

# Análisis de supervivencia en presencia de riesgos competitivos: estimadores de la probabilidad de suceso

Javier Llorca<sup>a</sup> / Miguel Delgado-Rodríguez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria. Santander. <sup>b</sup>Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Jaén. España.

*Correspondencia:* Javier Llorca. Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Avda. Cardenal Herrera Oria, s/n. 39011 Santander. España.

Correo electrónico: llorcaj@unican.es

*Recibido:* 31 de octubre de 2003.

*Aceptado:* 28 de junio de 2004.

(Survival analysis with competing risks: estimating failure probability)

## Resumen

**Objetivo:** Mostrar el efecto de los riesgos competitivos de muerte en el análisis de supervivencia.

**Métodos:** Se presenta un ejemplo sobre la supervivencia libre de rechazo tras un trasplante cardíaco, en el que la muerte antes de desarrollar el rechazo actúa como riesgo competitivo. Mediante una simulación se comparan el estimador de Kaplan-Meier y el modelo de decrementos múltiples.

**Resultados:** El método de Kaplan-Meier sobrestima el riesgo de rechazo. A continuación, se expone la aplicación del modelo de decrementos múltiples para el análisis de acontecimientos secundarios (en el ejemplo, la muerte tras el rechazo). Finalmente, se discuten las asunciones propias del método de Kaplan-Meier y las razones por las que no puede ser aplicado en presencia de riesgos competitivos.

**Conclusiones:** El análisis de supervivencia debe ajustarse por los riesgos competitivos de muerte para evitar la sobrestimación del riesgo de fallo que se produce con el método de Kaplan-Meier.

**Palabras clave:** Análisis de supervivencia. Kaplan-Meier. Modelo de decrementos múltiples. Riesgos competitivos. Trasplante cardíaco.

## Abstract

**Objective:** To show the impact of competing risks of death on survival analysis.

**Method:** We provide an example of survival time without chronic rejection after heart transplantation, where death before rejection acts as a competing risk. Using a computer simulation, we compare the Kaplan-Meier estimator and the multiple decrement model.

**Results:** The Kaplan-Meier method overestimated the probability of rejection. Next, we illustrate the use of the multiple decrement model to analyze secondary end points (in our example: death after rejection). Finally, we discuss Kaplan-Meier assumptions and why they fail in the presence of competing risks.

**Conclusions:** Survival analysis should be adjusted for competing risks of death to avoid overestimation of the risk of rejection produced with the Kaplan-Meier method.

**Key words:** Survival analysis. Kaplan-Meier. Multiple decrement model. Competing risks. Heart transplantation.

## Introducción

Desde que Cox introdujo el método de regresión para el modelo de riesgos proporcionales en 1972<sup>1</sup>, el análisis de supervivencia se ha convertido en una herramienta de uso general en epidemiología; el uso de programas estadísticos cada vez más potentes ha facilitado esta extensión. Sin embargo, parece haber una tendencia a realizar este análisis encadenando de forma rutinaria el procedimiento de Kaplan-Meier, la prueba de rangos logarítmicos y la regresión de Cox.

En la secuencia anterior, un error frecuentemente señalado es el empleo de la regresión de Cox sin comprobar la hipótesis de riesgos proporcionales. Menos conocido es que el estimador de Kaplan-Meier sólo indica la probabilidad de supervivencia en ausencia de riesgos competitivos<sup>2</sup>, si una persona ha podido fallecer por otras causas, el estimador de Kaplan-Meier no se puede interpretar de esta forma<sup>2</sup> y es necesario emplear otros métodos como, por ejemplo, el modelo de decrementos múltiples que Nelson aplicó a la estimación de la función de riesgo acumulado<sup>3</sup> y Aalen extendió a la presencia de varios riesgos competitivos de muerte<sup>4</sup>.

El propósito de este artículo es exponer el uso del modelo de decrementos múltiples para estimar la probabilidad de supervivencia (o de muerte) en presencia de riesgos competitivos. En el siguiente apartado se presenta un ejemplo clínico sobre el que se desarrollarán las secciones sucesivas y se introduce la notación. Posteriormente, se describe el método de Kaplan-Meier y sus limitaciones; este método se aplica en un modelo de 2 estadios (p. ej., en un estudio sobre la supervivencia sin rechazo tras un trasplante cardíaco, un estadio es el paciente trasplantado y el otro, el paciente con rechazo). A continuación se introducirá un tercer estadio: el receptor del trasplante puede fallecer antes de desarrollar un rechazo; ésta es la situación clásica de los riesgos competitivos cuando 2 sucesos mutuamente excluyentes compiten por los mismos individuos; para su análisis se presentará el método de decrementos múltiples. En ocasiones, el suceso primario puede ir seguido por otro suceso secundario. Por ejemplo, en un estudio sobre el trasplante cardíaco se puede valorar inicialmente la supervivencia libre de rechazo (riesgo competitivo: muerte por cualquier otra causa) y, secundariamente, la supervivencia de los pacientes desde que experimentan el rechazo. Este análisis requiere un modelo de 4 estadios (trasplantado vivo y sin rechazo/muerte sin rechazo/rechazo/muerte con rechazo), que se discutirá en el último apartado<sup>5</sup>.

### Ejemplo y notación

El ejemplo que se utilizará para ilustrar las diferentes técnicas es la supervivencia libre de rechazo crónico tras un trasplante cardíaco. El modelo de enfermedad y muerte se puede describir en 4 estadios. En el estadio 1 se encuentran los pacientes trasplantados sin rechazo y vivos. Del estadio 1 se puede pasar con tasa (*hazard*)  $\lambda_{12}$  al estadio 2 (pacientes fallecidos sin haber sufrido un rechazo crónico) y con tasa  $\lambda_{13}$  al estadio 3 (pacientes vivos con un rechazo crónico). Por último, del estadio 3 se puede pasar con tasa  $\lambda_{34}$  al estadio 4 (pacientes fallecidos después de haber padecido un rechazo crónico). En este artículo se asumirá que el paso del estadio 1 al 3 es irreversible. Los pacientes en estadio 3 han llegado al suceso de interés (rechazo crónico); los pacientes en estadio 4 también, pero además han alcanzado un suceso secundario que sólo será relevante en el último apartado. Los pacientes en estadio 2 han fallecido por un riesgo competitivo; esto significa que han estado en riesgo de alcanzar el suceso durante un cierto tiempo, pero este riesgo se ha visto interrumpido de forma irreversible. En cambio, los pacientes que continúan en el estadio 1 siguen estando en riesgo de observar el suceso.

Para ilustrar las diferentes secciones del artículo, se ha simulado una base de datos con 1.000 pacientes trasplantados, asumiendo que el tiempo sin suceso para cada tipo es exponencial y que los tipos de suceso son independientes. Es decir, la supervivencia sin muerte por otras causas es  $S_2(t) = e^{-\lambda_{12}t}$ , la supervivencia sin rechazo es  $S_3(t) = e^{-\lambda_{13}t}$ , y la supervivencia entre los que han tenido rechazo es  $S_4(t) = e^{-\lambda_{34}t}$ . En esta simulación los valores utilizados han sido  $\lambda_{12} = 0,05$ ,  $\lambda_{13} = 0,1$  y  $\lambda_{34} = 0,2$ .

Asumiendo que hay  $n$  pacientes en estudio, se denota como  $t_j$  el tiempo de seguimiento del individuo  $j$ . Los tiempos de seguimiento se suponen ordenados de menor a mayor. Análogamente se definen las siguientes variables:

- $n_j$ : número de pacientes que estaban en el estadio 1 (pacientes en riesgo) inmediatamente antes del tiempo  $t_j$ .
- $f_j$ : número de pacientes que pasan del estadio 1 al 2 (muertes sin rechazo) en el tiempo  $t_j$ .
- $r_j$ : número de pacientes que pasan del estadio 1 al 3 (rechazo) en el tiempo  $t_j$ .
- $d_j$ : número de pacientes que pasan del estadio 3 al 4 (muertes con rechazo) más allá del tiempo  $t_j$ .

### El método de Kaplan-Meier

El estimador de Kaplan-Meier suele emplearse para estimar la probabilidad de que un individuo incluido en el estudio en el tiempo 0 no haya alcanzado el suceso de interés en el tiempo  $t$ . Si en el ejemplo el suceso es el desarrollo de rechazo, los 4 estadios de la sección anterior se colapsan a sólo 2 (fig. 1a): el estadio A engloba a los estadios 1 y 2, y está formado por los individuos en quienes no se ha producido el rechazo cuando se interrumpe su seguimiento (por finalización del estudio, pérdida de seguimiento o fallecimiento por otras causas); en el análisis, estos individuos figurarán como «censurados». El estadio B está formado por los individuos que han sufrido un rechazo crónico, y en el análisis figurarán como sucesos; su tiempo de seguimiento será el período en que se produjo la transición de 1 (vivos sin rechazo) a 3 (vivos con rechazo).

El estimador de Kaplan-Meier en el tiempo  $t$  viene dado por la siguiente fórmula<sup>6</sup>:

$$KM_3(t) = \prod_{t_j \leq t} \left(1 - \frac{r_j}{n_j}\right) \quad (\text{fórmula 1}),$$

donde el subíndice 3 se refiere a que el suceso es el paso al estadio 3.

La interpretación clásica del estimador de Kaplan-Meier en la fórmula 1 es la probabilidad de que un individuo no haya sufrido un rechazo crónico antes del

tiempo  $t$ ; por tanto,  $1 - KM$  sería el riesgo (incidencia acumulada) de rechazo hasta el tiempo  $t$ . Esta interpretación es inadecuada en presencia de riesgos competitivos. Para comprenderlo, obsérvese que el estadio A contiene 2 tipos de censura: los pacientes que en un tiempo  $t_j < t$  no han tenido rechazo pero continúan en riesgo (pacientes en el estadio 1), y los pacientes que no han tenido rechazo en algún tiempo anterior a  $t_j$ , pero ya no están en riesgo porque han fallecido por algún riesgo competitivo de muerte (pacientes en el estadio 2). El método de Kaplan-Meier trata a ambos tipos de censura como si fueran del primer tipo, es decir, como si la muerte por otras causas no se hubiera producido.

En la figura 1 b se muestra el complementario de la supervivencia libre de rechazo en el ejemplo del trasplante cardíaco, estimada por Kaplan-Meier. A los 10 años del trasplante, el 66% de los pacientes ha sufrido un rechazo crónico.

### Método de decrementos múltiples

Cuando en las tablas de vida se estudia una causa de muerte con un proceso de censura, se habla del «método de decrementos simples»; cuando se introduce una causa competitiva de muerte, se habla del «método de decrementos múltiples».

Para ello se utiliza un modelo de 3 estadios (fig. 2a), en el que intervienen el estadio 1 (pacientes vivos que

no han sufrido rechazo), el estadio 2 (pacientes muertos sin haber llegado a tener rechazo crónico) y el estadio B de la figura 1 (pacientes que han desarrollado un rechazo crónico). En este modelo, el estimador de Kaplan-Meier de que se produzca cualquier tipo de suceso (muerte o rechazo) es el siguiente:

$$KM_{23}(t) = KM_2(t) \times KM_3(t) \prod_{t_j \leq t} \left(1 - \frac{f_j}{n_j}\right) \left(1 - \frac{r_j}{n_j}\right) = \prod_{t_j \leq t} \left(1 - \frac{f_j + r_j}{n_j} + \frac{f_j r_j}{n_j}\right) = \prod_{t_j \leq t} \left(1 - \frac{f_j + r_j}{n_j}\right) \quad (\text{fórmula 2})$$

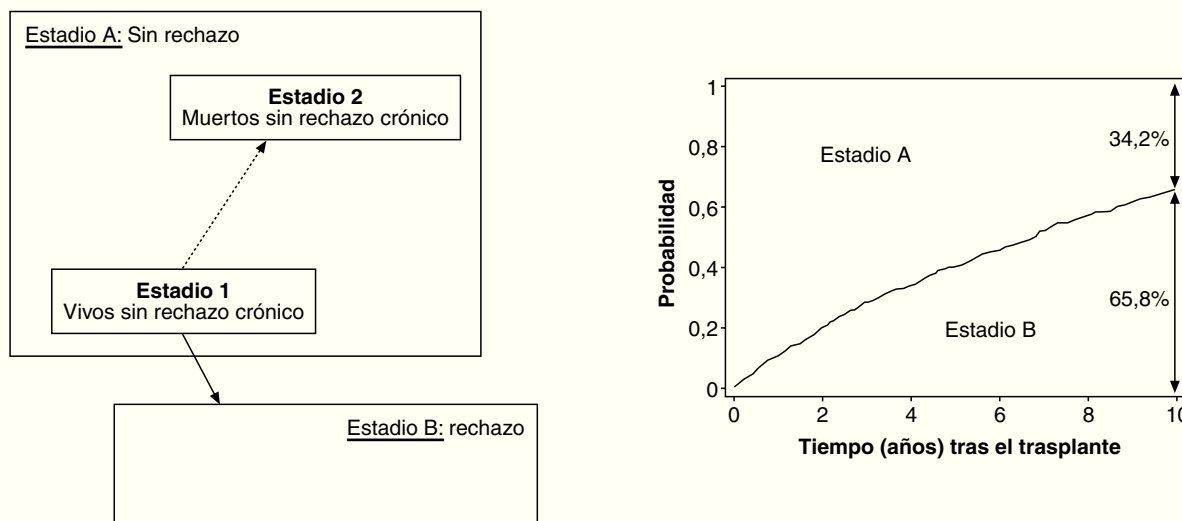
donde las primeras 3 igualdades tienen carácter general y la última se cumple bajo la condición de que no se producen 2 fallos simultáneamente (por lo que o bien

$f_j = 0$  o bien  $r_j = 0$ , y  $\frac{f_j r_j}{n_j}$  se anula).

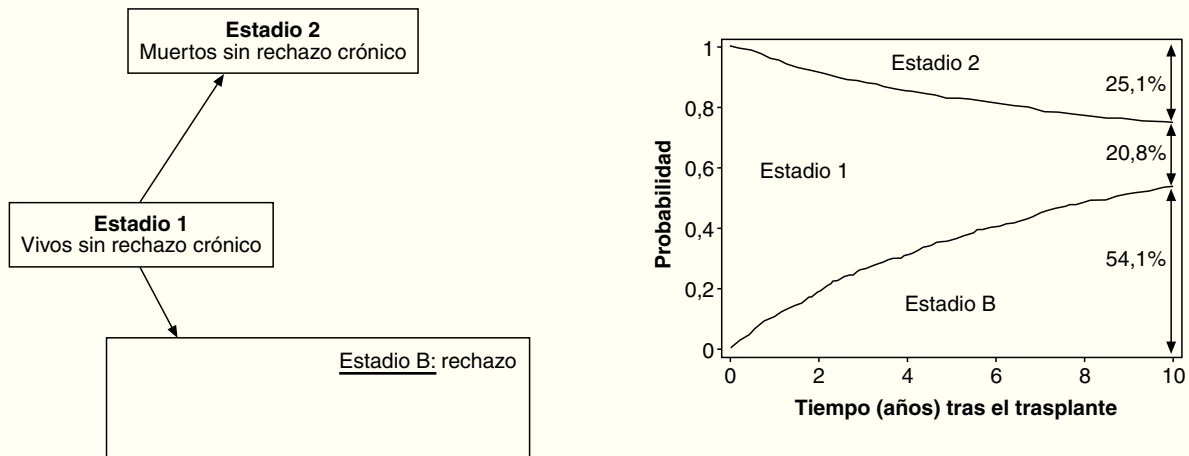
Prentice et al<sup>7</sup> lo aplicaron para estimar la incidencia acumulada (riesgo) de fallo en presencia de riesgos competitivos como la suma de los estimadores de Kaplan-Meier en cada tiempo ponderados por el número la proporción de fallos en ese mismo tiempo. Entonces, el riesgo de sufrir un rechazo antes del tiempo  $t$  se puede calcular del modo siguiente<sup>5</sup>:

$$R_3(t) = \sum_{t_j \leq t} KM_{23}(t_{j-1}) \times \frac{r_j}{n_j} \quad (\text{fórmula 3})$$

Figura 1. Modelo de dos estadios (ausencia de riesgos competitivos de muerte): descripción (1a) y probabilidad de rechazo tras el trasplante cardíaco obtenida mediante el método de Kaplan-Meier (1b).



**Figura 2. Modelo de tres estadios (riesgos competitivos de muerte): descripción (2a) y probabilidades de rechazo y muerte por otras causas obtenidas mediante el método de decrementos múltiples (2b)<sup>a</sup>.**



<sup>a</sup>Observese que la probabilidad de rechazo es un 12% menor que la obtenida por el método de Kaplan-Meier en la figura 1b.

Mientras que el riesgo de morir por otras causas es<sup>5</sup>:

$$R_2(t) = \sum_{t_j \leq t} KM_{23}(t_{j-1}) \times \frac{f_j}{n_j} \text{ (fórmula 4)}$$

Volviendo al ejemplo numérico del rechazo tras el trasplante cardíaco, las probabilidades de sobrevivir sin rechazo y de morir por otras causas se presentan en la figura 2 b. A los 10 años del trasplante, el 25% de los pacientes ha muerto sin haber sufrido un rechazo crónico, el 21% continúa vivo y sin rechazo, y el 54% ha sufrido un rechazo crónico. Esta cifra contrasta notablemente con el 66% obtenido por el método de Kaplan-Meier (fig. 1b).

Debe notarse que el modelo de decrementos múltiples no está exento de asunciones: los diferentes tipos de sucesos deben ser independientes, y la censura, no informativa respecto a cada tipo de suceso<sup>4</sup>. Sobre la segunda condición (censura no informativa) es válido lo indicado en la sección anterior; en cuanto a la independencia entre los tipos de suceso, esta condición no se cumpliría, por ejemplo, entre 2 causas de muerte que compartieran un mismo factor de riesgo<sup>8</sup>.

2 sucesos de interés consecutivos en el mismo paciente (aparición del rechazo y muerte tras el rechazo), cada uno con su propio tiempo de fallo. La forma de realizar el análisis consiste en descomponer el modelo de 4 factores en 2 modelos de 3 factores (fig. 3a), analizarlos como en la sección precedente y, por último, utilizar un estimador «sándwich» para el cuarto estadio.

El modelo de 4 estadios se descompone en 2 modelos de 3 estadios: el primero (parte izquierda de la fig. 3a) es idéntico al descrito en el cuarto apartado (fig. 2a), y estudia la supervivencia hasta el fallo rechazo (estadio B) o por muerte por otras causas (estadio 2); los parámetros de interés se estiman mediante las fórmulas 2 y 3. El segundo modelo de 3 estadios (parte derecha de la fig. 3a) se obtiene desde la figura 1a colapsando en un solo estadio todos los pacientes vivos, tanto si tienen rechazo (estadio 3) como si no (estadio 1); de esta forma, se analizan los tiempos de fallo debidos a muerte con rechazo (estadio 4) o a muerte por otras causas (estadio 2). Este modelo se analiza igual que el anterior; la única novedad es que se puede estimar la proporción de pacientes que en un tiempo  $t$  han muerto tras sufrir un rechazo<sup>5</sup>:

$$R_4(t) = \sum_{t_j \leq t} KM_{24}(t_{j-1}) \times \frac{d_j}{m_j} = \sum_{t_j \leq t} KM_2(t_{j-1}) \times$$

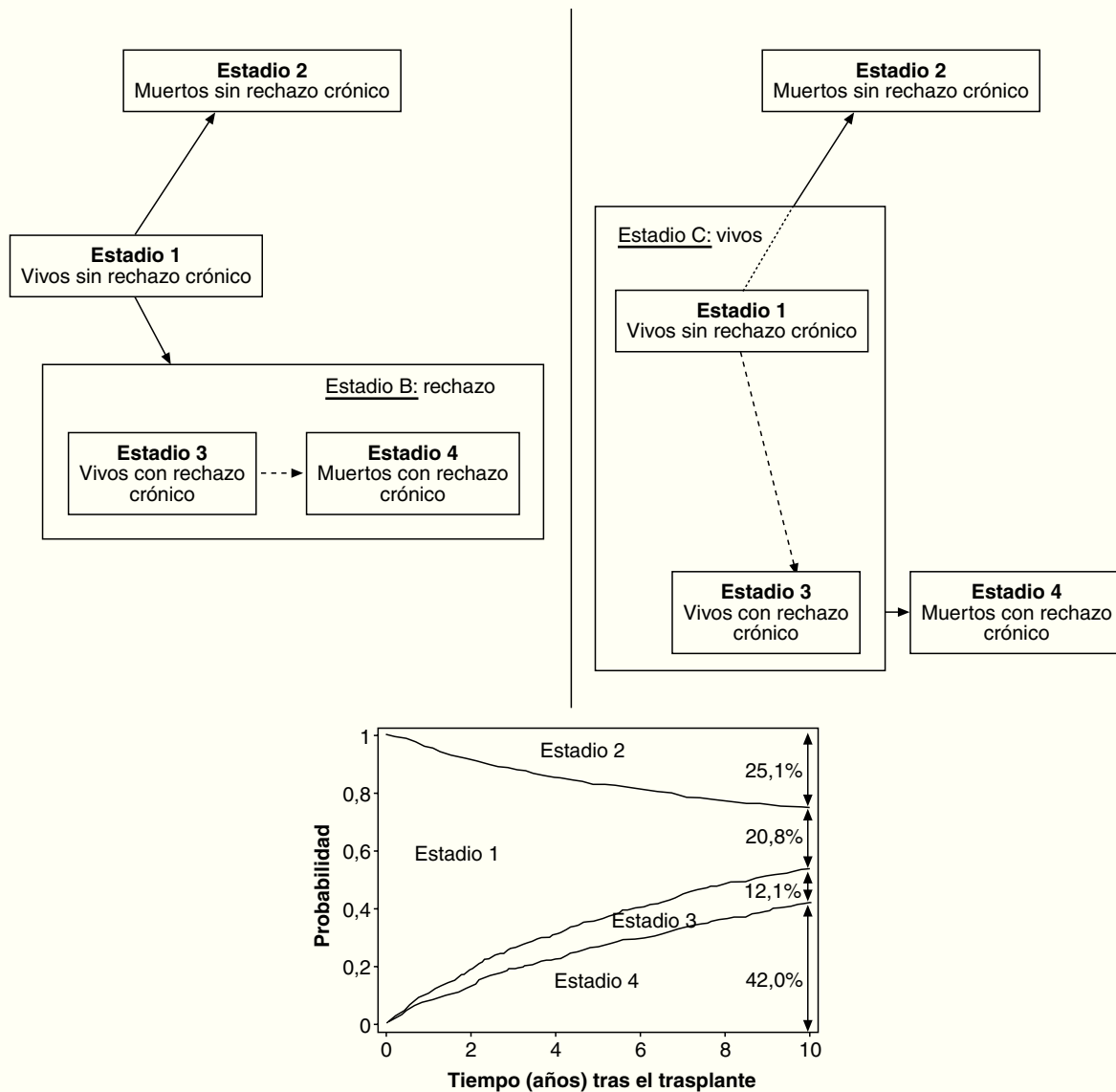
$$KM_4(t_{j-1}) \times \frac{d_j}{m_j} \text{ (fórmula 6)}$$

donde se denotan con  $m_j$  los individuos que en el tiempo  $t_j$  permanecen en riesgo de morir con rechazo: todos los que están en los estadios 1 o 3.

### Extensión del método de decrementos múltiples para sucesos secundarios

Esta sección se dedica al análisis del modelo de 4 estadios expuesto en el segundo apartado. La principal diferencia con el apartado anterior es que ahora hay

**Figura 3. Modelo de 4 estadios para analizar un suceso secundario en presencia de riesgos competitivos de muerte: descomposición en dos modelos de tres estadios (3a) y probabilidades de rechazo, muerte por otras causas y muerte tras el rechazo obtenidas mediante el método de decrementos múltiples (3b).**



El resultado del ejemplo numérico se presenta en la figura 3b, en la que aparecen las probabilidades de que un paciente se encuentre en cada estadio. A los 10 años tras el trasplante, los valores correspondientes a los pacientes que han muerto sin rechazo (25%) y los que continúan vivos sin rechazo (21%) son idénticos a los obtenidos en el cuarto apartado. El 54% que corresponde a los pacientes con rechazo se descompone en una probabilidad del 12% de continuar vivo con rechazo crónico y el 42% de mortalidad acumulada tras sufrir el rechazo.

En este apartado se ha utilizado un estimador «sándwich». Se le conoce así por analogía con un bocadillo: se quieren obtener los estimadores de un modelo de 4 estadios pero no hay ningún método directo para hacerlo; se descompone en 2 modelos más sencillos (cada uno de ellos oculta un estadio del modelo original), y, finalmente, la diferencia entre ambos permite medir el estadio oculto (la parte central del bocadillo). En su obtención, se asume que cada uno de los modelos de 3 factores cumple con las condiciones del quinto apartado.

## Discusión

El uso generalizado de paquetes estadísticos potentes (SPSS, SAS, Stata...), conjuntamente con los avances tecnológicos, ha tenido la virtud de facilitar la extensión de técnicas de análisis sofisticadas, como el análisis de supervivencia, pero también ha hecho que con frecuencia estas técnicas se apliquen de manera un tanto superficial. El uso del método de Kaplan-Meier, o método actuarial, se ha convertido en el estándar para el análisis de tiempos tras un suceso. Aunque realizar el ajuste por riesgos competitivos de muerte puede ser conveniente en cualquier situación, se ha comprobado que su impacto en la estimación de la probabilidad de muerte es mayor en la epidemiología clínica que en la epidemiología poblacional<sup>8</sup>.

La principal idea que se debe transmitir es que el análisis de supervivencia estándar con métodos actuariales o con estimadores de Kaplan-Meier no es aplicable en presencia de riesgos competitivos de muerte<sup>9</sup> y sobrestima siempre la probabilidad de suceso<sup>10</sup>. Una importante asunción del método de Kaplan-Meier es que la probabilidad de que una observación sea censurada es independiente del tiempo de supervivencia<sup>11</sup>. Esta asunción puede ser admitida en presencia de censuras no informativas<sup>9</sup> (p. ej., si la censura se produce por finalización del estudio). Sin embargo, si la censura se puede producir por otras causas de muerte, la probabilidad puede estar relacionada con el tiempo de supervivencia<sup>7</sup>.

En este artículo se ha expuesto como alternativa el método de decrementos múltiples en presencia de riesgos competitivos y en el análisis de sucesos secundarios. Este método requiere también que la censura restante sea no informativa para cada uno de los tipos de suceso, y que éstos sean independientes entre sí. La principal dificultad para el empleo de las técnicas descritas en los apartados 4 y 5 puede ser la falta de software adecuado. No obstante, las fórmulas 3-5 pueden programarse con relativa facilidad en los programas es-

tadísticos de uso más general (los autores han desarrollado una rutina en Stata 8/SE que puede facilitarse a los interesados). El método permite, además, obtener el riesgo ajustado por covariables y aplicarlo, si se cumple la hipótesis de proporcionalidad, para la estimación de modelos de Cox<sup>12</sup>.

A pesar de lo indicado, el método de Kaplan-Meier tiene un lugar en el análisis de supervivencia con riesgos competitivos, siempre que se le dé una interpretación adecuada. Supóngase que se desea comparar la supervivencia sin sida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tratados con 2 medicamentos antirretrovirales; uno de ellos se ha estudiado en un país desarrollado y el otro en un país no desarrollado (con mayor mortalidad por otras causas). Si se desea conocer el número de casos de sida esperable (p. ej., para planificar su asistencia o para informar al paciente de la probabilidad de progresión a la enfermedad), se deberá ajustar por riesgos competitivos; en cambio, si se quiere comparar la eficacia de ambos medicamentos para elegir entre ellos, será más adecuado utilizar el método de Kaplan-Meier para conocer la eficacia en condiciones comparables (ausencia de otras causas de muerte).

Hay otras alternativas no paramétricas para el análisis de supervivencia en presencia de riesgos competitivos; por ejemplo, el uso de curvas «reales» (*actual curves* en oposición a *actuarial curves*) permite también estimar el riesgo de fallo en presencia de riesgos competitivos. Lin<sup>13</sup> realiza un abordaje similar y aporta un test adecuado para comparar 2 curvas de incidencia acumulada (en sustitución del test de rangos logarítmicos que, como ocurre con el método de Kaplan-Meier, es inadecuado en presencia de riesgos competitivos). Otra alternativa es el empleo de cadenas de Markov en combinación con las fórmulas para riesgos competitivos de Chiang<sup>14</sup>; esta opción es muy flexible y permite analizar cualquiera de los modelos de los apartados 3-5, si es posible admitir la hipótesis markoviana de que el futuro sólo depende del estado actual y no de la forma de llegar a él<sup>15</sup>.

## Bibliografía

1. Cox DR. Regression models and life-tables. *J Royal Stat Soc (B)* 1972;34:187-220.
2. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999;18:695-706.
3. Nelson W. Hazard plotting for incomplete failure data. *J Quality Technology* 1969;1:27-52.
4. Aalen OO. Nonparametric estimation of partial transition probabilities in multiple decrement models. *Annals Statistics* 1978;6:534-45.
5. Hoover DR, Peng Y, Saah AJ, Detels RR, Day RS, Phair JP. Using multiple decrement models to estimate risk and morbidity from specific AIDS illnesses. *Stat Med* 1996;15:2307-21.
6. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
7. Prentice RL, Kalbfleisch JD, Peterson AV, Flournoy N, Farewell VT, Breslow NE. The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics* 1978;34:541-54.
8. Llorca J, Delgado-Rodríguez M. Competing risks in absence of independence. Impact of AIDS on liver function failure mortality, and lung cancer on ischemic heart disease mortality. *J Clin Epidemiol* 2000;53:1145-9.

9. Leung KM, Elshoff RM, Afifi AA. Censoring issues in survival analysis. *Annu Revue Public Health* 1997;18:83-104.
  10. Yan Y, Moore RD, Hoover DR. Competing risk adjustment reduces overestimation of opportunistic infection rates in AIDS. *J Clin Epidemiol* 2000;53:817-22.
  11. Lee ET, Go OT. Survival analysis in Public Health research. *Annu Revue Public Health* 1997;18:105-34.
  12. Yan Y, Hoever DR, Moore RD, Chengjie X. Multivariate estimation of cumulative incidence, prevalence, and morbidity time of a disease when death is likely. *J Clin Epidemiol* 2003;56:546-52.
  13. Lin DY. Non-parametric inference for cumulative incidence functions in competing risks studies. *Stat Med* 1997;16:901-10.
  14. Chiang CL. Competing risks in mortality analysis. *Annu Rev Public Health* 1991;12:281-307.
  15. Llorca J, Delgado-Rodríguez M. Competing risks analysis using Markov chains: impact of cerebro-vascular and ischaemic heart disease in cancer mortality. *Int J Epidemiol* 2001;30:99-101.
-