.32$$

Una mejor estimación del riesgo relativo la proporciona el estimador de Mantel-Haenszel con la corrección de Tarone (Tarone, 1981). Las fórmulas para calcularlo, junto con su error estándar y su intervalo de confianza pueden encontrarse en Breslow y Day (1987; pp. 109-110).

La prueba de Mantel-Haenszel para más de dos grupos se efectúa con el mismo procedimiento, pero requiere cálculos laboriosos porque en la fórmula final interviene una matriz de variancias-covariancias. En este caso, si los  $k$  grupos

tienen un orden (por ejemplo, se trata de comparar la supervivencia de estos pacientes según la *duración* del consumo de heroína sea 0, 1 y 2 o más años), además de la *prueba de heterogeneidad*, es conveniente efectuar la *prueba de tendencia* (Mantel, 1963). Una buena exposición de ambas pruebas puede encontrarse en Hill, C. y cols. (1990, pp. 52-59). También existe la versión estratificada de esta prueba (Mantel y Haenszel, 1959) para comparar las curvas de supervivencia de  $k$  grupos introduciendo una variable categórica de control con objeto de eliminar su efecto sobre las diferencias entre los grupos. La Tabla 6 presenta las instrucciones del programa *BMDP 1L* que ha permitido obtener las Tablas 3, 4 y 5.

TABLA 6. INSTRUCCIONES *BMDP* PARA ESTIMAR Y COMPARAR CURVAS DE SUPERVIVENCIA

```

/PROBLEM TITLE = 'Tratamiento de heroínómanos: estudio de seguimiento'.
/INPUT FILE = 'TH92.DAT'.
  VARIABLES = 9.
  FORMAT = '(F2.0,6(X,F2.0),4X,2(X,F1.0))'.
/VARIABLE NAMES = CASO,DE,ME,AE,DT,MT,AT,ESTADO,TRABAJO.
/GROUP CODE(TRABAJO) = 0, 1.
  NAMES(TRABAJO) = 'No', 'Sí'.
  CODE(ESTADO) = 0 to 3.
  NAMES(ESTADO) = 'abstinencia','RECAÍDA', 'perdido','muerto'.
/FORM ENTRY = ME, DE, AE.
  TERMINATION = MT, DT, AT.
  UNIT = MONTH.
  STATUS = ESTADO.
  RESPONSE = 1.
  LOST = 2.
/ESTIMATE METHOD = LIFE.
  WIDTH = 6.
  PLOT = SURVIVAL, HAZARD.  SIZE = 50,25.
/END.
-----
/FORM ENTRY = ME, DE, AE.
  TERMINATION = MT, DT, AT.
  UNIT = DAY.
  STATUS = ESTADO.
  RESPONSE = 1.
  LOST = 2.
/ESTIMATE METHOD = PRODUCT.
  PLOT = SURVIVAL.  SIZE = 50,25.
/ESTIMATE METHOD = PRODUCT.
  GROUP = TRABAJO.
  PLOT = SURVIVAL.  SIZE = 50,25.
  STAT = ALL.
  EXPECTED.
/END.

```

### Evaluación de factores pronósticos relacionados con el tiempo de supervivencia

La prueba de Mantel-Haenszel para comparar  $k$  curvas de supervivencia sólo permite estudiar el efecto de una variable independiente categórica sobre la

supervivencia y ajustarlo según otra variable categórica. El análisis de la supervivencia dispone de modelos de regresión que permiten identificar y evaluar el efecto de más de un factor pronóstico (variables independientes) sobre el tiempo de supervivencia (variable dependiente) y también predecir el tiempo de supervivencia de un determinado sujeto a partir de los valores que toma en las variables pronósticas.

Las variables pronósticas o predictoras (*covariates*) pueden ser cuantitativas o cualitativas. Las variables cualitativas dicotómicas se introducen en el modelo codificadas con los valores 0 y 1 y las cualitativas con  $k$  categorías se introducen como  $k$  variables indicadoras binarias (*dummy variables*). Algunos modelos también permiten analizar variables predictoras *dependientes del tiempo*, es decir, variables pronósticas que pueden tomar diferentes valores durante el seguimiento del sujeto. Ejemplos de variables pronósticas no dependientes del tiempo son el sexo, la edad de inicio del consumo de drogas, etc. Un ejemplo de variable pronóstica dependiente del tiempo podría ser, en nuestro estudio, el trabajo estable, ya que un paciente en un momento determinado del seguimiento podría abandonar o incorporarse a un trabajo.

### Modelo de regresión de Cox

Una de las técnicas multivariantes más utilizadas para realizar este tipo de análisis es el *modelo de regresión de Cox* (Cox, 1972):

$$h(t;X) = h_0(t) \times e^{(b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p)} = h_0(t) \times e^{b_1x_1} \times e^{b_2x_2} \times \dots \times e^{b_px_p}$$

en donde  $h(t;X)$  es la *tasa de riesgo* de un sujeto, con valores  $X = (x_1; x_2; \dots; x_p)$  en las variables pronósticas, en el instante  $t$ . La función  $h_0(t)$ , que sólo depende del tiempo, se llama función de riesgo de referencia (*baseline* o *underlying hazard function*) y representa las tasas instantáneas de riesgo de un sujeto hipotético con valor 0 en todas las variables predictivas. El modelo de Cox se caracteriza por no especificar la forma de  $h_0(t)$  ya que sólo estima los  $p$  coeficientes  $b_i$ , así pues, se trata de un *modelo semi-paramétrico*.

Sea un sujeto con valores  $X_A$  y otro con valores  $X_B$  en las variables predictivas, el cociente entre las tasas de riesgo de estos dos sujetos es *constante* a lo largo del tiempo ya que no depende de  $h_0(t)$ , por este motivo se trata también de un modelo de riesgos proporcionales (*proportional hazards model*):

$$\frac{h(t;X_A)}{h(t;X_B)} = \frac{h_0(t) \times e^{(b_1x_{1A} + \dots + b_px_{pA})}}{h_0(t) \times e^{(b_1x_{1B} + \dots + b_px_{pB})}} = \frac{e^{(b_1x_{1A} + \dots + b_px_{pA})}}{e^{(b_1x_{1B} + \dots + b_px_{pB})}}$$

Este cociente se interpreta como el *riesgo relativo* de los sujetos con valores  $X_A$  respecto al de los sujetos con valores  $X_B$  en las variables pronósticas.

La relación entre la tasa de riesgo y las variables predictoras es *log-lineal*, es decir, se puede expresar como un modelo de regresión múltiple en el que la

variable dependiente es el logaritmo neperiano de la *tasa de riesgo*  $h(t;X)$  y las variables independientes  $x_i$  son los diferentes *factores pronósticos*:

$$\ln h(t;X) = \ln h_0(t) + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p$$

La estimación de los parámetros  $b_i$  del modelo se efectúa con el método de la *verosimilitud parcial* propuesto por Cox (1972, 1975) con la modificación de Breslow (1974) para los empates. El programa *BMDP 2L* (Dixon, 1990) permite estimar este modelo.

Un parámetro  $b$  con signo positivo (+) indica un *aumento* de la *tasa de riesgo*, es decir, un *peor pronóstico* del sujeto para un *valor alto* en la variable  $x$ . Un parámetro  $b$  con signo negativo (-) indica *mejor pronóstico* para un *valor alto* en la variable  $x$ .

El efecto de una variable  $x$  se valora con el exponente  $e^b$ , que es el factor por el cual se multiplica el *riesgo relativo* cuando la variable  $x$  se incrementa en una unidad (y las demás variables permanecen constantes):

$$\frac{h(t;x+1)}{h(t;x)} = \frac{h_0(t) \times e^{b(x+1)}}{h_0(t) \times e^{bx}} = \frac{h_0(t) \times e^{bx} \times e^b}{h_0(t) \times e^{bx}} = e^b$$

### Modelo con una variable pronóstica binaria

La prueba de Mantel-Haenszel ha permitido comparar las curvas de supervivencia de los pacientes con y sin trabajo estable. El efecto de la variable *trabajo* sobre el tiempo de supervivencia puede valorarse mejor con el modelo de regresión de Cox ajustado en la Tabla 7. El coeficiente  $\hat{b} = -1.7283$  negativo indica que un paciente con trabajo ( $x=1$ ) tiene mejor pronóstico que sin trabajo ( $x=0$ ). Se considera significativo cuando  $\hat{b}/EE = -1.7283/0.5201 = -3.32$ , en valor absoluto, es superior a 2, ya que para muestras grandes este cociente se distribuye según una ley Normal (prueba de Wald). Puesto que la variable trabajo es binaria,  $e^b$  indica que el riesgo de recaída estimado para los pacientes con trabajo es 0.1776 veces el de los pacientes sin trabajo (un riesgo inferior a 1 indica un *efecto protector*). Su inversa  $1/0.1776 = 5.63$ , es el riesgo estimado para los pacientes sin trabajo (en relación a los que trabajan), que coincide aproximadamente con el calculado en la prueba de Mantel-Haenszel.

La Tabla 7 presenta los resultados de las pruebas de significación habituales con las estimaciones máximo-verosímiles (Rao, 1973; Wilks, 1962): la prueba de la razón de verosimilitud ( $X^2 = 13.39$ ;  $gl = 1$ ;  $P = 0.0003$ ) considerada como la más potente, la prueba de Rao (*Score test*,  $X^2 = 13.73$ ;  $gl = 1$ ;  $P = 0.0002$ ) y la prueba de Wilks ( $X^2 = 11.04$ ;  $gl = 1$ ;  $P = 0.0009$ ), que en el caso de una sola variable es igual a  $(\hat{b}/EE)^2 = (-3.3228)^2 = 11.04$ .

TABLA 7. MODELO DE REGRESIÓN DE COX CON UNA VARIABLE PRONÓSTICA BINARIA ESTIMADO CON EL PROGRAMA BMDP 2L

COX PROPORTIONAL HAZARDS MODEL				
RISK TYPE IS LOGLIN				
INDEPENDENT VARIABLES				
4 TRABAJO				
LOG LIKELIHOOD = -54.4092				
GLOBAL CHI-SQUARE = 13.73 D.F. = 1 P-VALUE = 0.0002				
NORM OF THE SCORE VECTOR = 0.333E-07				
VARIABLE	COEFFICIENT	STANDARD ERROR	COEFF./S.E.	EXP(COEFF.)
4 TRABAJO	-1.7283	0.5201	-3.3228	0.1776
*** EFFECTS TESTED ***				
4 TRABAJO				
STATISTIC	CHI-SQUARE	D.F.	P-VALUE	
LRATIO	13.39	1	0.0003	
SCORE	13.73	1	0.0002	
WALD	11.04	1	0.0009	

### Modelo con una variable pronóstica con $k$ categorías

Si se desea estudiar el efecto de una variable con más de dos categorías, por ejemplo, la *duración* del consumo (0, 1 y 2 o más años), deberemos introducir en el modelo  $k-1=2$  variables binarias que pueden codificarse de diferentes maneras según el efecto a estimar (Hill, y cols., 1990, pp. 110-117). En este estudio es razonable utilizar la duración del consumo inferior a 1 año como *categoría de referencia*, de manera que crearemos las variables  $D1$  y  $D2$  (que representarán, respectivamente, los sujetos con consumo entre 1 y 2 años y los de 2 o más años, respecto al grupo con menos de 1 año de consumo) con la codificación:

$$\text{Si Duración} = 0 \rightarrow D1 = 0; D2 = 0$$

$$\text{Si Duración} = 1 \rightarrow D1 = 1; D2 = 0$$

$$\text{Si Duración} = 2 \rightarrow D1 = 0; D2 = 1$$

La Tabla 8 pone de manifiesto un efecto significativo de la variable *duración*, estimado en este caso por etapas (*stepwise*): respecto a los pacientes con menos de 1 año de consumo de heroína, el riesgo de recaída se multiplica por 7.6 si la duración está entre 1 y 2 años y por 19.9 si supera los 2 años.

### Significación del modelo

La prueba de la *razón de verosimilitud* permite estudiar la significación global del modelo y también la de una o varias de las variables del modelo. La

TABLA 8. MODELO DE REGRESIÓN DE COX CON UNA VARIABLE PRONÓSTICA CATEGÓRICA ESTIMADO CON EL PROGRAMA BMDP 2L

COX PROPORTIONAL HAZARDS MODEL						
RISK TYPE IS LOGLIN						
VARIABLE	COEFFICIENT	STANDARD ERROR	COEFF./S.E.	EXP(COEFF.)		
7 D1	2.0246	0.5893	3.4355	7.5729		
8 D2	2.9916	0.7160	4.1780	19.9171		
STATISTICS TO ENTER OR REMOVE VARIABLES						
No.	N A M E	APROX. CHI-SQ. ENTER	APROX. CHI-SQ. REMOVE	P-VALUE	LOG LIKELIHOOD	
7	D1		11.84	0.0006	-55.7117	
8	D2		18.17	0.0000	-58.8755	
SUMMARY OF STEPWISE RESULTS						
STEP NO	VARIABLE (E)NTERED (R)EMOVED	LOG LIKELIHOOD	IMPROVEMENT CHI-SQUARE	P-VALUE	GLOBAL CHI-SQUARE	P-VALUE
0		-61.104				
1	E 8 D2	-55.712	10.784	0.001	15.384	0.000
2	E 7 D1	-49.791	11.840	0.001	25.756	0.000

Tabla 8, obtenida con una regresión por pasos, indica que el logaritmo neperiano de la verosimilitud sin ninguna variable en el modelo es  $LL(0) = -61.104$ ; este valor aumenta a  $LL(2) = -49.791$  después de introducir las dos variables predictoras. Puede llegar hasta 0 si el modelo reproduce exactamente los datos observados (verosimilitud igual a 1).

La prueba se efectúa a partir del *incremento de la verosimilitud* producido al incorporar la variable o variables al modelo. La *significación global* de un modelo con  $p$  variables pronósticas se estudia con el estadístico  $-2\ln[L(0)/L(p)] = -2[LL(0) - LL(p)]$  que para muestras grandes sigue una ley de  $\chi^2$  con  $p$  grados de libertad (número de parámetros estimados). En este ejemplo vale:

$$\chi_{\text{modelo}}^2 = -2 \times (-61.104 + 49.791) = 22.626; \quad \text{gl} = 2; \quad P = 0.00001$$

La *significación de cada variable*, obtenida con esta prueba, aparece en la columna APPROX. CHI-SQ. REMOVE del último paso y corresponde al estadístico *LRATIO* (descrito al comentar la Tabla 7). Por ejemplo, para la variable D2:

$$\chi_{D2}^2 = -2 \times (-58.8755 + 49.791) = 18.17; \quad \text{gl} = 1; \quad P = 0.00002$$

Otra manera de estudiar la significación global del modelo es con la prueba de Rao (*score test*) que figura en la columna GLOBAL de la Tabla 8 ( $\chi^2=25.756$ ;  $gl=2$ ;  $P<0.0005$ ).

### Construcción de un modelo de Cox con varias variables predictoras

Se trata de establecer un modelo de regresión de Cox a partir de las tres variables predictoras, *edad*, *trabajo* y *duración*. La Tabla 9 presenta los modelos que se obtienen para cada uno de los posibles subconjuntos de variables del estudio (sin tener en cuenta las interacciones). Para elegir el modelo con mayor poder de explicación es adecuado utilizar el coeficiente de determinación (Atkinson, 1980), cuya estimación  $R^2$  es igual al incremento relativo del logaritmo de la verosimilitud, corregido por el número  $p$  de parámetros estimados:

$$R^2 = \frac{LL(0) - LL(p) + p}{LL(0)} = \frac{\chi^2_{\text{modelo}} - 2p}{-2LL(0)}$$

TABLA 9. MODELOS DE COX PARA CADA UNO DE LOS POSIBLES SUBCONJUNTOS DE VARIABLES

Modelo	Variables	B	EE	Prob.	$\chi^2_{\text{modelo}}$	gl	Prob.	$R^2$
1	Edad	-0.469	0.096	.0000	31.88	1	.0000	.244
2	Trabajo	-1.728	0.520	.0009	13.39	1	.0003	.093
3	Duración D1	2.025	0.589	.0006	22.62	2	.0000	.152
	D2	2.992	0.716	.0000				
4	Edad	-0.426	0.101	.0000	36.92	2	.0000	.269
	Trabajo	-1.226	0.565	.0306				
5	Edad	-0.461	0.115	.0001	42.87	3	.0000	.302
	Duración D1	2.100	0.636	.0010				
	D2	1.726	0.806	.0324				
6	Trabajo	-1.270	0.545	.0197	28.78	3	.0000	.186
	Duración D1	1.671	0.590	.0046				
	D2	2.510	0.730	.0006				
7	Edad	-0.427	0.116	.0002	45.67	4	.0000	.308
	Trabajo	-0.968	0.589	.1001				
	Duración D1	1.869	0.634	.0032				
	D2	1.417	0.827	.0865				

El examen de los siete modelos de la Tabla 9 indica que máximo valor  $R^2=0.308$  corresponde a modelo 7 que incluye la variable *trabajo* casi significativa ( $p=0.10$ ); pero es más adecuado el modelo 5 por su mayor parsimonia,



ya que sólo incorpora las variables *edad* y *duración* sin perder poder explicativo ( $R^2=0.302$ ). No obstante, este valor  $R^2$  está muy alejado del ajuste perfecto ( $R^2=1$ ).

Cuando el número de variables pronósticas es grande, este procedimiento tiene un coste computacional demasiado elevado. En este caso se efectúa una primera selección de variables de forma automática con un procedimiento de regresión por pasos, ya sea incorporando progresivamente las variables por orden de importancia (*forward selection*) hasta que no se satisfaga el criterio de inclusión (generalmente  $P < .05$  o  $P < .10$ ), ya sea ajustando el modelo con todas las  $p$  variables predictoras y después eliminando sucesivamente las variables menos importantes (*backward elimination*) que satisfagan el criterio de exclusión (generalmente  $P > .10$  o  $P > .15$ ) o mediante una combinación de ambos (*stepwise selection*) en el que las variables se incorporan progresivamente al modelo a la vez que son eliminadas si en algún paso cumplen los criterios de exclusión.

Una vez elegido el modelo 5, podremos completarlo introduciendo los dos términos de interacción:

$$h(t;X) = h_0(t) \times e^{(b_1\text{Edad} + b_2D1 + b_3D2 + b_4\text{Edad} \times D1 + b_5\text{Edad} \times D2)}$$

que representan la modificación del efecto de la *edad* según el valor de la *duración* del consumo de heroína. En este ejemplo se comprueba que los coeficientes  $b_4$  y  $b_5$  no son significativos; así pues, consideraremos que el efecto de la *edad* sobre la tasa de riesgo es el mismo para las diferentes *duraciones* y los términos de interacción serán excluidos del modelo.

Los coeficientes  $b_i$  del modelo 5 se interpretan de la manera ya descrita. Por ejemplo,  $e^{-0.461} = 0.63$  representa el efecto de la *edad* ajustado por la *duración*: por cada año que se retrasa el inicio de la drogodependencia el riesgo relativo de recaída disminuye en la proporción de 0.63. Si se compara con el modelo 1 observaremos que el efecto de la *edad* prácticamente no se modifica al ajustarlo por la *duración*. Sin embargo, si se compara con el modelo 2, el efecto de una *duración* superior a los 2 años (*D2*) se reduce de  $e^{2.992} = 19.9$  a  $e^{1.726} = 5.62$  después de controlar el efecto de la *edad*.

Cuando el modelo estimado presenta algún coeficiente con signo contrario al esperado por razones teóricas, deberemos comprobar si falta una variable predictiva importante o si existe una interacción entre las variables cuyo término no ha sido incluido en el modelo.

### Comprobación de los supuestos del modelo

El modelo de regresión de Cox, tal como lo hemos definido, supone que el efecto de las variables predictoras sobre la función de riesgo es *log-lineal* y además que la relación entre esta función log-lineal y la función de referencia  $h_0(t)$  es *multiplicativa* (supuesto de proporcionalidad). Una revisión de las principales técnicas para verificar estos supuestos puede encontrarse en Hill (1990, pp. 107-127) o en Kay (1984).

La vulneración del supuesto de proporcionalidad afecta notablemente la validez del modelo; los ejemplos 2L.3 y 2L.4 del manual del BMDP (Dixon, 1990, pp. 775-779) ilustran los métodos habitualmente utilizados para comprobarlo. En algunas ocasiones la falta de alguna variable pronóstica relevante o la existencia de una interacción entre variables, no incluida en el modelo, puede ser la causa de una falta de proporcionalidad.

El supuesto de relación log-lineal puede ser excesivamente fuerte para algunas variables predictoras cuantitativas. Así, para la *edad*, significa que el efecto (sobre la tasa de riesgo) de empezar 5 años más tarde a consumir drogas, es el mismo entre los 14 y 19 años que entre los 24 y 29 años, por ejemplo. En caso de vulneración manifiesta, se puede solucionar agrupando la variable en  $k$  intervalos homogéneos en cuanto al riesgo, e introduciendo en el modelo las  $k-1$  variables binarias indicadoras de estos intervalos.

### Uso del modelo para efectuar predicciones

La Tabla 10 contiene las instrucciones del programa *BMDP 2L* para estimar el modelo 5 y efectuar predicciones. La Tabla 11a presenta los estadísticos descriptivos de las variables predictoras, los coeficientes estimados y las pruebas de significación. Si sólo se considera la prueba de la *razón de verosimilitud (LRATIO)*, tanto la *edad* ( $\chi^2=20.25$ ;  $gl=1$ ;  $P<0.00005$ ) como la *duración* ( $\chi^2=10.99$ ;  $gl=2$ ;  $P=0.0041$ ) son significativas y también el *modelo global* ( $\chi^2=42.87$ ;  $gl=3$ ;  $P<0.00005$ ).

### Índice pronóstico

El exponente del modelo de regresión de Cox se denomina índice pronóstico *PI (prognostic index)*, de manera que la tasa de riesgo se puede expresar a través de este indicador en lugar de utilizar los valores del sujeto en cada variable:

$$PI = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p \rightarrow h(t;X) = h_0(t)e^{PI}$$

En la práctica es mejor utilizar el *índice pronóstico centrado* que se obtiene *centrando* las variables predictoras:

$$PI_c = \hat{b}_1(x_1 - \bar{x}_1) + \hat{b}_2(x_2 - \bar{x}_2) + \dots + \hat{b}_p(x_p - \bar{x}_p)$$

$$PI_c = -0.4611 (\text{Edad}-18) + 2.1004 (D1-0.2813) + 1.7256 (D2-0.2188)$$

Un índice pronóstico igual a 0 corresponde a un sujeto hipotético «promedio». El índice pronóstico de un paciente *A* que empezó a tomar drogas a los 15 años (*edad=15*) y heroína durante más de dos años ( $D1=0$ ,  $D2=1$ ), es superior a cero:

$$PI_{cA} = -0.4611 (15-18) + 2.1004 (0-0.2813) + 1.7256 (1-0.2188) = 2.14$$

mientras que el de un paciente *B* que empezó con drogas a los 20 años (*edad*=20) y toma heroína desde hace menos de 1 año (*D1*=0, *D2*=0) es negativo:

$$PI_{cB} = -0.4611 (20-18) + 2.1004 (0-0.2813) + 1.7256 (0-0.2188) = -1.89$$

La diferencia entre los índices pronósticos de dos pacientes permite estimar su riesgo relativo:

$$\frac{h(t;X_A)}{h(t;X_B)} = \frac{h_0(t)^{PI_A}}{h_0(t)^{PI_B}} = e^{(PI_A - PI_B)}$$

Puesto que el centrado no afecta al valor de la diferencia:

$$PI_A - PI_B = PI_{cA} - PI_{cB} = 2.14 - (-1.89) = 4.03 \rightarrow \hat{R}R = e^{4.031} = 56.3$$

es decir, el riesgo de recaída de los pacientes con  $PI_{cA}=2.14$  es 56.3 veces superior al de los pacientes con  $PI_{cB}=-1.89$ .

TABLA 10. INSTRUCCIONES *BMDP* PARA ESTIMAR UN MODELO DE COX Y EFECTUAR PREDICCIONES

```

/PROBLEM TITLE = 'Tratamiento de heroínómanos: estudio de seguimiento'.
/INPUT FILE = 'TH92.DAT'.
  VARIABLES = 6.
  FORMAT = '(F2.0,19X,F3.0,2(X,F1.0),X,F2.0,X,F1.0)'.
/VARIABLE NAMES = CASO,TIEMPO,ESTADO,TRABAJO,EDAD,DURACION.
/TRANSFORM D1=0.
  D2=0.
  IF (DURACION EQ 1) THEN D1=1.
  IF (DURACION EQ 2) THEN D2=1.
/GROUP CODE(TRABAJO) = 0, 1.
  NAMES(TRABAJO) = 'No','Sí'.
  CODE(ESTADO) = 0 to 3.
  NAMES(ESTADO) = 'abstinencia','RECAÍDA','perdido','muerto'.
/FORM TIME = TIEMPO.
  UNIT = DÍAS.
  STATUS = ESTADO.
  RESPONSE = 1.
  LOST = 2.
/REGRESSION COVARIATES = EDAD, D1, D2.
/TEST ELIM = EDAD.
  ELIM = D1.
  ELIM = D2.
  ELIM = D1, D2.
  ELIM = EDAD, D1, D2.
  STAT = ALL.
/PRINT SURVIVAL.
/PLOT TYPE = SURV.
  SIZE = 60,30.
  PATTERN = 15, 0, 1.
  PATTERN = 20, 0, 0.
  PATTERN = 18, 0.2813, 0.2188.
/END.

```

TABLA 11a. RESULTADO DE LA ESTIMACIÓN DEL MODELO DE COX CON EL PROGRAMA *BMDP 21*.

DESCRIPTIVE STATISTICS FOR FIXED COVARIATES							
VARIABLE NO. N A M E	MINIMUM	MAXIMUM	MEAN	STANDARD DEVIATION	SKEWNESS	KURTOSIS	
5 EDAD	11.0000	24.0000	18.0000	3.8100	-0.34	1.78	
7 D1	0.0000	1.0000	0.2813	0.4568	0.93	1.83	
8 D2	0.0000	1.0000	0.2188	0.4200	1.30	2.68	
INDEPENDENT VARIABLES							
5 EDAD	7 D1	8 D2					
LOG LIKELIHOOD = -39.6688							
GLOBAL CHI-SQUARE = 42.68 D.F. = 3 P-VALUE = 0.0000							
NORM OF THE SCORE VECTOR = 0.998E-06							
VARIABLE	COEFFICIENT	STANDARD ERROR		COEFF./S.E.	EXP(COEFF.)		
5 EDAD	-0.4611	0.1150		-4.0098	0.6306		
7 D1	2.1004	0.6359		3.3034	8.1698		
8 D2	1.7256	0.8064		2.1398	5.6159		
*** EFFECTS TESTED ***							
5 EDAD		STATISTIC	CHI-SQUARE	D.F.	P-VALUE		
		LRATIO	20.25	1	0.0000		
		SCORE	21.27	1	0.0000		
		WALD	16.08	1	0.0001		
*** EFFECTS TESTED ***							
7 D1		STATISTIC	CHI-SQUARE	D.F.	P-VALUE		
		LRATIO	10.71	1	0.0011		
		SCORE	13.19	1	0.0003		
		WALD	10.91	1	0.0010		
*** EFFECTS TESTED ***							
8 D2		STATISTIC	CHI-SQUARE	D.F.	P-VALUE		
		LRATIO	4.68	1	0.0305		
		SCORE	4.83	1	0.0280		
		WALD	4.58	1	0.0324		
*** EFFECTS TESTED ***							
7 D1 8 D2		STATISTIC	CHI-SQUARE	D.F.	P-VALUE		
		LRATIO	10.99	2	0.0041		
		SCORE	12.87	2	0.0016		
		WALD	10.95	2	0.0042		
*** EFFECTS TESTED ***							
5 EDAD 7 D1 8 D2		STATISTIC	CHI-SQUARE	D.F.	P-VALUE		
		LRATIO	42.87	3	0.0000		
		SCORE	42.68	3	0.0000		
		WALD	25.54	3	0.0000		

TABLA IIb. RESULTADO DE LA ESTIMACIÓN DEL MODELO DE COX CON EL PROGRAMA *BMDP 2L*

CASE NUMBER	SURVIVAL		CUM. EVENTS	CUM. INCMPL	REMAIN AT RISK	KAPLAN MEIER	-----	PROPORTIONAL HAZARDS MODEL	-----	COX-SNELL
	TIME	STATUS				SURVIVAL	BASELINE SURVIVAL	BASELINE HAZARD	BASELINE HAZARD	RESIDUAL
18	6.00	RECAÍDA	1	0	31	0.9688	0.9966	0.0006	0.0034	0.1059
11	14.00	RECAÍDA	2	0	30		0.9890		0.0110	0.1486
7	14.00	RECAÍDA	3	0	29	0.9063	0.9890	0.0010	0.0110	0.2357
28	27.00	RECAÍDA	4	0	28	0.8750	0.9847	0.0003	0.0154	0.5227
20	32.00	RECAÍDA	5	0	27	0.8438	0.9796	0.0010	0.0206	0.4037
16	39.00	RECAÍDA	6	0	26	0.8125	0.9740	0.0008	0.0263	2.0589
1	48.00	RECAÍDA	7	0	25	0.7813	0.9639	0.0012	0.0367	0.4546
24	56.00	RECAÍDA	8	0	24	0.7500	0.9525	0.0015	0.0487	0.0738
13	69.00	RECAÍDA	9	0	23	0.7188	0.9409	0.0009	0.0609	3.2751
25	85.00	RECAÍDA	10	0	22		0.8766		0.1317	0.2808
6	85.00	RECAÍDA	11	0	21	0.6563	0.8766	0.0044	0.1317	1.7758
2	85.00	muerto	11	1	20		0.8766		0.1317	0.4085
31	106.00	RECAÍDA	12	1	19	0.6234	0.7894	0.0050	0.2365	0.2918
22	114.00	RECAÍDA	13	1	18	0.5906	0.6998	0.0151	0.3569	0.7612
8	132.00	RECAÍDA	14	1	17	0.5578	0.5951	0.0090	0.5190	0.3125
5	144.00	RECAÍDA	15	1	16	0.5250	0.4973	0.0150	0.6985	0.8619
32	183.00	abstinen	15	2	15		0.4224		0.8617	0.8229
30	190.00	abstinen	15	3	14		0.4102		0.8910	0.1346
9	218.00	RECAÍDA	16	3	13	0.4875	0.3649	0.0042	1.0082	1.2439
27	236.00	perdido	16	4	12		0.2885		1.2431	0.7486
29	273.00	RECAÍDA	17	4	11	0.4469	0.1780	0.0130	1.7259	0.1644
19	320.00	RECAÍDA	18	4	10	0.4063	0.0824	0.0164	2.4963	0.3770
26	370.00	abstinen	18	5	9		0.0435		3.1351	0.1883
14	392.00	RECAÍDA	19	5	8	0.3611	0.0328	0.0128	3.4162	0.3253
4	443.00	RECAÍDA	20	5	7	0.3160	0.0120	0.0198	4.4244	2.1708
23	484.00	abstinen	20	6	6		0.0063		5.0695	0.1920
21	543.00	abstinen	20	7	5		0.0025		5.9978	0.9058
17	638.00	abstinen	20	8	4		0.0006		7.4924	0.4500
12	695.00	RECAÍDA	21	8	3	0.2370	0.0002	0.0157	8.3892	0.7989
15	726.00	abstinen	21	9	2					
10	804.00	abstinen	21	10	1					
3	908.00	abstinen	21	11	0					

### Estimación de la supervivencia de un sujeto

Se demuestra (Lawless, 1982, pp. 359-363) que la función de supervivencia  $\hat{S}(t;X)$  de un sujeto con determinados valores  $X$  en las  $p$  variables pronósticas puede ser estimada elevando a  $e^{PI_c}$  la función de referencia  $\hat{S}_0(t)$ . La Tabla 11b presenta la estimación de la función de supervivencia de referencia (BASELINE SURVIVAL), y también las de riesgo y riesgo acumulado, para un sujeto «promedio» en el que cada variable predictora toma el valor de la *media* de la muestra. En este caso, para estimar la supervivencia de un sujeto se utilizará el *índice pronóstico centrado*:

$$\hat{S}(t;X) = [\hat{S}_x(t)]^{e^{PI_c}}$$

La estimación de la función de supervivencia de los pacientes con  $PI_c = 2.14$  (paciente A) se obtiene elevando las proporciones de referencia a  $e^{2.14} = 8.50$  y la de los pacientes con  $PI_c = -1.89$  se obtiene elevando dichas proporciones a  $e^{-1.89} = 0.15$ . Por ejemplo, la Tabla 11b indica que la probabilidad de supervivencia a los 6 meses (183 días aproximadamente) de un paciente «promedio» es  $\hat{S}_x(183) = 0.4224$ . Las estimaciones de la probabilidad de supervivencia a los 6 meses de los pacientes A y B son:

$$\hat{S}(183;X_A) = 0.4224^{8.50} = 0.0007;$$

$$\hat{S}(183;X_B) = 0.4224^{0.15} = 0.8787$$

La Tabla 11c presenta las curvas de supervivencia estimadas para los pacientes A y B y también la del paciente «promedio» C (obsérvese que los exponentes  $e^{-PI_c}$  aparecen en la columna CONVERSION FACTOR al inicio de la tabla). Si se traza una línea horizontal por  $\hat{S}(t;X) = 0.50$  se obtiene una estimación gráfica de la *mediana* de los tiempos de supervivencia de los pacientes con estos índices pronósticos.

TABLA 11c. RESULTADO DE LA ESTIMACIÓN DEL MODELO DE COX CON EL PROGRAMA BMDP 2L

PLOT DIRECTORY

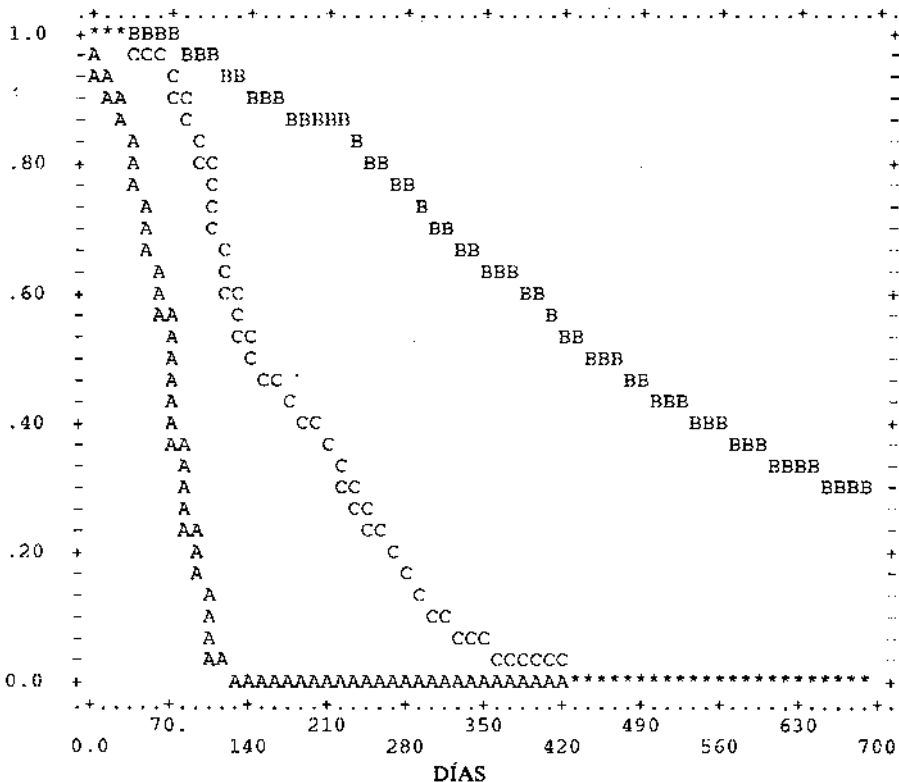
PATTERN	CONVERSION FACTOR**	5 EDAD	7 D1	8 D2
1	8.504	15	0	1
2	0.151	20	0	0
3	1.000	18	.281	.219

\*\* Use the conversion factor as an exponent to convert the estimate for the baseline survivor function to the survivor function for a particular covariate pattern. The proportional hazards baseline survivor function is printed when you request the survival option in the print paragraph.

SURVIVOR FUNCTION. . . .

PATTERN	SYMBOL	PAGE
1	A	9
2	B	9
3	C	9

ESTIMATED SURVIVOR FUNCTION



## Conclusiones

El *análisis de la supervivencia* se aplica a aquellos estudios longitudinales en los que se valora el tiempo transcurrido hasta que se presenta en el sujeto un determinado *acontecimiento* (fallo, muerte, curación, complicación, recaída, etc.); los valores de esta variable, llamada genéricamente *tiempo de supervivencia*, se obtienen a partir de seguimientos, que pueden ser de duración variable, y se caracterizan por la existencia de *tiempo incompletos* en aquellos sujetos en los que al final de seguimiento aún no se ha presentado el acontecimiento.

El método de *Kaplan y Meier* y el *actuarial* son técnicas no paramétricas que permiten *describir el proceso de supervivencia* estimando dos distribuciones fundamentales: la *función de supervivencia*  $S(t)$  y la *función de riesgo*  $h(t)$ .

El efecto de una variable categórica sobre el tiempo de supervivencia se puede poner de manifiesto comparando las curvas de supervivencia, estimadas en cada grupo, con la prueba no paramétrica de *Mantel-Haenszel* o con otras pruebas. Sin embargo, es mucho más eficaz utilizar el *modelo de regresión de Cox*, que permite analizar los efectos de un conjunto de *variables pronósticas* (que pueden variar a lo largo del tiempo) sobre la *función de riesgo*, y que también permite estimar la distribución de supervivencia de sujetos con un determinado patrón de valores pronósticos.

## REFERENCIAS

- Allison, P.O. (1984). *Event History Analysis: Regression for longitudinal event data*. Beverly Hills, California: SAGE Publications.
- Atkinson, A.C. (1980). A note on the generalized information criterium for choice of a model. *Biometrika*, 67, 413-418.
- Berkson, J. & Gage, R.R. (1950). Calculation of survival rates for cancer. *Proceedings of Staff Meetings, Mayo Clinic*, 25, 270-286.
- Breslow, N.E. (1970). A generalized Kruskal-Wallis test for comparing K samples subject to unequal patterns of censorship. *Biometrika*, 57, 579-594.
- Breslow, N.E. (1974). Covariance analysis of censored survival data. *Biometrics*, 30, 89-99.
- Breslow, N.E. & Day, N.E. (1987). *Statistical methods in cancer research. Volume II. The design and analysis of cohort studies*. Lyon: IARC.
- Blossfeld, H.P., Hamerle, A. & Mayer, K.U. (1989). *Event history analysis*. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Böhmer, P.F. (1912). Theorie der unabhängigen Wahrscheinlichkeiten Rapports. *Mémoires et procès-verbaux du septième congrès international d'actuares*. Amsterdam, 2, 237-343.
- Cox, D.R. (1972). Regression models and life-tables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 34, 187-220.
- Cox, D.R. (1975). Partial likelihood. *Biometrika*, 62, 269-276.
- Crowley, J. & Breslow, N. (1975). Remarks on the conservatism of  $\Sigma(0-E)^2/E$  in survival data. *Biometrics*, 31, 957-961.
- Cutler, S.J. & Ederer, F. (1958). Maximum utilization of the life tables method in analyzing survival. *Journal of Chronic Diseases*, 8, 699-712.
- Dixon, W.J. (Ed.) (1990). *BMDP Statistical Software Manual*, Vol. 2. Los Angeles, California: University of California Press.
- Domènech Massons, J.M. (1992). *Introducción al Análisis de la Supervivencia*. Documentos del Laboratori d'Estadística Aplicada i de Modelització. Universitat Autònoma de Barcelona.
- Elandt-Johnson, R.C. & Johnson, N.L. (1980). *Survival models and data analysis*. New York: John Wiley & Sons.



- Gehan, E.A. (1969). Estimating survival functions from the life table. *Journal of Chronic Diseases*, 21, 629-644.
- Greenwood, M. (1926). *The errors of sampling of the survivorship tables (Reports on Public Health and Statistical Subjects No. 33)*. London. His Majesty's Stationery Office, Appendix 1.
- Griffin, W.A. & Gardner, W. (1989). Analysis of behavioral durations in observational studies of social interaction. *Psychological Bulletin*, 106 (3) 497-502.
- Gross, A.J. & Clark, V.A. (1975). *Survival distributions: reliability Applications in the biomedical Sciences*. New York: John Wiley & Sons.
- Halley, E. (1963). An estimate of the degrees of the mortality of mankind, drawn from curious tables of the births and funerals of the city of Breslau. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 17, 596.
- Harris, E.K. & Albert, A. (1991). *Survivorship analysis for clinical studies*. Marcel Dekker.
- Hill, C., Com-Nougé, C., Kramar, A., Moreau, T., O'Quigley, J., Senoussi, R. & Chastang, C. (1990). *Analyse statistique des données de survie*. Paris: Flammarion.
- Kalbfleisch, J.D. & Prentice, R.L. (1980). *The statistical analysis of failure time data*. New York: John Wiley & Sons.
- Kaplan, E.L. & Meier, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53, 457-481.
- Kay, R. (1984). Goodness-of-fit methods for the proportional hazards regression model: a review. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 32, 185-198.
- Lawless, J.F. (1982). *Statistical models and methods for lifetime data*. New York: John Wiley & Sons.
- Lee, E.T. (1992). *Statistical methods for survival data analysis*. New York: John Wiley & Sons.
- Mantel, N. (1963). Chi-square tests with one degree of freedom: extensions of the Mantel-Haenszel procedure. *Journal of the American Statistical Association*, 58, 690-700.
- Mantel, N. (1966). Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemotherapy Reports*, 50, 163-170.
- Mantel, N. & Haenszel, W. (1959). Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *Journal of the National Cancer Institute*, 22, 719-748.
- Miller, R.G. (1981). *Survival analysis*. New York: John Wiley & Sons.
- Nelson, W. (1982). *Applied life data analysis*. New York: John Wiley & Sons.
- Petersen, T. (1990). Analyzing event histories. In Eye, A. (Ed.), *Statistical methods in longitudinal research. Volume II: Time series and categorical longitudinal data*. San Diego, California: Academic Press.
- Prentice, R.L. (1978). Linear rank tests with right censored data. *Biometrika*, 65, 167-179.
- Rao, C.R. (1973). *Linear statistical inference and its applications*. New York: John Wiley & Sons.
- Singer, J.D. & Willet, J.B. (1991). Modeling the days of our lives: using survival analysis when designing and analyzing longitudinal studies of duration and the timing of events. *Psychological Bulletin*, 110 (2), 268-290.
- Tarone, R.E. (1981). On summary estimators of relative risk. *Journal of Chronic Disease*, 34, 463-468.
- Tarone, R.E. & Ware, J. (1977). On distribution-free tests for equality of survival distributions. *Biometrika*, 64, 156-160.
- Wilks, S.S. (1962). *Mathematical statistics*. New York: John Wiley & Sons.

