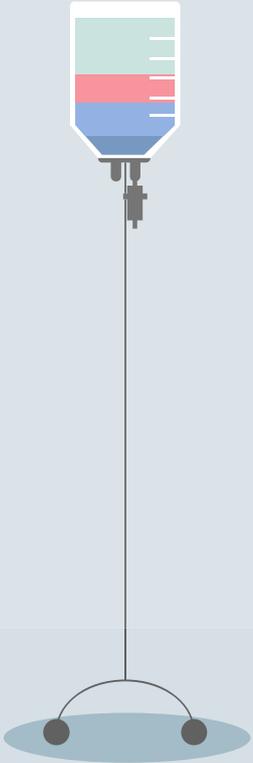


ANALISIS DE SUPERVIVENCIA II



TABLA DE CONTENIDOS



01

Repaso conceptos Análisis Supervivencia

02

Comparación dos o mas curvas de Supervivencia

03

Estadístico de Log-rank

04

Tablas de Vida

El Análisis de supervivencia (Survival Analysis) es una técnica inferencial que tiene como **objetivo esencial modelizar el tiempo que se tarda en que ocurra un determinado suceso.**

Por el nombre de la técnica parecería que se analizara el tiempo hasta la muerte (Análisis de supervivencia) pero, en realidad, puede analizarse cualquier otro suceso.

En las enfermedades crónicas, tales como el cáncer, la supervivencia se mide como una probabilidad de permanecer vivo durante una determinada cantidad de tiempo. La supervivencia al año o a los 5 años son a menudo expresadas como indicadores de la severidad de una enfermedad y como pronóstico. Típicamente, el pronóstico del cáncer se valora determinando el porcentaje de pacientes que sobrevive al menos cinco años después del diagnóstico.

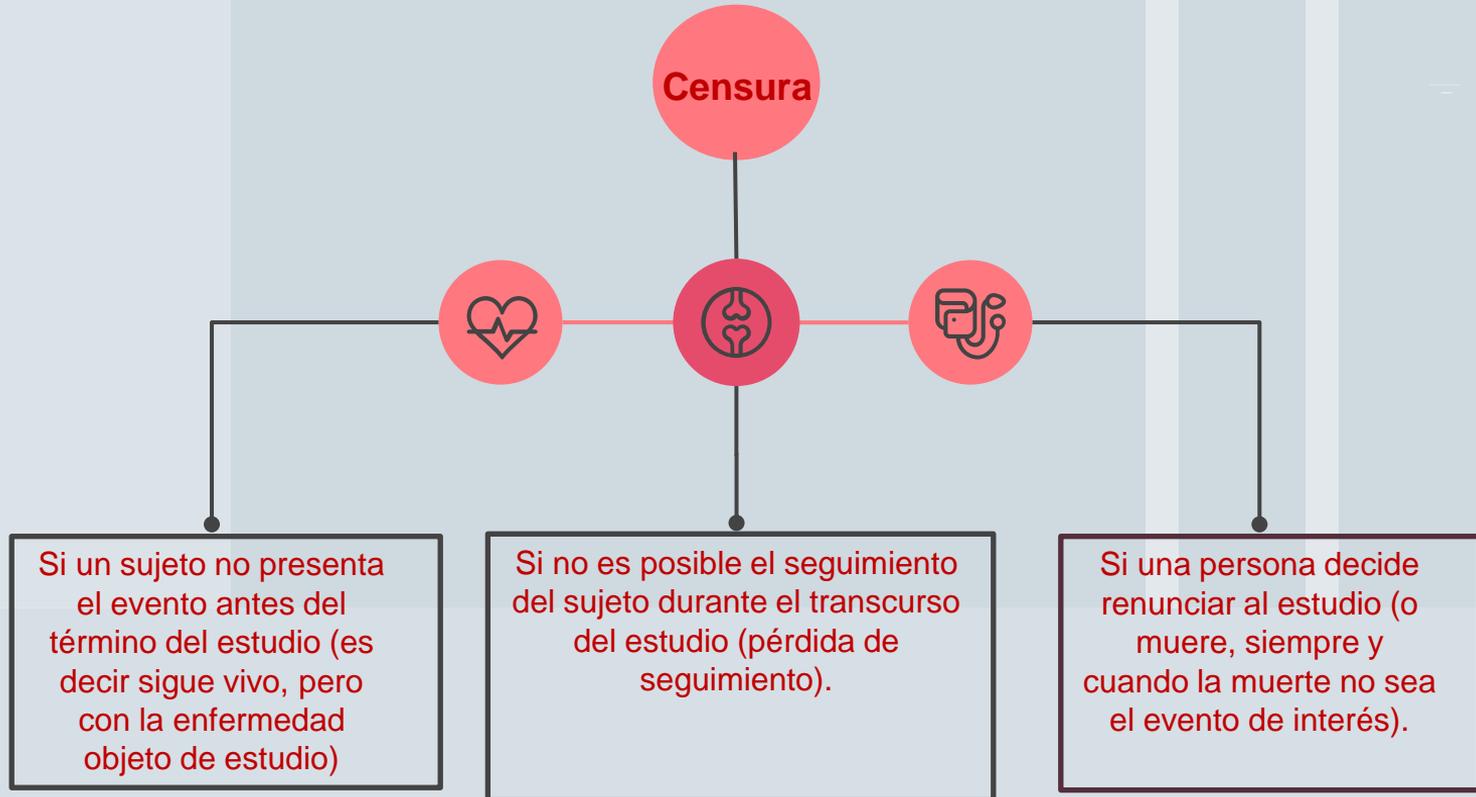


En caso de estudiar la supervivencia, el evento considerado no es que se produzca o no la muerte, sino que se produzca la muerte relacionada con la enfermedad.

Si consideramos una muerte no relacionada con la enfermedad introduciremos un sesgo de información. El paciente fallecido por una causa que no está vinculada al evento de interés debe ser considerado como censurado y computar su tiempo de seguimiento como incompleto o perdido.



En general existen tres razones para “censurar” un dato:



Para realizar un Análisis de supervivencia es necesario definir claramente:

- El origen o inicio del seguimiento.  Desde cuando, Hasta cuando.
- La escala del tiempo apropiada .  Años, meses, semanas, etc.
- Claramente el estado.  Censura, Evento

VARIABLE TIEMPO

La “**Fecha de comienzo**” (la fecha de comienzo del seguimiento suele ser la del diagnóstico de enfermedad, ingreso en el hospital, inicio de tratamiento, etc.)

La “**Fecha de finalización**” (predeterminada por el investigador dependiendo del tipo de datos analizados).

El “**Tiempo de supervivencia**” se define como el tiempo transcurrido desde el acontecimiento o estado inicial hasta el estado final. (fecha de finalización menos fecha de comienzo). Cuando no se conoce la fecha de finalización este dato debe considerarse censurado

TIEMPO



VARIABLE ESTADO

Definir apropiadamente “El evento”. Censura o Exitus

Un **evento** de interés puede referirse a la ocurrencia de una complicación en el paciente, la recaída de la enfermedad, la curación o la muerte del paciente

La característica principal de este evento es su naturaleza **binaria** (presente o ausente). Cuando el sujeto no llega al evento de interés y se cuenta solo con un seguimiento parcial del mismo, dentro del análisis se le denomina “**dato censurado**”



Método Estadístico



Existen distintos procedimientos que permiten estimar curvas de supervivencia, siendo el más usado en el campo de la salud el **método de Kaplan-Meier**.

El procedimiento de Kaplan-Meier es un método de estimación de modelos hasta el evento en presencia de casos censurados. El modelo de Kaplan-Meier se basa en la estimación de las probabilidades condicionales en cada punto temporal cuando tiene lugar un evento y en tomar el límite del producto de esas probabilidades para estimar la tasa de supervivencia en cada punto temporal.

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j < t} \left(\frac{n_j - d_j}{n_j} \right) = \prod_{j:t_j < t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j} \right)$$



Calculo de Kaplan-Meier BbD Cancer de Pulmon

El 31% de los pacientes han sido censurados (10/32)

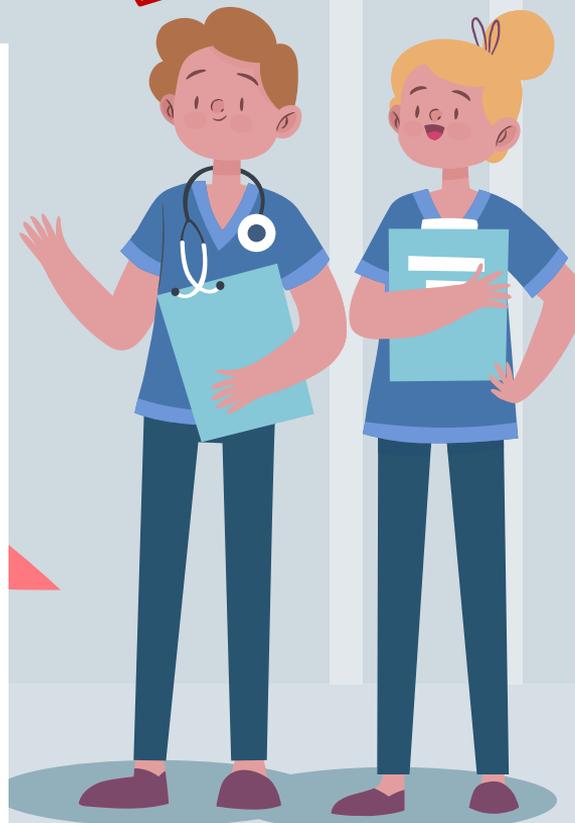
Kaplan-Meier

Resumen de procesamiento de casos

N total	N de eventos	Censurado	
		N	Porcentaje
32	22	10	31,3%

Tabla de supervivencia

	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
			Estimación	Error estándar		
1	8,000	muerte	,969	,031	1	31
2	12,000	muerte	.	.	2	30
3	12,000	muerte	.	.	3	29
4	12,000	muerte	.	.	4	28
5	12,000	muerte	,844	,064	5	27
6	13,000	muerte	,813	,069	6	26
7	14,000	muerte	.	.	7	25
8	14,000	muerte	,750	,077	8	24
9	15,000	muerte	.	.	9	23
10	15,000	muerte	,688	,082	10	22
11	15,000	censura	.	.	10	21
12	16,000	muerte	.	.	11	20
13	16,000	muerte	,622	,086	12	19



Media o Mediana ????

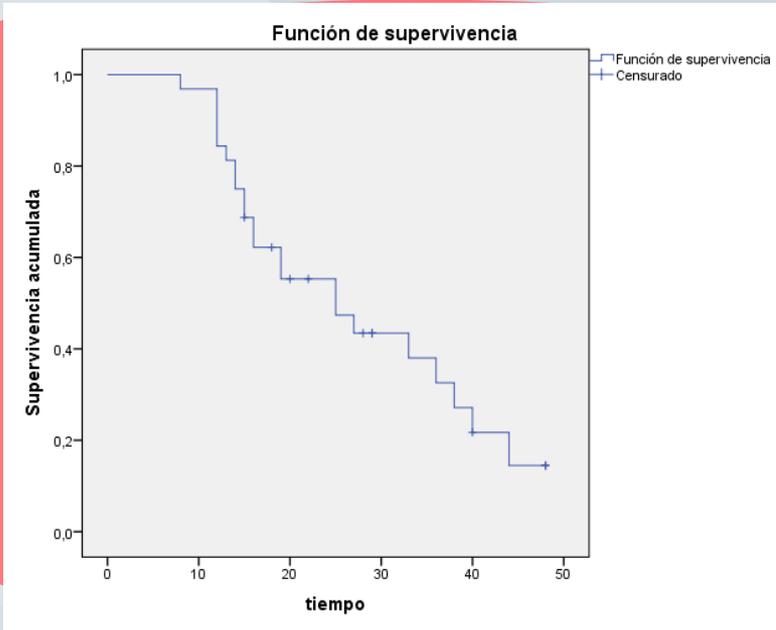


Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana			
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
27,490	2,527	22,538	32,442	25,000	6,243	12,763	37,237

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Calcul de Kaplan-Meier BdD Cancer de Pulmon



Comparación dos o más curvas de Supervivencia



PICTOGRAMA SUPERVIVENCIA



En este pictograma se puede distinguir claramente:

- Los pacientes que han sufrido el evento y por tanto hacen que la curva baje.
- Los pacientes que aun siguen vivos y se agarran a esa supervivencia.
- Los pacientes que se han perdido en el seguimiento.

Estadístico de Log-rank

El objetivo de la comparación de poblaciones en el análisis de supervivencia es similar a aquellos procedimientos diseñados para comparar estadísticos provenientes de muestras independientes, como la *prueba t*, la *prueba de los signos*, la *prueba U de Mann-Whitney*(1947), la *prueba de Kruskal-Wallis*(1952), etc. Las pruebas más utilizadas para comparar funciones de supervivencia, las cuales consideran la censura en los datos, son:

- ✓ ***prueba Log-Rank* propuesta por Mantel-Haenszel(1959**
- ✓ *prueba generalizada de Wilcoxon* propuesta por Gehan(1965)
- ✓ *prueba de Tarone-Ware*(1977)
- ✓ *prueba de Peto-Peto*(1972),
- ✓ *prueba de Harrington-Fleming*(1982)

Estadístico de Log-rank

El Log-rank test es el método idóneo para comparar la supervivencia entre dos o más grupos..

El Log-rank test tiene como hipótesis nula que no hay diferencias entre las poblaciones para la ocurrencia de un evento (isobrevida) en ningún momento del seguimiento.

HIPOTESIS

H_0	No existen diferencias entre las curvas de supervivencia
H_1	Existen diferencia entre las curvas de supervivencia (sí se trata de más de dos curvas analizadas, al menos una es diferente)

En valor del estadístico Log Rank, es significativo $p < 0,05$.

Estadístico de Log-rank

Un ejemplo practico con la BdD de Cáncer de pulmón.

Se trata de comparar la supervivencia de los pacientes de Cáncer de pulmón según el tratamiento que recibieron.

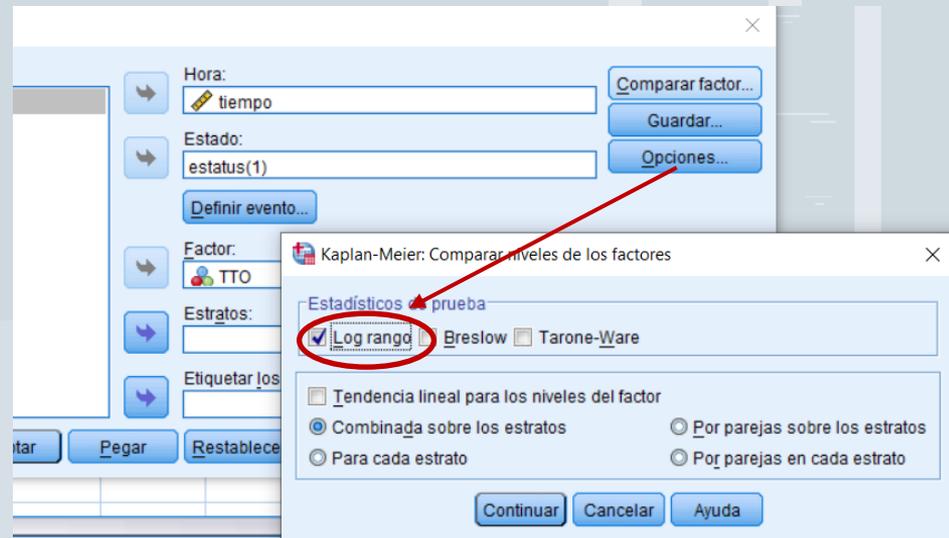
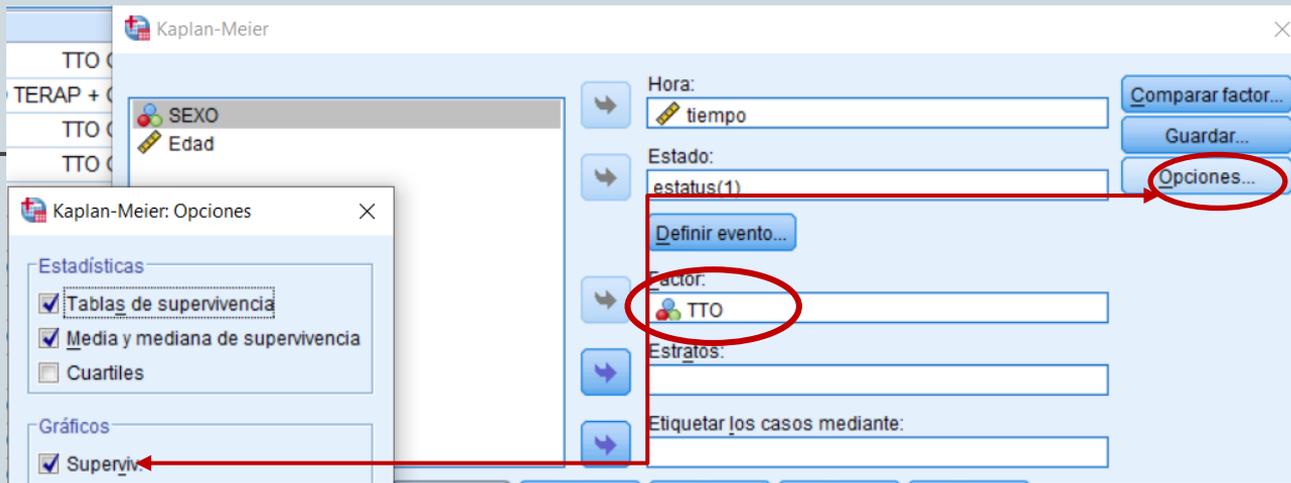
- Tratamiento con Quimioterapia
- Tratamiento con Radioterapia + Quimioterapia

HIPOTESIS

H_0 No existen diferencias entre las curvas de supervivencia según el tratamiento recibido

H_1 Existen diferencia entre las curvas de supervivencia, es decir el tratamiento influye en la supervivencia del paciente.

En valor del estadístico Log Rank, es significativo $p < 0,05$.



Kaplan-Meier

Resumen de procesamiento de casos

TTO	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
TTO QUIMIO	18	16	2	11,1%
TTO RADIO TERAP + QUIMIO	14	6	8	57,1%
Global	32	22	10	31,3%

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

TTO	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
TTO QUIMIO	21,333	2,624	16,190	26,476	16,000	1,054	13,934	18,066
TTO RADIO TERAP + QUIMIO	36,374	3,712	29,098	43,650	40,000	9,283	21,804	58,196
Global	27,490	2,527	22,538	32,442	25,000	6,243	12,763	37,237

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	8,955	1	,003

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de TTO.

$$p=0,003 < p=0,05$$

El test de Log Rank es estadísticamente significativo por tanto rechazamos H_0 y aceptamos H_1 , existen diferencias entre los tiempos de sobrevida según el tratamiento recibido.

Tendremos que analizar las tablas de Supervivencia para cada tratamiento, para poder llegar a una conclusión válida

Funciones de supervivencia

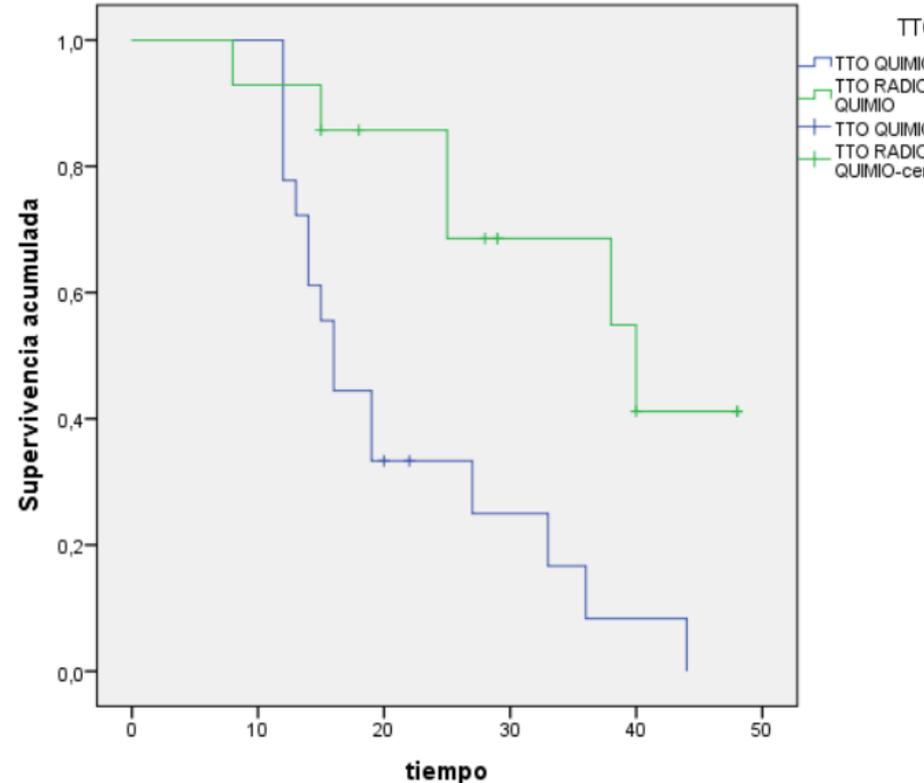


Tabla de supervivencia

TTO	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes	
			Estimación	Error estándar			
TTO QUIMIO	1	12,000	muerte	.	.	1	17
	2	12,000	muerte	.	.	2	16
	3	12,000	muerte	.	.	3	15
	4	12,000	muerte	,778	,098	4	14
	5	13,000	muerte	,722	,106	5	13
	6	14,000	muerte	.	.	6	12
	7	14,000	muerte	,611	,115	7	11
	8	15,000	muerte	,556	,117	8	10
	9	16,000	muerte	.	.	9	9
	10	16,000	muerte	,444	,117	10	8
	11	19,000	muerte	.	.	11	7
	12	19,000	muerte	,333	,111	12	6
	13	20,000	censura	.	.	12	5
	14	22,000	censura	.	.	12	4
	15	27,000	muerte	,250	,110	13	3
	16	33,000	muerte	,167	,100	14	2
	17	36,000	muerte	,083	,077	15	1
	18	44,000	muerte	,000	,000	16	0
TTO RADIO TERAP + QUIMIO	1	8,000	muerte	,929	,069	1	13
	2	15,000	muerte	,857	,094	2	12
	3	15,000	censura	.	.	2	11
	4	18,000	censura	.	.	2	10
	5	25,000	muerte	.	.	3	9
	6	25,000	muerte	,686	,132	4	8
	7	28,000	censura	.	.	4	7
	8	29,000	censura	.	.	4	6
	9	29,000	censura	.	.	4	5
	10	38,000	muerte	,549	,162	5	4
	11	40,000	muerte	,411	,170	6	3
	12	40,000	censura	.	.	6	2
	13	48,000	censura	.	.	6	1
	14	48,000	censura	.	.	6	0

La probabilidad de supervivencia con el tratamiento de Quimioterapia a los 15 meses es del 55,6%

La probabilidad de sobrevivir recibiendo el tratamiento combinado de Radio Terapia + Quimioterapia a los 15 meses es de 85,7%

CONCLUSION



EJEMPLO CC. PULMON

En el ejemplo de Cáncer de pulmón el estadístico de Log-Rank (Mante y Cox) el valor p $0,03 < p,0,05$, por tanto, podemos concluir que aceptamos la Hipótesis Alternativa planteada para el estudio.

Existen diferencia entre las curvas de supervivencia, es decir el tratamiento influye en la supervivencia del paciente.

Pacientes que reciben el tratamiento combinado de Q + R sobreviven mas tiempo

GRACIAS

