



Introducción al análisis de supervivencia cuando existen riesgos "competitivos" o cuando existen diferentes estados posibles (modelos multi-estado)

Preparado por Luis M. Molinero (Alce Ingeniería)
Noviembre 2004
CorreoE: bioestadistica@alceingenieria.net

 [Artículo en formato PDF](#)

www.seh-lelha.org/stat1.htm

Introducción

En todos los artículos presentados en esta sección, relativos al análisis de supervivencia, siempre se ha hablado de la observación del tiempo que transcurre hasta la aparición de **un** determinado suceso (por ejemplo muerte); observación que puede ser completa (hasta que aparece el suceso), o no serlo (observación censurada). Sin embargo en la realidad las cosas pueden ser más complicadas, por ejemplo el suceso a observar puede no ser dicotómico como hasta ahora habíamos considerado (muerto NO/SI, rechazo de trasplante NO/SI, infección NO/SI, etc.)

Podemos imaginar un estudio sobre la mortalidad de pacientes después de haber sufrido un infarto agudo de miocardio, donde los sucesos posibles al final del periodo de observación son: el paciente sigue vivo, el paciente ha muerto de enfermedad cardiovascular desglosada en dos tipos (muerte súbita antes de una hora y muerte posterior), y el paciente ha muerto por otras causas; donde por tanto tenemos 4 posibles estados finales para el paciente.

En otro posible ejemplo tenemos un estudio para analizar el tiempo que transcurre hasta que se produce el rechazo de un órgano trasplantado (digamos un riñón); aquí los posibles estados al final del periodo de observación son: el paciente sigue vivo sin rechazo, el paciente sigue vivo pero se ha producido rechazo, el paciente ha muerto con el órgano trasplantado funcionando, el paciente ha tenido un rechazo y ha muerto.

Por otro lado todos los métodos presentados en artículos anteriores plantean que las observaciones censuradas o incompletas son independientes. Si esto no es así, como en algunas situaciones ocurre, los coeficientes de regresión y la estimación de la función de supervivencia puede verse seriamente alterada.

Imaginemos que estamos efectuando un estudio para determinar factores pronóstico de supervivencia en pacientes con enfermedad hepática grave. En este caso habrá pacientes que antes de finalizar el periodo de observación han sido trasplantados y puesto que se trasplantará prioritariamente a los pacientes con mayor riesgo, evidentemente esto puede afectar a la estimación de la regresión de la supervivencia en función de los diferentes factores de riesgo. Pongamos que uno de esos factores de riesgo es dicotómico (NO, SI), y que su presencia en el paciente constituye una característica de muy alto riesgo, y conjeturemos, para simplificar, que casi todos los pacientes que presentan ese factor han sido trasplantados y además en un breve plazo de tiempo. Si esos pacientes trasplantados intervienen en el modelo como observaciones incompletas, lo que estamos haciendo es suponer que el paciente ha sobrevivido hasta el momento del trasplante y que a partir de ese momento no sabemos qué habría pasado, mientras que la realidad es que sabemos que muy probablemente habría fallecido. En estos casos sería pues más adecuado considerar el trasplante como otro tipo de suceso.

El **modelo de riesgos competitivos** considera que existe un estado inicial 0 :vivo y k posibles estados finales:

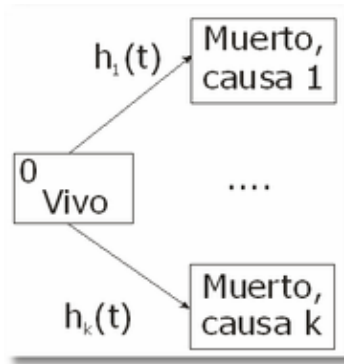


Fig.1 Modelo multi-estado de riesgos competitivos

En este modelo se trataría de estimar las **funciones de riesgo h_j específicas para cada causa de muerte.**

Es posible considerar otros **modelos multi-estado** diferentes, por ejemplo para el caso de supervivencia en pacientes que pueden ser trasplantados, como en el ejemplo de la enfermedad hepática:

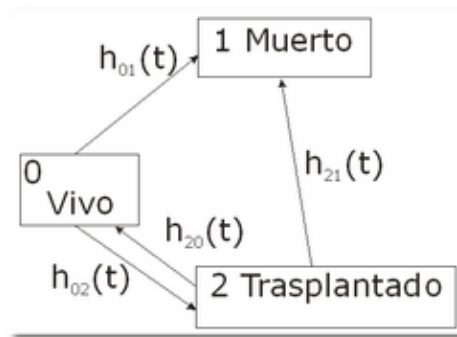


Fig.2 Modelo multi-estado de supervivencia para pacientes que pueden ser trasplantados

Ahora se trata de estimar las funciones de riesgo h_{ij} del paso de un estado i a otro j . En el caso de los pacientes con enfermedad hepática terminal la función h_{20} puede ser nula, indicando que no es posible retornar al estado vivo cuando el paciente pierde el órgano trasplantado.

Otro posible caso de modelos multi-estado es aquél en el que el suceso se puede presentar en más de una ocasión para cada sujeto, por ejemplo: análisis de infecciones, hospitalizaciones, presencia de reacciones adversas, etc.

Una de las preguntas fundamentales que se plantea en el caso de los modelos de riesgo competitivo es si será posible estimar la función de riesgo para un determinado tipo de suceso, cuando se eliminan el resto de sucesos alternativos. Pregunta cuya respuesta se escapa del planteamiento meramente estadístico, ya que depende de cada situación concreta. Pensemos en el caso de la enfermedad hepática: es difícil decir si es factible estimar la supervivencia y la influencia de los diferentes factores en ésta, "eliminando" el efecto del trasplante, sin conocer el mecanismo concreto que conduce a la decisión de a qué pacientes se trasplanta, y cuántos y cuáles han sido trasplantados en nuestro estudio.

Estimación de la probabilidad del suceso en una situación de riesgos competitivos. Alternativa al método de Kaplan-Meier

El método más utilizado para el cálculo de la probabilidad de que ocurra un suceso a lo largo del tiempo, o su

complementaria la probabilidad de que éste no ocurra (supervivencia), es el denominado de [Kaplan–Meier](#). Aunque este procedimiento es totalmente correcto si no existen riesgos competitivos, sin embargo no es adecuado cuando se presentan sucesos alternativos. Así por ejemplo, si estamos calculando la probabilidad de rechazo y un paciente trasplantado se muere sin haber experimentado ese rechazo, quizás por causa de un accidente de tráfico; no es lo más adecuado que éste paciente se considere como observación censurada en el momento en que fallece, puesto que ello implicaría que suponemos que no sabemos si va a presentarse un rechazo a partir de ese instante, cosa que no es cierta, dado que el paciente ya falleció, y por tanto es imposible que se presente ya el rechazo en el futuro.

Un estimador de la probabilidad de fallo, alternativo al método de Kaplan–Meier (método que a partir de ahora denominaremos de forma abreviada KM), es el que se conoce como **incidencia acumulada IC**, en inglés "*cumulative incidence*"), aunque también recibe otras denominaciones tales como *probabilidad de fallo "cruda" o neta*, y *probabilidad de riesgo o fallo específico*.

Vamos a plantear el caso de que tengamos sólo dos posibles sucesos alternativos, que se generaliza fácilmente a más alternativas. Nos puede servir el ejemplo de un estudio sobre la probabilidad de rechazo de un órgano trasplantado, donde los sucesos alternativos son rechazo del órgano y la muerte del paciente antes de sufrir rechazo.

Se observa n pacientes a los que se asocia un tiempo t_i en el que puede haber ocurrido una de las siguientes tres situaciones:

- Ocurre el **suceso principal** en el instante t_i (rechazo del órgano trasplantado)
- Ocurre el **suceso alternativo o competitivo** en t_i (el paciente fallece)
- Finalizado el periodo de observación en t_i no ha ocurrido ninguno de los dos sucesos anteriores, por tanto el paciente sigue vivo y con el órgano trasplantado funcionando

Los pacientes que se encuentran en la tercera situación constituyen observaciones censuradas o incompletas. Definamos la terminología que vamos a utilizar:

- n Número de total de pacientes que entran en el estudio
- e_i Número de sujetos que experimentan el suceso principal en el instante t_i
- r_i Número de sujetos que experimentan el suceso alternativo en t_i
- c_i Número de observaciones incompletas o censuradas en t_i
- n_i Número de sujetos que continúan expuestos al riesgo **después** de t_i

Puesto que n_i es el número de sujetos que continúan expuestos al riesgo después de t_i , será igual al número de pacientes que entraron en el estudio menos los que se han ido perdiendo antes por diferentes causas:

$$n_i = n - \sum_{k=1}^i (e_k + r_k + c_k) \quad [1]$$

Si no se tiene en cuenta la presencia del riesgo alternativo y los pacientes que experimentan el suceso alternativo se consideran observaciones incompletas para ese momento, estaremos efectuando la estimación mediante el método de Kaplan–Meier:

$$KM_1(t) = \prod_{i=1}^s \left(1 - \frac{e_i}{n_{i-1}} \right) \quad [2]$$

El símbolo \prod indica producto, ya que en realidad se trata del cálculo de una probabilidad condicional, pues vivir el día 2 está condicionado a vivir el día 1, y así sucesivamente (si tiene dudas véase un [anterior artículo](#) sobre este asunto)

Es obvio que podemos efectuar el mismo cálculo para estimar la probabilidad del suceso alternativo, pero olvidándonos ahora del suceso principal, de tal manera que los pacientes que presentan dicho suceso principal se consideran en este cálculo como incompletos o censurados. Tenemos entonces:

$$KM_2(t) = \prod_{i=1}^s \left(1 - \frac{r_i}{n_{i-1}} \right) \quad [3]$$

La probabilidad de no experimentar el suceso principal y no experimentar tampoco el suceso alternativo al menos hasta el tiempo t, que vamos a denominar $KM_{12}(t)$ se calcula como el producto de las dos probabilidades anteriores (probabilidad de que ocurran dos sucesos independientes):

$$KM_{12}(t) = KM_1(t) KM_2(t) \quad [4]$$

Estimamos entonces la probabilidad de que ocurra el suceso de interés en el instante t_i sabiendo que está condicionada a que para ello hay que haber llegado hasta ese instante sin que haya ocurrido ninguno de los sucesos (cuya probabilidad viene dada por [4]), y así llegamos por fin a la fórmula para la estimación de la incidencia acumulada:

$$IC(t) = \sum_{i=1}^s \frac{e_i}{n_{i-1}} KM_{12}(t) \quad [5]$$

donde hay dos términos en el producto que aparece dentro del sumatorio; el primero de ellos corresponde a la probabilidad de que ocurra un suceso principal en el instante t_i , y el segundo es la probabilidad de haber llegado hasta ese instante. El sumatorio nos indica que la probabilidad de haber experimentado un suceso principal se calcula como la probabilidad de que el suceso haya ocurrido en t_1 o en t_2 o ... en $t_i \leq t_s$.

Hay que recalcar que la probabilidad de fallo estimada directamente mediante la función de KM_1 infraestima la supervivencia y por tanto sobreestima el riesgo, que viene dado por $1 - KM_1$. Esto es fácil de ver puesto que en nuestro ejemplo del trasplante se considera que los pacientes fallecidos son susceptibles de presentar en un futuro un rechazo, lo cual sabemos que no es cierto. Por eso siempre $IC \leq 1 - KM_1$.

En la siguiente figura vemos un ejemplo, a partir de datos reales, en el que se representa la probabilidad de fallecer calculándola por un lado considerando la presencia de un suceso competitivo (línea roja), o calculándola mediante el método estándar de Kaplan–Meier considerando las observaciones que presentan ese suceso alternativo como censuradas (línea azul).

El lector que quiera experimentar con su software puede descargar los datos del ejemplo en este [enlace](#) (la variable ESTADO es 0 para los pacientes vivos, 1 para los que fallecen por la causa principal y 2 para los que presentan el suceso alternativo).

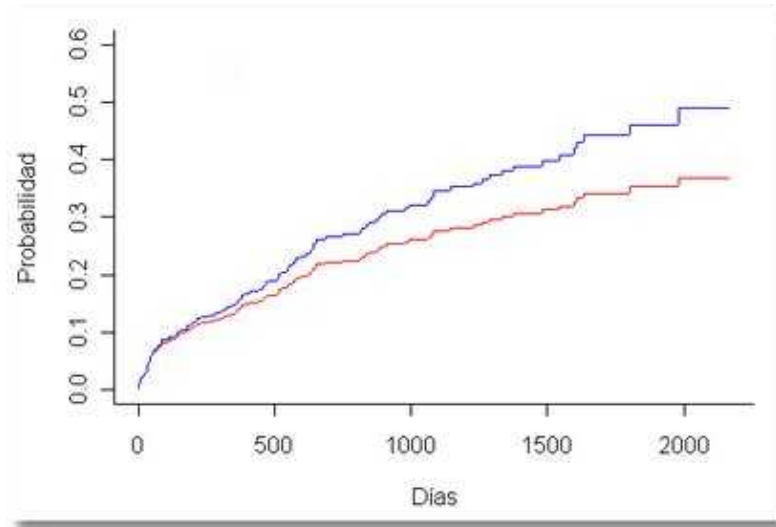


Fig.3 Línea roja probabilidad calculada mediante el método de incidencia acumulada, línea azul calculada como 1–Kaplan Meier

Si queremos calcular y representar la probabilidad de supervivencia, en lugar de la probabilidad de fallo, como hemos hecho aquí, será directamente la estimación de Kaplan–Meier en el caso de un modelo sin riesgos competitivos, y 1–IC en el caso del modelo de riesgos competitivos.

Referencias

- Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators*
 Statistics in Medicine
 Volume 18, Issue 6, Date: 30 March 1999, Pages: 695–706
 Ted A. Gooley, Wendy Leisenring, John Crowley, Barry E. Storer
[Abstract](#)



[Indice de artículos](#)

[Principio de la página](#)