

03043



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATEMATICAS
APLICADAS Y EN SISTEMAS

APLICACION DE ALGUNAS TECNICAS DE ANALISIS DE
SOBREVIVENCIA PARA DESCRIBIR LA SOBREVIVENCIA DE
PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA.

T E S I N A

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

ESPECIALIZACION EN ESTADISTICA APLICADA

P R E S E N T A

CARLOS ORLANDO DE LA TEJA ANGELES

DIRECTORA DE TESINA:
DRA. REBECA AGUIRRE HERNANDEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Carlos Orlando de la

Teja Angeles

FECHA: 1/04/04

FIRMA: 

Agradezco a la Dra. Rebeca Aguirre H. la orientación, ayuda y apoyo brindados durante la realización de la tesina.

A la M. en C. Leticia Eugenia Gracia Medrano V., Dr. Carlos Díaz A., M. en C. José Salvador Zamora M. y M. en C. María Esther Pérez T., por su valiosa ayuda en la revisión, corrección y sugerencias para la presentación de este trabajo.

INDICE

Resumen	I
1. Antecedentes y objetivos	1
1.1. Antecedentes	1
1.2. Objetivos	4
2. Breve descripción de las técnicas de análisis de supervivencia más usuales	5
2.1. Características generales del análisis de supervivencia	5
2.2. Función de supervivencia y función de riesgo	7
2.3. Estimador de Kaplan-Meier de la función de supervivencia	9
2.3.1. Comparación de curvas de supervivencia	10
2.4. Modelo de Cox de riesgos proporcionales	12
2.4.1. Pruebas de hipótesis	14
2.4.2. Evaluación del supuesto de riesgos proporcionales	14
2.5. Modelos paramétricos para el análisis de supervivencia	16
2.5.1. Modelo exponencial	17
2.5.2. Modelo Weibull	18
3. Descripción de las variables seleccionadas	19
4. Análisis de datos	22
4.1. Estimación de la función de supervivencia con el estimador de Kaplan-Meier	23
4.2. Función de supervivencia por tratamiento, mediante el estimador de Kaplan-Meier	24
4.3. Modelo de riesgos proporcionales de Cox	27
4.3.1. Construcción del modelo	27
4.3.2. Prueba del supuesto de riesgos proporcionales	31
4.4. Modelo de regresión exponencial	32
4.4.1. Construcción del modelo	32
4.4.2. Evaluación del ajuste del modelo	36
4.4.3. Interpretación del modelo exponencial	37
5. Conclusiones	40
Bibliografía	43

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es ilustrar la aplicación e interpretación de diversas técnicas de análisis de supervivencia, y comparar los resultados obtenidos.

Se hace una breve descripción de las técnicas de análisis de supervivencia más usuales, como el estimador de Kaplan-Meier de la función de supervivencia, el modelo semiparamétrico de riesgos proporcionales de Cox y los modelos paramétricos Exponencial y Weibull. En seguida se realiza la estimación de las funciones de supervivencia y de riesgo, mediante la estimación de los parámetros que miden el efecto de las variables explicativas. Finalmente se ajustan los modelos a un conjunto de datos y se procede a su interpretación.

Los datos analizados corresponden a una muestra de 506 sujetos con cáncer de próstata estudiados previamente por Byar D. P. y Green S. B., en 1980, con el fin de seleccionar el tratamiento óptimo para dichos pacientes, considerando sus características clínicas. Algunos datos están censurados y los autores tomaron como evento de interés la muerte de los sujetos por diversas causas. Se consideraron únicamente las variables explicativas que resultaron ser significativas en el estudio realizado por Byar y Green. Los cálculos se efectuaron mediante el paquete estadístico S-Plus 2000 Profesional.

De acuerdo a los resultados obtenidos con el estimador de Kaplan-Meier, no existen evidencias de que las funciones de supervivencia de los dos grupos de tratamiento (placebo y estrógeno) sean distintos. El modelo de Cox de riesgos proporcionales, que incluye términos de asociación, presenta un mejor ajuste a los datos que el modelo sin términos de asociación, pero viola el supuesto de riesgos proporcionales.

También se ajustó un modelo exponencial con un término de asociación de primer orden. Según el análisis de los residuos, el modelo exponencial describe adecuadamente a los datos. De acuerdo con este modelo, el uso de estrógeno aumenta el tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata. En cambio, un índice combinado del tumor mayor a 10, edad mayor a 79 años, tamaño del tumor primario mayor o igual a 30 cm^2 , y la presencia simultánea de antecedentes de enfermedades cardiovasculares e índice combinado del tumor mayor a 10, disminuyen el tiempo de supervivencia de los pacientes.

I. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

I.1 ANTECEDENTES

En 1967 el Grupo de Investigación Urológica de la Administración Cooperativa de Veteranos de los Estados Unidos (VACURG, por sus siglas en inglés) realizó un ensayo clínico, aleatorizado y doble ciego. Se estudiaron 506 sujetos con cáncer de próstata en estados *III* y *IV* con el propósito de comparar el efecto de 4 tratamientos sobre la supervivencia de los sujetos tratados (Byar, D.P. and Corle, D.K. 1977).

El estado *III* se refiere al grado de desarrollo del cáncer prostático en el que el tumor se extiende localmente sin metástasis distal, y con bajas concentraciones de fosfatasa ácida (≤ 1.0 Unidades King Armstrong, UKA) . El estado *IV* presenta evidencias radiológicas de metástasis distal y/o elevadas concentraciones de fosfatasa ácida (> 1.0 UKA).

Los tratamientos asignados aleatoriamente a cada uno de los sujetos al momento del diagnóstico fueron placebo y tres dosis del estrógeno Dietilestilbestrol (DEB): 0.2mg, 1.0mg y 5.0mg, administrados diariamente en cápsulas por vía oral.

Se dio seguimiento regular a los pacientes durante 15 años, registrándose el tiempo de seguimiento (meses completos) desde el momento de asignación del tratamiento hasta que ocurrió la muerte del sujeto por cualquiera de las siguientes causas: cáncer de próstata, del corazón o enfermedad vascular, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, otro tipo de cáncer, enfermedad respiratoria, otra enfermedad diferente al cáncer, o por causa desconocida; o bien hasta la pérdida del sujeto o la terminación del estudio, en cuyo caso el sujeto podía seguir vivo.

El efecto de los tratamientos sobre el control del cáncer prostático se evaluó comparando las curvas de supervivencia de los tratamientos y sus niveles de significancia.

Los resultados del análisis mostraron que no existe diferencia significativa entre los estados *III* y *IV*; que las dosis de 1.0mg DEB y 5.0mg DEB son equivalentes en su efecto sobre el control del cáncer; la dosis de 0.2mg DEB tiene un efecto similar al placebo, y estas dos últimas son a

su vez marcadamente inferiores a las dos dosis altas. También se encontró que la dosis de 5.0mg DEB aumenta el riesgo de muerte por otras causas, principalmente por enfermedades cardiovasculares.

Hasta el momento en que se realizó dicho estudio, los ensayos clínicos sobre cáncer de próstata se habían diseñado y analizado sin tomar en cuenta la heterogeneidad de los sujetos dentro de los grupos de tratamiento. Por esta razón, Byar D.P. y Corle D.K en 1970 y más tarde, Byar D.P. y Green S.B., en 1980, analizaron los mismos datos del ensayo clínico del VACURG, con el objetivo principal de encontrar un método estadístico que permitiera seleccionar un tratamiento óptimo para cada sujeto considerando la información de las variables de diagnóstico.

En el primer análisis emplearon una muestra de 441 sujetos. El segundo estudio estuvo basado en 483 sujetos de los que se tenía información completa de las características de diagnóstico, que se sabía o sospechaba afectaban la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata.

Las características de diagnóstico seleccionadas por los autores están contenidas en las 11 variables que se indican a continuación:

Metástasis ósea (*no, sí*), Grado de actividad del sujeto (*normal, limitada*), Hemoglobina sérica (<9.0 , $9.0-11.9$, $\geq 12.0\text{g}/100\text{ml}$), Antecedentes de enfermedad cardiovascular (*no, sí*), Índice del estado y grado del tumor (≤ 10 , > 10), Electrocardiograma (*normal, anormalidades benignas, otras anormalidades*), Peso estandarizado medido como el peso en Kg menos la altura en cm + 200 (≥ 100 , $80 - 99$, y $60 - 79$), Edad al momento del diagnóstico (<75 , $75-79$, ≥ 80 años), Tamaño del tumor primario palpado rectalmente (<30 , $\geq 30\text{cm}^2$), Fosfatasa ácida prostática (<5.0 , ≥ 5.0 unidades King Armstrong, KAU) y 17-hidrocorticoides séricos (≤ 21 , $> 21\mu\text{g}/100\text{ml}$).

En estos dos trabajos los autores analizaron los datos ignorando los estados de cáncer *III* y *IV*, y considerando 2 tratamientos:

1. Tratamiento P (placebo) que combina las dosis placebo y 0.2mg DEB.
2. Tratamiento E (estrógeno) que combina las dosis de 1.0mg DEB y 5.0mg DEB.

El evento observado fue la muerte de los sujetos por cualquier causa (Byar, D.P. and Corle, D.K. 1977)

Los autores trataron todas las variables de diagnóstico como categóricas para simplificar la interpretación de su efecto sobre el tratamiento óptimo. El método usado para fijar los límites de las categorías de estas variables consistió en calcular la tasa de mortalidad (número de muertes / total de sujetos observados por mes) para varias categorías, y después combinar aquellas categorías adyacentes cuyas tasas de mortalidad fueran similares.

El método para seleccionar el tratamiento óptimo que propusieron los autores se puede resumir en los siguientes pasos:

1. Seleccionar un modelo de supervivencia en el que el riesgo (tasa de mortalidad instantánea) sea función de las variables de diagnóstico.
2. Seleccionar aquellas variables que resulten significativas para los grupos de tratamiento, mediante el procedimiento del cociente de verosimilitudes.
3. Detectar la presencia de interacciones entre el tratamiento y las variables significativas, usando pruebas basadas en el cociente de verosimilitudes. Esta es una condición necesaria aunque no suficiente para encontrar el tratamiento óptimo para cada tipo de paciente.
4. Comparar el ajuste del modelo a los datos de manera visual comparando las curvas de supervivencia estimadas por el modelo contra las curvas de supervivencia de los datos observados; y numéricamente mediante pruebas de bondad de ajuste.
5. Seleccionar los tratamientos óptimos para los diferentes tipos de paciente, considerando el tratamiento que minimice la función de riesgo para el paciente; esta función depende de las variables de diagnóstico.

Los resultados de estos análisis indicaron que el modelo que se ajustó razonablemente a los datos fue el modelo *exponencial*, definido como:

$$f(t, x, \beta) = \lambda \exp(-\lambda t)$$

donde $\lambda = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p$ es la función de riesgo o la tasa instantánea de muerte,

x_1, x_2, \dots, x_p son variables explicativas y $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p$ son coeficientes desconocidos.

Las siete variables de diagnóstico que resultaron significativas individualmente fueron: hemoglobina, actividad de los sujetos, antecedentes de enfermedades cardiovasculares, índice combinado del tumor, índice de peso estandarizado, edad en el diagnóstico y tamaño del tumor primario.

El mejor modelo se obtuvo integrando los efectos principales de las variables de diagnóstico, excepto peso, mas el efecto de tratamiento y dos interacciones: tratamiento con edad y tratamiento con índice combinado del tumor.

Los autores concluyeron, con base en el análisis que hicieron, que se pueden identificar 2 subgrupos de pacientes: uno tiene mayor probabilidad de morir por cáncer de próstata y el otro tiene mayor probabilidad de morir por enfermedades cardiovasculares.

De acuerdo con esta división, los sujetos con mayor probabilidad de morir por enfermedades cardiovasculares no deber ser tratados inicialmente con las dosis altas de estrógeno; en cambio los sujetos con mayor probabilidad de morir por cáncer de próstata podrían verse beneficiados si se les aplican estos tratamientos desde el principio.

1.2. OBJETIVOS.

Para el desarrollo de este trabajo se plantearon los siguientes objetivos:

1. Ilustrar la aplicación e interpretación de diversas técnicas de análisis de supervivencia usando una base de datos mayor a la analizada por Byar y Corle(1970) y Byar y Green (1980). Unicamente se considerarán aquellas variables explicativas que resultaron ser significativas en el análisis realizado por dichos autores.

2. Comparar los resultados obtenidos mediante las distintas técnicas.

2 BREVE DESCRIPCION DE LAS TECNICAS DE ANALISIS DE SUPERVIVENCIA MAS USUALES

2.1. CARACTERISTICAS GENERALES DEL ANALISIS DE SUPERVIVENCIA.

En muchos estudios la variable respuesta es la longitud de tiempo transcurrido entre un evento inicial, que determina la inclusión del individuo en el estudio (diagnóstico de un cáncer, operación quirúrgica, inicio de un tratamiento médico, etc.), y un evento final (genéricamente llamado falla) que ocurre cuando el individuo presenta la característica para terminar el estudio (muerte, alta de la enfermedad, etc.), (Flores-Luna, L., Zamora, M.S., et al., 2000).

El conjunto de técnicas estadísticas que se emplean para analizar este tipo de datos se conoce como *análisis de supervivencia*, debido a que se diseñaron inicialmente para estudiar el tiempo hasta el fallecimiento del paciente.

El análisis de supervivencia es ahora un campo de la investigación bien desarrollado cuya metodología se ha extendido a diferentes campos de estudio, permitiendo construir modelos y probar hipótesis sobre el tiempo transcurrido hasta que ocurre una falla, tanto para humanos como para otros organismos, máquinas, equipos electrónicos, componentes automotrices, eventos socioeconómicos, etc. Por lo anterior, éste tipo de análisis ha recibido diferentes nombres según el campo de estudio de que se trate, por ejemplo: “análisis de supervivencia” en el contexto de las ciencias biomédicas, “análisis de tiempos de falla” en el control de calidad de procesos industriales (Ribas, L.M. y Fidalgo, L.J., 2000).

El principio en el que se basa el análisis de supervivencia es describir el comportamiento de la variable respuesta (tiempo transcurrido desde un punto inicial hasta que ocurre el evento de interés) en términos de un conjunto de variables explicativas; objetivo que comparte con el análisis de regresión lineal y de regresión logística. Sin embargo, el análisis de supervivencia tiene las siguientes características: La variable respuesta observada es el tiempo (tiempo de supervivencia t), que tiene dos componentes: un punto de inicio en donde $t = 0$, y una causa o razón por la que termina el tiempo de observación; de tal manera que el tiempo de supervivencia será la distancia entre estos dos puntos.

En la práctica el tiempo se puede expresar en horas, días, semanas, meses, años, etc., dependiendo de la naturaleza del estudio.

Otra diferencia es la presencia de datos "censurados", esto es, información parcial o incompleta sobre la variable tiempo de falla que proviene de los individuos que abandonan el estudio antes de que les ocurra el evento de interés.

Los tipos de censura más comunes en esta área (Flores-Luna, L., Zamora, M.S., et al., 2000) son:

1. Censura tipo I. En muchos estudios el investigador debe determinar un tiempo máximo de observación para que ocurra la falla en los individuos, por lo que aquellos a los que aún no les ocurría la falla al concluir el periodo de observación representan una censura.
2. Censura tipo II. En este caso el investigador decide prolongar el periodo de observación hasta que ocurran k fallas de n posibles ($k < n$), registrando este último valor de falla para el resto de los individuos (censuras) que no observó. Una razón común para determinar el número de fallas a observar es la potencia que se requiere para el estudio. En estos dos casos, la censura está controlada por el investigador.
3. Censura aleatoria. En este tipo de censura el investigador no tiene ningún control sobre la misma. Las censuras pueden ocurrir porque el individuo abandona el estudio, muere por una causa que no es de interés o permanece vivo al término del mismo.

Estos tres tipos de censura se clasifican como "censura por la derecha", cuya característica es que el tiempo de censura observado es menor que el tiempo de falla, sólo que este último no es observado.

Otro tipo de censura es la "censura por la izquierda", que se presenta cuando el evento de interés ocurrió antes de empezar la observación. En los casos en los que no es posible realizar observaciones de tiempo continuas, se pueden presentar las "censuras por intervalos".

En este tipo de estudios, la variable tiempo puede referirse a dos cosas diferentes: para aquellos sujetos para los que se observó el evento de interés constituye la variable respuesta, es decir, el tiempo de supervivencia real. En cambio, para los sujetos censurados constituye la longitud del tiempo de seguimiento.

El hecho de que existan observaciones censuradas complica el cálculo de las estadísticas univariadas como la media, la desviación estándar y la mediana. Debe usarse el método de Máxima verosimilitud, con una adaptación para datos censurados, con el fin de obtener los estimadores adecuados que nos permitan realizar pruebas de hipótesis y calcular intervalos de confianza para los parámetros individuales y para evaluar la significancia de los modelos, con la misma facilidad y simplicidad que en regresión lineal.

Por ser el tiempo la variable respuesta, existen algunas restricciones en el tipo de modelos que se pueden usar para describir los datos de supervivencia. Por ejemplo, los modelos deberán producir valores positivos, es decir, su componente "error" deberá tener una distribución sesgada más parecida a la exponencial que a una distribución simétrica como la normal. En otras palabras, la aplicación de un modelo de regresión lineal sería de poca utilidad.

Para el análisis de tiempos de supervivencia censurados se han desarrollado numerosas técnicas no paramétricas, semiparamétricas y paramétricas. Las más comunes son las siguientes:

No paramétrica: Estimador Kaplan-Meier de la función de supervivencia.

Semiparamétrica: Modelo de Cox de riesgos proporcionales.

Paramétricas: Modelo de distribución exponencial y Weibull.

2.2. FUNCION DE SUPERVIVENCIA Y FUNCION DE RIESGO

La variable tiempo de supervivencia T , es una variable aleatoria continua y no negativa, cuya función de probabilidad puede especificarse de varias maneras. La primera es la habitual función densidad de probabilidad $f(t)$, y relacionadas con ella, la función de supervivencia $S(t)$ y la función de riesgo $\lambda(t)$.

La función densidad de probabilidad $f(t)$, representa la probabilidad de muerte de un sujeto en cada instante de tiempo t , mientras que la correspondiente función de distribución $F(t)$, proporciona la probabilidad de fallecer antes o en un momento t , y puede expresarse como

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_{-\infty}^t f(t) dt$$

La función de densidad puede expresarse como la derivada de la función de distribución:

$$f(t) = \frac{dF(t)}{dt} = F'(t)$$

La función de supervivencia $S(t)$, indica la probabilidad de seguir con vida después de un tiempo t , es decir, la función de supervivencia es la complementaria de la función de distribución:

$$S(t) = P(T > t) = 1 - F(t).$$

Como todos los sujetos están vivos al comienzo del estudio, la probabilidad de que sobrevivan al instante 0 de observación es $S(0) = 1$

La función de riesgo $\lambda(t)$, también llamada tasa de falla o mortalidad condicional, expresa la probabilidad, por unidad de tiempo, de que a un individuo le ocurra el suceso de interés (entre t y $t + \Delta t$), dado que estaba vivo en t . La función de riesgo se define como el cociente entre la función de densidad y la de supervivencia:

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$$

Las tres funciones están relacionadas; si se conoce una de ellas, se pueden obtener las demás.

2.3. ESTIMADOR DE KAPLAN-MEIER DE LA FUNCION DE SUPERVIVENCIA

Existen varios estimadores para la función de supervivencia, entre los que destacan el de Kaplan-Meier, el de Fleming-Harrington, y el de Nelson-Aalen.

Entre las técnicas no paramétricas, el estimador de Kaplan-Meier de la función de supervivencia, también conocido como "estimador producto-límite", es el estimador más usado por los paquetes estadísticos de computación (Hosmer y Lemeshow, 1999). Este estimador incorpora la información de todas las observaciones disponibles, tanto censuradas como no censuradas, considerando la supervivencia en cualquier punto del tiempo como una serie de "pasos", definidos por los tiempos de supervivencia observados (eventos) y los tiempos de censura. Se les llama "pasos" a los intervalos definidos por las estadísticas de orden de los tiempos de supervivencia observados.

Así, el estimador de la función de supervivencia se calcula como el producto de varias probabilidades condicionales, cada una de ellas es la probabilidad de sobrevivir en un intervalo de tiempo determinado condicionada al hecho de que los sujetos llegaron con vida al inicio del intervalo.

En cualquier tiempo específico t_i , el número de sujetos vivos recibe el nombre de "número de sujetos en riesgo de morir", o simplemente "número de sujetos en riesgo", y se denota como n_i . El número de individuos que murieron en el tiempo t_i se denota como d_i . Los sujetos contribuyen al número en riesgo mientras están vivos y después contribuyen al número de muertes. En cambio, los individuos censurados sólo contribuyen al número de sujetos en riesgo, hasta el momento en que abandonan el estudio o éste termina.

El estimador de Kaplan-Meier trabaja bajo el supuesto de que el proceso de censura es independiente del tiempo de supervivencia.

El estimador de Kaplan-Meier de la función de supervivencia $S(t)$, en cualquier punto del tiempo, se obtiene multiplicando una secuencia de estimadores de probabilidades condicionales de supervivencia. El estimador de la probabilidad condicional de supervivencia en el tiempo t_i , se obtiene a partir del número de sujetos en riesgo observado y el número de

muerdes observadas, y es igual a $(n_i - d_i)/n_i$. El estimador de Kaplan-Meier de la función de supervivencia al tiempo t se calcula como

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_{(i)} \leq t} \frac{n_i - d_i}{n_i}$$

en donde por convención $S(t) = 1$ si $t < t_{(1)}$

Los paquetes de computación comúnmente presentan los resultados de la estimación de la función de supervivencia en forma tabular y gráfica. La gráfica muestra la función de supervivencia estimada en forma de escalones, bajando en los puntos donde ocurre la muerte de los sujetos y manteniéndose constante entre dos tiempos de muerte observados. En algunos paquetes de computación, como en S-plus 2000, se señalan los puntos en donde ocurre una observación censurada, con un símbolo sobre la gráfica.

2.3.1 COMPARACION DE CURVAS DE SUPERVIVENCIA.

Después de haber estimado de manera general la experiencia de supervivencia en un estudio, se puede proceder a comparar las curvas de supervivencia entre dos o más subgrupos de individuos definidos por factores clave que se piensa están relacionados con la supervivencia; por ejemplo: el tratamiento asignado.

La comparación de las funciones de supervivencia entre grupos se puede realizar mediante el análisis visual de las curvas de supervivencia Kaplan-Meier o mediante pruebas estadísticas para definir si existe diferencia significativa entre las curvas estimadas.

Existe un gran número de pruebas estadísticas de este tipo, pero la mayoría de los paquetes de cómputo presentan por lo menos 2 de ellas: La prueba log-rank, y la prueba de Wilcoxon generalizada o prueba de Gehan-Wilcoxon.

Cuando se desea comparar las curvas de supervivencia de dos grupos, estas pruebas pueden definirse de manera general mediante la estadística Q que es el cociente de dos sumas ponderadas. En el numerador se tiene la suma ponderada de las diferencias entre el número

observado d_{1i} y el número esperado \hat{e}_{1i} de eventos (muertes) en el Grupo 1 hasta el tiempo t_i , y en el denominador se tiene la suma ponderada del estimador de la varianza de d_{1i} :

$$Q = \frac{\left[\sum_{i=1}^m w_i (d_{1i} - \hat{e}_{1i}) \right]^2}{\sum w_i^2 \hat{v}_{1i}}$$

en donde $\hat{e}_{1i} = \frac{n_{1i} d_i}{n_i}$; se denota como n_{1i} el número observado de sujetos en riesgo en el grupo 1 y como n_i el número total de sujetos en riesgo hasta el tiempo t_i . El número total de muertes observado hasta el tiempo t_i se denota por d_i . Los tiempos de supervivencia observados (eventos) se indican por t_i , $i = 1, \dots, m$.

El estimador de la varianza de d_{1i} se define como $\hat{v}_{1i} = \frac{n_{1i} n_{0i} d_i (n_i - d_i)}{n_i^2 (n_i - 1)}$; donde n_{0i} es el número observado de sujetos en riesgo en el grupo 0 hasta el tiempo t_i .

La manera en que se calculan los pesos, w_i , varía de una prueba a otra. La prueba log-rank emplea pesos con valor igual a uno, $w_i = 1$; mientras que la prueba de Wilcoxon generalizada usa pesos con valor igual al número de sujetos en riesgo en cada tiempo de supervivencia, $w_i = n_i$.

Existe una familia de pruebas que usan como peso el estimador de Kaplan-Meier elevado a una potencia: $w_i = \left[\hat{S}(t_{(i-1)}) \right]^p$. El paquete estadístico S-Plus 2000 instrumentó esta prueba para el caso en el que $\rho = 1$. Cuando $\rho = 0$ entonces $w_i = 1$ y se obtiene la prueba log-rank.

La hipótesis nula en estas pruebas establece que las funciones de supervivencia de los 2 grupos son iguales.

Cuando la hipótesis nula es cierta, la censura es independiente del grupo y la suma de eventos esperados es grande, la estadística de prueba Q se distribuye aproximadamente como Ji-cuadrada con 1 grado de libertad.

El nivel de significancia se calcula como: $p = P(X_{(1)}^2 \geq q)$, donde q es el valor observado de Q .

Las pruebas para comparar dos grupos se pueden generalizar a la comparación de K grupos, con un estadístico que se distribuye como Ji-cuadrada con $K - 1$ grados de libertad.

El tipo de peso (w_i) que usa cada prueba, influye en su capacidad para detectar diferencias entre las funciones de supervivencia de los grupos (Armitage, G.B.(2002), y Hosmer, W.D. and Lemeshow, S. (1999)). Por ejemplo, la prueba log-rank es más sensible para detectar diferencias al final de las curvas (tiempos grandes de supervivencia), mientras que la prueba de Wilcoxon generalizada es más sensible a las diferencias al principio de las curvas (tiempos pequeños de supervivencia).

De acuerdo al Manual del Usuario de S-Plus 2000, la prueba Peto-Wilcoxon es más sensible a las diferencias en tiempos pequeños de supervivencia cuando $\rho = 1$.

La prueba log-rank tiene muy poca o ninguna potencia para detectar diferencias cuando las funciones de supervivencia de los grupos se entrecruzan; en este caso se utilizan otras pruebas tales como la de Wilcoxon generalizado. Byar, D.P. and Green, S.B.(1980), y Gramatges Ortiz A. (2002).

2.4. MODELO DE COX DE RIESGOS PROPORCIONALES.

Una manera de describir la distribución del tiempo de supervivencia es mediante la función de riesgo $\lambda(t, \mathbf{x}, \beta^t)$ expresada en términos del tiempo y de las variables explicativas. En 1972, Sir David R. Cox fué el primero que propuso el siguiente modelo de regresión para la función de riesgo:

$$\lambda(t, \mathbf{x}, \beta^t) = \lambda_0(t)e^{*\beta^t}$$

donde $e^{*\beta^t}$ es la componente que indica cómo se modifica la función de riesgo de acuerdo a las características observadas de cada paciente.

$\lambda_0(t)$ es la componente que indica cómo se modifica la función de riesgo en términos del tiempo de supervivencia. También se le conoce como la función de riesgo basal (o inicial).

A este modelo de regresión se le conoce como "modelo de Cox", "modelo de Cox de riesgos proporcionales", o simplemente "modelo de riesgos proporcionales". Se le llama de riesgos proporcionales porque el cociente de dos funciones de riesgo, $\lambda(t, \mathbf{x}_1, \boldsymbol{\beta}')$ y $\lambda(t, \mathbf{x}_2, \boldsymbol{\beta}')$, no depende del tiempo t . Es decir, el cociente de las funciones de riesgo para dos individuos con vector de variables explicativas $\mathbf{x}_1 = (x_{11}, x_{12}, \dots, x_{1j}, \dots, x_{1p})$ y $\mathbf{x}_0 = (x_{01}, x_{02}, \dots, x_{0j}, \dots, x_{0p})$, que son idénticos en todas sus entradas excepto la j -ésima es

$$HR(t, \mathbf{x}_1, \mathbf{x}_0) = \frac{\lambda_0(t) \exp(\mathbf{x}_1 \boldsymbol{\beta})}{\lambda_0(t) \exp(\mathbf{x}_0 \boldsymbol{\beta})} = e^{\beta_j (x_{1j} - x_{0j})}$$

El modelo de Cox es considerado como una función semiparamétrica debido a que no describe de manera explícita la función de riesgo basal, $\lambda_0(t)$.

La función de supervivencia del modelo de Cox es

$$S(t, \mathbf{x}, \boldsymbol{\beta}') = [S_0(t)]^{\exp(\mathbf{x} \boldsymbol{\beta}')}$$

en donde $S_0(t) = e^{-\Lambda_0(t)}$ es la función de supervivencia basal, y $\Lambda_0(t)$ la función de riesgo acumulada basal.

El método de máxima verosimilitud no puede emplearse para ajustar el modelo de Cox porque la distribución de la componente aleatoria- el tiempo de supervivencia- no está definida. En lugar de la función de verosimilitud, Cox propuso usar una expresión que sólo depende del vector de coeficientes $\boldsymbol{\beta}$, y que se conoce como la "función de verosimilitud parcial". Los estimadores obtenidos mediante esta función tienen las mismas propiedades distribucionales que los estimadores obtenidos por máxima verosimilitud.

2.4.1 PRUEBAS DE HIPOTESIS.

Existen tres estadísticas de prueba que se usan con mayor frecuencia en los paquetes estadísticos de computación, para evaluar la significancia de los coeficientes estimados del modelo de Cox, éstas son: la prueba de cociente de verosimilitudes parciales, la prueba de Wald y la prueba "score".

La prueba de cociente de verosimilitudes parciales es la más sencilla de calcular cuando se trabaja con modelos multivariados porque no requiere del cálculo e inversión de matrices. Además esta prueba permite comparar de manera sencilla modelos anidados (Hosmer D.W. y Lemeshow S., 1999). Se define como :

$$G = 2\{L_p(\hat{\beta}) - L_p(0)\}$$

en donde $L_p(\hat{\beta})$ es el logaritmo de la verosimilitud parcial del modelo con p variables explicativas; $L_p(0) = -\sum \ln(n_i)$ es el logaritmo de la verosimilitud parcial del modelo sin variables explicativas, y n_i indica el número de sujetos en riesgo, en el tiempo de supervivencia observado t_i .

Bajo la hipótesis nula de que los p coeficientes son iguales a cero, la estadística de prueba tiene una distribución Ji-cuadrada con p grados de libertad. El nivel de significancia observado ("p-value") para la prueba es $p = P(\chi^2_p \geq G)$

2.4.2. EVALUACION DEL SUPUESTO DE RIESGOS PROPORCIONALES.

El supuesto de riesgos proporcionales es vital para la interpretación y uso del modelo de riesgos proporcionales de Cox. Antes de describir el procedimiento para investigar la validez del supuesto de riesgos proporcionales se explica qué significa este supuesto con base en un modelo con una sola variable explicativa.

Si el modelo de Cox sólo tiene una variable explicativa binaria x , el logaritmo natural de la función de riesgo es igual a

$$\ln[\lambda(t,x,\beta)] = \ln[\lambda_0(t)] + \beta_1 x.$$

Cuando $x = 1$, $\ln[\lambda(t,x,\beta)] = \ln[\lambda_0(t)] + \beta_1$ y cuando $x = 0$, $\ln[\lambda(t,x,\beta)] = \ln[\lambda_0(t)]$.

La gráfica de estas dos funciones con respecto al tiempo está formada por 2 curvas paralelas (la distancia vertical entre ellas siempre es la misma). Algo similar ocurre cuando la variable explicativa es continua y se compara la función de riesgo de un individuo con $x = a$ y la de un individuo con $x = a + k$. Evaluar el supuesto de riesgos proporcionales consiste en determinar si los logaritmos de las funciones de riesgo son equidistantes en cualquier punto del tiempo. Existen varias pruebas y procedimientos para evaluar dicho supuesto.

Hosmer y Lemeshow (1999), ilustran lo práctico que resulta evaluar el supuesto de riesgos proporcionales mediante un procedimiento de dos pasos, que consiste en:

- (1) Agregar al modelo los términos de asociación simple entre las variables explicativas y el logaritmo del tiempo, $x_j \ln(t)$, y valorar su significancia mediante la prueba de cociente de verosimilitudes parciales, la prueba "score" o la prueba de Wald, bajo la hipótesis de que los coeficientes son iguales a cero.
- (2) Graficar los residuos estandarizados de Schoenfeld o los residuos estandarizados y suavizados del modelo sin los términos de asociación, contra el logaritmo del tiempo. Si los residuos no muestran una tendencia y fluctúan alrededor del cero entonces el supuesto de riesgos proporcionales es válido. Los resultados obtenidos en los dos pasos deben coincidir.

2.5. MODELOS PARAMÉTRICOS PARA EL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.

En muchos casos se sabe, por investigaciones previas, que el tiempo de supervivencia tiene una determinada distribución paramétrica, que justifica el uso de modelos de regresión paramétricos para analizar los datos.

Los modelos paramétricos ofrecen una amplia variedad de formas para la función de riesgo; desde una forma simple de riesgo constante, hasta formas complejas como "tina de baño", adecuada para modelar largos periodos de tiempo de vida humana (Klein, P.J. and Moeschberger, L.M., 1997, 27-28 pp)

Los modelos paramétricos ofrecen varias ventajas como: poder usar el método de máxima verosimilitud para estimar los parámetros; los coeficientes pueden ser interpretados desde el punto de vista clínico, y en algunos modelos, están relacionados con los coeficientes del modelo de riesgos proporcionales; los valores ajustados del modelo pueden proporcionar estimadores del tiempo de supervivencia; y se pueden calcular los residuos como la diferencia entre los valores de tiempo observados y los valores de tiempo calculados.

En general, se considera que el uso de los modelos paramétricos resulta más efectivo cuando el investigador tiene conocimientos sobre la función de distribución del fenómeno bajo estudio.

Suponiendo una sola variable explicativa x , que no cambia en el tiempo, el modelo paramétrico puede definirse de manera general como:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x + \varepsilon^*$$

en donde $y = \ln(t)$, y $\varepsilon^* = \ln(\varepsilon)$

Expresado en la escala de tiempo, el modelo es multiplicativo y tiene la forma

$$t = (e^{\beta_0 + \beta_1 x})\varepsilon$$

En éstas dos expresiones, el tiempo de supervivencia (t) está determinado por una componente sistemática ($\beta_0 + \beta_1 x$), y una componente aleatoria (ε). La componente aleatoria ε (o error) sigue una cierta distribución de probabilidad.

Cuando se elige una distribución paramétrica particular para la componente aleatoria, también queda definida una estructura paramétrica específica para la función de riesgo. Si el valor del parámetro de escala es $\sigma = 1$, entonces la distribución del error, y por lo tanto del tiempo de supervivencia, será exponencial. En cambio, si el valor del parámetro de escala es $\sigma \neq 1$, el error tendrá una distribución Weibull. Otras distribuciones para el error son la log-logística y la log-normal.

2.5.1 MODELO EXPONENCIAL.

El modelo de regresión exponencial se utiliza para modelar el tiempo de supervivencia cuando la tasa de riesgo $h(t) = \lambda$ se supone constante con respecto al tiempo. Las funciones que caracterizan este modelo son:

Función de densidad $f(t) = \lambda \exp(-\lambda t)$, $t \geq 0$, $\lambda > 0$ y su correspondiente

función de distribución $F(t) = 1 - e^{-\lambda t}$

Función de supervivencia $S(t) = \exp(-\lambda t)$

y función de riesgo $h(t) = \frac{f(t)}{1-F(t)} = \lambda$

Con variables explicativas, la función de densidad se puede denotar por

$$f(t, \mathbf{x}, \boldsymbol{\beta}) = \lambda(\mathbf{x}) \exp^{-\lambda(\mathbf{x})t}$$

donde $\lambda(\mathbf{x}) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p$, para p variables explicativas

Como se puede observar en esta expresión, la función de riesgo no depende del tiempo de seguimiento observado (riesgo constante), más bien, su valor está determinado por las variables explicativas x_i y por los parámetros desconocidos β

Como consecuencia, el modelo exponencial, al igual que el modelo de Cox, es un modelo de riesgos proporcionales

2.5.2. MODELO WEIBULL.

En la mayor parte de los fenómenos de interés la hipótesis de que la función de riesgo sea constante resulta demasiado restrictiva. La distribución Weibull define un modelo más general cuya función de riesgo es

$$h(t) = \lambda\gamma(\lambda t)^{\gamma-1} \quad \text{para } 0 \leq t < \infty$$

donde λ y γ , denominados parámetros de escala y forma respectivamente, toman valores positivos. Esta función es creciente si $\gamma > 1$, decreciente si $\gamma < 1$ y constante si $\gamma = 1$. Cuando es constante corresponde al modelo exponencial.

La función de supervivencia del modelo Weibull se puede expresar como

$$S(t) = \exp[-(\lambda t)^\gamma]$$

y la función de densidad como $f(t) = \lambda\gamma(\lambda t)^{\gamma-1} \exp[-(\lambda t)^\gamma]$ para $0 \leq t < \infty$

Considerando variables explicativas la función de densidad se puede denotar por

$$f(t | x) = \lambda(x)\gamma(\lambda(x)t)^{\gamma-1} \exp[-(\lambda(x)t)^\gamma]$$

3. DESCRIPCION DE LAS VARIABLES SELECCIONADAS.

Los datos seleccionados para realizar este trabajo son los mismos que emplearon Byar y Green (1980) pero con un número mayor de observaciones (506 sujetos). Los datos fueron tomados del libro "Data, A Collection of Problems From Many Fields for the Student and Research Worker" (Andrews D.F. y Herzeberg A.M. 1985).

En este trabajo se consideran solamente las variables explicativas que resultaron ser significativas en el estudio realizado por Byar y Green en 1980. La definición y codificación de las variables usadas por los autores se presentan en la Tabla 1 y se describen a continuación:

Tratamiento (TRA). Se analizan 2 tratamientos :

Placebo (P), que comprende el placebo y la dosis de 0.2mg de dietilestilbestrol (DEB)

Estrógeno (E), que comprende las dosis 1.0mg DEB y 5.0mg DEB.

Tiempo total de seguimiento (TTS) :

Tiempo de seguimiento transcurrido, en meses completos, desde la asignación aleatoria del tratamiento hasta que ocurre el evento de interés que es la muerte del individuo por cualquier causa, o bien hasta la pérdida de seguimiento del individuo o la terminación del estudio.

Estatus de sobrevivencia (EST) :

El evento de interés, es la muerte del individuo por alguna de las siguientes causas:

Cáncer de próstata, del corazón o enfermedad vascular, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, otro tipo de cáncer, enfermedad respiratoria, otra enfermedad diferente al cáncer, o por causa desconocida.

Se considera como dato censurado la información proporcionada por individuos para los que el evento de interés no fue observado antes de la fecha de terminación del estudio o la información de individuos que dejaron de participar en el estudio por alguna razón desconocida.

Hemoglobina (HEM) :

Concentración de hemoglobina en suero sanguíneo ($g/100ml$).

Actividad (ACT) :

Capacidad del sujeto para desarrollar sus actividades cotidianas; puede ser clasificada como normal o limitada, parcial o totalmente.

Antecedentes de enfermedades cardiovasculares (AEC) :

Indica si el sujeto ha padecido alguna enfermedad cardiovascular antes de participar en el estudio.

Índice combinado del tumor (ICT) :

Índice de Gleason, que combina el estado del tumor canceroso y su grado histológico.

Peso estandarizado (PES) :

Peso del sujeto al momento del diagnóstico, estandarizado como $(\text{peso en Kg}) - (\text{altura en cm}) + 200$

Edad (EDA) :

Edad del sujeto al momento del diagnóstico, en años cumplidos.

Tamaño del tumor primario (TTP) :

Área del tumor canceroso, estimada en cm^2 .

Variable	Símbolo	Valor	Categoría
* Tiempo total de seguimiento	TTS		Meses completos
Tratamiento	TRA	0	Placebo (P)
		1	Estrógeno (E)
Indicador del estatus (censura)	EST	0	Observación censurada
		1	Muerto
Hemoglobina	HEM	0	< 9.0g/100ml
		1	9.0 – 11.9g/100ml
		2	≥ 12.0g/100ml
Actividad	ACT	0	Normal
		1	Limitada
Antecedentes de enfermedad cardiovascular	AEC	0	No
		1	Si
Índice combinado del tumor	ICT	0	≤ 10
		1	> 10
Peso estandarizado	PES	0	< 80
		1	80 – 99
		2	≥ 100
Edad	EDA	0	≤ 74años
		1	75 – 79
		2	≥ 80años
Tamaño del tumor primario	TTP	0	< 30cm ²
		1	≥ 30cm ²

Tabla 1. Definición y codificación de las variables estudiadas en este trabajo * Variable respuesta

4. ANALISIS DE DATOS.

En la Tabla 2 se presenta la frecuencia absoluta, frecuencia relativa y porcentaje de datos faltantes, para las variables explicativas del estudio de los sujetos con cáncer de próstata analizado en este trabajo.

Variable	Categoría	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)	Datos faltantes (%)
Tratamiento	Placebo (P)	253	50	0
	Estrógeno (E)	253	50	
Estatus (censura)	Censurado	150	30	0
	Muerto	356	70	
Hemoglobina	< 9.0g/100ml	10	2	0.79
	9.0 – 11.9g/100ml	89	17	
	≥ 12.0g/100ml	403	80	
Actividad	Normal	450	89	0.79
	Limitada	52	10	
Antecedentes de enfermedades cardiovasculares	No	289	57	0.79
	Sí	213	42	
Índice combinado del tumor	≤ 10	257	51	2.37
	> 10	237	47	
Peso estandarizado	< 80	32	6	1.19
	80 – 99	248	50	
	≥ 100	220	43	
Edad	≤ 74años	324	64	0.19
	75 – 79	151	30	
	≥ 80años	30	6	
Tamaño del tumor primario	< 30cm ²	439	87	1.38
	≥ 30cm ²	60	11	

Tabla 2. Frecuencia absoluta, frecuencia relativa y porcentaje de datos faltantes para las variables explicativas.

4.1. ESTIMACION DE LA FUNCION DE SUPERVIVENCIA CON EL ESTIMADOR DE KAPLAN-MEIER

Los datos fueron procesados con el paquete estadístico de computación S-plus 2000 Profesional, para Windows, Edición 1999.

El estimador de Kaplan-Meier de la función de supervivencia para los 506 sujetos que participaron en el estudio, ignorando el tratamiento administrado, se presenta en la Figura 1.

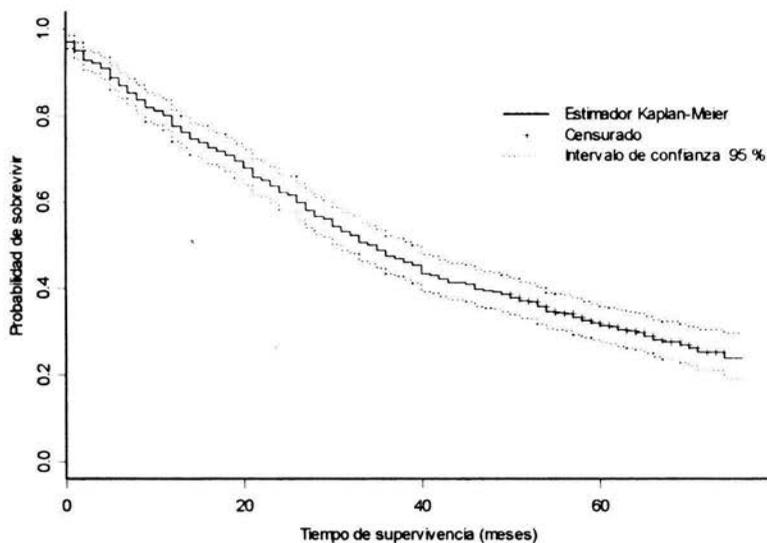


Figura 1. Estimador de Kaplan-Meier e intervalos de confianza al 95%, para la función de supervivencia de los sujetos con cáncer de próstata que participaron en el estudio.

Como se puede observar en la gráfica, la curva de la función de supervivencia desciende gradualmente, hasta alcanzar su valor mínimo de 0.239 a los 74 meses de seguimiento. El valor mínimo de la función de supervivencia no llega a cero debido a que el tiempo observado más grande corresponde a una observación censurada, y la función de supervivencia es

indefinida más allá de este punto.

La forma de la curva sugiere que la probabilidad de supervivencia disminuye gradualmente a lo largo de los 74 meses de tiempo observado. La media del tiempo de supervivencia es 39.5 meses y la mediana de 34 meses, con un intervalo de confianza para la mediana (95% de confianza) de 30 a 39 meses.

El número de eventos (muertes) observado disminuye gradualmente con el tiempo de supervivencia, es decir, hay muchos sujetos con tiempo de supervivencia corto y pocos sujetos con tiempo de supervivencia largo.

La proporción de observaciones censuradas es de 30%, y éstas no se distribuyen de manera uniforme a lo largo de la curva, ya que se empiezan a observar a partir de los 50 meses de tiempo de seguimiento.

La banda de confianza para la curva de supervivencia de la Figura 1 tiende a abrirse hacia tiempos de supervivencia grandes debido a que el número de eventos disminuye y en cambio aumenta el número de datos censurados.

4.2. FUNCION DE SUPERVIVENCIA POR TRATAMIENTO, MEDIANTE EL ESTIMADOR DE KAPLAN-MEIER.

En la Figura 2, se presentan las gráficas de las funciones de supervivencia, estimadas con el método de Kaplan-Meier, para los dos grupos de tratamiento aplicados a los pacientes con cáncer de próstata que participaron en el ensayo clínico.

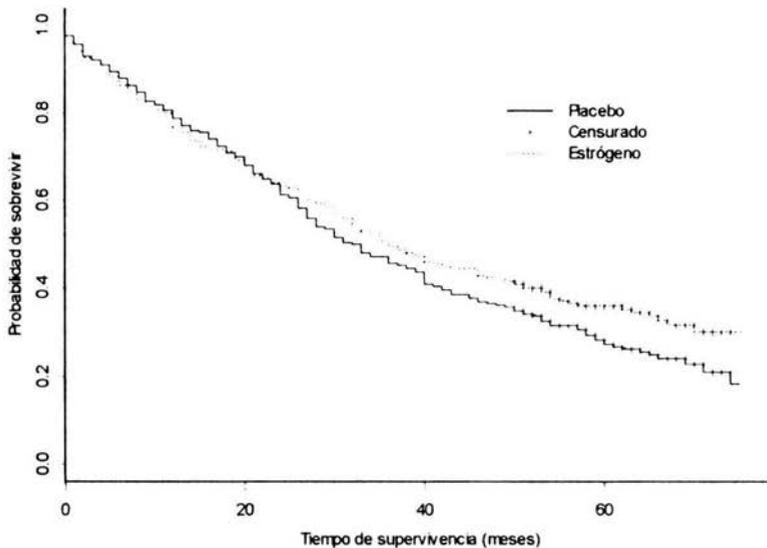


Figura 2. Funciones de supervivencia estimadas mediante Kaplan-Meier, para los grupos de tratamiento placebo y estrógeno

Los dos grupos de tratamiento muestran un patrón de supervivencia similar, esto es, las funciones de supervivencia descienden gradualmente hasta alcanzar su valor mínimo de 0.300, a los 70 meses de seguimiento, para el grupo estrógeno, y de 0.183, a los 74 meses de seguimiento, para el grupo placebo.

Ninguna de las dos funciones de supervivencia alcanza el valor de cero ya que la observación más grande en cada grupo de tratamiento corresponde a un dato censurado. El tratamiento placebo tiene 25% de sus datos censurados, mientras que el tratamiento estrógeno tiene 34% de datos censurados; en ambos casos el patrón de censura es similar, es decir, las censuras se empiezan a observar a partir de 50 y 51 meses de tiempo de seguimiento, respectivamente.

Como se aprecia en la Figura 2, las dos funciones de supervivencia descienden al principio en forma paralela, con la curva del grupo placebo por encima de la curva del grupo estrógeno, y

alrededor de los 20 meses de seguimiento las curvas se entrecruzan y se empiezan a separar hasta alcanzar su valor mínimo, quedando finalmente la función del grupo estrógeno por arriba de la función de supervivencia del grupo placebo.

El comportamiento de las curvas de supervivencia sugiere que el efecto del tratamiento con estrógeno comienza a ser superior al placebo después de 20 meses de tratamiento, aumentando el tiempo de vida de los pacientes, en relación al tiempo de supervivencia de los pacientes tratados con placebo.

A partir de las funciones de supervivencia de Kaplan-Meier presentadas en la Figura 2 se obtienen las siguientes medidas de tendencia central para los tiempos de supervivencia de cada tratamiento (Tabla 3).

Tratamiento	media	err. est. (media)	mediana	lim. inf 95% *	lim. sup.95% *
Placebo	37.8	1.64	32	27	40
Estrógeno	41.1	1.79	36	31	46

Tabla 3. Medidas de tendencia central estimadas para los tiempos de supervivencia de los dos grupos de tratamiento. * Intervalo de confianza para la mediana.

El promedio y la mediana del tiempo de supervivencia de los pacientes que recibieron estrógeno son mayores a los correspondientes valores del grupo placebo. Sin embargo, los intervalos de confianza calculados para la mediana se intersectan lo que sugiere que no existe diferencia en la mediana del tiempo de supervivencia de los dos tratamientos.

Estadística	Ji-cuadrada (1)	p
Log-rank	2.6	0.110
Peto-Wilcoxon	1.0	0.315

Tabla 4. Estadísticas de prueba y niveles de significancia observados para la igualdad de las funciones de supervivencia estimadas de los dos tratamientos.

El nivel de significancia obtenido para las pruebas log-rank y Peto-Wilcoxon que permiten determinar si la supervivencia en los dos grupos de tratamiento es igual (Tabla 4) son, respectivamente, $p = 0.11$ y $p = 0.315$. Esto indica que no existe evidencia de que las funciones de supervivencia de los dos grupos de tratamiento sean distintas considerando un error tipo I de 0.05.

4.3. MODELO DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX

4.3.1. CONSTRUCCION DEL MODELO.

Como se mencionó previamente, el modelo de riesgos proporcionales de Cox permite incorporar el efecto de las variables explicativas en el tiempo de supervivencia.

Los cálculos para el modelo de Cox se realizaron con el paquete estadístico S-PLUS 2000 Profesional, para Windows, Edición 1999. Se usó el método de Efron para el manejo de tiempos de supervivencia empatados. En los datos analizados existen 74 tiempos de supervivencia distintos entre los 506 sujetos analizados, con un rango de 1 a 16 muertes por tiempo observado. Los sujetos cuyo tiempo de supervivencia fue mayor a 74 meses, fueron considerados censurados por haber terminado el tiempo de observación. Se excluyeron las observaciones con datos faltantes, quedando el tamaño de la muestra en $n = 483$ pacientes.

A fin de desarrollar el modelo de Cox multivariado para los datos de los sujetos con cáncer de próstata, primero se seleccionaron las variables explicativas que podrían ser incluidas en un modelo preliminar de efectos principales; posteriormente se seleccionaron aquellas interacciones entre variables que podrían mejorar significativamente el modelo. Finalmente se evaluó el supuesto de riesgos proporcionales.

La selección de las variables explicativas se realizó mediante el siguiente procedimiento: Primero se desarrolló un modelo con los efectos principales de las ocho variables explicativas definidas en la Tabla 1: tratamiento, hemoglobina, actividad, antecedentes de enfermedades cardiovasculares, índice combinado del tumor, peso, edad y tamaño del tumor primario.

En seguida se construyeron ocho modelos, eliminando del modelo de efectos principales una variable explicativa a la vez. El modelo de efectos principales y el reducido fueron comparados, mediante la prueba de cociente de verosimilitudes parciales. Se fijó un error tipo I de 5%.

De acuerdo con este procedimiento, todas las variables resultaron tener un p-value menor a 0.05, excepto la variable *tratamiento*, $p = 0.0646$, con 1 grado de libertad para el cociente de verosimilitudes parciales y valor del cociente $G = 3.4146$; y la variable *peso*, $p = 0.0737$, con 2 grados de libertad, para $G = 5.2161$.

Los resultados sugieren que la variable peso, no muestra una relación fuerte con el tiempo de supervivencia de los sujetos analizados, por lo que puede ser excluida del modelo; en cambio, se decidió incluir en el modelo la variable tratamiento por su importancia clínica en el estudio.

Se integró un modelo de riesgos proporcionales con los efectos principales de las variables que fueron significativas condicionalmente, y con la variable tratamiento (Tabla 5).

Variable	coef β	e e (coef)	exp(coef)	W	p
Tratamiento (E)	-0.0995	0.0560	0.905	3.16	0.075
Hemoglobina (9.0 – 11.9g/100ml)	-0.4611	0.1908	0.631	5.86	0.016
Hemoglobina ($\geq 12g/100ml$)	-0.2345	0.0673	0.791	12.18	0.0005
Actividad (limitada)	0.4481	0.1697	1.565	6.97	0.008
Antecedentes de enfermedades cardiovasculares (sí)	0.2093	0.0560	1.233	13.99	0.0002
Índice combinado del tumor (> 10)	0.2161	0.0577	1.241	13.99	0.0002
Edad (75 – 79años)	0.1534	0.0596	1.166	6.60	0.0100
Edad ($\geq 80años$)	0.1573	0.0694	1.170	5.15	0.0230
Tamaño del tumor primario ($\geq 30cm^2$)	0.3297	0.0794	1.391	17.22	0.00003

Tabla 5. Estimadores, error estándar estimado, estadística de Wald y nivel de significancia para los coeficientes de regresión, del modelo de riesgos proporcionales con los efectos principales de las variables.

A continuación se examinaron las interacciones. Estas fueron seleccionadas de una lista de 21 pares de variables, que resultaron de la combinación de las variables explicativas del modelo de efectos principales de la Tabla 5.

Se desarrollaron 21 modelos de riesgos proporcionales, incorporando al modelo de la Tabla 5 un solo término de asociación de primer orden. En seguida se compararon, mediante la diferencia del logaritmo de verosimilitudes parciales, los modelos con y sin la interacción, y se eligieron aquellos términos que resultaron estadísticamente significativos.

Como resultado se identificaron 4 interacciones con un nivel de significancia menor a 0.05, que son: hemoglobina con antecedentes de enfermedades cardiovasculares, hemoglobina con índice combinado del tumor, antecedentes de enfermedades cardiovasculares con índice combinado del tumor, e índice combinado del tumor con edad.

Cuando se incorporan al modelo las cuatro interacciones, algunos términos no son significativos. Al eliminar uno de ellos: hemoglobina con índice combinado del tumor, los tres

términos de interacción restantes son significativos (Tabla 6). Los coeficientes para los efectos principales de las variables "antecedentes de enfermedades cardiovasculares" e "índice combinado del tumor" no son significativas, pero la interacción entre ellas sí lo es, por lo que no pueden ser eliminadas del modelo.

Variable	coef. β	e.e.(coef)	W	p
Tratamiento (F)	-0.0962	0.0560	2.9515	0.086
Hemoglobina (HEM1) (9.0 – 11.9g/100ml)	-0.3186	0.2189	2.1170	0.150
Hemoglobina (HEM2) ($\geq 12g/100ml$)	-0.1878	0.0762	6.0812	0.014
Actividad (<i>limitada</i>)	0.2014	0.0865	5.4242	0.020
Antecedentes de enfermedades cardiovasculares (AEC) (<i>sí</i>)	-0.0678	0.1481	0.2097	0.650
Índice combinado del tumor (> 10)	0.0441	0.0822	0.2884	0.590
Edad (75 – 79años)	0.1405	0.0606	5.3638	0.021
Edad ($\geq 80años$)	0.1850	0.0696	7.0649	0.0079
Tamaño del tumor primario ($\geq 30cm^2$)	0.3968	0.0805	24.2852	0.0000008
HEM1*AEC	0.2223	0.2156	1.0629	0.300
HEM2*AEC	0.1772	0.0752	5.5507	0.018
AEC*ICT	-0.1448	0.0591	6.0025	0.014
ICT*EDA1	-0.0832	0.0610	1.8577	0.170
ICT*EDA2	-0.1672	0.0694	5.8032	0.016

Tabla 6. Estimadores, error estándar estimado, estadística de Wald y nivel de significancia para los coeficientes de regresión del modelo de Cox, con 3 términos de interacción simple.

Al comparar los modelos con y sin interacciones (Tablas 6 y 5 respectivamente) se obtuvo una estadística de prueba igual a 26.2483 con 5 grados de libertad y p-value menor a 0.001. Este resultado apoya la hipótesis de que el modelo debe incluir las tres interacciones.

A continuación se procedió a evaluar el supuesto de riesgos proporcionales.

4.3.2 PRUEBA DEL SUPUESTO DE RIESGOS PROPORCIONALES

Se aplicó la prueba para evaluar el supuesto de riesgos proporcionales a los modelos de las Tablas 5 y 6. La hipótesis nula especifica que los riesgos son proporcionales, contra la alternativa de que no lo son para una o más de las variables explicativas.

Los resultados indican que el modelo de Cox, con únicamente los efectos principales de siete variables explicativas (Tabla 5), satisface en forma global el supuesto de riesgos proporcionales ($p = 0.782$). En cambio, el modelo con los efectos principales de las siete variables explicativas y tres términos de interacción simple (Tabla 6), no satisface el supuesto de riesgos proporcionales, en por lo menos uno de los efectos principales o uno de los términos de interacción, con un nivel de significancia global $p = 0.0179$, para la prueba de Ji-cuadrada.

En conclusión, el modelo de riesgos proporcionales de Cox con términos de asociación (Tabla 6) presenta un mejor ajuste que el modelo sin términos de asociación pero viola el supuesto de riesgos proporcionales.

Los resultados sugieren que el modelo semiparamétrico de Cox no explica adecuadamente la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata analizados. Por esta razón a continuación se decidió ajustar un modelo paramétrico, eligiendo el modelo exponencial por ser uno de los más sencillos.

4.4 MODELO DE REGRESION EXPONENCIAL.

4.4.1 CONSTRUCCION DEL MODELO.

Los cálculos para ajustar el modelo de regresión exponencial para los datos de los sujetos con cáncer de próstata, se realizaron mediante el paquete estadístico

S-PLUS 200 Profesional, para Windows, Edición 1999, empleando la función *ensorReg*.

Se eliminaron las observaciones con datos faltantes y las observaciones de los sujetos con tiempo de seguimiento menor a un mes ($t = 0$), en la base de datos del estudio realizado por Byar y Corle (Andrews, D.F. y Herzberg, A.M., 1985), debido a que el paquete estadístico S-Plus 2000 no acepta estos datos al momento de ajustar el modelo de regresión exponencial. El tamaño de la muestra fue de 467 observaciones, de las cuales 328 (70%) corresponden a tiempos de muerte y 139 (30%) a observaciones censuradas.

El procedimiento que se siguió para elegir las variables y los términos de interacción de primer orden, es básicamente el mismo que se usó para el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Todas las variables tuvieron un nivel de significancia condicional menor a 0.01, excepto la variable peso, $p = 0.171$ con 2 grados de libertad, para el cociente de verosimilitudes $G = 3.532$.

Se integró un modelo exponencial con los efectos principales de las variables que fueron significativas condicionalmente (Tabla 7).

Variable	coef β	e.e. (coef)	W	p
Intercepto	2.997	0.1632	337.46	<0.001
Tratamiento (E)	0.109	0.0571	3.65	0.056
Hemoglobina (9.0 – 11.9g/100ml)	0.420	0.2027	4.28	0.039
Hemoglobina (≥ 12 g/100ml)	0.199	0.0710	7.84	0.005
Actividad (<i>limitada</i>)	-0.194	0.0880	4.88	0.027
Antecedentes de enfermedades cardiovasculares (<i>sí</i>)	-0.203	0.0572	12.53	0.0004
Índice combinado del tumor (> 10)	-0.196	0.0588	11.16	0.0008
Edad (75 – 79años)	-0.140	0.0610	50.29	0.022
Edad (≥ 80 años)	-0.147	0.0716	4.20	0.041
Tamaño del tumor primario (≥ 30 cm ²)	-0.314	0.0816	14.75	0.0001

Tabla 7. Estimadores, error estándar estimado, estadística de Wald y nivel de significancia para los coeficientes de regresión del modelo exponencial de efectos principales.

Para seleccionar los términos de asociación de primer orden, se desarrollaron 21 modelos incorporando al modelo de la Tabla 7 un solo término de interacción a la vez, tomados de una lista de 21 pares de variables que resultaron de la combinación de las variables del modelo de la Tabla 7. Posteriormente se compararon los modelos con y sin interacción, mediante la diferencia del logaritmo de verosimilitudes, fijando un error tipo I de 0.05.

Se obtuvieron 3 términos de interacción con nivel de significancia menor a 0.05, para la prueba de cociente de verosimilitudes: hemoglobina con antecedentes de enfermedades cardiovasculares, antecedentes de enfermedades cardiovasculares con índice combinado del tumor, e índice combinado del tumor con edad.

Las tres interacciones se agregaron al modelo de efectos principales de la Tabla 7, para obtener el modelo que se presenta en la Tabla 8.

La diferencia del logaritmo de verosimilitudes entre los modelos de las Tablas 8 y 7 (con y sin interacciones respectivamente) fue 20.523, con nivel de significancia menor a 0.001, y 5 grados de libertad. Este resultado apoya la hipótesis de que la inclusión de términos de interacción mejora la significancia del modelo.

Variable	coef β	e.e.(coef)	W	p
Intercepto	3.0688	0.1742	310.43	< 0.001
Tratamiento (E)	0.1063	0.0572	3.46	0.063
Hemoglobina (HEM1) (9.0 – 11.9g/100ml)	0.3062	0.2240	1.87	0.172
Hemoglobina (HEM2) ($\geq 12g/100ml$)	0.1583	0.0777	4.15	0.042
Actividad (<i>limitada</i>)	-0.1724	0.0896	3.71	0.054
Antecedentes de enfermedades cardiovasculares (AEC) (<i>sí</i>)	0.0281	0.1517	0.03	0.853
Índice combinado del tumor (> 10)	-0.0551	0.0846	0.42	0.515
Edad (EDA1), (75 – 79años)	-0.1239	0.0620	4.00	0.046
Edad (EDA2) ($\geq 80años$)	-0.1643	0.0714	5.29	0.021
Tamaño del tumor primario ($\geq 30cm^2$)	-0.3671	0.0823	19.89	< 0.001
HEM1*AEC	-0.1548	0.2213	0.49	0.484
HEM2*AEC	-0.1464	0.0770	3.61	0.057
AEC*ICT	0.1434	0.0599	5.73	0.017
ICT*EDA1	0.0920	0.0624	2.18	0.140
ICT*EDA2	0.1217	0.0716	2.89	0.089

Tabla 8. Estimadores, error estándar estimado, estadística de Wald y nivel de significancia, para los coeficientes de regresión del modelo exponencial, con 3 términos de interacción.

Al revisar el modelo de la Tabla 8, se puede notar que algunos términos de interacción, tienen nivel de significancia mayor a 0.05, para la estadística de Wald.

Con el propósito de simplificar el modelo de la Tabla 8, se analizó la posibilidad de excluir del modelo las variables y los términos de interacción cuyos estimadores tienen nivel de significancia mayor a 0.05, para la estadística de Wald.

Se examinaron varios modelos exponenciales eliminando del modelo de la Tabla 8, un término de interacción a la vez. La diferencia del logaritmo de verosimilitudes, entre los modelos con y sin el término de interacción respectivo, fue significativa únicamente para la interacción de la variable antecedentes de enfermedades cardiovasculares con índice combinado del tumor (AEC*ICT), $p = 0.0157$ y 1 grado de libertad; mientras que, para los otros dos términos de interacción el nivel de significancia fue mayor a 0.05.

El resultado sugiere que se pueden eliminar del modelo de la Tabla 8, los términos de interacción de la variable hemoglobina con antecedentes de enfermedades cardiovasculares, (HEM*AEC), e índice combinado del tumor con edad, (ICT*EDA), para integrar un modelo exponencial con todas las variables explicativas, excepto peso, y el término de interacción de la variable antecedentes de enfermedades cardiovasculares con índice combinado del tumor (AEC*ICT).

También se examinó la posibilidad de eliminar del modelo mencionado en el párrafo anterior, (con un término de interacción), la variable: hemoglobina (HEM). La diferencia del logaritmo de verosimilitudes entre el modelo, con y sin esta variable tiene un nivel de significancia de $p = 0.069$, con 2 grados de libertad.

El resultado anterior se puede interpretar diciendo que la variable hemoglobina no afecta significativamente el tiempo de supervivencia de los sujetos con cáncer de próstata, y por lo tanto puede ser excluida del modelo exponencial.

Finalmente, se trabajó con el modelo exponencial que se presenta en la Tabla 9 y que contiene todas las variables explicativas, excepto peso y hemoglobina, y el término de interacción entre antecedentes de enfermedades cardiovasculares y la variable índice combinado del tumor.

Variable	coef β	e e (coef)	li. inf 95%	li. sup. 95%	W	p
Intercepto	3.325	0.1162	3.098	3.553	819.67	< 0.001
Tratamiento (E)	0.116	0.0568	0.005	0.228	4.20	0.0407
Actividad (limitada)	-0.245	0.0870	-0.415	-0.075	7.95	0.0049
Antecedentes de enfermedades cardiovasculares (AEC) (sí)	-0.216	0.0589	-0.331	-0.100	13.47	0.0002
Índice combinado del tumor (> 10)	-0.193	0.0601	-0.311	-0.076	10.37	0.0013
Edad (EDA1), (75 – 79 años)	-0.107	0.0614	-0.227	0.014	3.03	0.0817
Edad (EDA2) (≥ 80 años)	-0.154	0.0705	-0.293	-0.016	4.79	0.0285
Tamaño del tumor primario ($\geq 30\text{cm}^2$)	-0.340	0.0819	-0.500	-0.180	17.22	0.00003
AEC*ICT	0.190	0.0585	0.075	0.304	10.49	0.0012

Tabla 9. Estimadores, error estándar estimado, intervalo de confianza al 95%, estadística de Wald y nivel de significancia para los coeficientes de regresión del modelo exponencial, con el efecto principal de 6 variables explicativas y un término de interacción.

Los estimadores de los coeficientes del modelo de la Tabla 9, tienen nivel de significancia menor a 0.05 para la estadística de Wald, excepto el segundo grupo de edad, (EDA1), con nivel de significancia $p = 0.0817$.

4.4.2. EVALUACION DEL AJUSTE DEL MODELO

La evaluación del ajuste del modelo de la Tabla 9, a los datos de los sujetos con cáncer de próstata, se realizó mediante la gráfica de "probabilidad exponencial", graficando los residuos estandarizados contra las probabilidades de la distribución exponencial, (Figura 3).

En la Figura 3 se puede observar que los residuos estandarizados (representados por círculos), se concentran alrededor de la línea de referencia. Se detecta la desviación de algunos residuos al principio de la gráfica que deberían ser analizados con detalle.

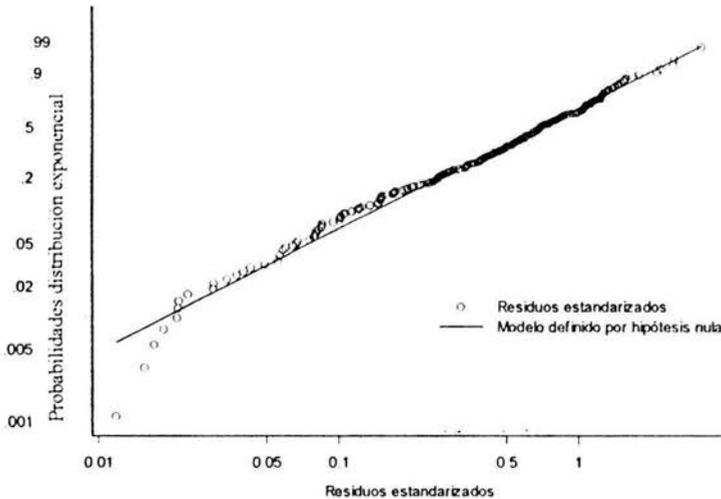


Figura 3 Gráfica de probabilidad exponencial para el modelo de la Tabla 9.

La distribución de los residuos, (Figura 3), proporciona cierta evidencia para suponer que la distribución exponencial de la función de supervivencia (o de riesgo) de los datos analizados puede ser la adecuada. En seguida se procedió a la interpretación del modelo de la Tabla 9.

4.4.3. INTERPRETACION DEL MODELO EXPONENCIAL.

Los coeficientes presentados en la Tabla 9, corresponden al modelo en el que el logaritmo del tiempo de supervivencia se expresa como una función lineal de los parámetros que miden el efecto de cada variable explicativa. Sin embargo algunos paquetes estadísticos modelan la función de riesgo en lugar del logaritmo del tiempo de supervivencia

Cuando el paquete modela el logaritmo del tiempo de supervivencia bajo el supuesto de la distribución exponencial, $\exp(\hat{\beta}_j)$ mide el efecto que tiene en el tiempo de supervivencia un incremento de una unidad en la variable explicativa x_j cuando el valor de las otras variables se

mantiene fijo. Alternativamente, $\exp(-\hat{\beta}_j)$ se interpreta en términos de la función de riesgo (Hosmer y Lemeshow, 1999, p.275).

Los límites del intervalo de confianza al 95% para los tiempos de supervivencia se calcularon exponenciando los límites del intervalo de confianza de los coeficientes de la Tabla 9.

En la Tabla 10 se presenta el valor del $\exp(\hat{\beta}_j)$ y su correspondiente intervalo de confianza (95%), para el modelo de la Tabla 9, y en seguida su interpretación.

Variable	coef. β	$\exp(\hat{\beta}_j)$	lim. inf 95%	lim. sup. 95%
Tratamiento (E)	0.116	1.1230	1.0050	1.2555
Actividad (limitada)	-0.245	0.7827	0.6600	0.9282
Antecedentes de enfermedades cardiovasculares (AEC) (sí)	-0.216	0.8057	0.7181	0.9045
Índice combinado del tumor (> 10)	-0.193	0.8245	0.7326	0.9271
Edad (EDA1), (75 – 79 años)	-0.107	0.8985	0.7967	1.0136
Edad (EDA2) (≥ 80 años)	-0.154	0.8573	0.7462	0.9839
Tamaño del tumor primario ($\geq 30\text{cm}^2$)	-0.340	0.7118	0.6065	0.8360
AEC*ICT	0.190	0.803*		

Tabla 10. Estimadores, $\exp(\hat{\beta}_j)$ y su correspondiente intervalo de confianza (95%). *El $\exp(\hat{\beta}_j)$ para el término de interacción se calculó como $\exp(-0.216-0.193+0.190)$.

El $\exp(\hat{\beta}_1) = 1.1230$ para la variable tratamiento, indica que el tiempo de supervivencia de los sujetos que fueron tratados con estrógeno (E), es 12 por ciento mayor al tiempo de supervivencia de los sujetos que fueron tratados con placebo (P). Los sujetos que fueron tratados con estrógeno pueden presentar tiempos de supervivencia entre 0.50 y 26 por ciento mayores a los tiempos de supervivencia de los sujetos tratados con placebo.

El tiempo de supervivencia de un sujeto con cáncer de próstata, que tiene alguna limitación para desarrollar sus actividades, se reduce 22 % respecto al tiempo de supervivencia de un sujeto con cáncer de próstata que no tiene limitadas sus actividades. El tiempo de supervivencia de los sujetos con actividades limitadas, puede ser entre 7 y 34 % menor al tiempo de supervivencia de los sujetos sin limitaciones.

Los sujetos con antecedentes de enfermedades cardiovasculares, tienen un tiempo de supervivencia 19 por ciento menor al tiempo de supervivencia de los sujetos que no tienen antecedentes de dicha enfermedad. El intervalo de confianza, al 95%, indica que el tiempo de supervivencia para los sujetos con antecedentes, puede ser desde 10 hasta 28 por ciento menor al tiempo de supervivencia de los sujetos que no tienen antecedentes.

En cuanto al índice combinado del tumor, los sujetos con índice mayor a 10, tienen un tiempo de supervivencia 18 por ciento menor al de los sujetos con índice menor a 11. De acuerdo con el intervalo de confianza, el tiempo de supervivencia de los sujetos con índice mayor a 10, puede ser 7 a 27 por ciento menor al tiempo de supervivencia de los sujetos con índice menor a 11.

El nivel de significancia correspondiente a la estadística de Wald para el coeficiente del grupo de edad, EDA1, (Tabla 9), fue $p = 0.0817$; además el intervalo de confianza, 95%, incluye al cero. Por lo tanto, se puede considerar que no hay evidencia suficiente para suponer que existe diferencia significativa en el tiempo de supervivencia, entre el grupo de sujetos de 75 a 79 años de edad y el grupo de sujetos menores de 75 años.

Por otra parte, un $\exp(\hat{\beta}) = 0.8573$, (Tabla 10), para el grupo de sujetos mayores de 79 años, (EDA2), indica que el tiempo de supervivencia para este grupo se reduce 14 por ciento con respecto al tiempo de supervivencia de los sujetos menores de 75 años. De acuerdo con el intervalo de confianza, 95%, se pueden presentar tiempos de supervivencia, para los sujetos mayores de 79 años, entre 2 y 25 por ciento menores al tiempo de supervivencia del grupo menor de 75 años.

Cuando el tamaño del tumor primario de los sujetos con cáncer de próstata es mayor o igual a 30cm^2 , el tiempo de supervivencia se reduce 29 por ciento, respecto al tiempo de supervivencia de los sujetos con tamaño de tumor menor a 30cm^2 . El tiempo de supervivencia para los sujetos con tamaño de tumor primario mayor o igual a 30cm^2 , se puede encontrar dentro del rango de 16 a 39 por ciento menor, al tiempo de supervivencia de los sujetos con tumor menor a 30cm^2 .

Un $\exp(\hat{\beta}_1) = 0.803$, para el término de interacción entre la variable antecedentes de enfermedades cardiovasculares con la variable índice combinado del tumor, significa que el tiempo de supervivencia para los sujetos con antecedentes de enfermedades cardiovasculares e índice combinado del tumor mayor a 10, se reduce 20 por ciento respecto al tiempo de supervivencia de los sujetos que no presentan estas dos características simultáneamente.

5. CONCLUSIONES.

En este trabajo se ilustra la aplicación e interpretación de las técnicas de análisis de supervivencia más usuales: el estimador de la función de supervivencia de Kaplan-Meier, el modelo de riesgos proporcionales de Cox y el modelo paramétrico exponencial.

El estudio realizado por Byar y Green en 1980 estuvo basado en 483 pacientes. La base de datos usada en esta tesina está integrada por 506 sujetos, con cáncer de próstata. Para los cálculos del estimador de Kaplan Meier y del modelo de Cox, el tamaño de la muestra fue de 483 pacientes, después de eliminar las observaciones con datos faltantes.

El tamaño de la muestra para el modelo exponencial fue de 467 pacientes, después de eliminar las observaciones con datos faltantes y con tiempos de supervivencia menores a un mes.

De acuerdo a los resultados obtenidos con el estimador de Kaplan-Meier, no existen evidencias de que las funciones de supervivencia de los dos grupos de tratamiento (placebo y estrógeno) sean distintos.

El modelo de riesgos proporcionales de Cox sugiere que no existe diferencia significativa en el riesgo de muerte entre los dos grupos de tratamiento.

En el modelo exponencial se observa que **sí hay una diferencia significativa en el tiempo de supervivencia de los dos grupos de tratamiento** ($p = 0.0407$).

El modelo que mejor se ajustó a los datos analizados en este trabajo fue el modelo paramétrico exponencial. Los resultados coinciden de manera general con el modelo reportado por Byar y Green en 1980.

Para ajustar el modelo exponencial, los autores citados trabajaron con once variables consideradas importantes para el diagnóstico de cáncer de próstata. En este trabajo se consideraron únicamente las siete variables que resultaron ser significativas en el análisis realizado por dichos autores.

El procedimiento empleado para seleccionar las variables explicativas que integran el modelo exponencial, fue básicamente el mismo que describen los autores mencionados. Este consistió en eliminar de un modelo con todas las variables, una variable a la vez y comparar, mediante la prueba de cociente de verosimilitudes, los modelos con y sin la variable respectiva, a un nivel de significancia de 0.05.

La selección de los términos de interacción de primer orden, se realizó incorporando al modelo con los efectos principales, un término de interacción a la vez, de una lista de 21 combinaciones de pares de variables. En seguida se compararon los modelos con y sin la interacción, mediante la diferencia del logaritmo de verosimilitudes, considerando un nivel de significancia de 0.05.

El modelo exponencial presentado por Byar y Green (1980), contiene los efectos principales de 7 variables: tratamiento, hemoglobina, actividad, antecedentes de enfermedades

cardiovasculares, índice combinado del tumor, edad, tamaño del tumor primario, y 2 asociaciones de primer orden entre las variables tratamiento e índice combinado del tumor, y entre tratamiento y edad. Los coeficientes para los efectos principales de tratamiento y edad no resultaron ser significativos con un *p-value* mayor a 0.05, para la estadística de *t*, en el modelo de dichos autores.

El modelo exponencial ajustado en este trabajo, contiene los efectos principales de 6 variables: tratamiento, actividad, antecedentes de enfermedades cardiovasculares, índice combinado del tumor, edad, tamaño del tumor primario, y una asociación de primer orden entre las variables antecedentes de enfermedades cardiovasculares e índice combinado del tumor. En este caso, el coeficiente para el efecto principal de tratamiento resultó ser significativo con un *p-value* de 0.041, para la estadística de Wald.

De acuerdo al modelo exponencial presentado en este trabajo, el uso de estrógeno aumenta el tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata. En cambio, un índice combinado del tumor mayor a 10, edad mayor a 79 años, tamaño del tumor primario mayor o igual a 30cm^2 , y la presencia simultánea de antecedentes de enfermedades cardiovasculares e índice combinado del tumor mayor a 10, disminuyen el tiempo de supervivencia de los pacientes.

En este estudio se consideró como evento de interés la muerte de los sujetos por diversas causas: cáncer de próstata, enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, otro tipo de cáncer, enfermedad respiratoria, por alguna enfermedad diferente al cáncer, o por causa desconocida. En casos como este en el que existen eventos múltiples es conveniente usar modelos de riesgos competitivos que son más complejos que los examinados en esta tesina.

BIBLIOGRAFIA.

Andrews, D.F. and Herzberg, A.M. (1985). Data. A collection of problems from many fields for the student and research worker. Springer-Verlag, New York.

Armitage, P., Berry, G. and Matthews, J. N. S. (2002). Statistical methods in medical research. 4^a ed. Oseney Mead, Oxford: Blackwell.

Byar, D.P. and Corle, D.K. (1977). Selecting optimal treatment in clinical trials using covariate information. J. Chronic Diseases, 1977; 30:445-459.

Byar, D.P. and Green, S.B. (1980). The choice of treatment for cancer patients based on covariate information: application to prostate cancer. Bull. Cancer, Paris, 67:477-490.

Flores-Luna, L., Zamora, M. S., et al.(2000). Análisis de supervivencia. Aplicación en una muestra de mujeres con cáncer cervical en México. Salud Pública de México. 42 (3): 242-248.

Gramatges Ortiz, A. Aplicación y técnicas del análisis de supervivencia en las investigaciones clínicas. Rev. Cubana Hematol. Inmunol. Hemoter. 2002; 18(2).

Hosmer, W.D. and Lemeshow, S. (1999). Applied survival analysis. Regression modeling of time to event data. John Wiley & Sons, Inc. New York.

Klein, P.J. and Moeschberger, L.M.(1997). Survival analysis. Techniques for censored and truncated data. Springer-Verlag, New York.

Rivas, L.M. y Fidalgo L.J. (2000). Análisis de supervivencia. Hespérides, Salamanca, España.