

TEMA 7.

**ANÁLISIS DE
SUPERVIVENCIA**

CONTENIDOS

7.1 Función de supervivencia.

7.2 Estimación no paramétrica de la función de supervivencia.

7.2.1 Tiempos de supervivencia discretos. Estimador de Kaplan-Meier.

7.2.2 Tiempos de supervivencia por intervalos. Método de Kaplan-Meier.

7.2.3 Tiempos de supervivencia por intervalos. Método Actuarial.

CONTENIDOS

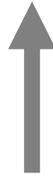
7.3 Métodos no paramétricos para comparar funciones de supervivencia.

7.3.1 Test log rank.

7.3.2 Test de Wilcoxon.

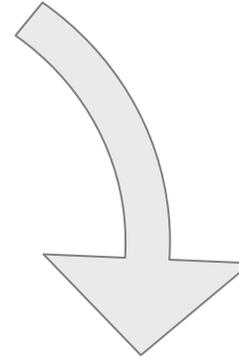
**Tiempo
hasta el evento**

Objetivo



**Evento
de interés**

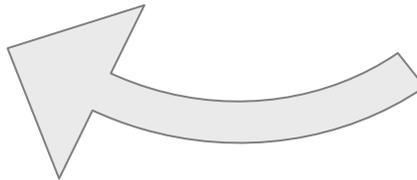
Analiza



**Función de
supervivencia**

**Estimador
Kaplan-Meier**

Estima



Eventos

Ejemplos

“Fallecimiento del paciente ”

“Aparición de un tumor ”

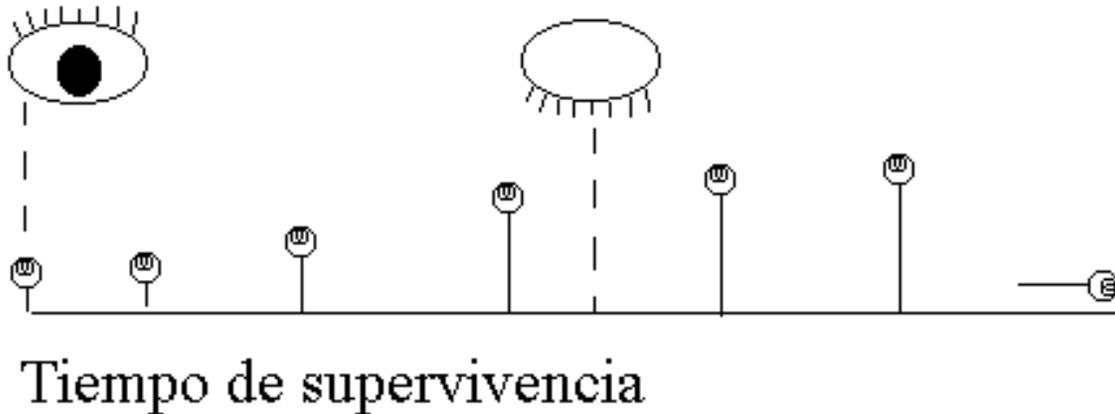
“Desarrollo de una enfermedad ”

“Respuesta a un tratamiento ”

“Rechazo de un órgano ”

Tiempo hasta el evento

Longitud del periodo de tiempo que transcurre desde el principio de algún acontecimiento hasta el final del mismo, o hasta el momento en que ese acontecimiento es observado, lo que puede ocurrir antes de que el acontecimiento se acabe.



Datos censurados

Situaciones en las que al final del estudio algunos individuos, todavía no han manifestado el suceso de interés

“Todavía no han mejorado”

“Abandonan el estudio”

“Mueren por accidente”

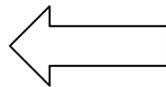
Censura de Tipo I

Estudios con animales, comienzan con un número fijo a los cuales se les aplica un tratamiento. Debido a limitaciones de tiempo o dinero, el experimentador no puede esperar a que todos ellos mueran o desarrollen la enfermedad. Se fija el periodo de observación de antemano, y pasado este tiempo se sacrifica a los que continúen vivos.

Tiempo de supervivencia

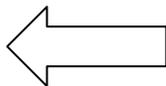
Situaciones

**Desde que entran
hasta que mueren**



**Animales que mueren
durante el estudio**

**Duración del
experimento**

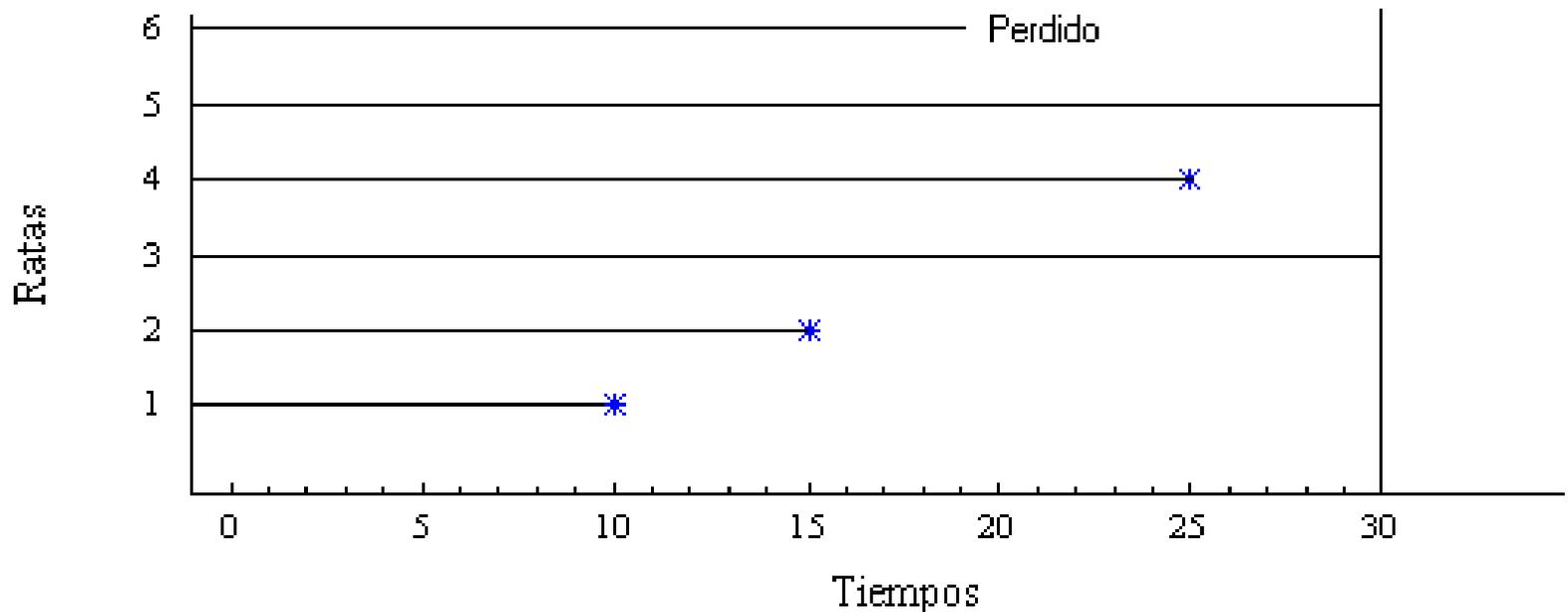


Animales sacrificados

Censura de Tipo I

Ejemplo 1

Se quiere observar el tiempo que tarda en desarrollarse un tumor en 6 ratas a las que se les ha inyectado células cancerígenas. El experimentador decide concluir el estudio a las 30 semanas.



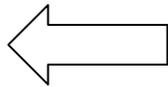
Censura de Tipo II

Se espera a que se mueran o desarrollen la enfermedad una proporción fijada de animales.

Tiempo de supervivencia

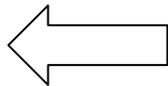
Situaciones

Desde el comienzo
hasta su muerte



Animales que mueren
durante el estudio

Igual al máximo de los
tiempos de
supervivencia exactos

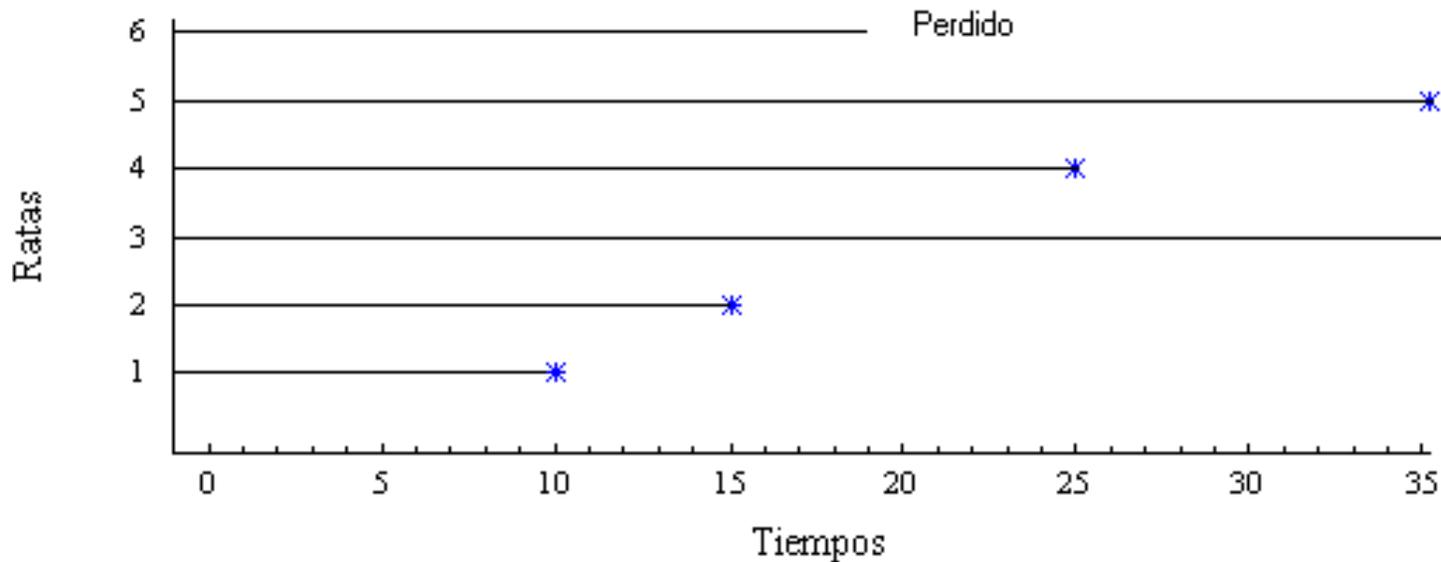


Animales que no
desarrollan la enfermedad

Censura de Tipo II

Ejemplo 2

En un experimento con 6 ratas, el investigador decide terminar el estudio cuando 4 de las 6 ratas hayan desarrollado tumores



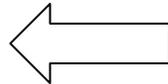
Censura de Tipo III

El tiempo está fijado y los pacientes entran en el estudio en distintos momentos

Tiempo de supervivencia

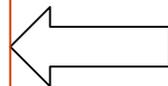
Situaciones

Desde el comienzo
hasta su muerte



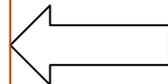
Individuos que mueren
antes de terminar el
estudio

Al menos desde que
entran hasta que se
van



Otros abandonan el hospital
y se les pierde

Al menos desde que
entran hasta que se
acaba el estudio

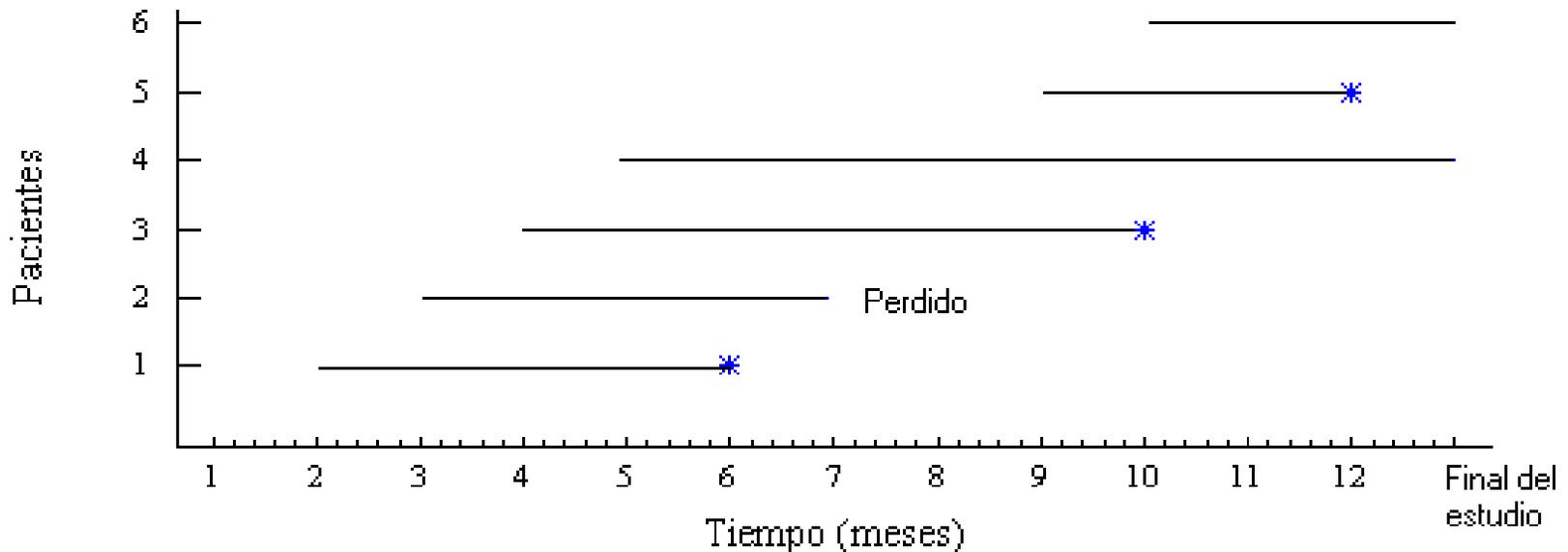


Otros siguen vivos cuando
se acaba el estudio

Censura de Tipo III

Ejemplo 3

6 pacientes con leucemia son incluidos en un estudio durante 1 año para analizar el tiempo que transcurre desde que se observa una mejoría, como consecuencia de un determinado tratamiento, hasta que empeora de nuevo. Los 6 responden al tratamiento y experimentan una remisión de la enfermedad.



Censura por intervalo

Cuando se conoce que el evento ha ocurrido en un intervalo de tiempo determinado.

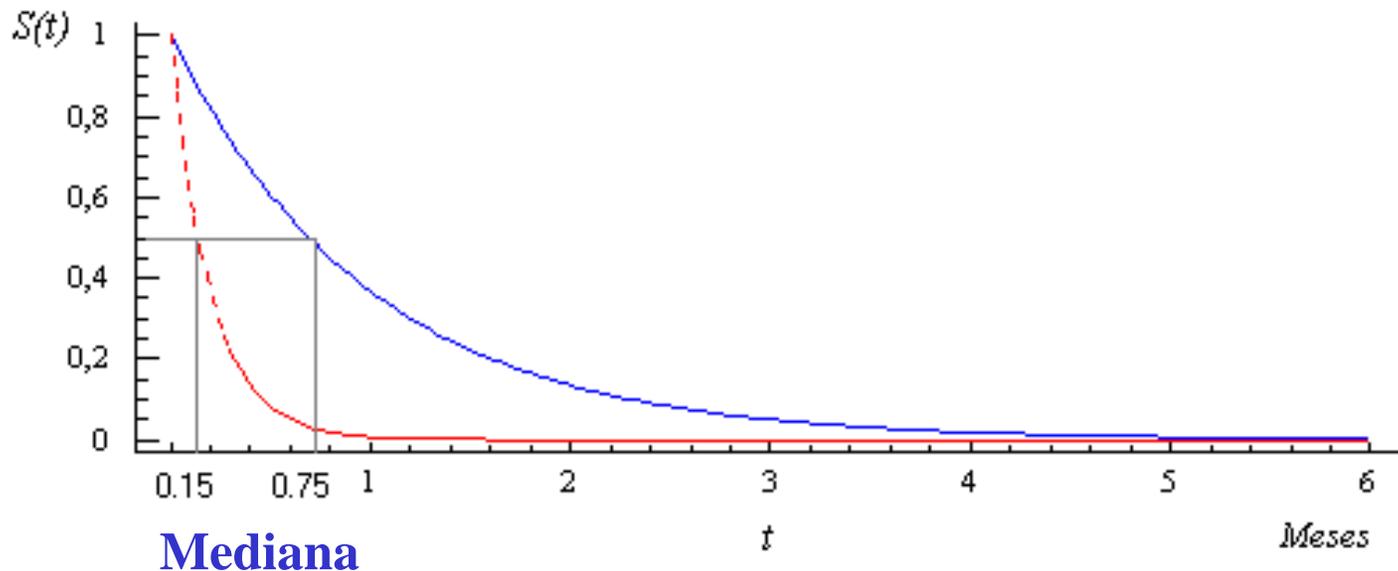
Ejemplo 4

Se realiza un estudio para analizar el tiempo que transcurre entre el diagnóstico de un determinado tipo de cáncer en un grupo de pacientes y la respuesta a un medicamento. Los pacientes son observados cada 3 meses. Supongamos ahora que algunos de los pacientes que no habían respondido 3 meses después de serles diagnosticado el cáncer, sí lo han hecho antes de la segunda observación, antes de cumplirse los 6 meses desde el diagnóstico. Existe una censura de intervalo, entre 3 y 6 meses.

Función de supervivencia

$$S(t) = P(\text{tiempo de supervivencia sea superior a } t) = P(T > t) = 1 - F(t)$$

Permite comparar la supervivencia en dos o más grupos



Ejemplo de función de supervivencia en distribuciones exponenciales

Función de supervivencia

Si no existen datos censurados, la función de supervivencia se estima como la proporción de pacientes que sobreviven más de t .

$$\hat{S}(t) = \frac{\text{número total de pacientes que viven más de } t}{\text{número total de pacientes}}$$

Ejemplo 5

Consideremos un ensayo clínico en el cual se realiza el seguimiento de 10 pacientes con cáncer de pulmón. La siguiente tabla muestra los tiempos de supervivencia en meses, así como la correspondiente función de supervivencia estimada.

Paciente	t_i	$\hat{S}(t_i)$
1	4	0.9
2	5	0.8
3	6	0.7
4	8	0.4
5	8	0.4
6	8	0.4
7	10	0.2
8	10	0.2
9	11	0.1
10	12	0

Función de supervivencia

Problema Caso de datos censurados

Ejemplo 6

Si tenemos los siguientes tiempos de supervivencia, 4, 6, 6+, 10+, 15 y 20 semanas. Podemos calcular

$$\hat{S}(5) = \frac{\text{número total de pacientes que viven más de 5}}{\text{número total de pacientes}} = \frac{5}{6}$$

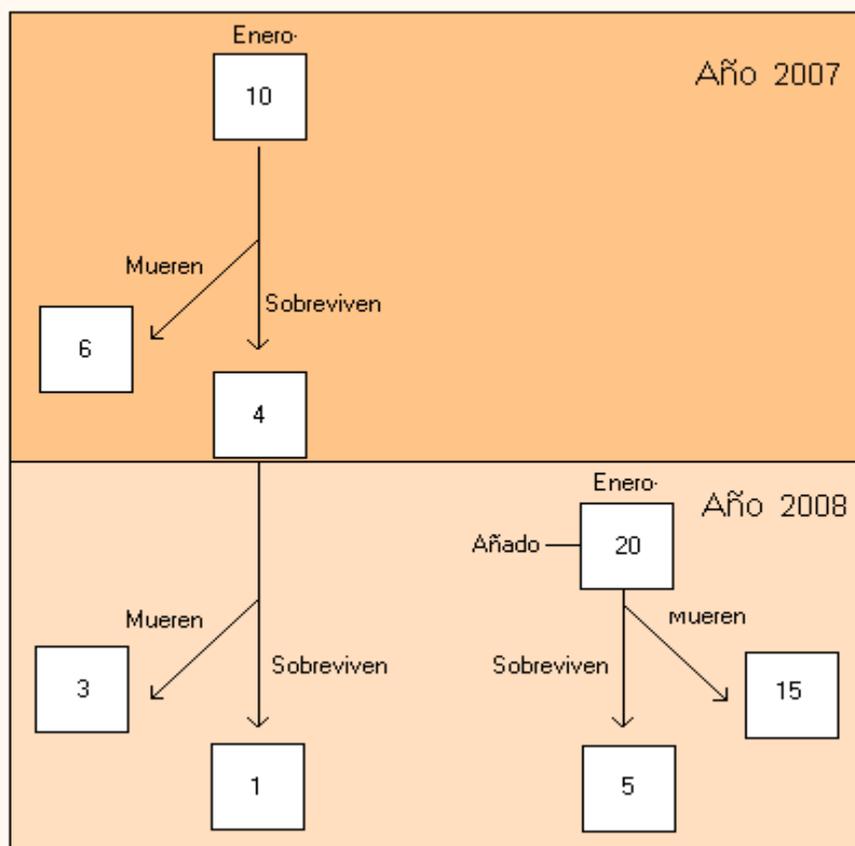
pero no

$$\hat{S}(11) = \frac{\text{número total de pacientes que viven más de 11}}{\text{número total de pacientes}} = \frac{?}{6}$$

Estimación de la función de supervivencia

Tiempos de supervivencia discretos. Estimador de Kaplan-Meier.

Ejemplo 7



¿Cuál es la proporción de pacientes de la población que sobreviven 2 o más años?

Estimación de la función de supervivencia

Tiempos de supervivencia discretos. Estimador de Kaplan-Meier.

Ejemplo 7

**1ª Alternativa:
ignorar a los
segundos pacientes
ya que ninguno ha
estado dos años en
observación**

$$\hat{S}(2) = \frac{1}{10}$$

**2ª Alternativa :
Teorema de la
Probabilidad Total**

$$\hat{S}(2) = \frac{1}{4} \left(\frac{4+5}{10+20} \right) = 0.075$$

Tiempos de supervivencia discretos.

Estimador de Kaplan-Meier

En general

P(sobrevivir k o más años desde el comienzo del estudio)=

$$\hat{S}(k) = \hat{p}_1 \times \hat{p}_2 \times \dots \times \hat{p}_k$$

\hat{p}_1 =(proporción de pacientes que sobreviven al menos 1 año)

\hat{p}_2 =(proporción de pacientes que sobreviven 2, dado que han sobrevivido 1

•
•
•

\hat{p}_k =(proporción de pacientes que sobreviven el k -ésimo año, dado que han sobrevivido $k-1$ años).

Tiempos de supervivencia discretos.

Estimador de Kaplan-Meier

Tabla

<i>Duración</i> t_i	<i>Expuestos</i> <i>hasta</i> t_i	<i>Fallecidos</i> <i>en</i> t_i	\hat{p}_i	$\hat{S}(t_i)$
	<i>Número de</i> <i>pacientes que</i> <i>están vivos hasta</i> <i>justo antes del</i> <i>instante</i> t_i <i>descontamos, los</i> <i>abandonos o</i> <i>pérdidas. Sólo se</i> <i>calculan para los</i> <i>datos no</i> <i>censurados.</i>	<i>Número de</i> <i>fallecidos</i> <i>en</i> t_i , <i>sólo</i> <i>se calculan</i> <i>para los</i> <i>datos no</i> <i>censurados</i> <i>.</i>		

Se ordenan los
pacientes según su
duración, t_i , de
menor a mayor. En
caso de empates, los
datos no censurados
antes que los
censurados.

Tiempos de supervivencia discretos.

Estimador de Kaplan-Meier

Tabla

<i>Duración</i> t_i	<i>Expuestos</i> <i>hasta</i> t_i	<i>Fallecidos</i> <i>en</i> t_i	\hat{p}_i	$\hat{S}(t_i)$

$$\hat{S}(t_i) = \hat{p}_i \hat{S}(t_{i-1})$$

$$P(T > t_i / T > t_{i-1})$$

$$= \frac{(\text{Expuestos hasta } t_i) - (\text{fallecidos en } t_i)}{(\text{Expuestos hasta } t_i)}$$

Tiempos de supervivencia discretos.

Estimador de Kaplan-Meier

Tiempo medio de supervivencia

$$\hat{\mu} = \sum_i \hat{S}(t_{(i)}) (t_{(i+1)} - t_{(i)})$$

Poco representativo

Error estándar

$$EE(\hat{S}(t_i)) = \hat{S}(t_i) \sqrt{\frac{fall.t_1}{(expu.t_1 - fall.t_1)expu.t_1} + \dots + \frac{fall.t_i}{(expu.t_i - fall.t_i)expu.t_i}}$$

IC

$$IC_{\alpha}(S(t)) = \hat{S}(t) \pm Z_{\alpha/2} \times EE(\hat{S}(t))$$

Tiempos de supervivencia discretos.

Estimador de Kaplan-Meier

Ejemplo 8

Tenemos los siguientes datos de 10 pacientes con tumores estables, 6 recaen a los 3, 6.5, 6.5, 10, 12 y 15 meses. Un paciente abandona el estudio a los 8.4 meses y 3 pacientes están todavía estables al final del estudio de 4, 5.7 y 10 meses respectivamente.

Tiempos de supervivencia discretos.

Estimador de Kaplan-Meier

Ejemplo 8

<i>Duración</i> t_i	<i>Expuestos</i> <i>hasta</i> t_i	<i>Fallecidos</i> <i>en</i> t_i	\hat{p}_i	$\hat{S}(t_i)$

Intervalo de confianza para la mediana y tamaño muestral en distribuciones exponenciales

$$IC_{\alpha}(Me) = \left(\hat{Me} \pm z_{\alpha/2} \frac{\log(2)}{\hat{\lambda}\sqrt{r}} \right)$$

r = número de muertes

$$n = \frac{r}{1 - P(\text{censurados})}$$

Tiempos de supervivencia por intervalos. Método de Kaplan-Meier

El tiempo se presenta agrupado en intervalos (meses, años..)

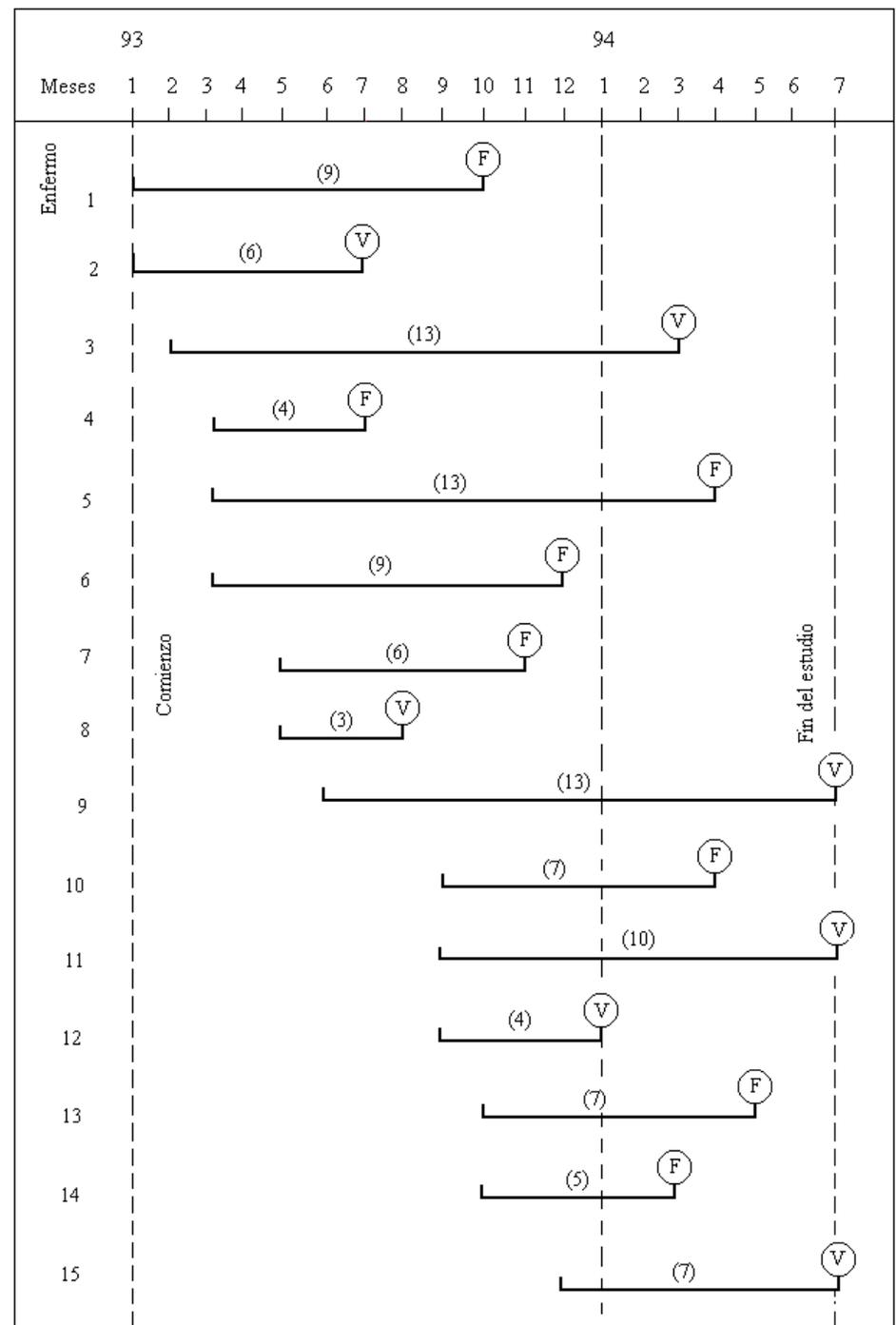


Ejemplo: $[1-2)$, el tiempo que va desde el comienzo del 1^{er} primer mes, hasta un instante antes de iniciarse el 2^o.

Los intervalos son irregulares y vienen definidos por los fallecimientos sucesivos. El intervalo $[t_0-t_1)$, es el que va desde un instante antes de morir el 1^o hasta un momento antes de morir el 2^o. De esta manera, en todos los intervalos habrá por lo menos un fallecimiento

Ejemplo 9: Caso intervalos

Se realiza un estudio que dura 18 meses, con 15 pacientes.



Ejemplo 9

Un instante antes de morir el 4° hasta un momento antes de morir el 14°.

<i>Enfermo</i>	<i>Duración</i>	<i>Intervalo</i>	<i>Expuestos al comienzo</i>	<i>Fallecidos en el intervalo</i>	\hat{p}_i	$\hat{S}(t_i)$
8	3+					
4	4	[4-5)	14	1	0.93	0.93
12	4+					
14	5	[5-6)	12	1	0.92	0.92x0.93=0.86
7	6	[6-7)	11	1	0.91	0.91x0.86=0.78
2	6+					
10	7					
13	7	[7-9)	9	2	0.78	0.61
15	7+					
1	9					
6	9	[9-13)	6	2	0.67	0.41
11	10+					
5	13	[13-19)	3	1	0.67	0.27
3	13+					
9	13+					

Tiempos de supervivencia por intervalos. Método Actuarial

El tiempo se presenta agrupado en intervalos de longitud fija.



$expu_i = n^\circ$ de pacientes vivos al comenzar el intervalo I_i

$fall_i = n^\circ$ de fallecimientos en el intervalo I_i

$r_i = n^\circ$ de pérdidas + abandonos en el intervalo I_i

$p_i = P(\text{sobrevivir en } I_i / \text{estando vivo al empezar } I_i)$

$$expu_i^* = expu_i - \frac{r_i}{2}$$

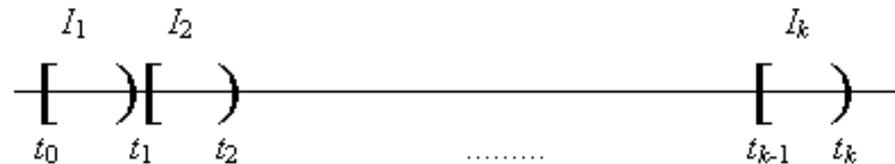
$$\hat{p}_i = \frac{expu_i^* - fall_i}{expu_i^*}$$

$$\hat{S}(t_k) = \hat{p}_1 \dots \hat{p}_k$$

Interpretación: los individuos que se perdieron o abandonaron durante I_i , estuvieron vivos la mitad del intervalo.

Tiempos de supervivencia por intervalos. Método Actuarial

El tiempo se presenta agrupado en intervalos de longitud fija.



$expu_i = n^\circ$ de pacientes vivos al comenzar el intervalo I_i

$fall_i = n^\circ$ de fallecimientos en el intervalo I_i

$r_i = n^\circ$ de pérdidas + abandonos en el intervalo I_i

$p_i = P(\text{sobrevivir en } I_i / \text{estando vivo al empezar } I_i)$

$$EE(\hat{S}(t_i)) = \hat{S}(t_i) \sqrt{\frac{fall_1}{(expu_1^* - fall_1)expu_1^*} + \dots + \frac{fall_i}{(expu_i^* - fall_i)expu_i^*}}$$

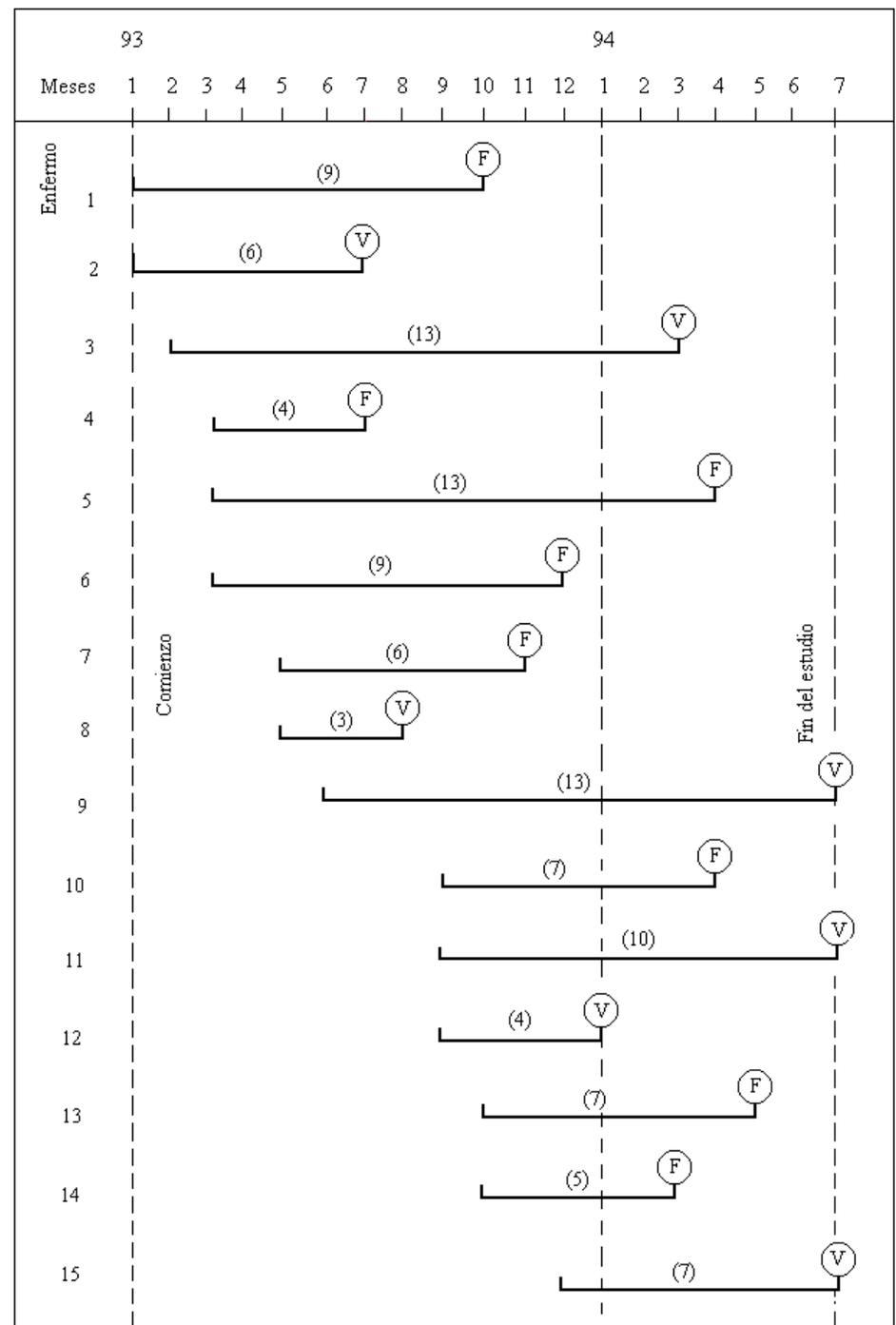
$$IC_\alpha(S(t)) = \hat{S}(t) \pm Z_{\alpha/2} \times EE(\hat{S}(t))$$

Ejemplo 10: Caso intervalos

Se realiza un estudio que dura 18 meses, con 15 pacientes.

Los intervalos escogidos son:

[0-3), [3-6), [6-9), [9-12),
[12-15)

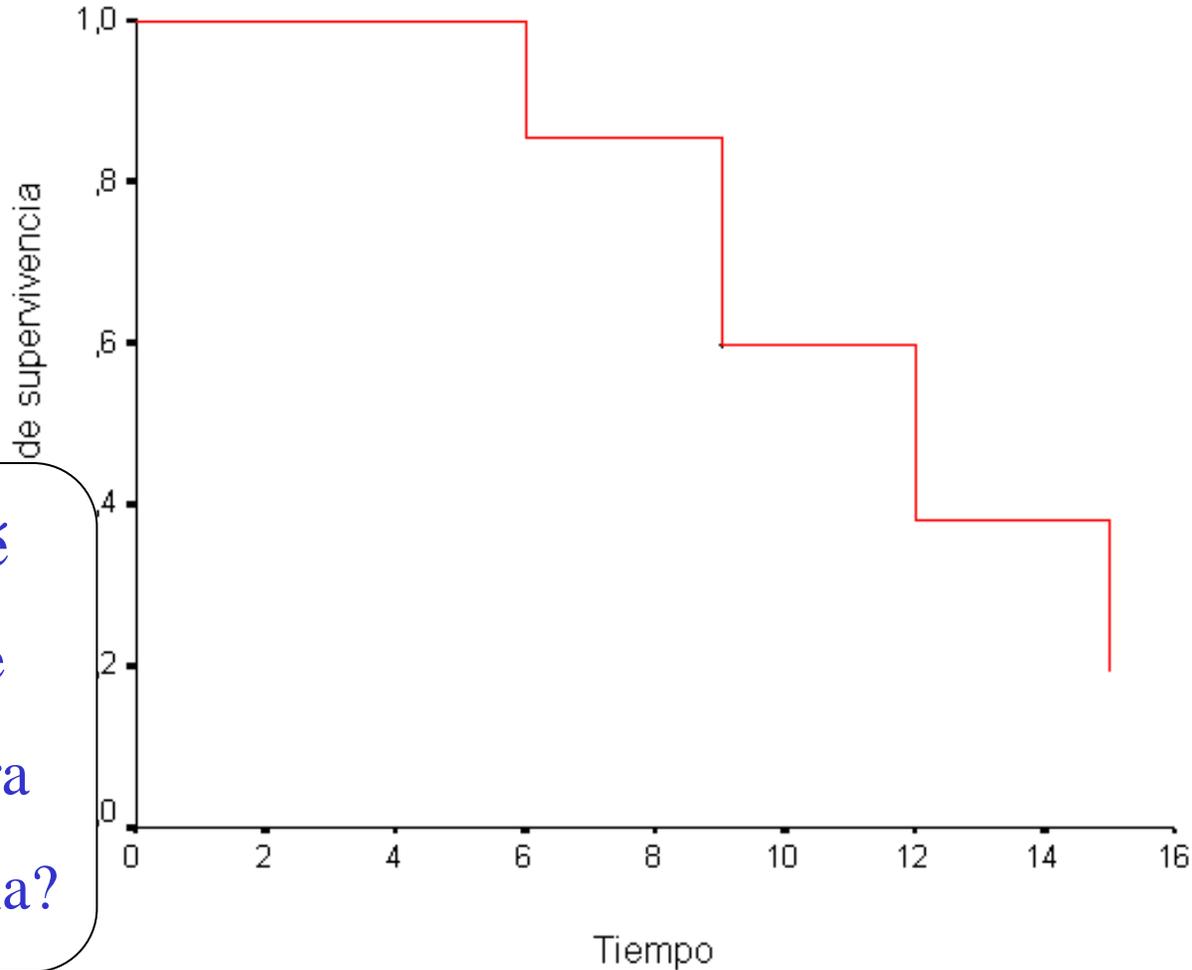


<i>Enfermo</i>	<i>Duración</i>	<i>Fallece en su intervalo</i>	<i>Se pierde o abandona en su intervalo</i>
8	3+		
4	4		
12	4+		
14	5		
7	6		
2	6+		
10	7		
13	7		
15	7+		
1	9		
6	9		
11	10+		
5	13		
3	13+		
9	13+		

Ejemplo 10: Caso intervalos

<i>Intervalo</i> I_i	<i>Expuestos</i> <i>al comienzo</i> $expu_i$	<i>Fallecidos</i> <i>en el intervalo</i> $fall_i$	<i>Pérdidas</i> <i>abandonos</i> r_i	$expu_i^*$	\hat{p}_i	<i>Prob. superv.</i> <i>al final</i> $\hat{S}(t_i)$
[0-3)						
[3-6)						
[6-9)						
[9-12)						
[12-15)						

Ejemplo 10: Caso intervalos



¿En qué
valor se
encuentra
la mediana?

Métodos no paramétricos para comparar funciones de supervivencia

Gráficamente

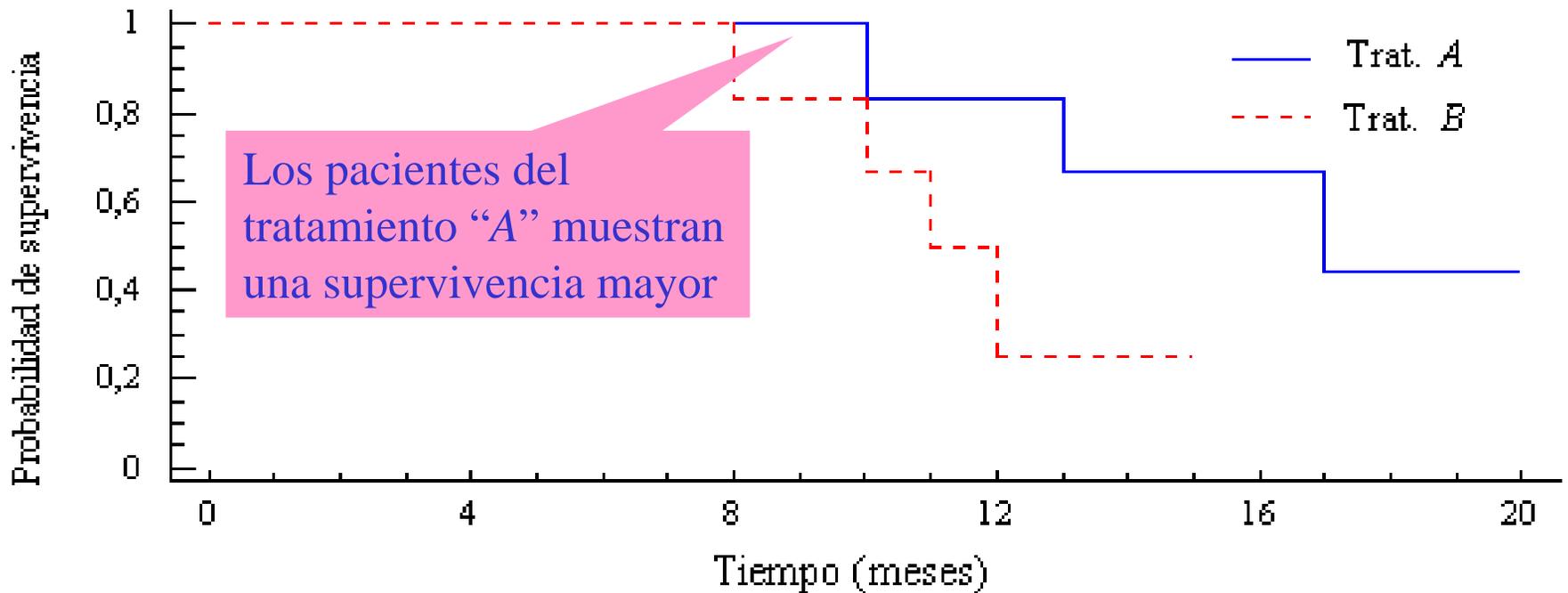
Ejemplo 11

Comparamos las funciones de supervivencia para los datos extraídos de dos muestras independientes.

Tiempos en meses	
Tratamiento A	Tratamiento B
10	8
13	10
15+	11
17	11+
19+	12
20+	15+

Métodos no paramétricos para comparar funciones de supervivencia

Gráficamente



Métodos no paramétricos para comparar funciones de supervivencia

Test de log-rank	Test de Wilcoxon
$L = \frac{\left(\sum_{i=1}^k (d_{1i} - e_{1i}) \right)^2}{\sum_{i=1}^k \text{Var}(d_{1i})} \rightarrow \chi_1^2$	$W = \frac{\left(\sum_{i=1}^k n_i (d_{1i} - e_{1i}) \right)^2}{\sum_{i=1}^k n_i^2 \text{Var}(d_{1i})} \rightarrow \chi_1^2$
<p> t_i = tiempos exactos en que se producen muertes. n_{1i} = n° de pacientes vivos de la 1ª muestra antes de t_i. n_{2i} = n° de pacientes vivos de la 2ª muestra antes de t_i. n_i = n° total de pacientes vivos antes de t_i. d_{1i} = n° de muertes de la 1ª muestra en t_i. d_{2i} = n° de muertes de la 2ª muestra en t_i. d_i = n° total de muertes en t_i. </p>	
$e_{1i} = \frac{n_{1i} d_i}{n_i}$	$\text{Var}(d_{1i}) = \frac{n_{1i} n_{2i} d_i (n_i - d_i)}{n_i^2 (n_i - 1)}$

Métodos no paramétricos para comparar funciones de supervivencia

Ejemplo 11

Comparamos las funciones de supervivencia para los datos extraídos de dos muestras independientes.

Tiempos en meses	
Tratamiento A	Tratamiento B
10	8
13	10
15+	11
17	11+
19+	12
20+	15+

H_0 : Ambas funciones de supervivencia son iguales.

H_a : Las funciones de supervivencia no son iguales.

Métodos no paramétricos para comparar funciones de supervivencia

Si $t_i = 8$

	Tratamiento A	Tratamiento B	
Muerte	0 d_{1i}	1 d_{2i}	1 d_i
No Muerte	6 $n_{1i} - d_{1i}$	5 $n_{2i} - d_{2i}$	
	6 n_{1i}	6 n_{2i}	12 n_i

Tiempos en meses

Tratamiento A	Tratamiento B
10	8
13	10
15+	11
17	11+
19+	12
20+	15+

H_0 : Ambas funciones de supervivencia son iguales.

H_a : Las funciones de supervivencia no son iguales.

Métodos no paramétricos para comparar funciones de supervivencia

Si $t_i=10$

	Tratamiento A	Tratamiento B	
<i>Muerte</i>	1 d_{1i}	1 d_{2i}	2 d_i
<i>No Muerte</i>	5 $n_{1i} - d_{1i}$	4 $n_{2i} - d_{2i}$	
	6 n_{1i}	5 n_{2i}	11 n_i

Tiempos en meses

Tratamiento A	Tratamiento B
10	8
13	10
15+	11
17	11+
19+	12
20+	15+

H_0 : Ambas funciones de supervivencia son iguales.

H_a : Las funciones de supervivencia no son iguales.

Métodos no paramétricos para comparar funciones de supervivencia

t_i	n_{1i}	n_{2i}	n_i	d_{1i}	d_{2i}	d_i	L	W
8	6	6	12	0	1	1	2.23 (0.13)	2.04 (0.152)
10	6	5	11	1	1	2		
11	5	4	9	0	1	1		
12	5	2	7	0	1	1		
13	5	1	6	1	0	1		
17	3	0	3	1	0	1		

p-valores

Tiempos en meses

Tratamiento A	Tratamiento B
10	8
13	10
15+	11
17	11+
19+	12
20+	15+

H_0 : Ambas funciones de supervivencia son iguales.

H_a : Las funciones de supervivencia no son iguales.

¿Qué se puede concluir?