

FIGURA 1. REPRESENTACIÓN GRÁFICA: KAPLAN-MEIER

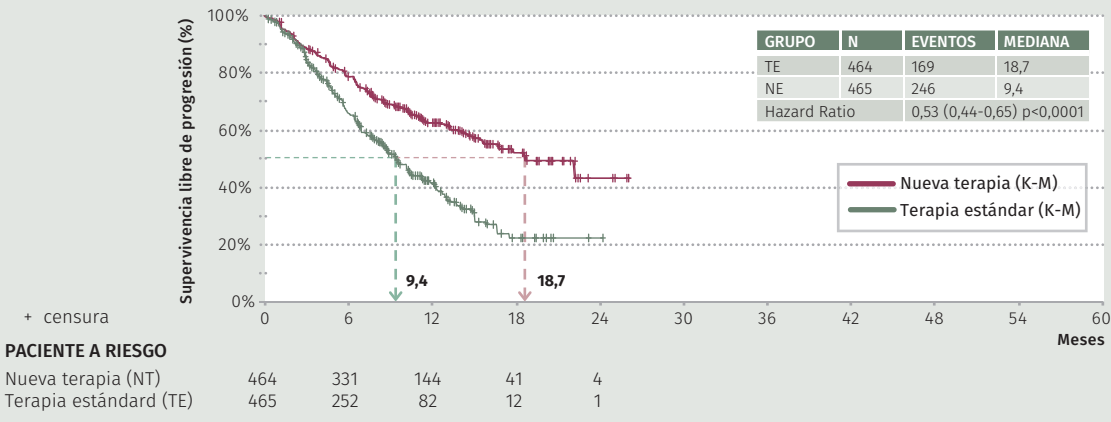
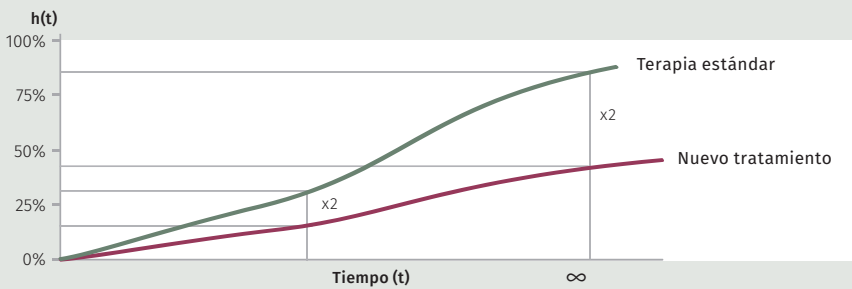


FIGURA 2. INTERPRETACIÓN HAZARD RATEO



En este ejemplo el Hazard Rateo del nuevo tratamiento es 0,5, ya que la tasa de riesgo instantáneo del nuevo tratamiento es la mitad que la tasa de riesgo de la terapia estándar.

FORMACIÓN €DS

FIGURA 3. EXTRAPOLACIÓN CURVAS DE SUPERVIVENCIA

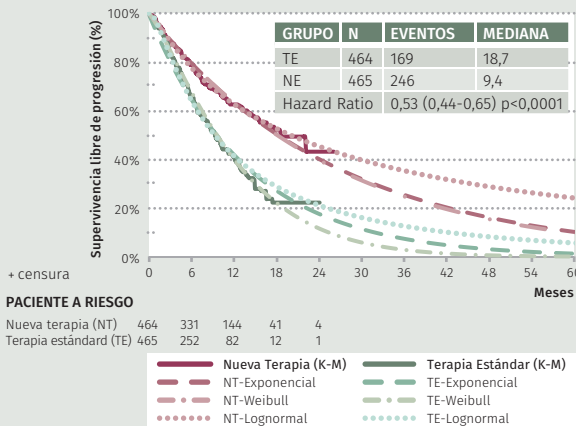


FIGURA 4. MODELO DE MARKOV

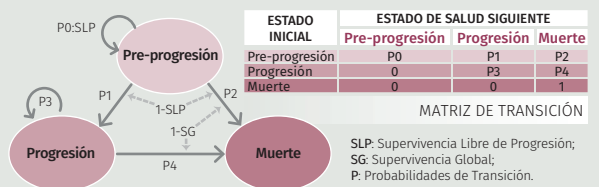
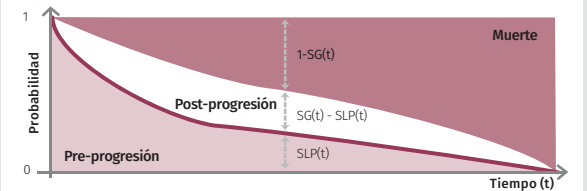


FIGURA 5. MODELOS DE SUPERVIVENCIA PARTICIONAL



MODELOS DE SUPERVIVENCIA PARTICIONAL		MODELO DE MARKOV	
VENTAJAS	INCONVENIENTES	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Enfoque más simple para determinar las distribuciones de la cohorte	Número de estado de salud limitado a las curvas de supervivencia	Flexibilidad para incluir cualquier estado de salud	La duración del ciclo puede ser una restricción en función de los datos y las fuentes de incertidumbre
No hay supuestos estructurales	Los resultados son dependientes de las extrapolaciones	Las probabilidades pueden provenir de fuentes diversas	El cálculo de las probabilidades es complejo y necesita de múltiples matrices
La transparencia del enfoque permite una revisión rápida	Se necesita IPDs para todos los comparadores.	Permite modelar líneas de tratamiento sucesivas	Ausencia de transparencia para verificar los supuestos y los cálculos de las probabilidades
Son necesarios menos supuestos	Pueden aparecer inconsistencias lógicas al extrapolar (SLP>SG)	Se pueden utilizar múltiples criterios para definir los estados de salud	

FORMACIÓN €DS

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Los datos proporcionados por los estudios clínicos se expresan en múltiples ocasiones en términos de supervivencia. Esta medida no queda limitada a los términos de vida o muerte, sino a situaciones en la que se mide el tiempo que transcurre hasta que sucede un evento de interés, como puede ser tiempo de recurrencia, tiempo que dura la eficacia de una intervención, tiempo libre de progresión, etc. Por tanto, la supervivencia es una medida de tiempo a una respuesta, fallo, progresión, muerte, recaída o desarrollo de una determinada enfermedad o evento.

El análisis de supervivencia es una técnica adecuada para el análisis de estudios con diseño longitudinal caracterizados por una duración variable del seguimiento para los sujetos que se incorporan en momentos distintos y en la cual pueden existir observaciones incompletas (censura).

Los pacientes censurados aparecen porque:

1. Los pacientes (aún) no han experimentado el evento de interés.
2. Se ha perdido el seguimiento del paciente durante el tiempo de estudio.
3. El paciente ha experimentado un evento diferente que imposibilita más seguimientos.

Se asume que esas censuras no son informativas del evento evaluado, dicho de otra forma, que la censura se debe por causas ajenas al evento. En las gráficas de supervivencia la censura se muestra con un asterisco o un + (fig. 1).

Función de supervivencia

La función de supervivencia se denota como $S(t)$ y es la proporción de individuos que están sin el evento en un tiempo especificado t

$$S(t) = P(T > t)$$

Las funciones de supervivencia tienen 3 características:

- 1) al inicio del estudio nadie tiene el evento y por tanto la supervivencia es del 100%;
- 2) cuando se incrementa el tiempo la supervivencia disminuye;
- 3) si el estudio durase indefinidamente todos los individuos tendrían el evento, equivalentemente la supervivencia sería 0%.

En nuestro entorno las curvas de supervivencia se originan usando el método de Kaplan-Meier (KM), donde la supervivencia se calcula cada vez que un paciente muere. La característica distintiva es que la proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente y no se agrupan los tiempos de supervivencia en intervalos. Dicho de otro modo, en cualquier tiempo, podemos contar el número de sujetos que están en riesgo (pacientes sin evento), y luego contabilizar cuantos eventos ocurren en el siguiente intervalo de tiempo. Esto hace que la K-M permite estimar la probabilidad del evento en el próximo intervalo sabiendo que ha estado libre del evento hasta este tiempo. Debido a ello, es especialmente útil en estudios con número pequeño de pacientes.

Tasa de riesgo instantánea

Muestra el riesgo de que un individuo experimente el evento evaluado, dato que ha estado libre de ese evento hasta ese momento. Se denomina $h(t)$ y siempre es un valor positivo que puede crecer, decrecer, mantenerse constante o tener forma de bache/bañera a lo largo del tiempo.

La forma más fácil de interpretar $h(t)$ es considerar esta tasa como la velocidad a la que suceden los eventos a lo largo del tiempo.

Cociente de riesgo instantáneo (HR)

Es una medida del efecto que representa el aumento del riesgo ($h(t)$) de presentar el evento a lo largo del tiempo de un grupo frente a otro de referencia (fig. 2).

La prueba más habitual para comparar las distribuciones de supervivencia es la prueba no paramétrica de logaritmo del rango ("log-rank"). Esta prueba compara los eventos (muertes, fracasos) en cada grupo con el número de fracasos que podría esperarse de las pérdidas en los grupos combinados. Asimismo, también se ha extendido el uso de la Regresión de Cox ya que permite detectar alguna relación entre el riesgo de que se produzca un determinado suceso estudiado y una o varias variables independientes.

Referencias

- Pita Fernández S. Cad Aten Primaria 1995; 2:130-135.

CARLOS CRESPO PALOMO
CEO Axentiva Solutions

¿POR QUÉ NECESITAMOS MODELIZAR LA SUPERVIVENCIA?

Cuando los datos individuales de pacientes (IPD) están disponibles, las probabilidades de transición se pueden estimar mediante el análisis de supervivencia. Sin embargo, se debe tener en cuenta que, aunque los ajustes de la curva están influenciados por todas las partes de la curva por igual, las colas de las curvas tienen a menudo mucha incertidumbre debido al reducido número de pacientes a riesgo (fig. 3). Además, los análisis siempre indican la mediana, pero en evaluación económica necesitamos la diferencia de la supervivencia media, que está asociada con la cola de la curva. Por tanto, es necesario asociar una distribución a la función de supervivencia para estimar correctamente la supervivencia.

Para poder hacerlo y ante la imposibilidad de disponer de IPD, se han elaborado algoritmos para regenerar los datos originales con la información. El método recomendado es el de Guyot donde se asume que la tasa de censura es constante dentro del intervalo de tiempo. Por esa razón de forma iterativa se estima el número de pacientes censurados entre las coordenadas de la K-M, para estimar el número de eventos y los pacientes a riesgo de cada intervalo. Si el número total de eventos o el número estimado en riesgo es diferente a la K-M entonces se repite hasta que coincide.

Una vez se tienen los datos se deben ajustar varias distribuciones paramétricas (exponencial, weibull, ...) (fig. 3) y valorar qué distribución mejor ajusta en función de si es un modelo proporcional de riesgos y medidas estadísticas como el criterio de información de Akaike (AIC) o el criterio de información Bayesiana (BIC).

Modelización

Los modelos donde se utiliza más la supervivencia son los modelos de Markov y los de supervivencia particional (en inglés, *partitioned survival models*).

Modelo de Markov

Los modelos de Markov asumen que la historia natural de una enfermedad se define por un número finito de estados de salud (estados de Markov) exhaustivos (incluye todos los posibles estados de salud) y mutuamente exclusivo (cada paciente sólo puede estar en un estado). Los pacientes realizan transición bidireccionales o unidireccionales entre estados a lo largo del tiempo, siempre que sean plausibles (las transiciones son las flechas). El horizonte temporal se divide en intervalos fijos de tiempo (ciclos), durante los cuales, los pacientes pueden cambiar a un nuevo estado de salud o mantenerse en el actual (flechas recurrentes) (fig. 4). La probabilidad condicionada de un estado futuro depende sólo de las probabilidades del propio estado de salud y no de los eventos precedentes (propiedad markoviana). Las probabilidades de transición son los elementos clave del Markov y determinan la distribución de la cohorte por cada estado de salud a lo largo del tiempo. A cada estado de salud se asocia un coste y una utilidad, en función del tiempo que la cohorte permanece en el estado de salud.

Modelo de Supervivencia Particional

Los modelos de supervivencia particional, también denominados modelos bajo la curva, se

basan igualmente en un modelo de cohorte con estados de salud finitos (exhaustivos y mutuamente exclusivos) a los cuales se asignan un valor de utilidad y coste. La diferencia radica en que la distribución de la cohorte en cada estado de salud se calcula basándose en las áreas bajo la curva de las funciones de supervivencia (supervivencia global y libre de progresión) (fig. 5).

La proporción de pacientes que está en cada estado de salud (libre de progresión, progresión o muerte) se deriva directamente de la probabilidad de supervivencia acumulada de las curvas de supervivencia y no necesita transiciones de probabilidad explícitas entre estados de salud.

Formalmente no se necesitan ciclos ya que se trabaja calculando continuamente a lo largo del tiempo. No obstante, se tiene en cuenta el tiempo para permitir descontar los resultados.

Los métodos para determinar el área bajo la curva son el método gráfico basado en el área de un trapecioide y el método numérico basado en las distribuciones de la función de supervivencia.

Referencias

- Latimer N. Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials. Extrapolation with Patient-Level Data, Technical Report by NICE.
- Wan X, Peng L, Li Y. PLoS ONE. 2015;10(3):e0121353.

CARLOS CRESPO PALOMO