

Estimación de la supervivencia en la investigación clínica con métodos para su cálculo en pacientes con trasplante renal

Survival Estimation in Clinical Research with Methods for Its Calculation in Patients with Renal Transplants

Antonio Díaz Machado^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3652-5661>

Ángela Rosa Gutiérrez Rojas¹ <https://orcid.org/0000-0002-0560-7448>

Alejandro Jesús Areu Regateiro¹ <https://orcid.org/0000-0001-7651-7274>

Mercedes Herrera Vilches¹ <https://orcid.org/0000-0003-2648-7446>

¹Hospital Docente Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: antoniodm@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El análisis de supervivencia es un conjunto de procedimientos estadísticos para el análisis de los datos. Los métodos más conocidos que permiten manejar la censura en dicha supervivencia son las curvas de Kaplan-Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Objetivo: Describir los conceptos de análisis de supervivencia y los distintos enfoques

utilizados para el análisis del tiempo transcurrido hasta la ocurrencia de un determinado evento.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica de los principales artículos publicados en las bases de datos PubMed, Hinari, SciELO, *Scholar* Google, de los cuales cumplieron con los criterios de selección 22 artículos. Las tablas y los gráficos presentados son originales, generados con el *software* IBM Statistical Package for the Social Sciences 22.0, basados en los datos de una cohorte compuesta por 689 pacientes con trasplante renal, realizados entre 1985-2019 en el Servicio de Nefrología del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

Resultados: En los cálculos para exponer los ejemplos se trabajó con la totalidad de los pacientes trasplantados renales. Se expusieron los métodos Kaplan Meier, el cálculo de Log Rank y la regresión de Cox, todos se realizaron con un intervalo de confianza de 95 % y un α de 0,05.

Conclusiones: El análisis de supervivencia se ha consolidado como una metodología de investigación crucial en el campo médico, por lo que el tiempo de observación es importante. Entre los modelos estadísticos que permiten estimar el tiempo de ocurrencia de un fenómeno en una población determinada se encuentra el análisis de supervivencia.

Palabras clave: supervivencia análisis de supervivencia; Kaplan-Meier; Cox.

ABSTRACT

Introduction: Survival analysis is a set of statistical procedures for data analysis. The best-known methods that allow censoring in survival are Kaplan-Meier curves and Cox proportional hazards model.

Objective: To describe the concepts of survival analysis and the different approaches

used for the analysis of the time elapsed until the occurrence of a certain event.

Methods: A bibliographic review of the main articles published in PubMed, Hinari, SciELO, and Google Scholar databases was carried out, 22 articles met the selection criteria.

Results: The tables and graphs presented are original, generated with IBM Statistical Package for the Social Sciences 22.0 software, based on data from a cohort of 689 kidney transplant patients, performed during the period 1985-2019 in the Nephrology Service at Hermanos Ameijeiras Clinical Surgical Hospital. In order to present the examples in the calculations, all kidney transplant patients were used. Kaplan Meier methods, the Log Rank calculation and Cox regression were presented, all were performed with a 95% confidence interval and an α of 0.05.

Conclusions: Survival analysis has been consolidated as crucial research methodology in the medical field, so the observation time is important. Among the statistical models that allow estimating the time of occurrence of a phenomenon in a given population is survival analysis.

Keywords: survival; survival analysis; Kaplan-Meier; Cox.

Recibido: 30/01/2024

Aceptado: 08/02/2024

Introducción

El análisis de supervivencia es una herramienta estadística utilizada en la investigación clínica para estimar y analizar las funciones de supervivencia y/o riesgo a partir de datos de supervivencia, y para comparar las funciones de supervivencia y riesgo entre grupos.^(1,2,3,4,5,6) Se utiliza para conocer la probabilidad de supervivencia a lo largo del tiempo y para comparar la supervivencia entre diferentes grupos.^(1,2,3)

Cuando el interés de alguna investigación está enfocado en el tiempo de supervivencia a un tratamiento, proceder o intervención en específico, entonces ya no se analizan los datos como cuantitativos o cualitativos. Es en tales casos, que usualmente nos referimos a tiempos de sobrevida, y al tratamiento estadístico de estos tiempos es al que se le conoce como análisis de sobrevida o supervivencia.^(1,2,3)

Algunos de los métodos utilizados para el análisis de supervivencia son el método directo, el método actuarial, el método de Kaplan-Meier y el método PISA.^(1,3,5) La elección del método para el cálculo de la supervivencia depende de la pregunta de investigación, los datos disponibles y los supuestos estadísticos subyacentes a cada método.

Las primeras aplicaciones de este análisis estudiaron el tiempo desde el inicio de un tratamiento hasta la muerte, de ahí el nombre de sobrevida. Posteriormente, su aplicación se extendió a otras situaciones de interés clínico (tiempo a la reinternación, al abandono del tratamiento, al retorno laboral después de una cirugía), por lo que una denominación más adecuada es la de análisis de tiempo al evento. Los objetivos del análisis de supervivencia son:

- _ Estimar e interpretar la supervivencia
- _ Comparar la supervivencia a entre distintos grupos y
- _ Evaluar la relación de distintas variables explicativas con la supervivencia.⁽⁷⁾

En los estudios clínicos, los tiempos de supervivencia se refieren al tiempo transcurrido desde el momento inicial hasta que tiene lugar el evento de interés, que puede ser la muerte, el desarrollo de un síntoma particular o la recaída después de la remisión completa de una enfermedad.^(4,8,9)

La supervivencia de una enfermedad es conceptualmente la probabilidad de estar vivo en un tiempo "t" transcurrido desde el diagnóstico, el inicio del tratamiento o la remisión completa para un grupo de pacientes.^(4,8) El análisis de supervivencia es muy útil en las investigaciones clínicas, sobre todo en el estudio de enfermedades

crónicas fatales, ya que nos permite estimar las probabilidades de supervivencia para uno o más grupos de individuos.^(4,8,10)

Además, el análisis de supervivencia también puede incluir medidas como la supervivencia libre de progresión, que se refiere al número, porcentaje o tiempo de supervivencia sin un nuevo crecimiento del tumor o diseminación del cáncer durante o después del tratamiento.^(11,12,13)

Habitualmente, se estudia un solo evento de interés, aunque puede establecerse un punto final combinado (considerándose para el análisis el primer componente que se presente). En otras situaciones de mayor complejidad, se consideran eventos recurrentes o competitivos.⁽⁷⁾ Los diseños pueden verse aplicado en la metodología del análisis de supervivencia son los estudios de cohortes y los ensayos clínicos.⁽¹⁴⁾

¿Qué es la función de supervivencia y la función de riesgo? Son dos conceptos íntimamente relacionados. La función de supervivencia es definida como la probabilidad de sobrevivir hasta un determinado tiempo. La función de riesgo es la probabilidad condicional de presentar el evento a determinado tiempo, dado que el individuo ha sobrevivido hasta ese momento. El gráfico de la función de sobrevida es la curva de sobrevida.

Una característica muy propia de los tiempos de supervivencia es que hay presencia de tiempos censurados, es decir, hay individuos a los que no se les conoce su tiempo real de supervivencia.⁽¹⁵⁾ La censura es un concepto relevante a tener en cuenta al realizar este tipo de análisis. El tiempo hasta la ocurrencia del evento no es visible en todos los pacientes, está censurado porque el seguimiento se ha interrumpido (por ej. debido a pérdida de seguimiento del paciente): no hay forma de saber cuándo ocurrirá el evento a partir de ese momento. Las situaciones en las que puede haber tiempo de supervivencia censurado ocurren cuando hay pérdida de seguimiento, se produce un retiro del estudio o este finaliza y el paciente todavía no ha presentado el evento.^(4,8,16)

Los métodos más conocidos que permiten manejar la censura en un análisis de sobrevida son las curvas de Kaplan-Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox.^(17,18) La censura puede ser derecha, izquierda o aleatoria, y es importante tenerla en cuenta al realizar el estudio de supervivencia.⁽¹⁹⁾ Las curvas de Kaplan-Meier grafican la proporción de pacientes que han sobrevivido en el tiempo en cada grupo de tratamiento (exposición) y el modelo de riesgos proporcionales de Cox permite resolver el problema de la censura y, además, ajustar por covariables.⁽²⁰⁾

El análisis de supervivencia es una herramienta útil en la clínica por las siguientes ventajas:

- Permite considerar la información disponible de todos los pacientes, no solo de los que llegaron al final del seguimiento.⁽²¹⁾ Cada paciente aporta información durante el período en el que permanece en el estudio, aunque luego se pierda el seguimiento. Los pacientes que presentan censura temprana contribuyen con menos información que quienes son seguidos por un largo tiempo, pero todas las observaciones aportan alguna información.⁽²¹⁾
- Permite estimar la función de supervivencia y comparar las curvas de supervivencia de diferentes grupos.⁽²⁰⁾ Esto es útil para evaluar la eficacia de diferentes tratamientos y para identificar factores de riesgo que puedan influir en la supervivencia.
- Permite ajustar por covariables y resolver el problema de la censura.⁽²²⁾ Esto es importante porque la censura puede sesgar los resultados y afectar la precisión de las estimaciones.
- Permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de factores y la supervivencia.⁽²²⁾ Esto es útil para entender los mecanismos subyacentes de la enfermedad y para identificar posibles objetivos terapéuticos.
- Permite estimar el tiempo en el que se produce un evento.⁽²⁰⁾ Esto es útil para planificar el seguimiento y para tomar decisiones clínicas informadas.

En nuestro ámbito hospitalario este tipo de análisis es muy utilizado en los estudios del cáncer, en cardiología, en nefrología y en neurocirugía para evaluar la eficacia o la efectividad de las intervenciones, tratamientos o procedimientos médicos y/o quirúrgicos, de ahí la importancia de abordar esta temática, que permite un mayor conocimiento a los profesionales.

Esta investigación tuvo el objetivo de describir los conceptos de análisis de supervivencia y los distintos enfoques utilizados para el análisis del tiempo transcurrido hasta la ocurrencia de un determinado evento.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica de los principales artículos publicados en las páginas web, base de datos científicas y otros sitios de interés relacionados con el tema como PubMed, Hinari, SciELO, Google Scholar, de los cuales se escogieron 22 artículos. Las tablas y los gráficos presentados son originales generados con el software IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Statistical Package for the Social

Sciences). Se redactaron las referencias de los artículos encontrados para que la revisión fuese más exhaustiva.

En los cálculos para exponer los ejemplos se trabajó con la totalidad de los pacientes trasplantados renales en el Servicio de Nefrología del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, en el período de tiempo comprendido entre los años 1985 (comienzo de la actividad de TR en el centro) hasta diciembre de 2019, que suman un total de 689 pacientes. Se tomó este período para eliminar el período de afectación de la pandemia de la COVID-19, y para ello utilizamos el paquete estadístico SPSS versión 22.0.

Se expusieron los métodos Kaplan Meier, el cálculo de Log Rank y la Regresión de Cox, todos los cálculos se realizaron con un intervalo de confianza del 95 % y un α de 0,05.

Resultados

Existen diversos campos en la investigación clínica en los que se tiene interés estudiar la variable tiempo hasta que ocurre un determinado evento y su dependencia con otras variables. En otros casos se tiene interés comparar diferentes tratamientos preventivos o factores de riesgo, por lo que se estudia el tiempo que tarda en aparecer un determinado evento. Los métodos más conocidos que permiten manejar la censura en un análisis de sobrevida son las curvas de Kaplan-Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox.^(17,18)

Las curvas de Kaplan-Meier grafican la proporción de pacientes que han sobrevivido en el tiempo en cada grupo de tratamiento (exposición). La altura de la curva de Kaplan-Meier, al final de cada intervalo de tiempo, se determina tomando la proporción de pacientes que permanecieron sin el evento al final del intervalo anterior y multiplicándola por la proporción de pacientes que sobrevivieron al final del intervalo actual. Este proceso iterativo de multiplicación de probabilidades comienza en el primer intervalo temporal y continúa hasta el último. La curva de sobrevida no se modifica al momento en el que una observación es censurada, pero en el período siguiente se excluye del número de personas en riesgo a las que han presentado censura.^(13,17)

La comparación de las curvas de Kaplan-Meier se lleva a cabo mediante el log-rank test.⁽²⁾ Esta prueba testea la hipótesis nula de que no hay diferencia entre las curvas de sobrevida de los distintos grupos y para ello considera los eventos observados y los esperados para cada grupo.

El modelo de riesgos proporcionales de Cox permite resolver el problema de la censura y, además, ajustar por covariables. La medida de resumen del modelo es el *hazard ratio* (HR). El HR es la relación entre el riesgo (*hazard*) del grupo de interés y el de referencia, por lo que nos permite estimar cuánto aumenta el riesgo de sufrir el evento por cada unidad de aumento de la variable explicativa. Por ejemplo, si el HR es 1,25 para la edad (en años), esto significa que por cada aumento de un año el individuo tiene un 25 % más de riesgo de presentar el evento de interés.^(2,4,18,19)

Las limitaciones del modelo de riesgos proporcionales de Cox en este modelo requiere que se cumplan dos supuestos.⁽¹⁷⁾ El primero es que los datos censurados sean independientes del resultado de interés. Esto no se cumple en el caso de pacientes que, por haber presentado el evento de interés, pierden el seguimiento. El segundo supuesto es que los riesgos sean proporcionales, es decir, que el HR sea constante durante toda la duración del estudio. Esto significa que si aumenta (o disminuye) el riesgo en el grupo expuesto, en forma concomitante debe aumentar (o disminuir) en el grupo comparador, manteniéndose constante la relación entre ambos. Si estos supuestos no se cumplen, los resultados del modelo no son válidos.

El HR no es constante cuando los efectos del tratamiento cambian en el tiempo o cuando la susceptibilidad de sufrir el evento varía entre los individuos de uno de los grupos (dándose el fenómeno de agotamiento de susceptibles).⁽⁵⁾ Estas situaciones son frecuentes en los estudios clínicos y se debe tener en cuenta que, aunque se apliquen *test* para evaluar la proporcionalidad de los *hazards*, estos pueden no tener suficiente poder.^(5,20) en cuanto a los fines prácticos, debemos sospechar que el supuesto de proporcionalidad de los *hazards* no se cumple cuando las curvas de sobrevida presentan cambios manifiestos en sus pendientes.

Diferentes formas de realizar el cálculo

Análisis de Kaplan-Meier

El estimador de Kaplan-Meier, también llamado del producto límite, es un método estadístico no paramétrico en el que se toman en cuenta cada uno de los tiempos que aporta cada paciente. Se utiliza cuando se conocen los tiempos individuales de los “censurados” y “no censurados”, de manera que se calcula la sobrevida cada vez que un paciente muere o alcanza el tiempo de seguimiento. Por lo que permite calcular la mediana de supervivencia, significa cuánto tiempo tarda el 50 % de la población para llegar al evento. Además, permite calcular los valores del intervalo de confianza de 95 % (IC 95 %) de esta estimación.^(5,8,17)

Intervalo de confianza de 95 % = error estándar o típico $\times \pm 1,96 (Z \alpha \text{ deseado})$

Cuando realizamos el cálculo con un intervalo de confianza de 95 %, el valor crítico de $Z \alpha$ sería 1,96. Al multiplicar el error estándar $\times 1,96$ se obtiene el IC 95 % superior y al multiplicar el error estándar $\times -1,96$ se obtiene el IC 95 % inferior. Cuando la población estudiada no alcanza 50 % del resultado esperado, utilizamos la media de supervivencia, siempre y cuando esta tenga distribución normal.

En nuestro caso, en realidad, no puede calcularse, porque nos falta el tiempo completo de todos los sujetos. La mediana es un índice más adecuado porque su cálculo no requiere conocer el tiempo de todos los pacientes.^(5,8) La mediana se estima con el percentil 50 de la distribución, que corresponde al primer tiempo con una proporción de supervivencia (probabilidad acumulada de supervivencia) igual o inferior a 0,5 la mediana de supervivencia es de 2,6 años (tabla 1).

Tabla 1- Media y mediana de sobrevida en pacientes transplantado renales

Media ^a				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
7,009	0,440	6,147	7,872	2,679	0,253	2,183	3,176

^a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.
 Resultados del análisis en SPSS.

Siempre es preferible usar la mediana de supervivencia (en lugar de la media), la cual puede ser interpretada como el tiempo que tarda 50 % de la población en llegar al evento. Ambos valores pueden coincidir, pero el paquete estadístico SPSS, cuando seleccionamos realizar el análisis por el método de Kaplan-Meier, te ofrece el resultado en una sola tabla y el investigador debe contar con la habilidad de interpretarlos cuando se realiza una comparación, en nuestro caso comparamos la influencia del sexo. El método de Kaplan-Meier calcula, inicialmente, los tiempos de supervivencia, tanto la mediana como la media (tabla 2).

Tabla 2- Media y mediana de sobrevida en pacientes transplantado renales según el sexo

Sexo del receptor	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior

			inferior	superior			inferior	superior
Femenino	7,793	0,786	6,253	9,332	2,184	0,229	1,735	2,632
Masculino	6,444	0,503	5,459	7,430	3,101	0,348	2,419	3,783
Global	7,009	0,440	6,147	7,872	2,679	0,253	2,183	3,176

^a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Resultados del análisis en SPSS.

La validez de este método se fundamenta en dos suposiciones:

- Las personas que se retiran del estudio, en este ejemplo debido a la pérdida del injerto, han tenido un destino parecido a las que quedan en el estudio.
- El tiempo-calendario durante el cual una persona entra en el estudio no tiene efecto independiente en la aparición de la pérdida del injerto (o cualquier otro evento que se esté analizando).

Los pasos para realizar este análisis en el programa estadístico SPSS: se comienza seleccionando la opción “analizar”, después se selecciona la función “supervivencia” y finalmente se selecciona la opción “Kaplan-Meier”. Seguidamente, se selecciona la variable que contenga el tiempo de seguimiento y se agrega a la casilla de tiempo, posteriormente, se selecciona la variable de desenlace y se agrega a la casilla de estatus, definiendo el evento (ya sea como 0 o 1; generalmente, la presencia del evento se codifica con 1) en la opción que se encuentra debajo de la casilla.

Análisis bivariado

la comparación de las curvas de Kaplan-Meier

En nuestro medio hospitalario, en la investigación clínica con frecuencia se quiere comparar la supervivencia de 2 o más grupos de individuos. Los grupos diferirán respecto a cierto factor (edad, sexo, protocolo de tratamiento y otros)

Para comparar el efecto de una intervención en los estudios de supervivencia como la administración de inmunosupresores en los receptores de un trasplante renal, y conocer si existen diferencias y si estas son mayores a las que se pudieran presentar por el efecto del azar, se utiliza el método de la prueba de logaritmo de rango (log-rank test). Esta prueba se basa en el modelo de ji al cuadrado, en la cual se comparan los eventos (pérdida del trasplante) en cada grupo. El resultado de

esta prueba es un valor de p (probabilidad de que las diferencias se deban al azar) (tabla 3).

Tabla 3- Análisis de las diferencias globales de los grupos de tratamiento inmunosupresor. Prueba del rango logarítmico en pacientes trasplantados renales según sexo

	χ^2	gL	Sig
Log-rank (Mantel-Cox)	25,255	2	0,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de categorización del tratamiento inmunosupresor.

El log-rank *test* es el método favorito para comparar la sobrevida de grupos, que incluye todo el período de seguimiento y no la sobrevida en un punto arbitrario de las curvas. Otra ventaja es que no requiere del investigador, no es necesario que este sepa sobre el comportamiento o la forma de las curvas o de la distribución. El log-rank *test* tiene como hipótesis nula que no hay diferencias entre las poblaciones para la ocurrencia de un evento (i.e. sobrevida) en ningún momento del seguimiento. El análisis es basado en el tiempo de los eventos (i.e. muertes) de cada grupo que se comparan con el número esperado de eventos si no hubiera diferencias entre los grupos.^(12,20,21)

El log-rank *test* asume lo mismo que las curvas de Kaplan-Meier: la censura no está relacionada con el pronóstico, que la probabilidad de sobrevida es igual en pacientes reclutados temprano o tarde en el estudio, y que los eventos ocurrieron en los tiempos especificados. El log-rank *test* tiende a encontrar diferencias cuando las curvas son consistentes en el tiempo y tienden a no encontrar diferencias cuando las curvas se cruzan.^(11,12)

Se recomienda que siempre se elaboren las curvas, El log-rank *test* es un *test* de significancia pura y no ofrece ninguna información sobre la magnitud de las diferencias entre los grupos o un intervalo de confianza. Para ello se utiliza el *hazard ratio* (fig.).^(11,12)

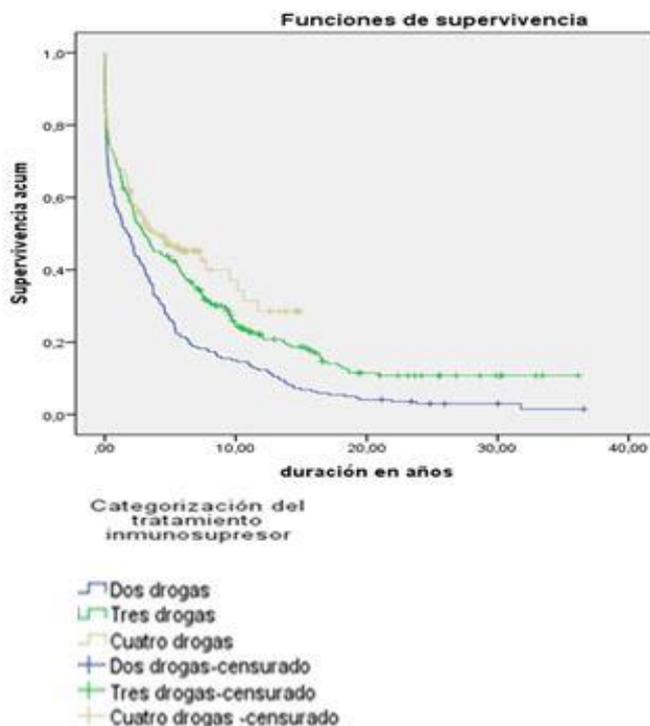


Fig. Las curvas de supervivencia con la prueba de log-rank. Análisis de las diferencias globales de los grupos de tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados.

Para nuestro ejemplo podemos afirmar que las diferencias entre las curvas de supervivencias de los pacientes con diferentes tratamientos inmunosupresores, en receptores de trasplantes, son estadísticamente significativas al encontrarnos que $p < 0,01$ como se refiere anteriormente en la tabla 3.

El análisis que realiza el SPSS, al realizar la comparación por este método, nos ofrece la tabla de supervivencia de la cual presentamos un resumen seleccionando de lo ocurrido a los 5, 10 y 20 años, para poder comparar las sobrevividas según el tratamiento inmunosupresor (tabla 4).

Tabla 4- Análisis de las diferencias globales de los grupos de tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados

Categorización del tratamiento inmunosupresor	tiempo	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		n. ^o de eventos acumulados	n. ^o de casos que permanecen	
		Estimación	Error típico			
Dos drogas	163	5,000	0,256	0,03	163	56
	187	10,000	0,146	0,02	187	32
	211	20,000	0,040	0,02	210	8
Tres drogas	176	5,000	0,425	0,03	174	127
	241	10,000	0,244	0,03	225	62

	288	20,000	0,108	0,02	250	15
Cuatro drogas	114	5,000	0,472	0,02	86	53
	155	10,000	0,343	0,06	92	12
	167	20,000	0,000	0,05	94	0

Resultados del análisis en SPSS.

La curva reafirma que a los 10 años, la probabilidad de no perder el injerto es aproximadamente el 14,6 %, para los que poseen tratamiento con dos drogas, 24,4 % para los que poseen tres drogas y 34,3 % para los de cuatro drogas, o sea hasta los 10 años están más favorecidos los que consumen cuatro drogas, pero observar lo que sucede a los 20 años todos los que han consumido cuatro drogas han perdido el injerto, los que han consumido tres tienen el 10,8 % y los que han consumido dos el 4,0 %, pues tenemos que a los 20 años los más favorecidos son los que han consumido tres drogas.

Modelo de riesgos proporcionales de Cox

La regresión de Cox genera una función de supervivencia que pronostica la probabilidad de que se haya producido el evento de interés en un momento dado t para determinados valores de las variables predictoras. Este modelo requiere que se cumplan dos supuestos.^(3,15,16) El primero es que los datos censurados sean independientes del resultado de interés. Esto no se cumple en el caso de pacientes que, por haber presentado el evento de interés, pierden el seguimiento. El segundo supuesto es que los riesgos sean proporcionales, es decir, que el HR sea constante durante toda la duración del estudio. Esto significa que si aumenta (o disminuye) el riesgo en el grupo expuesto, en forma concomitante debe aumentar (o disminuir) en el grupo comparador, manteniéndose constante la relación entre ambos. Si estos supuestos no se cumplen, los resultados del modelo no son válidos.

Se trata de una alternativa al análisis de supervivencia standard, que plantea una relación para el riesgo entre el grupo alternativo, por ejemplo, presentamos la comparación entre tratamiento con dos drogas inmunosupresoras respecto a el consumo de tres drogas en los receptores de trasplante renal.

En este caso la prueba de los ómnibus de los coeficientes del modelo es significativa ($p = 0,000$), por lo que es menor de 0,05, lo que habla a favor de la buena predicción del modelo (tabla 5).

Tabla 5- Regresión de Cox, prueba de ómnibus sobre los coeficientes del modelo^a

- 2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)	Cambio desde el paso anterior	Cambio desde el bloque anterior
-----------------------------	---------------------	-------------------------------	---------------------------------

	χ^2	gL	Sig	χ^2	gL	Sig	χ^2	gL	Sig
5027,933	37,396	2	0,000	37,102	2	0,000	37,102	2	0,000

^a Bloque inicial número 1. Método = Introducir.
Resultados del análisis en SPSS.

Se representan las variables predictoras con el parámetro estimado (B), si este coeficiente es negativo indica un efecto protector, y si es positivo implica un factor de riesgo), error estandar (ET), significación estadística con la prueba de Wald, que es un estadístico que sigue una ley de ji al cuadrado con 1 grado de libertad y la estimación de los *hazard ratio* Exp(B) con su intervalo de confianza, este es el riesgo relativo (RR) asociado a la modificación en una unidad de la variable. Si el RR es menor que 1 implica que la variable tiene un efecto protector, y si es mayor que 1 que es factor de riesgo. Por ejemplo, si el RR para la variable de estudio es 2, implicaría que tiene el doble riesgo un estrato con respecto a otro). Cuando se analizan varias variables en un mismo modelo, la regresión de Cox permite ir eliminando las variables con ET > 1, una Exp(B) muy elevada y las variables que resulten no significativas. En nuestro ejemplo no lo hacemos porque solo tenemos 2 variables (tabla 6).

Tabla 6- Regresión de Cox y estimación de los *hazard ratio*

	B	ET	Wald	gL	Sig	Exp (B)	95,0 % para Exp (B)	
							Inferior	Superior
ER	0,018	0,004	21,215	1	0,000	1,018	1,010	1,026
CatTTOInm	-0,404	0,094	18,451	1	0,000	0,668	0,555	0,803

Resultados del análisis en SPSS.

Se compara el tratamiento inmunosupresor en los trasplantados renales con dos drogas respecto a los que consumen 3 drogas, observamos el Exp(B) y en este caso es 0,668, por lo que podemos decir que los pacientes que reciben tres drogas tienen un riesgo de pérdida de injerto de un 66,8 % inferior, comparado con los que reciben dos drogas. Como no nos referimos al riesgo, sino de *hazard*, tendríamos entonces, que decir que los pacientes que reciben tres drogas tienen una velocidad de ocurrencia de la pérdida del injerto inferior a los que reciben dos drogas y esto supone una reducción relativa del riesgo con el tratamiento de dos drogas del 33,2 %. Con la edad al tener un Exp(B) mayor que 1 implica que es un riesgo, o sea que por cada año de edad se incrementa el riesgo de fracaso en un 10 %.

Se concluye que el análisis de supervivencia se ha consolidado como una metodología de investigación crucial en el campo médico, en el cual el tiempo de observación es importante. Entre los modelos estadísticos que permiten estimar el

tiempo de ocurrencia de un fenómeno en una población determinada se encuentra el análisis de supervivencia.

Las curvas de supervivencias y el modelo de regresión de Cox son técnicas ampliamente utilizadas, y constituyen una herramienta útil para estimar la supervivencia de los enfermos en la investigación clínica, pero los resultados de su cálculo deben ser interpretados con ayuda de personas habituadas a realizarlos e interpretarlos, pues como toda técnica estadística, el desconocimiento en algunos casos, de sus principios básicos, nos pueden dar como resultados *test* que son estadísticamente significativos, pero se alejan de la realidad clínica y aquí el criterio clínico y la experiencia son también herramientas imprescindibles.

Referencias bibliográficas

1. Rossello X; González Del Hoyo M. Análisis de supervivencia en investigación cardiovascular (I): lo esencial. Revista Española de Cardiología. 2022 [acceso 04/10/2023];75(1):67-76. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-analisis-supervivencia-investigacion-cardiovascular-i-articulo-S0300893221002591>
2. Matos OJL, Águila CLR, Rodríguez SI. El estudio de la estimación del Análisis de Supervivencia: su importancia en las especialidades médicas. EduMeCentro. 2020 [acceso 04/10/2023]12(4):257-60. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=98466>
3. Stensrud MJ, Hernán MA. Why Test for Proportional Hazards? JAMA. 2020 [acceso 04/10/2023];323(14):1401-2. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1267>
4. Gramatges Ortiz A. Aplicación y técnicas del análisis de supervivencia en las investigaciones clínicas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2002 [acceso 04/10/2023];18(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892002000200004&script=sci_arttext
5. Martín-Conejero A. Sobrevivamos al análisis de supervivencia (primera parte). Angiología. 2022 [acceso 04/10/2023];74(4):157-61. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0003-31702022000400003&script=sci_arttext
6. Rivas-Ruiz R, Pérez-Rodríguez M. Investigación clínica XXI Del juicio clínico al análisis de supervivencia. Revista Médica del IMSS. 2017 [acceso 04/10/2023];52(4):430-5. Disponible en: <http://repositorio.inprf.gob.mx/handle/123456789/4629>
7. Rossi E. Introducción al análisis de sobrevida. Acta Gastroenterología Latinoamericana. 2022;52(1):7-10. DOI: <https://doi.org/10.52787/agl.v52i1.164>

8. Rossello X, González Del Hoyo M. Análisis de supervivencia en investigación cardiovascular (II): metodología estadística en situaciones complejas. *Revista Española de Cardiología*. 2022 [acceso 04/10/2023];75(1):77-85. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-analisis-supervivencia-investigacion-cardiovascular-ii-articulo-S0300893221003079>
9. Perego C, Sbolli M, Specchia C, Fiuzat M, McCaw ZR, Metra M, *et al*. Utility of Restricted Mean Survival Time Analysis for Heart Failure Clinical Trial Evaluation and Interpretation. *Revista JACC Heart Fail*. 2020;8(12):973-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2020.07.005>
10. Zachary R. McCaw; Guosheng Yin. Using the Restricted Mean Survival Time Difference as an Alternative to the Hazard Ratio for Analyzing Clinical Cardiovascular Studies. *Circulation*. 2019;140(17):1366-8. DOI: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040680>
11. Molina Arias M, Ortega Páez E, Ochoa Sangrador C. Estudios de supervivencia. Método de Kaplan-Meier. *Evid Pediatr*. 2022 [acceso 04/10/2023];18:20. Disponible en: <https://evidenciasenpediatria.es/articulo/7991/estudios-de-supervivencia-metodo-de-kaplan-meier>
12. Heras Jiménez Edl. Comparación de curvas de supervivencia con datos censurados. (Trabajo Fin de Grado Inédito). Universidad de Sevilla, Sevilla. 2021 [acceso 06/10/2023]. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/134450/DGME%20DE%20LAS%20HERAS%20JIM%C3%89NEZ%2C%20ELENA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
13. Velásquez-García E. Análisis de dos grupos etarios con la COVID-19 para evaluar supervivencia utilizando las pruebas Kaplan-Meier. *Revista Médica (Col. Méd. Cir. Guatem)*. 2021 [acceso 06/10/2023];160(2):133-9. Disponible en: <https://www.revistamedicagt.org/index.php/RevMedGuatemala/article/view/367>
14. Ortega Páez E, Ochoa Sangrador C, Molina Arias M. Estudios de supervivencia. Modelo de riesgos proporcionales. Regresión de Cox. *Evid Pediatr*. 2023 [acceso 07/10/2023]; 19:48. Disponible en: <https://evidenciasenpediatria.es/articulo/8249/estudios-de-supervivencia-modelo-de-riesgos-proporcionales-regresion-de-cox>
15. Martín-Conejero A. Sobrevivamos al análisis de supervivencia (segunda parte). *Angiología*. 2022;74(5):234-6. DOI: <https://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00394>
16. Rai S, Mishra P, Ghoshal UC. Survival analysis: A primer for the clinician scientists. *Indian J Gastroenterol*. 2021;40(5):541-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12664-021-01232-1>

17. Lira RPC, Antunes-Foschini R, Rocha EM. Survival analysis (Kaplan-Meier curves): a method to predict the future. Arq. Bras. Oftalmol. 2020;83(2). DOI: <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20200036>
18. Lee SW. Kaplan-Meier and Cox proportional hazards regression in survival analysis: statistical standard and guideline of Life Cycle Committee. Life Cycle. 2023;3:e8. DOI: <https://doi.org/10.54724/lc.2023.e8>
19. Kuitunen I, Ponkilainen VT, Uimonen MM, Eskelinen A, Reito A. Testing the proportional hazards assumption in cox regression and dealing with possible non-proportionality in total joint arthroplasty research: Methodological perspectives and review. BMC Musculoskelet Disord. 2021 [acceso 07/10/2023];22(1):489. Disponible en: <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-021-04379-2>
20. Lee SW. Methods for testing statistical differences between groups in medical research: statistical standard and guideline of Life Cycle Committee. Life Cycle. 2:e1. DOI: <https://doi.org/10.54724/lc.2022.e1>
21. Cheung CC, Vittinghoff E, Marcus GM, Gerstenfeld EP. Beware of the hazards: limitations of the proportional hazards assumption. Europace. 2021;23(12):2048. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euab137>
22. Fox J, Weisberg S. Cox Proportional-Hazards Regression for Survival Data in R An Appendix to An R Companion to Applied Regression. 3rd ed; 2023 [acceso 09/10/2023]. Disponible en: <https://socialsciences.mcmaster.ca/jfox/Books/Companion/appendices/Appendix-Cox-Regression.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Antonio Díaz Machado.

Curación de datos: Antonio Díaz Machado, Ángela Rosa Gutiérrez Rojas, Alejandro Areu Regateiro, Mercedes Herrera Vilches.

Análisis formal: Antonio Díaz Machado, Ángela Rosa Gutiérrez Rojas, Alejandro Areu Regateiro, Mercedes Herrera Vilches.

Investigación: Antonio Díaz Machado, Ángela Rosa Gutiérrez Rojas, Alejandro Areu Regateiro, Mercedes Herrera Vilches.

Metodología: Antonio Díaz Machado, Ángela Rosa Gutiérrez Rojas.

Administración del proyecto: Antonio Díaz Machado, Alejandro Jesús Areu Regateiro, Mercedes Herrera Vilches.

Recursos: Alejandro Jesús Areu Regateiro, Mercedes Herrera Vilches.

Software: Antonio Díaz Machado, Ángela Rosa Gutiérrez Rojas.

Supervisión: Antonio Díaz Machado, Ángela Rosa Gutiérrez Rojas.

Validación: Alejandro Jesús Areu Regateiro, Mercedes Herrera Vilches.

Visualización: Antonio Díaz Machado.

Redacción del borrador original: Antonio Díaz Machado, Ángela Rosa Gutiérrez Rojas, Alejandro Jesús Areu Regateiro, Mercedes Herrera Vilches.

Redacción – revisión y edición: Antonio Díaz Machado, Ángela Rosa Gutiérrez Rojas, Alejandro Jesús Areu Regateiro, Mercedes Herrera Vilches.