

Riesgos competitivos en análisis de sobrevida

Gabriel Cavada Ch.^{1,2}

¹Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

²División de Bioestadística, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.

Competing risks in survival analysis

Tradicionalmente cuando se habla de análisis de sobrevida o tiempo al evento se considera información de tipo (t,m), donde “t” representa el tiempo al evento o seguimiento y “m” representa la falla o censura, m es igual a 1 cuando la falla se observa y 0 en otro caso. Así es como la función de sobrevida se estima a través del método de Kaplan-Meier, ampliamente usado en la literatura biomédica.

Es cada vez más frecuente el uso de respuestas (outcomes) combinados, que en el caso de ser evaluados mediante análisis de sobrevida clásico, las medidas de asociación o comparación no reflejan las intensidades reales que se quiere comunicar. En efecto:

Supongamos que ante el trasplante de riñón se establece como respuesta el tiempo de sobrevida del injerto o tiempo a la muerte del paciente, así la variable “m” que define la falla toma el valor 1 si ocurriere cualquiera de los dos eventos. Sin embargo, un análisis más fino de la situación nos conduce a que el evento de interés primario es la pérdida del injerto y que el evento de muerte le compite al primario, y si se quisiera evaluar la sobrevida del injerto se produciría una mala estimación de la incidencia de eventos, pues aquellos sujetos que se mueren, para el efecto de definir la falla del injerto serían considerados como censurados, cuando en rigor los censurados son aquellos en que no se presentó rechazo del injerto ni la muerte. Esto nos lleva a corregir nuestras estimaciones.

El modelo de riesgos competitivos considera para la variable censura $m = 0$ si ninguno de los eventos de interés se observa y k posibles estados finales, es decir, $m = 1, 2, 3, \dots, k$. El modelo clásico de sobrevida (un evento de interés) estima el riesgo de hacer ese evento, pues obviamente no hay otro, es decir, interesa evaluar sólo una función de riesgo, $h_1(t)$. Ahora es necesario evaluar $h_1(t), h_2(t), \dots, h_k(t)$.

Para simplificar la exposición, volvamos al problema original, que consiste en evaluar la pérdida del injerto o la muerte en trasplante renal. Así es posible evaluar dos funciones de sobrevida de Kaplan-Meier, la primera que considere el tiempo al evento de pérdida del injerto, es decir, el valor de la censura es 1 sólo si el injerto se pierde y es 0 si el paciente no pierde el injerto o se muere, a esta función de sobrevida la llamaremos $S_1(t)$, la segunda considera el tiempo al evento de muerte, es decir, la censura es 1 sólo si el paciente muere y 0 si el paciente pierde o no el injerto, a esta última función de llamaremos $S_2(t)$. Con esta notación queda

de manifiesto que la probabilidad de “sobrevivir” a ambos eventos está dada por:

$$S_{12}(t) = S_1(t) * S_2(t)$$

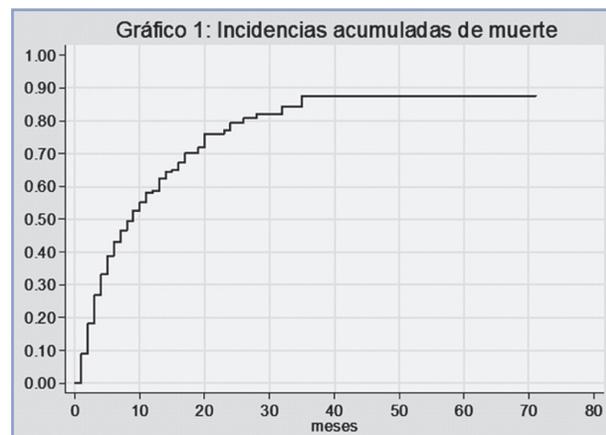
Por lo tanto, la incidencia de fallas o eventos estará dada por el complemento de la expresión anterior. Por lo tanto, es evidente la corrección de la estimación que se hace a la sobrevida a un evento en particular. Para ilustrar el tema se mostrará gráficamente el efecto sobre las incidencias acumuladas cuando se corrige por riesgos competitivos:

Supongamos que se revisa información de 1.000 pacientes trasplantados de riñón a quienes se les registra el tiempo, en meses, de sobrevida al evento de muerte o sobrevida al evento de pérdida del injerto. Estos pacientes registran las siguientes estadísticas descriptivas:

Evento	Frecuencia	%
Censura	426	42,6
Muerte	436	43,6
Pérdida del injerto	138	13,8
Total	1.000	100,0

El gráfico 1 muestra las incidencias acumuladas de muerte estimadas a través del método de Kaplan-Meier, aquí la definición de evento es muerte, es decir:

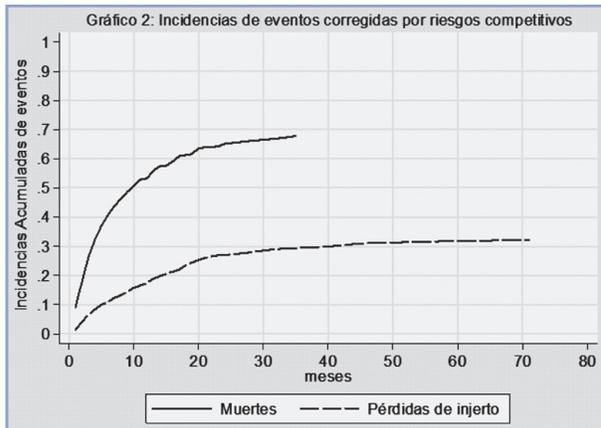
$$muerte = \begin{cases} 1 & \text{el paciente muere} \\ 0 & \text{el paciente sobrevive con o sin injerto funcionando} \end{cases}$$



Comentarios de Bioestadística

El gráfico 2 muestra las incidencias acumuladas de muerte estimadas a través del método de corrección por riesgos competitivos, aquí la definición de evento es:

$$\text{evento} = \begin{cases} 0 \text{ censura} \\ 1 \text{ muerte} \\ 2 \text{ pérdida del injerto} \end{cases}$$



Notar que a los 30 meses el método de Kaplan-Meier estima una incidencia acumulada de muertes de un 80% aproximadamente (gráfico 1) y la corrección por riesgos competitivos es de alrededor de un 68% (gráfico 2).

La conclusión es que el método de Kaplan-Meier sobreestima las incidencias de un evento cuando existen más eventos posibles, por lo tanto, para respuestas de tiempo al evento con eventos combinados lo correcto es considerar un análisis de riesgos competitivos.