



Artículo Especial

Sobrevivamos al análisis de supervivencia (segunda parte)

Let's survive the survival analysis (part two)

Antonio Martín Conejero

Servicio de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Resumen

El análisis de supervivencia es un tipo de modelo que expresa de forma dinámica el riesgo individual que tiene un sujeto de desarrollar el evento final. En este artículo vamos a analizar cómo se comparan las diferentes curvas de supervivencia e interpretaremos parámetros empleados habitualmente, como *log rank*, *hazard ratio* o regresión de Cox.

Palabras clave:

Log rank. Hazard ratio. Regresión de Cox.

Abstract

Survival analysis is a type of model that dynamically expresses the individual risk of a subject developing the final event. In this article we analyze how different survival curves compare and explain commonly used parameters such as the *log rank*, *hazard ratio* or *Cox regression*.

Keywords:

Log rank. Hazard ratio. Cox regression.

Recibido: 15/01/2022 • Aceptado: 19/01/2022

Conflicto de interés: el autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Martín Conejero A. Sobrevivamos al análisis de supervivencia (segunda parte). *Angiología* 2022;74(5): 234-236

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00394>

Correspondencia:

Antonio Martín Conejero. Servicio de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular. Hospital Clínico San Carlos. C/ del Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid
e-mail: amartinconejero@gmail.com

En otro artículo (1) hemos descrito las características básicas de un análisis de supervivencia. Poníamos como ejemplo el comportamiento a lo largo del tiempo de un grupo de 6 pacientes portadores de aneurismas abdominales aórticos (AAA). El análisis de supervivencia que realizamos se refería a la cohorte o grupo global.

Supongamos ahora que queremos saber si los pacientes con AAA en hombres y mujeres tienen una supervivencia diferente. La prueba más empleada para comparar curvas de supervivencia es el *test de log rank*. Tiene en cuenta para la comparación todos los puntos del seguimiento de cada grupo de comparación, no un único punto. Por este motivo no es correcto decir que dos grupos tienen la misma supervivencia en un punto concreto, ya que se descuidaría todo lo que ha pasado en el resto del seguimiento.

En la figura 1 se presentan las tablas de supervivencia de nuestros 10 pacientes en función del sexo (azul para las mujeres y verde para los hombres).

La pregunta es si la diferencia entre las curvas de supervivencia es o no significativa. En nuestro ejemplo, la *p* obtenida ha sido de 0,41. Por tanto, diremos que, si no hubiese diferencias en las gráficas obtenidas en función del sexo, los resultados obtenidos aparecerían con una probabilidad muy alta (41 %), claramente mayor al 5 % que habitualmente aceptamos en el método científico.

Sin embargo, la ausencia de diferencias estadísticamente significativas no implica necesariamente ausencia de diferencias clínicamente relevantes. Para evaluar la verdadera diferencia clínica en la supervivencia entre los dos tratamientos tenemos que fijarnos nuevamente en el seguimiento mediano (el tiempo en el que la supervivencia es del 50 %), como vemos en la figura 2. Comprobamos que para una supervivencia del 50 % hay una diferencia de 2 años entre el grupo de varones y el de mujeres.

Seguro que usted está preguntándose ahora mismo que la diferente Kaplan-Meier en función del sexo quizá esté influida por variables como la edad. Si la edad media de los varones es de 80 años y la de las mujeres de 75 años, ¿las gráficas se justificarían por la edad y no por el sexo?

La regresión de Cox (2), o “modelo de riesgos proporcionales”, es una forma de *análisis multivariante* que se realiza cuando la variable dependiente es del tipo supervivencia (tiempo hasta que sucede el evento: muerte, oclusión de *bypass*, recidiva tumoral, etc.). Se usa para valorar simultáneamente el efecto independiente de una serie de factores pronósticos (variables independientes) sobre la supervivencia (variable dependiente). El modelo de regresión de Cox permite predecir la probabilidad de que un sujeto permanezca libre de evento. Como se ha comentado

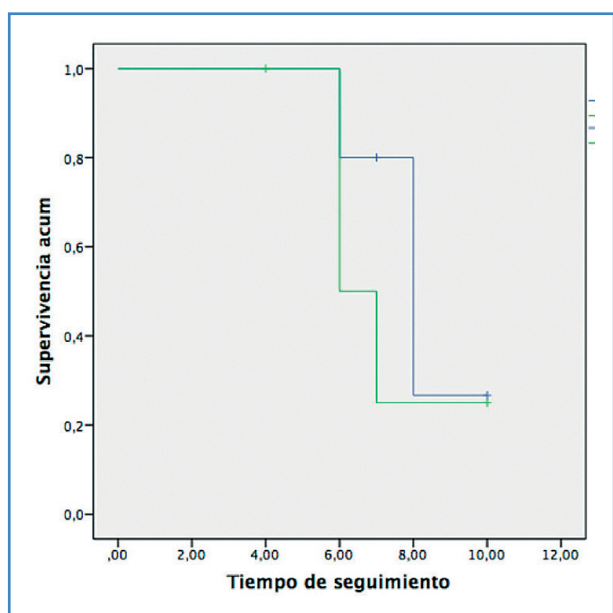


Figura 1. Supervivencia de los pacientes con AAA en función del sexo.

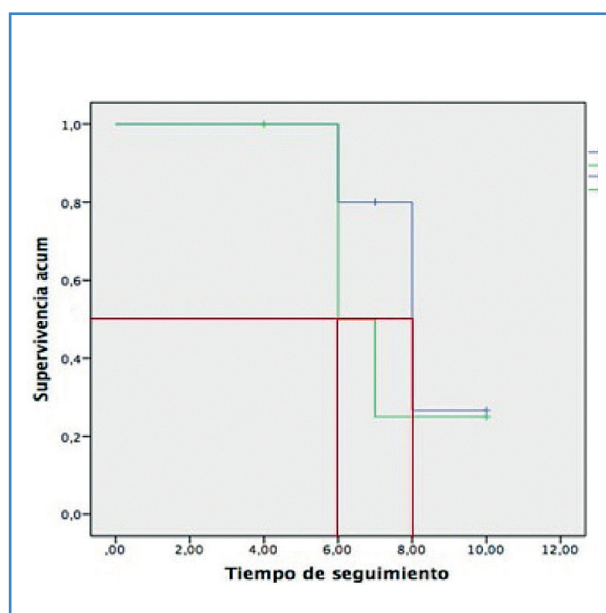


Figura 2. Seguimiento mediano en función del sexo.

anteriormente, el test de *log rank* permite comparar curvas de supervivencia, en nuestro ejemplo, en función del sexo. Sin embargo, podrían existir otras variables pronósticas que actuarán como confusores, por lo que necesitamos hacer una regresión de Cox. En nuestro ejemplo, la regresión de Cox nos permitirá analizar cómo influye en la supervivencia del AAA factores como el antecedente de cardiopatía isquémica, la edad u otros, además del sexo de los pacientes.

Además, el modelo de riesgos proporcionales va a permitir calcular el *hazard ratio* (HR). Veamos en qué consiste. En la tabla I hemos ordenado nuestros 10 pacientes en función del sexo de los pacientes y del tiempo de seguimiento.

A los 7 años de seguimiento, en el grupo "sexo femenino" fallece 1 sujeto (el sujeto número 5) de 4 susceptibles (el sujeto número 7 falleció previamente a los 6 años, por tanto, no es susceptible de fallecer a los 7 años de seguimiento). Es decir, que la "apuesta o *hazard*" de fallecer a los 7 años de seguimiento es $1/4 = 0,25$.

A los 7 años de seguimiento, en el grupo "varón" fallece también 1 sujeto (el sujeto número 3). Los sujetos 4, 6 y 8 ya habían terminado su seguimiento, por lo tanto, a los 7 años de seguimiento fallece 1 de 2 susceptibles. Es decir, que la "apuesta o *hazard*" de fallecer a los 7 años de seguimiento es $1/2 = 0,5$.

La *hazard* a los 7 años de seguimiento en el grupo mujer es de 0,25, mientras que en el grupo varón es de 0,5. Podremos por fin calcular la HR o división de las 2 *hazard* = $0,5/0,25 = 2$, lo que quiere decir que, en nuestro estudio, el grupo "varón" tiene una mortalidad 2 veces mayor que el grupo "sexo femenino" a los 7 años de seguimiento (una mortalidad 100 % superior). Como vemos, la HR es puntual y el valor 2 es solo para los 7 años de seguimiento. Para cada año de seguimiento, por tanto, la HR variará en función de las muertes en cada momento. La regresión de Cox es capaz de obtener una HR "promedio" que representaría la HR de todo el seguimiento.

HR podríamos decir que tiene cierta similitud con el riesgo relativo (RR). Sin embargo, añade un plus. El RR es un cociente de incidencias, mientras que HR es un cociente de densidades de incidencia al incluir los tiempos de seguimiento, por lo que expresa la rapidez relativa de un grupo con respecto a otro, con el que un sujeto pasa del estatus vivo al estatus muerto: en nuestro ejemplo, cuántas veces más rápido fallece un sujeto en el grupo varón que en el grupo mujer.

Como probablemente estemos viendo mucha información, conviene pararse para recordar dos aspectos importantes de este tema: HR y la supervivencia mediana, que no deben confundirse. La HR mide cuánto más riesgo tiene de sobrevivir un grupo que otro, mientras que la supervivencia mediana mide el tiempo que tarda en alcanzarse la supervivencia del 50 %.

Pongamos un ejemplo cualquiera. En un partido de fútbol, la HR nos diría cuánto es más probable que gane el Real Madrid al Barça, mientras que la mediana de sobrevivir nos diría cuántos goles más metería el Real Madrid que el Barça.

La tabla I simula el resultado que obtendríamos con el paquete SPSS en nuestro ejemplo para la variable sexo.

Recordemos que HR es puntual y Cox realiza una ponderación de estos HR a lo largo del seguimiento. La interpretación que debemos hacer es que la HR "promedio" de todo el seguimiento es de aproximadamente 1,7 (Exp[B]), lo que significa que la mortalidad es 1,7 veces mayor en el grupo varón que en el grupo mujer, es decir, un 70 % mayor en el grupo "sexo varón".

Espero que con la lectura de este artículo hayamos conseguido comprender qué es un análisis de supervivencia y a interpretar adecuadamente estadísticos como *log rank*, HR, mediana de supervivencia o regresión de Cox.

Tabla I. Ejemplo de resultado de Cox

| | B | ET | Wald | gl | Sig. | Exp(B) |
|------|-------|-------|-------|----|-------|--------|
| Sexo | 0,524 | 0,828 | 0,401 | 1 | 0,526 | 1,689 |

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín Conejero A. Sobrevivamos al análisis de supervivencia (primera parte). *Angiología* 2022;74(4):157-61. DOI: 10.20960/angiologia.00393
2. Martín Conejero A. Metodología básica de la investigación clínica. Madrid: Grupo CTO; 2019.