

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Presentado por: Milagros Cajar

- Los datos proporcionados por los estudios clínicos se expresan en múltiples ocasiones en términos de supervivencia.

Usos:

- Enfermedades crónicas
- Tx a largo plazo
- tiempo de curación en el Tx de ciertas enfermedades

Figura 1. Esquema general de un estudio de supervivencia.

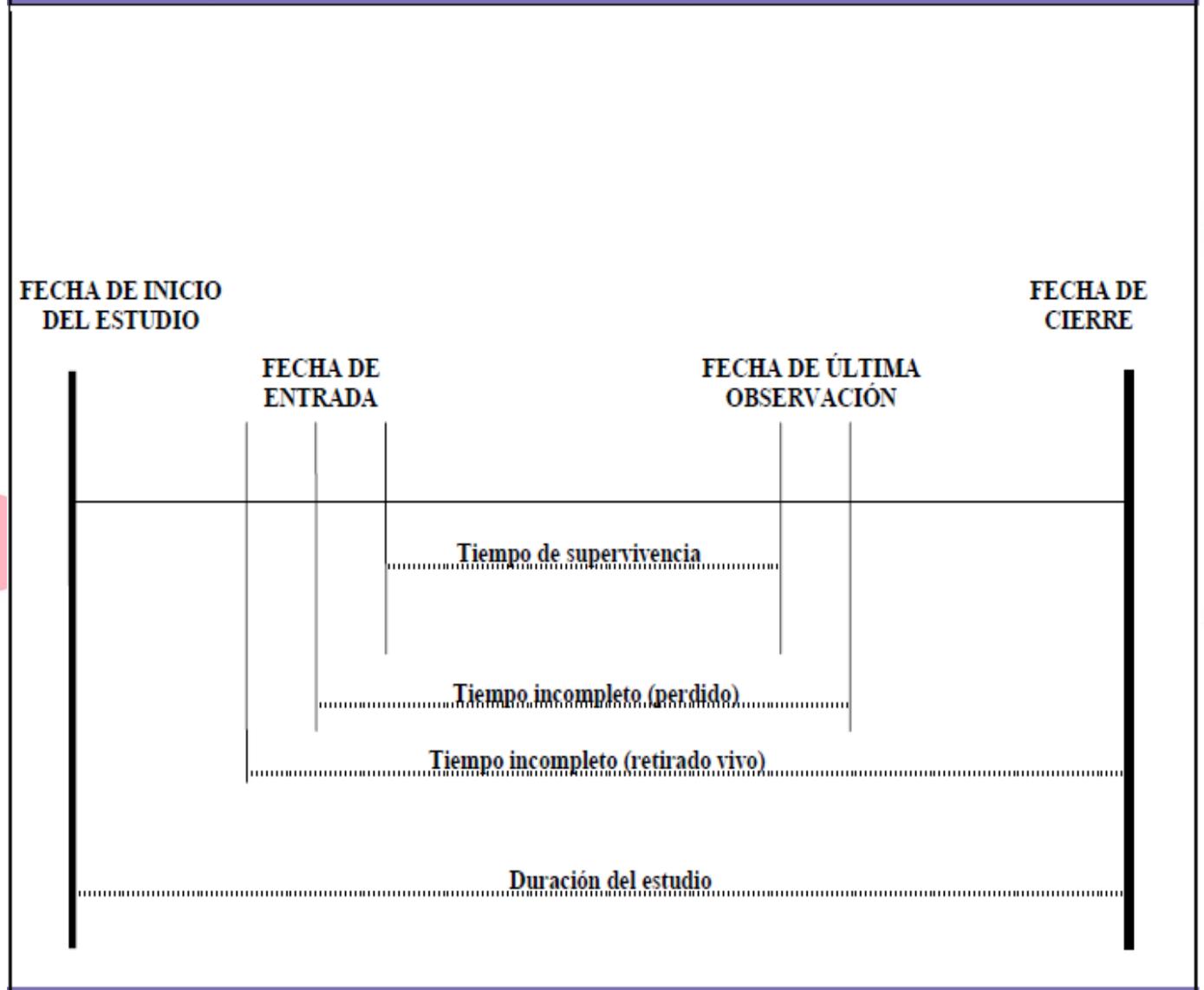
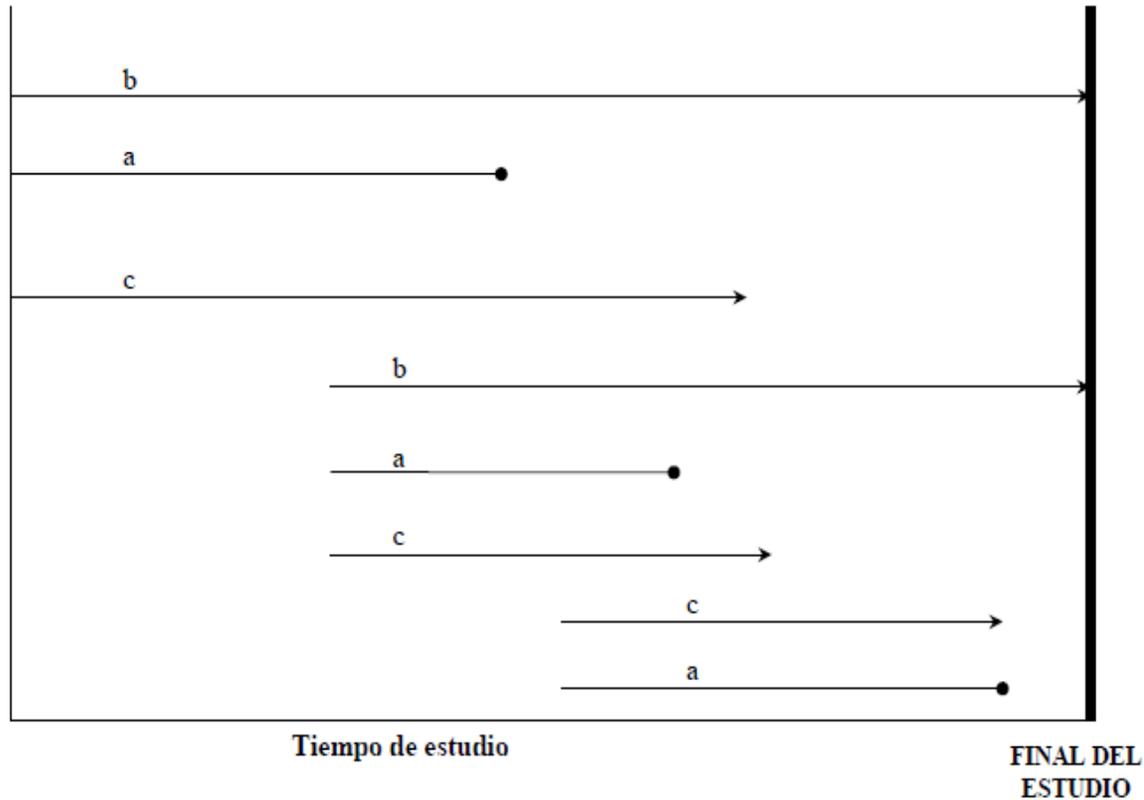


Figura 2. Seguimiento de pacientes con distinta fecha de entrada.



a = Paciente muerto
b = Paciente vivo y seguido hasta el final del estudio
c = Paciente perdido

- La observación de cada paciente se inicia al diagnóstico (tiempo = 0) y continua hasta la muerte o hasta que el tiempo de seguimiento se interrumpe → Px censurado
- Cuando los tiempos de supervivencia no se conocen con exactitud, los datos se consideran censurados.
- El acontecimiento estudiado debe estar bien definido: muerte, fecha de alta, fecha de remisión de enfermedad, fecha de recidiva, fecha de recaída, etc

Requisitos:

- Definir apropiadamente el origen.
- Definir apropiadamente la escala de tiempo.
- Definir apropiadamente el evento de interés.
- **Limitaciones o imprecisiones** dadas por: censuras o truncamientos.

Análisis de datos

Se usan técnicas:

Paramétricas

- Distribución exponencial
- Distribución de Weibull
- Distribución Lognormal

No paramétricas (más utilizadas)

- Kaplan-Meier
- Logrank
- Regresión de Cox

Método de Kaplan-Meier

- “Límite del producto”
- La proporción acumulada que sobrevive se calcula para el t de supervivencia individual de cada P_x , no se agrupan tiempos.
- **Mide la supervivencia cada vez que ocurre el evento esperado.**
- Útil para estudios de grupos pequeños (<50 personas).

Método actuarial

- Mide la supervivencia en cada intervalo de tiempo
- Se necesita mucho tiempo para realizar el estudio.
- Se usa para grupos grandes de más de 50 personas.

TABLA 1 para calcular la proporción acumulativa que sobrevive hasta tiempo t o **tasa de supervivencia acumulativa**.

- 11 pacientes recayeron a los 6, 8, 10, 11, 12, 13, 13, 22, 32, 34, 36 meses.
- 8 pacientes se retiraron vivos al final del estudio contribuyendo 3, 7, 7, 11, 14, 16, 20, 20 meses de observación, sin haber sufrido recaídas.
- Un paciente rehusó continuar la terapia a los 11 meses y se retiró del estudio libre de enfermedad

Tabla 1. Método para calcular la curva de supervivencia de Kaplan-Meier.

Columna 1	Columna 2	Columna 3	Columna 4	Columna 5
Tiempo de supervivencia en meses	Nº de orden	Orden de las observaciones no censuradas (r)	$(n - r) / (n - r + 1)$	
3+	1	--	--	--
6	2	2	18/19 = 0,95	0,95
7+	3	--	--	--
7+	4	--	--	--
8	5	5	15/16 = 0,94	0,89
10	6	6	14/15 = 0,93	0,83
11	7	7	13/14 = 0,93	0,77
11+	8	--	--	--
11+	9	--	--	--
12	10	10	10/11 = 0,91	0,70
13	11	11	9/10 = 0,90	0,63
13	12	12	8/9 = 0,89	0,56*
14+	13	--	--	--
16+	14	--	--	--
20+	15	--	--	--
20+	16	--	--	--
22	17	17	3 / 4 = 0,75	0,42
32	18	18	2/3 = 0,67	0,28
34	19	19	1 / 2 = 0,50	0,14
36	20	20	0	0,0

* Cuando hay un tiempo de supervivencia (13 meses) con valores de supervivencia diferentes se utilizará como estimador el valor más bajo (0,56).

- + → observación censurada
 - Colocar número de orden (rango) de observaciones no censuradas.
 - 4. Calcular la proporción de Px que sobrevive a cada intervalo.
- *probabilidad de supervivencia para cada tiempo.
- 5. Calcular el estimador de la proporción acumulativa que sobrevive.

*Se realiza multiplicando los valores de la columna anterior ($0,95 \cdot 0,94 = 0,89$).

*La probabilidad de vivir un cierto período de tiempo (hasta el instante t) desde el principio del estudio, es el producto de la probabilidad acumulada de sobrevivir hasta el período del tiempo anterior a t, (t-1), multiplicado por la probabilidad de sobrevivir durante el intervalo (t-1; t).

Tabla 1. Método para calcular la curva de supervivencia de Kaplan-Meier.

Columna 1	Columna 2	Columna 3	Columna 4	Columna 5
Tiempo de supervivencia en meses	Nº de orden	Orden de las observaciones no censuradas (r)	$(n - r) / (n - r + 1)$	
3+	1	--	--	--
6	2	2	$18/19 = 0,95$	0,95
7+	3	--	--	--
7+	4	--	--	--
8	5	5	$15/16 = 0,94$	0,89
10	6	6	$14/15 = 0,93$	0,83
11	7	7	$13/14 = 0,93$	0,77
11+	8	--	--	--
11+	9	--	--	--
12	10	10	$10/11 = 0,91$	0,70
13	11	11	$9/10 = 0,90$	0,63
13	12	12	$8/9 = 0,89$	0,56*
14+	13	--	--	--
16+	14	--	--	--
20+	15	--	--	--
20+	16	--	--	--
22	17	17	$3 / 4 = 0,75$	0,42
32	18	18	$2/3 = 0,67$	0,28
34	19	19	$1 / 2 = 0,50$	0,14
36	20	20	0	0,0

* Cuando hay un tiempo de supervivencia (13 meses) con valores de supervivencia diferentes se utilizará como estimador el valor más bajo (0,56).

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier. Ejemplo 1.

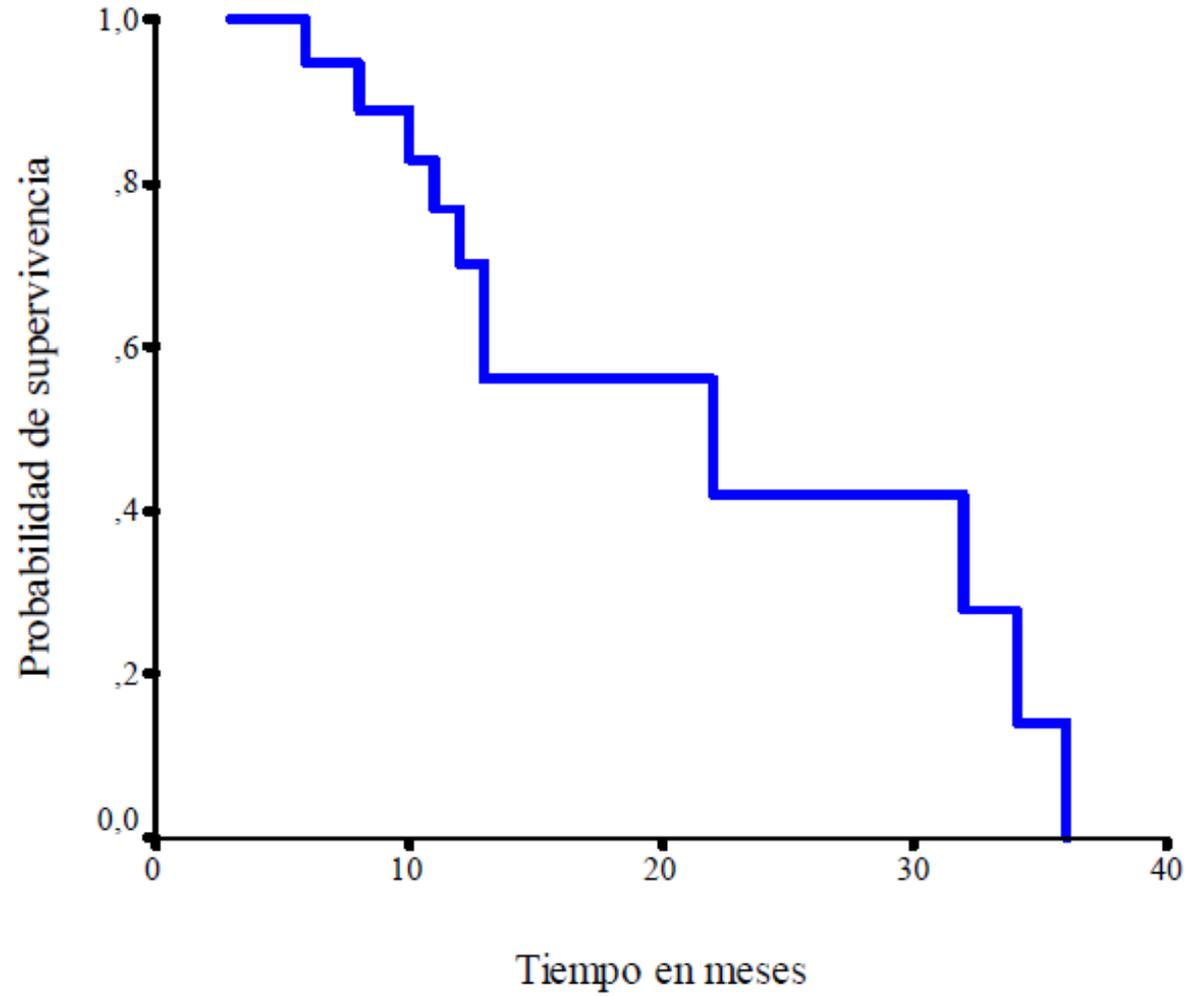


TABLA 12.3.2 Ordenamiento de datos y cálculos para el procedimiento Kaplan-Meier, ejemplo 12.3.1

1	2	3	4	5	6
Tiempo (meses)	Estado vital 0 = supervisado 1 = muerte	Paciente en riesgo	Proporción superviviente	Pacientes que siguen vivos	Proporción acumulada de supervivientes
Pacientes con tumores de bajo grado					
6	0				
8	0				
11	1	23	22	$22/23 = .956522$.956522
15	1				
15	1	22	20	$20/22 = .909090$.869564
21	1	20	19	$19/20 = .950000$.826086
26	0				
29	1	18	17	$17/18 = .944444$.780192
33	1	17	16	$16/17 = .941176$.734298
34	0				
75	0				
79	1	14	13	$13/14 = .928571$.681847
82	0				
95	0				
102	1	11	10	$10/11 = .909090$.619860
109	0				
109	0				
117	0				
127	0				
129	0				
137	0				
138	0				
155	0				
212	1	2	1	$1/2 = .500000$.309930
337	0				

Se determinan los siguientes hechos:

- **Mediana del t de supervivencia:** momento en que la proporción acumulada de supervivencia = .5. Es de 212 meses.

- **Tasa de supervivencia de 5 años:** proporción acumulada de sup a los 60 meses. Es de $0.734298 = 73\%$

- **Media del t de supervivencia:** $2201/25 = 88.04$.

Probabilidad condicional estimada de supervivencia

Probabilidad estimada acumulada de supervivencia

Curva de supervivencia

Proporciones de supervivencia acumulada

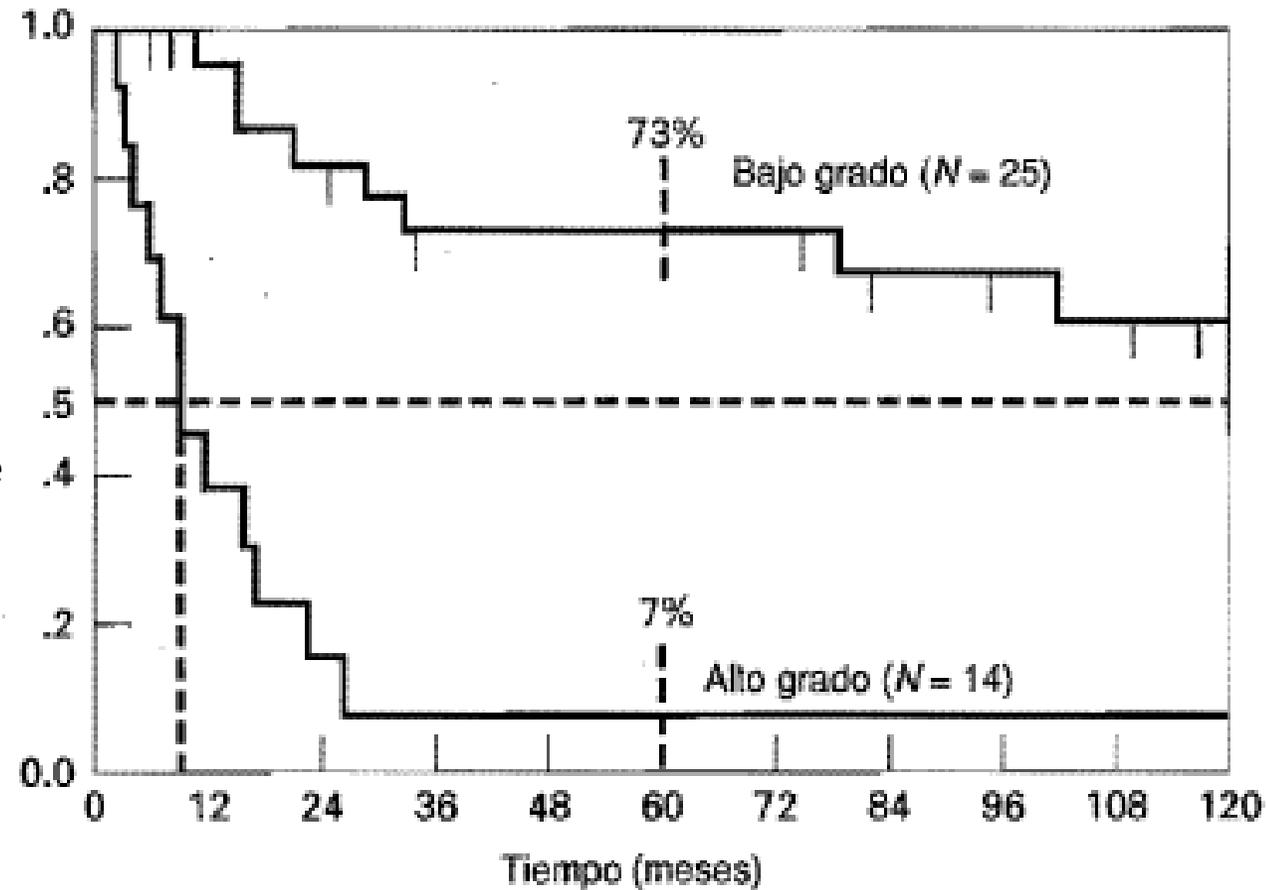


FIGURA 12.8.2 Curva de supervivencia Kaplan-Meier, ejemplo 12.8.1, que muestra la mediana de los tiempos de supervivencia y las tasas de supervivencia de cinco años (60 meses).

Referencias Bibliográficas

- Fernández, Pita. (2001) Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario-Universitario Juan Canalejo.
- Dawson-Saunders B, Trapp RG. Bioestadística Médica. Mexico: Editorial El Manual Moderno; 1993.