



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

Análisis de fiabilidad o supervivencia aplicadas al estudio del riesgo de mortalidad en la interacción entre depresión clínica e infarto de miocardio

Autora:

Susana C. Latorre Sánchez

Directores:

**Clemente A. Campos y Sáez
Juan Francisco Roy Delgado**

Escuela de Ingeniería y Arquitectura (EINA)

Zaragoza, Diciembre 2016



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

(Este documento debe acompañar al Trabajo Fin de Grado (TFG) / Trabajo Fin de Máster (TFM) cuando sea depositado para su evaluación).

D./Dña. Susana C. Latorre Sánchez

con nº de DNI 17725750H en aplicación de lo dispuesto en el art.

14 (Derechos de autor) del Acuerdo de 11 de septiembre de 2014, del Consejo de Gobierno, por el que se aprueba el Reglamento de los TFG y TFM de la Universidad de Zaragoza,

Declaro que el presente Trabajo de Fin de (Grado/Máster) Máster

Análisis de fiabilidad o supervivencia aplicadas al estudio del riesgo de mortalidad en la interacción entre depresión clínica e infarto de miocardio

es de mi autoría y es original, no habiéndose utilizado fuente sin ser citada debidamente.

Zaragoza, 24 de noviembre de 2016

Fdo: Susana C. Latorre Sánchez

Resulta muy difícil para una matemática plasmar en palabras tanto y en tan poco espacio. Tanto que agradecer y tan poco espacio para hacerlo. Tan riguroso y esta matemática tan sensibloná.

Comenzaré con mis directores, Clemente y Curro, que creyeron en mí y no me dejaron de lado. Que en la distancia tanto me apoyaron, que sus palabras y su soporte tanto me alegraron.

A la Universidad de Zaragoza, a la que debo mi poca o mucha sabiduría, mis sueños están siempre asociados a ella, Facultad de Ciencias, Matemáticas, juventud, despertar a la vida madura, a todos mis profesores que forman o formaron parte de ella y de los que me llevo su recuerdo, sus valiosas palabras y enseñanzas...

A mi familia. Mis padres que tanto me han dado y son culpables de lo que soy y a los que siempre llevo en mi maleta. A mi hermanita pequeña a la que tanto quiero y me ha regalado lo más valioso, poder compartir su hermosa familia. A mi princesita y mi principito. Risas, felicidad...

A mi familia del Norte que después de tantos días sin playa me han descubierto que no sólo hay lluvia, que después también sale el sol.

A mis amigos, dicen que el que tiene un amigo tiene un tesoro, entonces puedo ya decir que soy rica.

A este Máster que hizo que conociera una perspectiva diferente de mi amada Matemática y cambió mi vida para siempre.

A mi alma gemela, David, mi media quinoa, una vida no basta para agradecerte tantas cosas, entre ellas tu apoyo para obligarme a acabar con este Proyecto.

Al Palacio de la Magdalena.

Resumen

En muchas aplicaciones de ingeniería biomédica el estudio de la supervivencia o fiabilidad es de máxima importancia para el ajuste de variables que expliquen y modelicen el tiempo de vida o tiempo hasta el fallo de un componente o sistema biológico. Este trabajo se centra en el estudio y análisis de datos de supervivencia. En concreto, se pretende estudiar la asociación entre infarto de miocardio (MI), depresión clínica y supervivencia.

Estudios previos que han investigado los efectos de la depresión en la mortalidad después de un infarto de miocardio, han producido resultados heterogéneos. Muchos de ellos han mostrado que la depresión incrementa el riesgo de muerte después de un MI, aunque algunos con una robusta metodología han fallado en demostrar dicho efecto. Una explicación posible es que la temporalidad del comienzo de la depresión después del MI afecta de manera crucial en la mortalidad. Además, diversas pruebas clínicas de tratamiento de la depresión no han tenido éxito para mejorar la supervivencia de este tipo de pacientes. Por lo tanto, hasta que la relación entre depresión y supervivencia post-MI no esté perfectamente estudiada, la realización de pruebas clínicas con las que se pretenda mejorar la supervivencia tratando la depresión puede resultar precipitada.

El propósito de este estudio se centra en determinar si la depresión clínica afecta a la supervivencia de las personas que han sufrido MI previamente. Por ello se analizan técnicas estadísticas de estimación de parámetros de los modelos explicativos a los que se ajustan los datos disponibles [1], así como métodos no paramétricos de los que se hace uso de manera práctica. Mil personas forman la base de datos perteneciente al proyecto ZARADEMP [2], a las que se les analiza un seguimiento durante cinco años y de entre las cuales ciento treinta y nueve son las que sufrieron un MI con anterioridad. Por medio de la herramienta *software SPSS* y de diversos métodos estadísticos no paramétricos implementados en dicho *software*, se analiza la supervivencia en dicha muestra.

Los resultados muestran que aquellas personas con MI que al inicio del estudio sufrían depresión clínica presentan de manera estadísticamente significativa una peor supervivencia (HR=1.77, p=0.035) que aquellas que no estaban deprimidas en ese momento. De manera análoga, las personas que presentaron depresión al menos en algún momento a lo largo del seguimiento presentan una peor supervivencia (HR=2.35, p=0.016) que aquellas que no sufrieron depresión en ningún momento a lo largo del seguimiento. Por el contrario, no se puede llegar a ninguna conclusión para los otros tipos de depresión estudiados y acaecidos durante el estudio.

Estas conclusiones indican que la asociación entre depresión clínica y mortalidad post-MI es compleja. El impacto negativo que presenta la depresión en la supervivencia de personas que previamente han sufrido un MI debe ser considerado como un factor de riesgo a tener en cuenta en pacientes con esa cardiopatía. Además, es fundamental definir el momento óptimo en que la intervención para la depresión podría ser beneficiosa para la supervivencia, y por tanto, ser crucial para el diseño de futuros tratamientos clínicos.

Abstract

In many biomedical engineering applications the study of reliability or survival is of utmost importance for setting variables which explain and model lifetime or time to failure of a component or biological system. This work focuses on the study and analysis of survival. Specifically, it aims to study the interaction between myocardial infarction (MI), clinical depression and survival.

Previous studies investigating the effects of depression on mortality following myocardial infarction have produced heterogeneous findings. Most of them have shown that depression increases the risk of cardiac death after MI, whereas some others with robust methodology have failed to show such an effect. One possible explanation is that the timing of the onset of depression regarding MI affected its impact on subsequent mortality. In addition, clinical trials of depression treatments have failed to improve survival so, until the relationship between depression and post-MI survival is fully understood, clinical trials aimed at improving survival by treating depression remain premature.

The purpose of this study is focused on determining whether clinical depression affects to the survival of those patients with previous MI. Statistical techniques for estimating parameters of explanatory models which must be adjusted to the available data [1], as well as non-parametric methods practically used in here, are analysed for that. The database obtained from the ZARADEMP project [2] is conformed by a thousand subjects, followed up during five years, a hundred thirty nine having suffered MI previously. By means of the software tool SPSS and various non-parametric statistical methods implemented in this software, survival is analysed in this sample.

The results show that MI patients having suffered clinical depression at baseline have a statistically significant worse survival (HR=1.77, $p=0.035$) than those who did not suffered depression at that moment. Patients who were depressed in at least one moment throughout the study have also a worse survival (HR=2.35, $p=0.016$) than those who never suffered depression. On the contrary, no statistical significant conclusions can be drawn for the other different classes of depression analysed throughout this study.

This conclusion indicates that the link between clinical depression and post-MI mortality is complex. The unfavourable impact that depression has on survival in post-MI patients must be considered a relevant risk factor in patients with MI. Furthermore, defining the time window when intervention for depression might benefit survival is crucial for the design of future clinical trials.

Índice

1.- Introducción

1.1.- Motivaciones	1
1.2.- Objetivos	2
1.3.- Estructura del trabajo	2

2.- Estadística y supervivencia

2.1.- Conceptos estadísticos de supervivencia	4
2.1.1.- Datos de supervivencia	5
2.1.2.- Sistemas reparables y no reparables	7
2.1.3.- Supervivencia de componente y de sistema	7
2.1.4.- Distribuciones <i>Binomial</i> e <i>Hipergeométrica</i> y proceso de Poisson	8
2.2.- Distribuciones de probabilidad en supervivencia	9
2.2.1.- Introducción	9
2.2.2.- Preliminares en distribución de vida	9
2.2.3.- Distribución <i>Exponencial</i>	11
2.2.4.- Distribuciones <i>Weibull</i> y <i>Gumbell</i>	12
2.2.5.- Distribuciones <i>Normal</i> y <i>Logarítmico-normal</i>	15
2.2.6.- Distribución <i>Gamma</i>	17
2.3.- Métodos estadísticos para muestras simples	19
2.3.1.- Introducción	19
2.3.2.- Estimación por máxima verosimilitud: generalidades	20
2.3.3.- Estimación por máxima verosimilitud: ilustraciones	22
2.3.4.- Test y regiones de confianza basados en verosimilitud	25
2.3.5.- Observaciones de métodos basados en verosimilitud	26
2.3.6.- Bondad del ajuste	27
2.4.- Modelado de riesgos proporcionales	29
2.4.1.- Introducción	29
2.4.2.- Análisis del modelo semiparamétrico <i>PH</i>	30

2.4.3.- Estimación de las funciones de riesgo y supervivencia	33
2.4.4.- Comprobación del modelo	34

3.- Metodología

3.1.- Procedimiento de recogida de datos: ZARADEMP	35
3.2.- Características del proyecto ZARADEMP	36
3.2.1.- Motivaciones	36
3.2.2.- Objetivos	36
3.2.3.- Fases de recogida de datos	36
3.2.4.- Muestra de entrevistados	37
3.3.- Organigrama del proyecto ZARADEMP	38
3.3.1.- Grupo coordinador	38
3.3.2.- Participantes	38
3.3.3.- Organismos colaboradores	38
3.4.- Aplicación de ZARADEMP en este estudio	39
3.5.- Presentación del problema	39
3.6.- Métodos de análisis para la supervivencia	41
3.6.1.- Antecedentes	42
3.6.2.- Conceptos básicos	43
3.6.3.- Censura	45
3.6.4.- Funciones de supervivencia y riesgo	46
3.7.- Métodos de análisis empleados	46
3.7.1.- <i>Kaplan-Meier</i>	47
3.7.2.- <i>Log-rank</i>	49
3.7.3.- Regresión de <i>Cox</i>	53
3.8.- <i>SPSS</i>	55
3.8.1.- Curva de supervivencia: Método de <i>Kaplan-Meier</i>	56
3.8.2.- Curva de supervivencia: Método de <i>Log-Rank</i>	60
3.8.3.- Estudio de supervivencia: Regresión de <i>Cox</i>	62

4.- Resultados obtenidos

4.1.- Cálculos realizados	69
---------------------------	----

4.2.- Personas infartadas	72
4.3.- Infartadas y deprimidas: DEPRESIÓN GENERAL	75
4.4.- Infartadas y deprimidas: DEPRESIÓN PREVALENTE OLA I	80
4.5.- Infartadas y deprimidas: DEPRESIÓN INCIDENTE	84
4.6.- Infartadas y deprimidas: DEPRESIÓN RECURRENTE	88
4.7.- Infartadas y deprimidas: DEPRESIÓN CRONICA	92
4.8.- Discusión	96

5.- Conclusiones y línea abiertas

5.1.- Conclusiones	100
5.2.- Líneas abiertas	101

6.- Bibliografía

7.- Anexos

- A. Sistemas reparables y no reparables
- B. Distribuciones *Binomial* e *Hipergeométrica* y *proceso de Poisson*
- C. Estimación por máxima verosimilitud: ilustraciones
- D. Test y regiones de confianza basados en verosimilitud
- E. Caso práctico de cálculo de la supervivencia proporcionado por SPSS
- F. Caso práctico: REGRESION DE COX
- G. Regresión de Cox: tablas dadas por SPSS
- H. Otros estudios similares

Capítulo 1:

Introducción

1.1.- Motivaciones

El denominado “*análisis de supervivencia*” es un conjunto de técnicas que permiten estudiar la variable “*tiempo hasta que ocurre un evento*” y su dependencia de otras posibles variables exploratorias. En Ciencias de la Salud es muy habitual, en el estudio de enfermedades crónicas o tratamientos agresivos, considerar este tiempo como el “*tiempo hasta que ocurre la muerte del enfermo*”, es decir, como el “*tiempo de supervivencia*” y estudiar su dependencia según la aplicación de distintos tratamientos. Según el tipo de enfermedad se puede considerar también el “*tiempo hasta la curación*” o el “*tiempo hasta la aparición de la enfermedad*”, dependiendo de las circunstancias. Igualmente, en procesos de control de calidad donde no se tratan datos biológicos sino aparatos mecánicos, se puede estudiar el “*tiempo hasta que un cierto producto falla*” o “*tiempo de fallo*”, o el “*tiempo de espera hasta recibir un servicio*” o “*tiempo de espera*” [3].

Existen múltiples estudios que han intentado demostrar por medio del análisis de supervivencia que la depresión incrementa el riesgo de muerte debida a problemas cardiacos después de un infarto. Algunos de estos trabajos han demostrado tal efecto, mientras que otros con metodología robusta no han conseguido demostrarlo. Ciertos ensayos clínicos para el tratamiento de la depresión han fracasado a la hora de disminuir la mortalidad. Incluso existen estudios que aseguran que la asociación entre depresión y mortalidad después de infarto de miocardio es compleja y posiblemente limitada a la depresión inmediatamente después de infarto de miocardio. Por lo tanto, se puede decir que la relación entre depresión y supervivencia posterior al infarto no está completamente entendida, y que los ensayos clínicos que tienen como objetivo aumentar la supervivencia tratando la depresión se pueden considerar todavía prematuros [4].

Con la idea de entender mejor esta relación entre depresión y supervivencia posterior al infarto surge la idea de realizar este proyecto. Los datos observacionales que serán la base para realizar el estudio se obtienen del proyecto ZARADEMP, un estudio de salud en la población adulta y anciana de Zaragoza, centrándose en la recogida de datos relacionados con depresión e infarto.

1.2.- Objetivos

Los objetivos principales de este trabajo son los siguientes:

- Definir de manera global en qué consiste un estudio de fiabilidad o supervivencia y estudiar su aplicación directa al proyecto *ZARADEMP*.
- Dentro del marco del proyecto *ZARADEMP*, comparar la función de supervivencia entre diferentes grupos de población, así como establecer y comprender la relación que pueda haber entre los tiempos de vida, la depresión clínica y el infarto de miocardio.
- Investigar el impacto de la depresión en la mortalidad después de que una persona haya sufrido infarto de miocardio y evaluar si la temporalidad o momento en que se produzca la depresión clínica influye en los resultados.

1.3.- Estructura del trabajo

El análisis de supervivencia es esencial para el ajuste de variables que expliquen y modelicen el tiempo de vida o tiempo hasta el fallo de un componente o sistema, bien sea por estimación de parámetros de los modelos explicativos a los que hayan de ajustarse los datos disponibles o por métodos no paramétricos. Las distribuciones de probabilidad más usuales son las distribuciones *Normal*, *Gamma* y *Weibull*, de frecuente utilización para la descripción de tiempos hasta el fallo o muerte, por lo cual estos modelos habituales presentan un gran interés, constituyendo parte de la base teórica de estudio de este trabajo. Se usan también conocimientos de métodos estadísticos correspondientes a análisis estadístico de datos, estimaciones de parámetros, contrastes de hipótesis y ajuste de modelos estocásticos [1].

De esta manera, para conseguir el primero de los objetivos propuestos y dejar sentadas las nociones esenciales de lo que significa un estudio de análisis de supervivencia, se ha hecho un riguroso estudio del libro “*Statistical Analysis of Reliability Data*” [1], que no solamente enmarca la necesaria parte teórica, sino que sienta las bases de lo que un estudio de análisis de supervivencia como éste precisa.

Los datos observacionales base de este estudio se obtienen del proyecto *ZARADEMP*, un estudio de salud en la población adulta y anciana de Zaragoza. Por lo tanto, es necesario presentar este proyecto, indicando cómo se ha realizado el proceso de recogida de datos, las variables que han sido estudiadas y los intervalos de tiempo de desarrollo del proyecto.

El estudio de análisis de supervivencia que se realiza en este trabajo utilizará como herramienta el *software* SPSS. Este software es una muy potente herramienta que permite todo tipo de cálculos estadísticos, y en concreto aquellos que resultan de mayor interés para este trabajo, a saber, varios métodos no paramétricos para el análisis de supervivencia, como el estimador *Kaplan-Meier*, la prueba de *Log-rank* y modelo de regresión de *Cox*.

Estos métodos no paramétricos se utilizarán para intentar dar respuesta al objetivo principal de este estudio, analizar el posible impacto de la depresión en la mortalidad después de que una persona haya sufrido infarto de miocardio. Con el objeto de evaluar si el momento en que se produzca la depresión influye en los resultados, se realizará en análisis para los diferentes tipos de depresión cubiertos por el proyecto *ZARADEMP*, como pueden ser la depresión prevalente, recurrente, incidente o crónica.

Capítulo 2:

Estadística y supervivencia

2.1.- Conceptos estadísticos en supervivencia

La palabra supervivencia (o fiabilidad) tiene muchas connotaciones diferentes. Cuando se aplica a los seres humanos se refiere normalmente a la habilidad de una persona para realizar ciertas tareas de acuerdo a un estándar específico. Por extensión, la palabra se aplica a piezas de un equipo o componentes de un determinado sistema, indicando la habilidad del equipo o componente de llevar a cabo aquello para lo que se le requiere. El uso original del término era puramente cualitativo. Sin embargo, hoy en día, supervivencia es casi siempre un término cuantitativo, lo que implica la necesidad de métodos para medir esta supervivencia.

Hay muchas razones por las que la supervivencia necesita ser cuantificada. Probablemente la más importante sea económica, ya que mejorar la supervivencia cuesta dinero, y esto sólo puede ser justificado si el coste de un sistema no fiable puede ser medido. Para un componente crítico para el que una operación exitosa resulta esencial para un sistema, la supervivencia puede medirse como la probabilidad de que el componente funcione satisfactoriamente, y el coste esperado de un componente no fiable medido como el producto de su probabilidad de fallo y el coste del fallo. Si a los componentes se les permite fallar pero deben ser reparados, entonces el tiempo medio entre fallos (*Mean Time Between Failures, MTBF*) es un parámetro crítico. En cualquier caso existe la necesidad de una definición probabilística de la supervivencia.

Otra razón para insistir en las definiciones cuantitativas de la supervivencia es que se requieren diferentes estándares de supervivencia según las diferentes aplicaciones. Por ejemplo, no se necesita el mismo grado de supervivencia en una misión espacial tripulada que en una no tripulada. El que en uno u otro caso se pueda garantizar la supervivencia necesaria es, en la práctica, un tema diferente.

En cualquier caso, la supervivencia necesita ser medida, lo que implica el uso de métodos estadísticos. En muchos casos el grado de incertidumbre de las medidas de supervivencia será alto, mayor que lo que sería tolerable en un experimento físico, pero no implica que la supervivencia no pueda ser medida. Por lo tanto, es importante al estimar la supervivencia realizar una valoración realista del grado de incertidumbre en cualquier estimación.

Existen numerosos libros y artículos presentando la supervivencia o fiabilidad con diferentes niveles de sofisticación matemática, entre los que destacan [1] [5] [6].

2.1.1.- Datos de supervivencia

La forma de los datos de supervivencia depende necesariamente de la aplicación que esté siendo considerada. El caso más simple consiste en una serie de unidades experimentales comprobadas frente a un estándar determinado, y que entonces son clasificadas como fallos o supervivientes. El número de fallos típicamente sigue una distribución *Binomial* o *Hipergeométrica*, de lo que es posible hacer inferencias sobre el porcentaje de fallo en toda la población. Otras aplicaciones más sofisticadas implican normalmente una medida constante del fallo, como carga de fallo o tiempo de fallo. Esto lleva a considerar la distribución de la carga de fallo o tiempo de fallo, y por lo tanto, a emplear técnicas estadísticas para estimar esa distribución. En este caso existe un número de distinciones que pueden ser realizadas:

1) Estadística descriptiva frente a inferencial

En algunas aplicaciones es suficiente con utilizar medidas simples como la media y la varianza, función de supervivencia o función de riesgo, y resumirlos con datos estadísticos descriptivos o gráficos. En otros casos surgen preguntas que requieren métodos más sofisticados, como determinar un intervalo de confianza para la media o un *cuantil* específico para el tiempo de fallo, o verificar una hipótesis sobre la distribución del tiempo de fallo.

2) Datos no-censurados frente a censurados

Es habitual finalizar un experimento antes de que todos las unidades hayan llegado al fallo, por lo que sólo se conoce un límite inferior de la carga de fallo o del tiempo de fallo de las unidades que no han fallado. Tales datos se denominan censurados a derecha. En otros contextos sólo un límite superior del tiempo de fallo puede ser conocido (censurados a izquierda) o puede conocerse exclusivamente que el fallo ha ocurrido entre dos tiempos específicos (datos censurados a intervalos).

3) Métodos paramétricos frente a no-paramétricos

Muchos métodos estadísticos intentan ajustar diferentes familias paramétricas, como la distribución *Normal*, *Logaritmico-normal* o *Weibull*. En tales casos es importante tener un método eficiente para estimar los parámetros, pero también tener modos de valorar el grado de ajuste de una distribución. Otros procedimientos estadísticos no requieren ninguna forma paramétrica. Por ejemplo, el estimador *Kaplan-Meier* es un método de estimación de la función de distribución de tiempo de fallo, con datos que se someten a una censura a derecha, sin ningún supuesto

sobre una familia paramétrica. A un nivel más avanzado, el análisis de riesgos proporcionales es un ejemplo de un procedimiento semi-paramétrico, en el que se supone que algunas variables (aquellas definiendo la proporcionalidad de dos funciones de riesgo) siguen una familia paramétrica, pero no así otras (las funciones de riesgo de referencia, *baseline*).

4) Muestras simples frente a datos con covariantes

Muchos textos sobre supervivencia se centran en el análisis de muestras simples. Sin embargo, en muchos contextos existen variables explicativas adicionales, o covariantes. Por ejemplo, se pueden realizar diferentes muestras para materiales ligeramente diferentes o bajo diferentes tipos de condiciones ambientales o de estrés. Esto conduce al estudio de modelos de supervivencia que incorporen las covariantes.

5) Datos univariantes y multivariantes

Otra distinción tiene que ver con el tipo de variable que realmente se está midiendo. Por ejemplo, si es un tiempo de vida, y por lo tanto, un parámetro escalar, o si por el contrario es un vector de observaciones, como tiempos de vida de diferentes componentes o cargas de fallos en diferentes direcciones, relevantes para la supervivencia de una simple unidad.

6) Métodos clásicos frente a *Bayesianos*

Históricamente, la supervivencia y el análisis de supervivencia han utilizado conceptos clásicos de estimación, intervalos de confianza y prueba de hipótesis. Sin embargo, en los últimos años ha aumentado el interés por los métodos *Bayesianos* aplicados a problemas de supervivencia. El gran desarrollo de la estadística computacional y en particular de las rutinas de integración numéricas ha permitido la aplicación de estos métodos [7]. También, muchos problemas de supervivencia surgen en situaciones con altos niveles de incertidumbre, bien por culpa de la influencia de factores inciertos, difíciles de cuantificar, o porque la predicción de la supervivencia implica una extrapolación significativa de alguna variable. Esto puede introducir valoraciones subjetivas a la hora de evaluar los resultados. Los métodos *Bayesianos* proporcionan una manera de evaluar estas valoraciones subjetivas combinándolas de forma rigurosa con los datos obtenidos experimentalmente.

2.1.2.- Sistemas reparables y no reparables

Una distinción bastante más substancial, que hasta muy recientemente ha sido omitida en la literatura sobre supervivencia, es aquella entre sistemas reparables y no reparables. Sin embargo, en años recientes se ha recalcado que los sistemas reparables necesitan ser analizados por diferentes técnicas, partiendo de las técnicas de datos de supervivencia más tradicionales usadas para analizar sistemas no reparables [8].

En el ámbito de la ingeniería biomédica también encontramos la existencia de variables reparables, bien mediante procedimientos físicos (como fisioterapia y cirugía), mediante otros de naturaleza química (medicinas), radiológicos,... De esta manera cobra sentido equiparar los sistemas reparables con los propios pacientes en tratamientos de recuperación debido a una enfermedad, accidente o disfunción.

Así, las variables que se han estudiado en este documento, tanto el infarto de miocardio como la depresión clínica, corresponden a elementos susceptibles de poder ser reparados.

En el ANEXO A se ilustra en un caso práctico una típica situación donde es necesario ser claro sobre esta distinción.

En él se observa una distinción entre sistemas no-reparables, en el que son los tiempos de vida de unidades individuales lo que resulta de interés, y sistemas reparables, en los que el proceso puntual de tiempos de fallo es relevante. Sin embargo, la distinción entre sistemas reparables y no-reparables no está tan definida como muchos autores han sugerido. La función de riesgo de unidades individuales es de interés incluso en un sistema reparable, y las tendencias temporales, si están presentes, son relevantes tanto si un sistema es reparable como si no. Lo que es importante es que hay diferentes cuestiones que necesitan ser respondidas en diferentes contextos, y cualquier discusión de conceptos de supervivencia necesita ser clara sobre estas distinciones.

2.1.3.- Supervivencia de componente y supervivencia de sistema

En muchos momentos se puede hablar de supervivencia de unidades sin intentar identificar el lugar de esas unidades dentro del sistema absoluto en estudio. En algunos contextos la unidad será el sistema completo, mientras que en otros será sólo un componente dentro de un sistema mayor. Por tanto, al particularizar en el campo que ocupa este estudio de ingeniería biomédica, se puede hablar por ejemplo de una supervivencia de órganos de diferentes sistemas biológicos humanos (como componentes) y de una supervivencia de pacientes (como sistema).

La relación entre supervivencia de componente y supervivencia de sistema es, por supuesto, muy importante, y muchos modelos de esta relación han sido ampliamente estudiados. Los tipos más simples de sistemas son por un lado los sistemas en serie, como por ejemplo el sistema respiratorio del cuerpo humano, en los que todos los componentes deben estar trabajando para el sistema para funcionar correctamente; y por otro los sistemas en paralelo, como por ejemplo el sistema de respiración nasal, en los que sólo un componente se requiere para trabajar. Ambos casos representan extremos de, en un caso, un sistema sin capacidad de resistirse al fallo, y en el otro, uno con gran capacidad de redundancia. Entre ambos casos extremos existen sistemas más complejos, como los sistemas *k-sobre-n*, en los que un sistema de n componentes es capaz de funcionar si al menos k de esas componentes trabajan correctamente, y varios sistemas que constan de combinaciones de sub-sistemas en serie y en paralelo formando un tipo de estructura en red. Todos ellos son ejemplos de sistemas coherentes.

Los sistemas coherentes, sin embargo, no son los únicos tipos de sistemas para los que es posible medir la relación entre supervivencia de sistema y de componente. Una extensión de esta idea son los sistemas multi-estado, en los que cada componente es clasificado en uno de varios estados en lugar de ser sólo fallo o no-fallo. Otro tipo de sistema es un sistema de reparto de carga en el que la carga total en el sistema está dividida sobre los componentes disponibles, con redistribución de carga si alguno de esos componentes falla. Finalmente, un tema de desarrollo reciente es un software de supervivencia, que ha producido algunos modelos probabilísticos originales propios.

2.1.4.- Distribuciones *Binomial* e *Hipergeométrica* y proceso de *Poisson*

Las distribuciones *Binomial* e *Hipergeométrica* se utilizan cuando las unidades son clasificadas en uno de dos grupos, como defectuoso y no-defectuoso. En lo que ocupa a este estudio, conviene señalar que las unidades se pueden interpretar como pacientes, en cuyo caso al hablar de 'defectuoso' se estaría haciendo referencia a paciente enfermo, de igual manera que 'no-defectuoso' se referiría a paciente sano.

Por otro lado, una derivación alternativa a la distribución de *Poisson* se realiza por medio de un modelo especial para los tiempos de eventos tomados al azar, el denominado proceso de *Poisson*.

Ambos se encuentran incluidos en el ANEXO B a este documento.

2.2.- Distribuciones de probabilidad en supervivencia

2.2.1.- Introducción

En muchas áreas de aplicación estadística, el punto de comienzo natural para modelar una variable aleatoria de interés es la distribución *Normal*. Puede ser el resultado de consideraciones puramente pragmáticas o de un argumento teórico basado en el Teorema Central del Límite, que dice que si la variable aleatoria es la suma de un gran número de pequeños efectos, entonces su distribución es aproximadamente *Normal*. En el contexto de supervivencia, la asunción de normalidad es poco adecuada. Por un lado, los tiempos de vida e intensidades son cantidades inherentemente positivas. Además, desde un punto de vista de modelado, quizás es natural comenzar con la idea del proceso de *Poisson* (sección 2.1.4), que conduce a la distribución *Exponencial*. Mientras esta distribución es de aplicabilidad limitada en la práctica, generalizaciones de la distribución exponencial, tales como las distribuciones *Gamma* y *Weibul* han probado ser modelos valiosos en supervivencia. Estas y otras distribuciones de probabilidad encontradas generalmente en supervivencia son discutidas a continuación.

Otros aspectos distintivos del análisis estadístico de datos de supervivencia son los papeles centrales jugados por las funciones de supervivencia y de riesgo, y el hecho natural de las observaciones censuradas. Estas cuestiones son discutidas en las secciones 2.2.2-2.2.6.

Finalmente, los resultados deben ser colocados en el contexto de analizar datos. Métodos estadísticos generales para ajustar distribuciones de probabilidad a los datos y para valorar su bondad de ajuste son cubiertos en detalle en el apartado 2.3.

2.2.2.- Preliminares en distribución de vida

Sea T el tiempo aleatorio hasta el fallo de una unidad bajo estudio. Aquí se utiliza tiempo en su sentido más general. Podría ser tiempo real o tiempo en funcionamiento (operativo) o de hecho cualquier variable no negativa, tales como tensión de rotura o número de revoluciones hasta el fallo. Sea $F(t)$ la **función de distribución** de T :

$$F(t) = \Pr(T < t)$$

Sea $S(t)$ la **función de supervivencia** o **función de fiabilidad** de T :

$$S(t) = \Pr(T \geq t) = 1 - F(t)$$

Algunos autores prefieren definir $F(t)$ y $S(t)$ por $\Pr(T \leq t)$ y $\Pr(T > t)$, respectivamente. En la práctica no afecta a los resultados que aparecen cuando T es una variable aleatoria continua, que es el caso que se considerará principalmente desde ahora en adelante. Se asume que T tiene una **función de densidad** $f(t)$:

$$f(t) = \frac{dF(t)}{dt} = -\frac{dS(t)}{dt}$$

Por lo tanto, la probabilidad de que falle una unidad en el corto intervalo de tiempo $[t, t + \delta t)$ es:

$$\Pr(t \leq T < t + \delta t) \approx f(t)\delta t$$

Se considera ahora el mismo suceso $t \leq T < t + \delta t$, pero esta vez condicionado al hecho de que la unidad no ha fallado por tiempo t . Esto es:

$$\Pr(t \leq T < t + \delta t | T \geq t) \cong \frac{f(t)\delta t}{S(t)}$$

Esto podría pensarse como la probabilidad de un fallo inminente en tiempo t . La **función de riesgo** o **función de tasa de fallo** $h(t)$ viene dada por:

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

La función de riesgo es un indicador natural de la “tendencia de fallo” de una unidad después de que haya transcurrido un tiempo t . La **función acumulada de riesgo** es:

$$H(t) = \int_0^t h(u) du$$

Considerando que $H(t) = -\ln S(t)$, inmediatamente se obtiene:

$$S(t) = \exp\{-H(t)\} \tag{2.1}$$

Notar que $f(t), F(t), S(t), h(t)$ y $H(t)$ dan descripciones matemáticamente equivalentes de T en el sentido de que, dada cualquiera de estas funciones, las otras cuatro funciones pueden ser deducidas.

Algunos casos típicos son discutidos brevemente a continuación:

1. Si $h(t) = \lambda$ (constante), entonces $H(t) = \lambda t$ y $S(t) = \exp\{-\lambda t\}$, la función de supervivencia de la distribución exponencial con tasa de fallo λ . La correspondiente función de densidad $f(t)$ es:

$$f(t) = \lambda e^{-\lambda t}$$

2. Si $h(t)$ es una función creciente en t , entonces T se dice que tiene una tasa de fallo creciente (*IFR*). Esto es apropiado cuando el paciente está sujeto a deterioro de salud, quizá por enfermedad, hábitos o acumulados.

3. Si $h(t)$ es una función decreciente en t , entonces T se dice que tiene una tasa de fallo decreciente (*DFR*). Esto puede ocurrir, por ejemplo, cuando un paciente mejora con el paso del tiempo, por ejemplo debido al efecto de un tratamiento médico o quirúrgico.

4. Otro caso comúnmente mencionado es el riesgo bañera, que posee un riesgo inicialmente decreciente pero finalmente creciente. Un ejemplo en el que se podría observar este tipo de riesgo es, por ejemplo, cuando unidades inferiores tienden a fallar pronto, dejando componentes de calidad mayor. Estos tenderán a tener un riesgo bajo y constante para un determinado periodo de vida de diseño, después del cual la fatiga de tiempo llega a ser creciente, causando un incremento constante en riesgo. En textos de análisis de fiabilidad y supervivencia se suele mencionar inicialmente el riesgo bañera, y se explica cómo podría alcanzarse, pero en general se suele ignorar su uso. Esto se justifica por dos razones. Primero, por la insolubilidad relativa de encajar modelos de probabilidad con riesgo bañera, y en segundo lugar, se demuestra que en muchas situaciones de interés práctico las unidades muy delicadas se descartan (quizás como resultado de control de calidad) pronto y antes de que comience el periodo de observación. Así la parte decreciente del riesgo está ausente [10].

2.2.3.- Distribución *Exponencial*

Como se ha indicado anteriormente, la distribución *Exponencial* es un punto de partida natural para el uso de una distribución de supervivencia. La distribución *Exponencial* tiene funciones de supervivencia $S(t)$, de riesgo $h(t)$ y de densidad $f(t)$ dadas, respectivamente, por:

$$\begin{aligned} S(t) &= \exp\{-\lambda t\} \\ h(t) &= \lambda \\ f(t) &= \lambda \cdot \exp\{-\lambda t\} \end{aligned} \quad (2.2)$$

donde λ es un parámetro positivo, a menudo llamado tasa de fallo, y $t > 0$. Hay que indicar que la distribución *Exponencial* tiene media $1/\lambda$, varianza $1/\lambda^2$ y está inclinada positivamente. La forma de la densidad es la misma para todos λ , y $1/\lambda$ actúa como un parámetro escalar. Así, por ejemplo, si el tiempo de vida en minutos, T , de una cierta componente está distribuida exponencialmente con una tasa de fallo λ , su tiempo de vida en horas es $T^* = T/60$ y T^* está distribuida exponencialmente con tasa de fallo 60λ . Una formulación alternativa generalmente utilizada es parametrizar la distribución por medio de $\alpha = 1/\lambda$ en lugar de λ .

Conviene resaltar la importancia del modelo exponencial de supervivencia, ya que resulta el adecuado para estudiar, por ejemplo, el envejecimiento de una persona joven sana de entre 20 y 25 años.

La Figura 2.1 muestra dos funciones de densidad exponenciales $f(t)$.

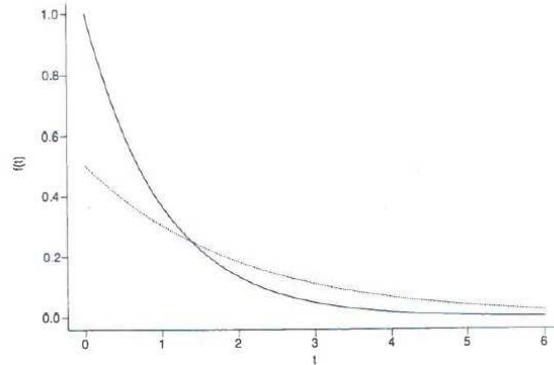


Figura 2.1: Funciones de densidad exponencial con media 1 (línea uniforme) y media 2 (línea punteada)

Las correspondientes funciones de riesgo $h(t)$ están dadas en la Figura 2.2. Más adelante se verá que la distribución exponencial es un caso particular de las distribuciones *Weibull* y *Gamma*.

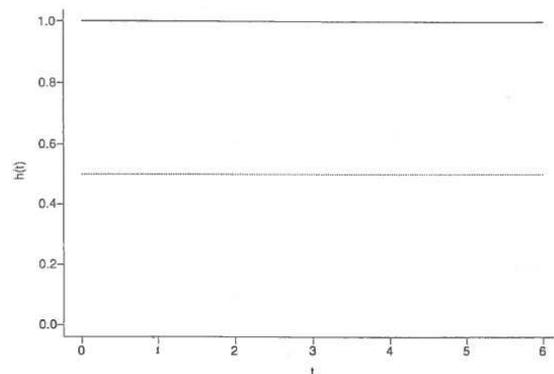


Figura 2.2: Funciones de riesgo exponencial con media 1 (línea uniforme) y media 2 (línea punteada)

2.2.4.- Distribuciones de *Weibull* y *Gumbel*

Una variable aleatoria *Weibull* es aquella que tiene la siguiente función de supervivencia $S(t)$:

$$S(t) = \exp\{-(t/\alpha)^\eta\} \quad (2.3)$$

para $t > 0$ y donde α y η son parámetros positivos, α es un parámetro escalar y η un parámetro de forma. Cuando $\eta = 1$ se obtiene una distribución *Exponencial* con $\lambda = 1/\alpha$.

La función de riesgo $h(t)$ de la distribución *Weibull* es:

$$h(t) = \eta \alpha^{-\eta} t^{\eta-1}$$

Esta es *DFR* para $\eta < 1$, constante para $\eta = 1$ (*Exponencial*) e *IFR* para $\eta > 1$. En particular, para $1 < \eta < 2$, la función de riesgo aumenta más lentamente que linealmente, mientras que para $\eta = 2$ la función de riesgo es lineal y para $\eta > 2$ el riesgo aumenta más rápido que de manera lineal. Se muestra una selección de funciones de riesgo *Weibull* en la Figura 2.3:

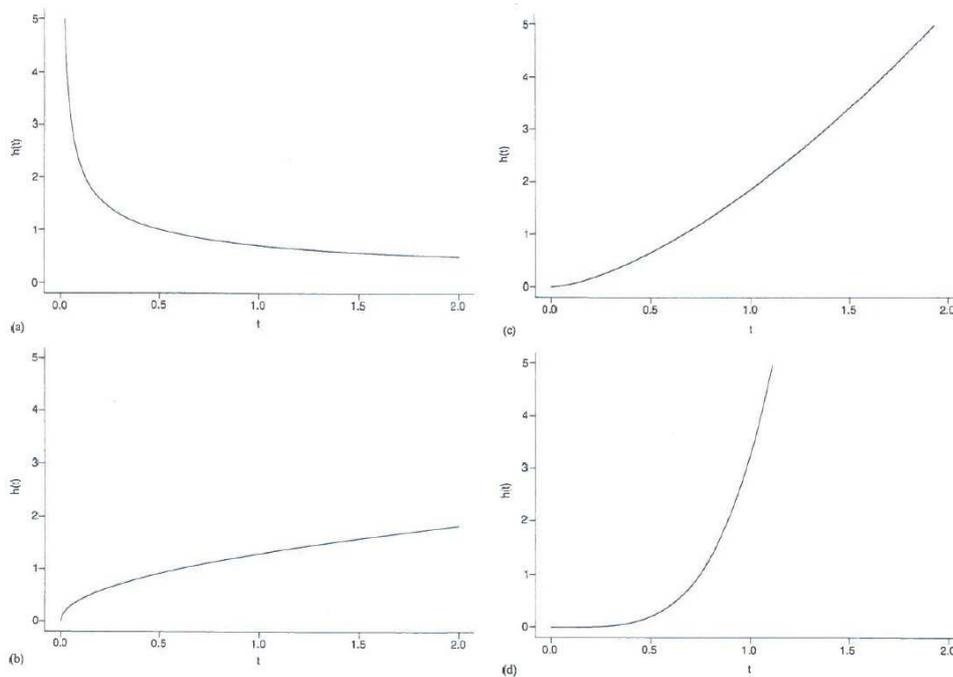


Figura 2.3: Funciones de riesgo para 4 distribuciones *Weibull* con media 1 y (a) $\eta=0.5$, (b) $\eta=1.5$, (c) $\eta=2.5$ y (d) $\eta=5$

La función de densidad $f(t)$ de la distribución *Weibull* es, para $t > 0$:

$$f(t) = \eta \alpha^{-\eta} t^{\eta-1} \exp\{-(t/\alpha)^\eta\}$$

La media y la varianza están dadas, respectivamente, por $\alpha \Gamma(\eta^{-1} + 1)$ y $\alpha^2 \{\Gamma(2\eta^{-1} + 1) - [\Gamma(\eta^{-1} + 1)]^2\}$, donde Γ es la función *Gamma* [11]:

$$\Gamma(x) = \int_0^\infty u^{x-1} e^{-u} \delta u \quad (2.4)$$

Cuando η es grande (mayor que 5), la media y la varianza son aproximadamente α y $1.64\alpha^2/\eta^2$ respectivamente. La forma de la densidad depende de η . Se muestran algunas densidades *Weibull* en la Figura 2.4.

La distribución *Weibull* es probablemente la distribución más extensamente utilizada en análisis de supervivencia. Se ha encontrado que proporciona un modelo

razonable para tiempos de vida de muchos tipos de unidad, como en el análisis de supervivencia de pacientes, así como en otros tipos de elementos: tubos de vacío, cojinetes de bolas y materiales compuestos. Una posible explicación para su conveniencia podría ser el hecho de ser una distribución de valores extremos [12]. Más aún, la forma cerrada de la función de supervivencia *Weibull* y la enorme variedad de formas mostradas por la función de densidad *Weibull* lo hace una generalización particularmente conveniente de la distribución exponencial.

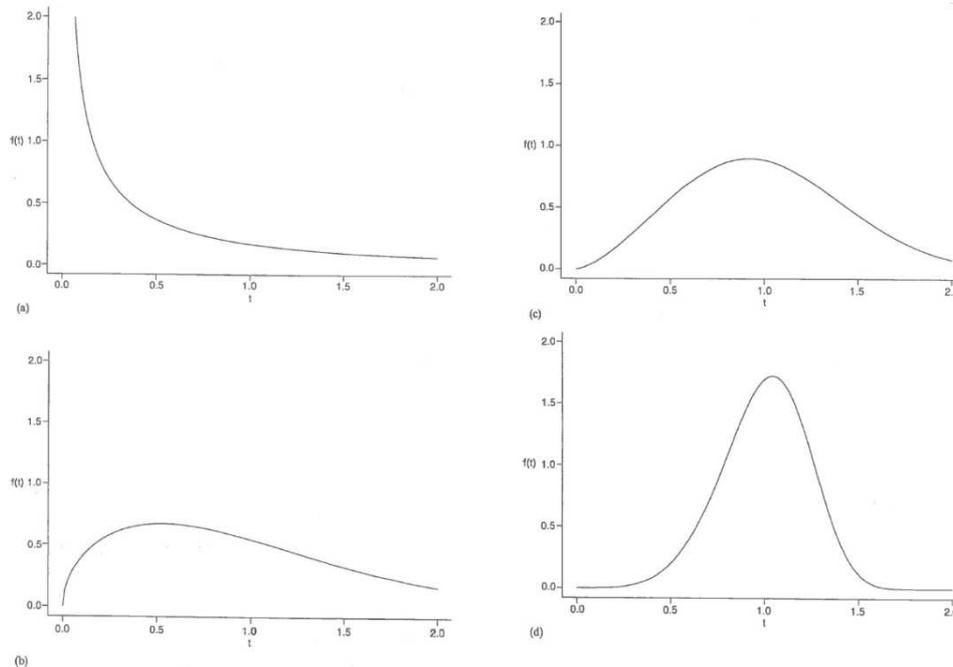


Figura 2.4: Funciones de densidad para 4 distribuciones *Weibull* con media 1 y (a) $\eta=0.5$, (b) $\eta=1.5$, (c) $\eta=2.5$ y (d) $\eta=5$

La distribución *Gumbel* (también conocida como “valor-extremo” o *Gompertz*) tiene una función de supervivencia $S(x)$, para $-\infty < x < \infty$:

$$S(x) = \exp\{-\exp[(x - \mu)/\sigma]\} \quad (2.5)$$

donde μ es un parámetro de localización y $\sigma > 0$ es un parámetro de escala. Esta distribución también se presenta como una de las posibles distribuciones restrictivas de mínimos [12], y tiene un ritmo de fallo exponencialmente creciente. A veces se usa como una distribución de tiempo de vida incluso aunque permita valores negativos con probabilidad positiva. Más comúnmente, sin embargo, la distribución *Gumbel* se presenta como la distribución de $\log T$. Esto equivale a asumir que T tiene una distribución *Weibull*. La relación entre los parámetros *Gumbel* y *Weibull* es $\mu = \log \alpha$ y $\sigma = 1/\eta$.

La función de densidad $f(x)$ de *Gumbel* para $-\infty < x < \infty$ es:

$$f(x) = \sigma^{-1} \exp\left\{\frac{x-\mu}{\sigma}\right\} S(x) \quad (2.6)$$

Esta función de densidad tiene la misma forma para todos los parámetros. La media y la varianza de una variable aleatoria *Gumbel* son $\mu - \gamma\sigma$ y $(\pi^2/6)\sigma^2$, respectivamente, donde $\gamma = 0.5772 \dots$ es la constante de *Euler*, y la distribución está inclinada negativamente. Las funciones de densidad y de riesgo para una distribución *Gumbel* con $\mu = 0$ y $\sigma = 1$ se muestran en las Figuras 2.5 y 2.6, respectivamente.

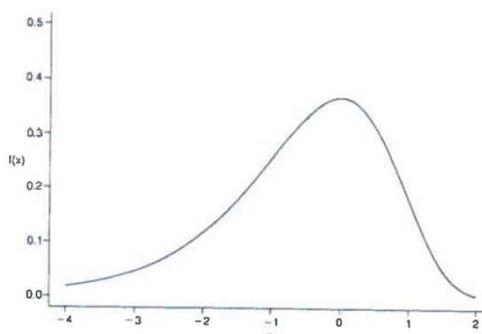


Figura 2.5: Función de densidad de la distribución *Gumbel* con $\mu=0$ y $\sigma=1$

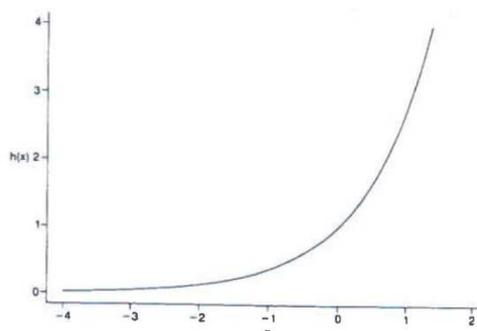


Figura 2.6: Función de riesgo de la distribución de *Gumbel* con $\mu=0$ y $\sigma=1$

2.2.5.- Distribuciones *Normal* y *Logarítmico-normal*

La distribución más comúnmente usada en estadística es la distribución *Normal*, cuya función de densidad $f(x)$ para $-\infty < x < \infty$ es:

$$f(x) = (2\pi\sigma^2)^{-1/2} \exp\left\{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right\}$$

donde la media es μ y la varianza σ^2 . Cuando $\mu = 0$ y $\sigma = 1$ tenemos la distribución *Normal* estándar, con las funciones de densidad y de riesgo que se muestran en las Figuras 2.7 y 2.8, respectivamente.

La distribución *Normal* se usa a veces como distribución de tiempo de vida, incluso aunque permita valores negativos con probabilidad positiva. Más frecuentemente, sin embargo, se usa como modelo para $\log T$, el *log-tiempo* de vida.

Esto equivale a asumir una distribución *Logarítmico-normal* para los tiempos de vida. La función densidad $f(x)$ *Logarítmico-normal* viene dada por

$$f(x) = (2\pi\sigma^2 t^2)^{-1/2} \exp\{-(\log t - \mu)^2 / (2\sigma^2)\}$$

para $t > 0$, donde μ y σ son como en la distribución *Normal*. La media y la varianza de la distribución *Logarítmico-normal* son $\exp\{\mu + 1/2\sigma^2\}$ y $\exp\{2\mu + \sigma^2\}(\exp(\sigma^2) - 1)$, respectivamente.

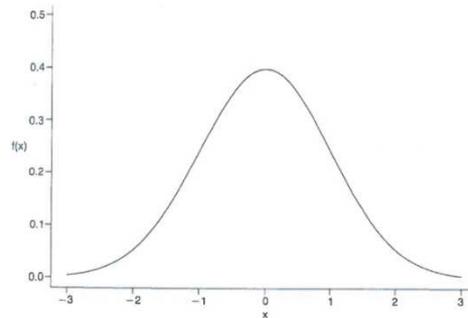


Figura 2.7: Función de densidad de la Distribución Normal Estándar

Se muestran algunos ejemplos de densidades *Logarítmico-normales* en la Figura 2.9. Se aprecia que para pequeños σ , la densidad *Logarítmico-normal* se parece mucho a la densidad *Normal*. Alguna justificación teórica para usar la distribución *Normal* o *Logarítmico-normal* proviene del Teorema Central del Límite, en el que T o $\log T$ pueden pensarse como la suma de un gran número de pequeños efectos.

Las funciones de supervivencia $S(t)$ y de riesgo $h(t)$ de las distribuciones *Normal* y *Logarítmico-normal* sólo pueden ser definidas en términos de integrales. Las funciones de riesgo de algunas distribuciones *Logarítmico-normales* se muestran en la Figura 2.10, donde se aprecia que son inicialmente crecientes pero acaban decreciendo, aproximándose a cero cuando t tiende a ∞ . Este comportamiento es contrario a lo que se podría esperar de los tiempos de vida en la práctica, aunque no imposibilita el uso de la distribución *Logarítmico-normal* de manera pragmática para los tiempos de vida cuando las predicciones para largo tiempo de vida no son de interés.

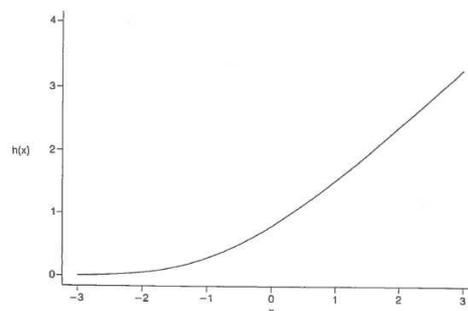


Figura 2.8: Función de riesgo de la Distribución Normal Estándar

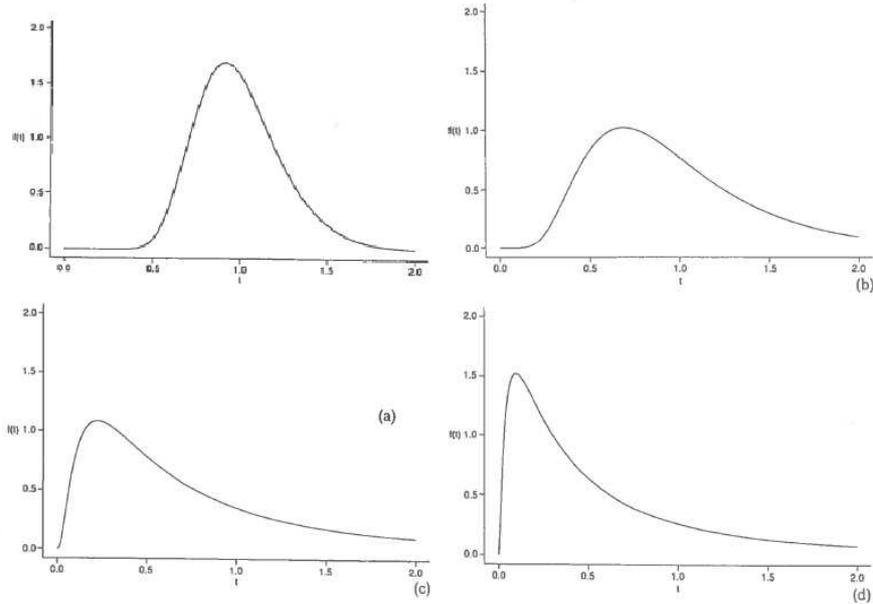


Figura 2.9: Funciones de densidad para 4 distribuciones logarítmico-normales con media 1 y (a) $\sigma=0.25$, (b) $\sigma=0.5$, (c) $\sigma=1$ y (d) $\sigma=1.25$

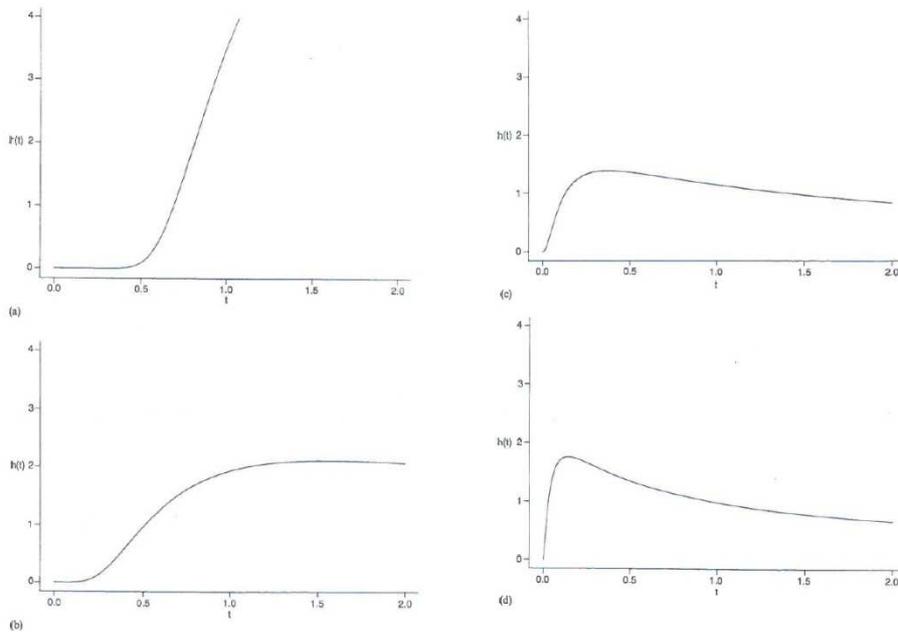


Figura 2.10: Funciones de riesgo para 4 distribuciones logarítmico-normales con media 1 y (a) $\sigma=0.25$, (b) $\sigma=0.5$, (c) $\sigma=1$ y (d) $\sigma=1.25$

2.2.6.- Distribución Gamma

La distribución *Gamma* con parámetros $\lambda > 0$ y $\rho > 0$ tiene como función de densidad $f(t)$:

$$f(t) = \frac{\lambda^\rho t^{\rho-1} \exp(-\lambda t)}{\Gamma(\rho)} \tag{2.7}$$

para $t > 0$ y donde Γ la función de *Gamma* dada en la ecuación (2.4). La media y varianza vienen dadas por ρ/λ y ρ/λ^2 , donde $1/\lambda$ es un parámetro escalar, y ρ un parámetro de forma (con $\rho = 1$ se obtiene una distribución *Exponencial* con parámetro de radio λ). Las distribuciones *Gamma* están inclinadas positivamente, aunque la inclinación tiende a cero para un gran ρ , en cuyo caso la función de densidad se parece a la de la distribución *Normal*. Se muestran cuatro densidades *Gamma* en la Figura 2.11. La función de supervivencia $S(t)$ *Gamma* en general no se puede escribir de forma directa, aunque para ρ entero se obtiene:

$$S(t) = e^{-\lambda t} \left\{ 1 + (\lambda t) + \frac{(\lambda t)^2}{2!} + \dots + \frac{(\lambda t)^{\rho-1}}{(\rho-1)!} \right\} \quad (2.8)$$

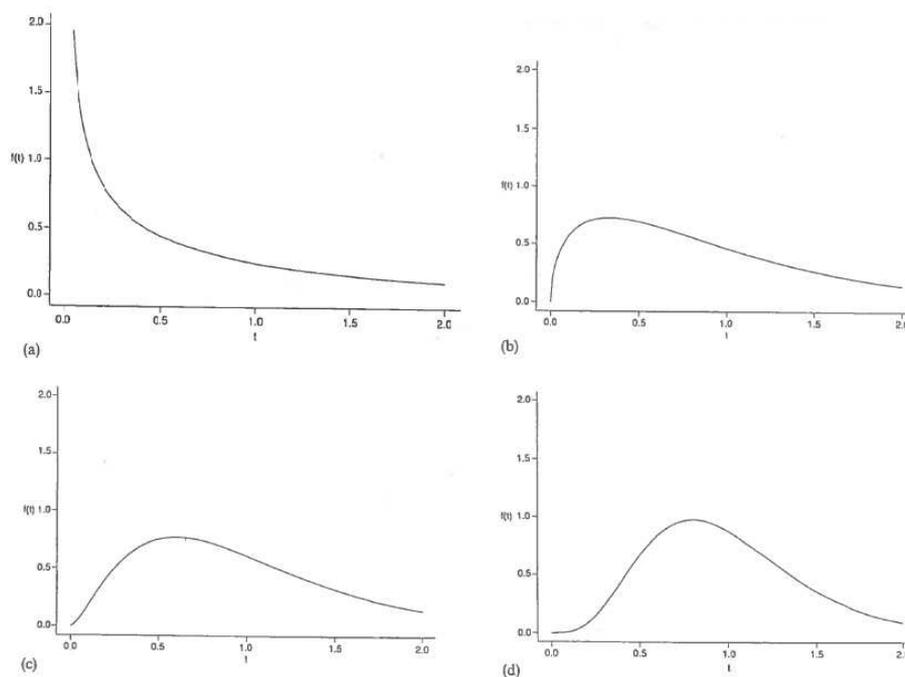


Figura 2.11: Funciones de densidad para 4 distribuciones *Gamma* con media 1 y (a) $\rho=0.5$, (b) $\rho=1.5$, (c) $\rho=2.5$ y (d) $\rho=5$

La función de riesgo $h(t)$ es o bien *DFR* para $\rho < 1$, plana en el caso *Exponencial* con $\rho = 1$, o *IFR* para $\rho > 1$. Algunas funciones de riesgo *Gamma* se muestran en la Figura 2.12. Una posible justificación para el uso de la distribución *Gamma* es, al menos cuando ρ es un entero, si el tiempo de vida de una unidad puede ser considerado como el tiempo hasta el fallo ρ -ésimo en un proceso de *Poisson*. Este podría ser el caso si una unidad consta de ρ sub-unidades independientes, $\rho - 1$ de las cuales son redundantes, cada una de las cuales tiene tiempo de vida *Exponencial*.

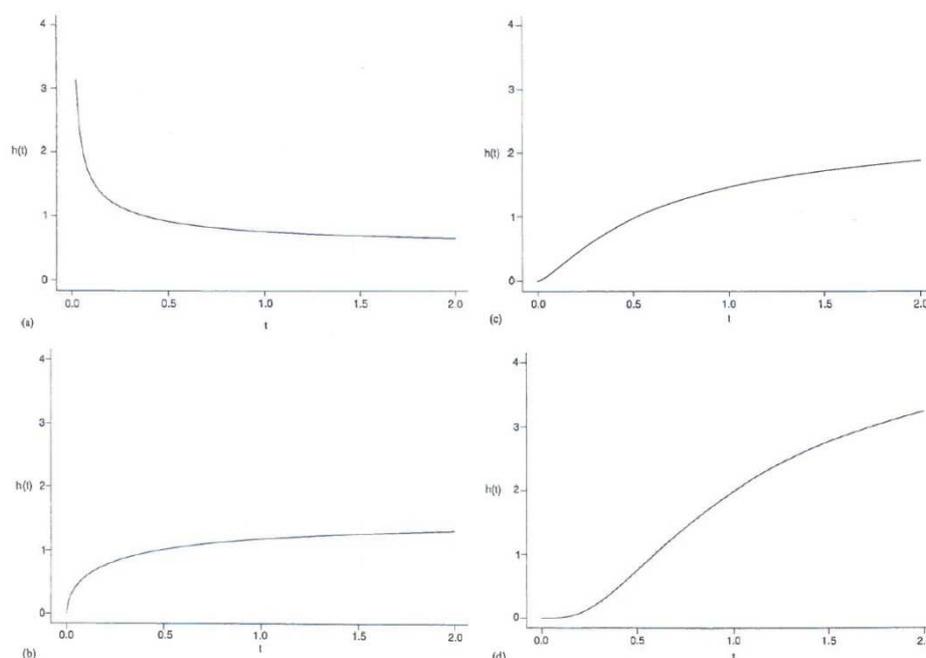


Figura 2.12: Funciones de riesgo para 4 distribuciones Gamma con media 1 y (a) $\rho=0.5$, (b) $\rho=1.5$, (c) $\rho=2.5$ y (d) $\rho=5$

Como la distribución *Exponencial* es un caso particular de la distribución *Gamma*, esta última puede ser considerada como una generalización de la *Exponencial* y una alternativa a la distribución *Weibull*.

En los modelos *Weibull* y *Logarítmico-normal* para T , a veces es más conveniente trabajar con $\log T$ puesto que las distribuciones resultantes *Gumbel* y *Normal* cuentan sólo con parámetros de posición y escalares. Sin embargo, si T es *Gamma*, entonces $\log T$ tiene lo que se llama a veces distribución *Logarítmico-Gamma*, lo que aún requiere un parámetro de forma. Por lo tanto, es tan conveniente trabajar con T y la distribución *Gamma* como lo es transformar o convertir a una escala logarítmica.

2.3.- Métodos estadísticos para muestras simples

2.3.1.- Introducción

Aunque existen métodos estadísticos sencillos que pueden utilizarse antes de embarcarse en un análisis estadístico más formal, a continuación, se discuten métodos para obtener inferencias estadísticas en el contexto de supervivencia. En la sección 2.3.2 se discute en términos generales el método de estimación por máxima verosimilitud, dándose algunas ilustraciones particulares en la sección 2.3.3. Los métodos basados en verosimilitud para comprobar hipótesis y regiones de confianza son introducidos en la sección 2.3.4. En la sección 2.3.5 se realizan observaciones generales sobre métodos basados en verosimilitud. Finalmente, en la sección 2.3.6

se discuten algunos métodos que pueden ser aplicados después de adaptar un modelo paramétrico, como una distribución *Weibull*, con el fin de evaluar la adecuación del modelo adaptado.

2.3.2.- Estimación por máxima verosimilitud: generalidades

A continuación, se describe un método general de estimación de parámetros, llamado estimación por máxima verosimilitud (*ML: maximum likelihood*). Se supone que se tiene una muestra de observaciones $t_1, t_2 \dots t_n$ de una población de interés, y por el momento se asume que ninguna de las observaciones esta censurada. En el contexto de supervivencia es razonable asumir que los t_i son tiempos de vida. Se supone igualmente que pueden ser tratadas como observaciones con función de densidad común $f(t; \theta_1, \theta_2 \dots \theta_m)$, donde la forma de f es conocida, pero sin embargo los parámetros $\theta_1, \theta_2 \dots \theta_m$ son desconocidos. Así, por ejemplo, se puede quizá asumir que las observaciones presentan una distribución *Weibull* con η y α desconocidos. Se indica la dependencia de $\theta_1, \theta_2 \dots \theta_m$ en θ , de manera que la densidad común se puede escribir $f(t; \theta)$. Entonces la probabilidad de las observaciones está definida por

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n f(t_i; \theta)$$

Más en general, se supone que algunas de las observaciones son censuradas a derecha. Entonces se pueden dividir los números de observación $1, 2 \dots n$ en dos conjuntos disjuntos, uno, llamado U , correspondiente a observaciones que son no censuradas, y el otro, llamado C , correspondiente a las observaciones censuradas a derecha. Entonces la probabilidad en este caso viene definida por:

$$L(\theta) = \{\prod_{i \in U} f(t_i; \theta)\} \{\prod_{i \in C} S(t_i; \theta)\} \quad (2.9)$$

De esta manera, para una observación censurada a derecha, la densidad ha sido reemplazada por la función de supervivencia. De forma similar, para una observación censurada por la izquierda, la densidad debería ser reemplazada por la función de distribución. Para una observación intervalo-censurada la densidad debería ser reemplazada por la función de distribución evaluada en el punto final superior del intervalo, menos la función de distribución evaluada en el punto final más bajo del intervalo, produciendo así la probabilidad de existencia de un tiempo de vida sin el intervalo.

Es casi siempre más conveniente trabajar con la *log-verosimilitud*, $l(\theta)$ definida por:

$$l(\theta) = \log L(\theta)$$

Los estimadores de máxima verosimilitud, *MLE's*, $\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2 \dots \hat{\theta}_m$ de $\theta_1, \theta_2 \dots \theta_m$ son aquellos valores que maximizan la verosimilitud, o equivalentemente, la *log-verosimilitud*.

Alternativamente, y de manera más habitual, los *MLE's* se obtienen resolviendo las ecuaciones de verosimilitud:

$$\frac{\delta l}{\delta \theta_i} = 0 \quad (j = 1, 2 \dots m)$$

Ambas aproximaciones normalmente implicarán métodos numéricos como algoritmos de *Newton* o *quasi-Newton* [13], [14].

En situaciones más simples como, por ejemplo, adaptar una distribución *Weibull* de dos parámetros, la maximización directa de L o l producirá resultados idénticos a resolver las ecuaciones de verosimilitud. Sin embargo, hay situaciones donde uno u otro de los dos métodos es poco satisfactorio (sección 2.3.5).

Si se supone que $\hat{\theta} = (\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2 \dots \hat{\theta}_m)$ ha sido calculado y se está interesado en alguna función de parámetros desconocidos como $\phi = g(\theta)$, donde g es una función inyectiva concreta, entonces el *MLE* de ϕ es $\hat{\phi}$ definida por $\hat{\Phi} = g(\hat{\theta})$. Por ejemplo, a menudo se está interesado en estimar un *cuantil* de la distribución del tiempo de vida, esto es, estimar $q(p) \equiv q(p; \theta)$, cumpliendo:

$$Pr\{T \geq q(p)\} = S\{q(p)\} = p$$

donde $0 < p < 1$ está dada. Por lo tanto, el *MLE* del *cuantil* es justo $q(p; \hat{\theta})$.

Más aún, a partir de la teoría asintótica puede en muchos casos ser estimada de modo rutinario la precisión del *MLE*. Si se considera la matriz J de dimensiones $m \times m$ de información observada con entradas:

$$\frac{-\partial^2 l}{\partial \theta_j \partial \theta_k} \quad (j = 1, 2 \dots m; \quad k = 1, 2 \dots m) \quad (2.10)$$

evaluada en $\hat{\theta}$, entonces la inversa de J es la matriz de varianza-covarianza estimada de $\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2 \dots \hat{\theta}_m$. Esto es, si $V = J^{-1}$ tiene entradas v_{jk} , entonces v_{jk} es la covarianza estimada entre $\hat{\theta}_j$ y $\hat{\theta}_k$. En particular una estimación para el error estándar de $\hat{\theta}_j$ ($j = 1, 2 \dots m$) es exactamente $v_{jj}^{1/2}$.

Además, si $\Phi = g(\theta)$, entonces el error estándar de $\hat{\Phi}$ puede ser estimado por:

$$se(\hat{\Phi}) = \left\{ \sum_{j=1}^m \sum_{k=1}^m \left(\frac{\partial g}{\partial \theta_j} \right) \left(\frac{\partial g}{\partial \theta_k} \right) v_{jk} \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (2.11)$$

donde las derivadas parciales son evaluadas en $\hat{\theta}$. Este procedimiento es a menudo referido como el *Método Delta*. En el caso especial donde $m = 1$ y por tanto θ es un parámetro escalar, la ecuación (2.11) se reduce a:

$$se(\hat{\Phi}) \cong \left| \frac{dg}{d\theta} \right| \sqrt{v_{11}} \quad (2.12)$$

donde $dg/d\theta$ está evaluada en $\hat{\theta}$.

Aunque la construcción de errores estándar en base a las ecuaciones (2.10), (2.11) y (2.12) es normalmente sencillo, el método tiene ciertos inconvenientes. Estos son discutidos más enteramente en la sección 2.3.4.

Por supuesto, la verosimilitud máxima *ML* no es el único método de estimación disponible. Sin embargo, desde el punto de vista del usuario, el *ML* presenta varias ventajas importantes. En primer lugar, su generalidad asegura que muchos problemas estadísticos de estimación probablemente surgidos en el contexto de supervivencia pueden ser resueltos. Muchos otros métodos, como aquellos basados en funciones lineales de estadísticos ordenados, son muy sencillos para usar en algunos problemas de una variable, pero extremadamente difíciles o incluso imposibles para generalizar a situaciones más complejas [15]. Además, la generalidad de *ML* es una ventaja desde un punto de vista computacional, puesto que, si se desea, fundamentalmente los mismos programas pueden usarse para obtener *MLE's* cualquiera que sea el contexto.

En segundo lugar, la propiedad de invarianza funcional de los *MLE's* asegura que, habiendo calculado $\hat{\theta}$ se puede obtener el *MLE* de $g(\theta)$ inmediatamente sin tener que volver a comenzar el proceso de estimación.

En tercer lugar, los errores estándar aproximados de los *MLE's* pueden ser encontrados rutinariamente por inversión de la matriz de información observada.

Desde un punto de vista teórico *ML* presenta también otras propiedades que recomiendan su utilización. Bajo condiciones de regularidad suaves los *MLE's* son consistentes, *Normal* asintóticamente, así como asintóticamente eficientes. Se podría decir que estos resultados significan que si la población total es observada, el *ML* dará exactamente la respuesta correcta, y que en una gran muestra un *MLE* será distribuido de manera aproximadamente *Normal*, sin desviaciones y con la varianza accesible más pequeña [16].

2.3.3.- Estimación por máxima verosimilitud: ilustraciones

En esta sección se muestra el cálculo de *MLE's* en ciertos casos especiales. Se asume desde el principio que se tiene una muestra simple de observaciones, posiblemente censurada a derecha, y que esas observaciones están idénticamente

distribuidas. También se asume que en la muestra de tiempos de vida posiblemente censurados a derecha $t_1, t_2 \dots t_n$, hay r observaciones no censuradas y $n - r$ observaciones censuradas a derecha, y que $x_i = \log t_i$ ($i = 1, 2 \dots n$).

a) Distribución exponencial

A partir de las ecuaciones (2.2) y (2.9), la verosimilitud *logarítmica* es:

$$l(\lambda) = r \log \lambda - \lambda \sum t_i$$

Y por lo tanto:

$$\frac{dl}{d\lambda} = \frac{r}{\lambda} - \sum_{i=1}^n t_i$$

Lo que podría ser igualado a cero y resuelto automáticamente para dar:

$$\hat{\lambda} = \frac{r}{\sum_{i=1}^n t_i} \quad (2.13)$$

Notar que el denominador es el tiempo total en la prueba (denominado *Total Time on Test, TTT*). También:

$$-\frac{d^2l}{d\lambda^2} = \frac{r}{\lambda^2} \quad (2.14)$$

Por lo tanto, el error estándar estimado de $\hat{\lambda}$ es $\hat{\lambda}/\sqrt{r}$. Es necesario que $r > 0$, es decir, que al menos un tiempo de vida no deba ser censurado. Como caso especial, si todas las observaciones son no censuradas entonces λ es justo el recíproco de la media de la muestra, considerando que si sólo los r tiempos de vida más pequeños $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(r)}$ han sido observados (censurando Tipo II simple) entonces:

$$\hat{\lambda} = r / \{ \sum_{i=1}^r t_{(i)} + (n - r)t_{(r)} \} \quad (2.15)$$

El recíproco a mano derecha en la ecuación (2.15) se conoce a veces como la media *Winsorized* a un lado.

b) Distribución Weibull

La distribución *Logaritmo-probabilidad* para una muestra *Weibull* es, a partir de las ecuaciones (2.3) y (2.9):

$$l(\eta, \alpha) = r \log \eta - r\eta \log \alpha + (\eta - 1) \sum_u \log t_{(i)} - \alpha^{-\eta} \sum_{i=1}^n t_{(i)}^{\eta}$$

Alternativamente, siendo $x_i = \log t_i$ y usando una formulación *Gumbel* del problema, obtenemos de las ecuaciones 2.23, 2.24 y 2.30.

$$l(\mu, \sigma) = -r \log \sigma + \sum_u \left(\frac{x_i}{\sigma}\right) - \left(\frac{r\mu}{\sigma}\right) - \sum_{i=1}^n \exp\left\{\frac{(x_i - \mu)}{\sigma}\right\}.$$

Y por consiguiente:

$$\left[\begin{array}{l} \sigma \frac{\delta l}{\delta \mu} = -r + \sum_{i=1}^n \exp\{(x_i - \mu)/\sigma\} \\ \sigma^2 \frac{\delta l}{\delta \sigma} = -r\sigma - \sum_u x_i + r\mu + \sum_{i=1}^n \exp\{(x_i - \mu)/\sigma\}(x_i - \mu) \end{array} \right.$$

Y por lo tanto:

$$\hat{\mu} = \hat{\sigma} \log \left\{ \frac{1}{r} \sum_{i=1}^n \exp\left(\frac{x_i}{\hat{\sigma}}\right) \right\} \quad (2.16)$$

$$\frac{1}{r} \sum_n x_i + \hat{\sigma} - \frac{\sum_{i=1}^n x_i \exp\left(\frac{x_i}{\hat{\sigma}}\right)}{\sum_{i=1}^n \exp\left(\frac{x_i}{\hat{\sigma}}\right)} = 0 \quad (2.17)$$

Se puede observar que la ecuación (2.17) no incluye a $\hat{\mu}$. Así el problema de obtener $\hat{\mu}$ y $\hat{\sigma}$ se reduce simplemente a encontrar $\hat{\sigma}$, tras lo cual $\hat{\mu}$ puede ser encontrado directamente a partir de la ecuación (2.16). La solución de la ecuación (2.17) debe encontrarse numéricamente. Métodos para resolver tales ecuaciones no lineales están disponibles en bibliotecas de subrutinas como NAG e IMSL [14]. Otra posibilidad más es encontrar dos valores de σ por prueba y error que den signos opuestos al lado izquierdo de la ecuación (2.17). Esto puede usarse como valores de inicio en un procedimiento repetido en dos secciones que puede ser fácilmente programado incluso en un pequeño ordenador.

Las segundas derivadas de l son:

$$\begin{aligned} -\frac{\delta^2 l}{\delta \mu^2} &= \frac{1}{\sigma^2} \exp\left(-\frac{\mu}{\sigma}\right) \sum_{i=1}^n \exp\left(\frac{x_i}{\sigma}\right) \\ -\frac{\delta^2 l}{\delta \mu \delta \sigma} &= \frac{-r}{\sigma^2} + \frac{1}{\sigma^3} \exp\left(-\frac{\mu}{\sigma}\right) (\sigma - \mu) \sum_{i=1}^n \exp\left(\frac{x_i}{\sigma}\right) + \frac{1}{\sigma^3} \exp\left(-\frac{\mu}{\sigma}\right) \sum_{i=1}^n x_i \exp\left(\frac{x_i}{\sigma}\right) \\ -\frac{\delta^2 l}{\delta \sigma^2} &= \frac{-r}{\sigma^2} - 2 \sum_n \frac{x_i}{\sigma^3} + \frac{2r\mu}{\sigma^3} + \frac{1}{\sigma^4} \sum_{i=1}^n \exp\left(\frac{x_i}{\sigma}\right) (x_i - \mu) \{2\sigma + x_i - \mu\} \end{aligned}$$

Estas expresiones se simplifican considerablemente cuando son evaluadas en $(\mu, \sigma) = (\hat{\mu}, \hat{\sigma})$ para dar:

$$\begin{aligned} -\frac{\delta^2 l}{\delta \mu^2} &= \frac{r}{\hat{\sigma}^2} \\ -\frac{\delta^2 l}{\delta \mu \delta \sigma} &= \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i - \hat{\mu}}{\hat{\sigma}}\right) \exp\left\{\frac{x_i - \hat{\mu}}{\hat{\sigma}}\right\} \\ -\frac{\delta^2 l}{\delta \sigma^2} &= r + \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i - \hat{\mu}}{\hat{\sigma}}\right)^2 \exp\left\{\frac{x_i - \hat{\mu}}{\hat{\sigma}}\right\} \end{aligned}$$

Dos aplicaciones prácticas a sendos casos para el cálculo de estimadores de máxima verosimilitud, son añadidas en el ANEXO C.

2.3.4.- Test y regiones de confianza basados en verosimilitud

En ocasiones (ver ANEXO C) colocar modelos paramétricos distintos puede dar estimaciones muy distintas de una cantidad de interés, como puede ser un *cuantil*. Por lo tanto, claramente se requieren procedimientos para elegir entre modelos paramétricos.

Una posible aproximación está basada en las propiedades asintóticas de la función de verosimilitud. Estas propiedades también permiten calcular intervalos de confianza, o más generalmente, regiones de confianza. Se comienza suponiendo que el modelo paramétrico de interés depende de los parámetros $\theta_1, \theta_2 \dots \theta_m$, y que se está interesado en probar o hacer declaraciones de confianza sobre un subconjunto $\theta^{(A)}$ de estos parámetros, mientras se etiquetan los restantes parámetros $\theta^{(B)}$. Por supuesto, $\theta^{(A)}$ puede contener todos los m parámetros, en cuyo caso $\theta^{(B)}$ está vacío. Sea $(\hat{\theta}^{(A)}, \hat{\theta}^{(B)})$ la correspondiente *MLE* de $(\theta^{(A)}, \theta^{(B)})$, y se denomina $\hat{\theta}^{(B)}(A_0)$ a la *MLE* de $\theta^{(B)}$ cuando $\theta^{(A)}$ está fijado en algún valor elegido $\theta_0^{(A)}$. Entonces se dispone de dos métodos basados en verosimilitud para probar y construir regiones de confianza:

1) Método 1

Sea:

$$W(\theta_0^{(A)}) = W = 2\{l(\hat{\theta}^{(A)}, \hat{\theta}^{(B)}) - l[\theta^{(A)}, \hat{\theta}^{(B)}(A_0)]\}$$

Bajo la hipótesis nula $\theta^{(A)} = \theta_0^{(A)}$, W tiene aproximadamente una distribución *Chi-cuadrada* con m_a grados de libertad, donde m_a es la dimensión de $\theta^{(A)}$. Valores grandes de W relativos a $\chi^2(m_a)$ proporcionan evidencia contra la hipótesis nula. La correspondiente región de confianza $1 - \alpha$ para $\theta^{(A)}$ es:

$$\{\theta^{(A)}: W(\theta^{(A)}) \leq \chi_{\alpha}^2(m_a)\}$$

donde $\chi_{\alpha}^2(m_a)$ es el punto superior al porcentaje 100α de $\chi^2(m_a)$.

2) Método 2

Sea $V = V(\hat{\theta}^{(A)}, \hat{\theta}^{(B)})$ la matriz de varianza-covarianza para $(\hat{\theta}^{(A)}, \hat{\theta}^{(B)})$ calculada en la *MLE*, como en la sección 2.3.3. Sea $V_A = V_A(\hat{\theta}^{(A)}, \hat{\theta}^{(B)})$ la sub-matriz

principal de V correspondiente a $\hat{\theta}^{(A)}$. Esto es, V_A es la sub-matriz de V correspondiente a la varianza y covarianza estimadas de $\hat{\theta}^{(A)}$. Entonces:

$$W^*(\theta_0^{(A)}) = (\hat{\theta}^{(A)} - \theta_0^{(A)})^T V_A^{-1} (\hat{\theta}^{(A)} - \theta_0^{(A)})$$

también tiene una distribución aproximada $\chi^2(m_a)$ bajo la hipótesis nula $\theta^{(A)} = \theta_0^{(A)}$. La correspondiente región de confianza aproximada $1 - \alpha$ para $\theta^{(A)}$ está dada por:

$$\{\theta^{(A)}: W^*(\theta^{(A)}) \leq \chi_{\alpha}^2(m_a)\}$$

En el caso especial cuando $\hat{\theta}^{(A)}$ es un escalar esto conduce a un intervalo de confianza simétrico $1 - \alpha$:

$$\hat{\theta}^{(A)} \pm z_{\alpha/2} V_A^{1/2}$$

donde $z_{\alpha/2}$ es el punto superior al porcentaje $100\alpha/2$ de la distribución *Normal* estándar.

Ambos métodos basados respectivamente en W y W^* son asintóticamente equivalentes, y a menudo proporcionan resultados muy similares en la práctica. Sin embargo, también son posibles grandes discrepancias. En tal caso el método basado en W es preferible porque los resultados son invariantes a reparametrizaciones y la forma de la región de confianza viene dada fundamentalmente por los datos. Regiones de confianza basadas en W^* son necesariamente elípticas en la parametrización usada, pero producirán regiones no-elípticas bajo transformaciones paramétricas no-lineales.

Como aplicación práctica al cálculo de regiones de confianza ver ANEXO D.

2.3.5.- Observaciones de métodos basados en verosimilitud

Anteriormente se han discutido procedimientos basados en verosimilitud en relación a análisis paramétricos de una sola muestra de datos. Estos resultados se generalizan de modo natural a situaciones más complejas, tales como cuando la información de variables aclaratorias está tan disponible como los tiempos de vida.

La teoría asintótica que produce las aproximaciones *Normal* y *Chi-cuadrado* usadas con anterioridad requiere que ciertas condiciones de las funciones de verosimilitud sean satisfechas. La situación más relevante con respecto a supervivencia en la que las condiciones de regularidad en la verosimilitud no se sostienen ocurre cuando un parámetro de garantía debe ser estimado. Esto puede causar algunos problemas en la distribución triparamétrica *Weibull* [17], la

distribución triparamétrica *Logarítmico-normal* [18] [19] y la distribución Gamma [20], así como para problemas con parámetros de garantía [21].

Para los modelos relativamente simples discutidos hasta ahora (por ejemplo, *Exponencial*, *Weibull*, *Gumbel*, *Normal* y *Logarítmico-normal*) las condiciones de regularidad en la verosimilitud se mantienen. Para algunos de esos modelos (por ejemplo, *Normal* y *Logarítmico-normal* sin control) existen *MLE's* de forma cerrada. Sin embargo, en muchos análisis basados en verosimilitud de datos de supervivencia se necesitan algún esquema iterativo. Esencialmente se necesita un programa general para manejar los datos relevantes, junto a un procedimiento de maximizar funciones, tales como métodos *quasi-Newton* en *NAG* [14]. Para encajar un modelo específico es necesario establecer una subrutina de evaluación de la función *Log-verosimilitud* relevante, y posiblemente la primera y segunda derivadas de la función *Log-verosimilitud*. En algunos modelos pueden ser necesarias integraciones numéricas o de aproximación (por ejemplo, las funciones *Poligamma* para la distribución *Gamma* o la función *Superviviente Normal* para la distribución *Normal* con observaciones controladas). Estos cálculos pueden ser programados por medio de determinados algoritmos y proporcionar resultados matemáticamente relevantes [11] [14] [22] o bien utilizar subrutinas disponibles en bibliotecas tales como *NAG* e *IMSL*. En cualquier caso, merece la pena probar con varios valores iniciales diferentes al iniciar un esquema iterativo con el fin de comprobar la estabilidad de los resultados numéricos.

Por supuesto, incluso cuando las condiciones de regularidad en la función de verosimilitud son satisfechas, los resultados asintóticos pueden dar aproximaciones pobres en muestras pequeñas o muestras con una censura importante. En casos de duda se puede o bien buscar teoría de distribución exacta o bien adoptar una aproximación más pragmática y usar simulaciones para examinar la distribución de cualquier estimador apropiado o estadística de prueba [23] [24] [25] [26] [27] [28].

2.3.6.- Bondad del ajuste

Como parte de un análisis estadístico que implica ajustar un modelo paramétrico, siempre es conveniente comprobar la idoneidad del modelo. Se pueden usar o bien un análisis formal de bondad del ajuste o bien métodos analíticos de datos apropiados. Los procedimientos gráficos son particularmente valiosos en este contexto.

Antes de discutir métodos gráficos como comprobación de modelos, se mencionan análisis formales de bondad de ajuste. Una aproximación es introducir el modelo propuesto en un modelo más completo, por lo que análisis como los descritos en la sección 2.3.4 pueden ser aplicados. Por ejemplo, se podría analizar la idoneidad de un modelo *Exponencial* en comparación con un modelo *Weibull*,

como en el caso práctico descrito en el ANEXO D. Por el contrario, el modelo propuesto puede ser analizado contra una opción general. Esta es la aproximación de bondad de ajuste clásica. Un ejemplo es el bien conocido análisis de *Pearson Chi-cuadrado*. La literatura de test de bondad de ajustes es extensa, aunque la tendencia ha sido concentrarse en distribuciones como la *Normal*, *Exponencial* y *Weibull* [29]. Dentro de un contexto de supervivencia, sin embargo, análisis basados en los métodos de la sección 2.3.4, combinados con apropiados métodos gráficos casi siempre serán adecuados.

Con objeto de discutir métodos gráficos para comprobar la idoneidad del modelo se supone que hay k diferentes tiempos $a_1 < a_2 < \dots < a_k$ en los que ocurre el fallo. Sea d_j el número de fallos en el tiempo a_j y sea n_j el número de elementos en riesgo a_j . Se utilizan los siguientes puntos de representación:

$$p_j = 1 - \frac{1}{2} \{ \hat{S}(a_j) + \hat{S}(a_j + 0) \}$$

donde \hat{S} es el estimador de Kaplan-Meier. El procedimiento de representación de puntos depende exclusivamente de la localización y de parámetros escalares μ, σ en modelos como las distribuciones *Gumbel* y *Normal*. En supervivencia, esto conlleva representar los siguientes puntos:

$$(\log a_j, F_0^{-1}(p_j))$$

donde F_0 es la función de distribución del modelo propuesto, con μ, σ tomando respectivamente los valores de 0 y 1. Si el modelo es apropiado, la representación será aproximadamente lineal. Esta representación, denominada representación *cuantil-cuantil* (*QQ*) se puede aplicar antes de probar con un análisis estadístico formal. También se pueden obtener estimaciones del modelo propuesto a partir de la pendiente y puntos de corte. Estas estimaciones pueden ser de interés por sí mismas o bien ser utilizadas como puntos de partida para esquemas iterativos de obtención de otras estimaciones. Sin embargo, su aplicación es limitada. Por ejemplo, no puede utilizarse para la función *Gamma*. Además, los puntos de representación con mayor impacto visual, los puntos extremos, presentan una gran variabilidad.

Una representación gráfica diferente, a menudo utilizando los mismos elementos que la representación *QQ*, es la representación de la probabilidad (*PP*), en la que se representan los siguientes puntos:

$$(p_j, F(a_j, \hat{\theta}))$$

donde $F(a_j, \hat{\theta})$ indica la función de distribución del modelo propuesto, evaluado en el punto a_j y asignando a los parámetros del modelo valores considerados razonables. La linealidad de la representación indica un ajuste adecuado entre el modelo aproximado y los datos. Como se utilizan estimaciones, la representación *PP* sólo puede ser realizada después de ajustar el modelo. Sin embargo, su utilización no se limita exclusivamente a modelos con localización y parámetros escalares.

En la representación *PP* los puntos extremos tienen la menor variabilidad. Para estabilizar la variabilidad de los puntos representados se emplea la representación de probabilidad estabilizada (*SP*) [30], en la que se representan los siguientes puntos:

$$\left(\frac{2}{\pi} \sin^{-1} \left(p_j^{\frac{1}{2}} \right), \frac{2}{\pi} \sin^{-1} \{ F^{1/2}(a_j, \hat{\theta}) \} \right)$$

De manera alternativa, se pueden utilizar las envolventes para mejorar la interpretación de las representaciones *QQ* y *PP* [31] [32] [33].

2.4.- Modelado de riesgos proporcionales

2.4.1.- Introducción

Desde el comienzo del estudio sobre el modelado de riesgos proporcionales [34] la mayor parte de la utilización de los métodos de riesgos proporcionales ha sido para el análisis de datos de supervivencia en el campo médico. La aproximación basada en riesgos semiparamétricos está tomando una gran relevancia en el análisis de la supervivencia, ya que no son necesarias para el análisis suposiciones con respecto a la forma de la función de riesgo [35] [36] [37] [38].

El modelo de riesgos proporcionales (*Proportional Hazards, PH*) caracteriza los efectos sobre la función de riesgo de determinadas variables explicativas o factores asociados con el tiempo de vida del equipamiento. El modelo lineal *PH* asume que, con las condiciones dadas por un vector de variables simultáneas $x = (x_1, \dots, x_n)^T$, la función de riesgo $h(t)$ toma la siguiente forma:

$$h(t; x) = h_0(t) e^{x^T \beta} \quad (2.18)$$

donde β es un vector de parámetros desconocidos $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$, y h_0 es alguna función de riesgo de referencia. De esta manera el efecto combinado de las variables x es simplemente modificar la escala de la función de riesgo hacia arriba o abajo.

En análisis estadístico depende de si se asume o no una forma particular de la función de riesgo de referencia $h_0(t)$. En caso de que sí, se puede escribir la función de riesgo acumulativa de referencia H_0 de la forma $G(t; \theta)$, donde G es una función conocida y θ es un vector de parámetros desconocido. Una situación particularmente importante es cuando $G(t; \theta) = \alpha G(t)^\eta$, donde G es una función no decreciente con t . La función de supervivencia $S(t; x)$ es, bajo ciertas condiciones, $S(t; x) = \exp\{-H(t; x)\}$, donde $H(t; x) = \int_0^t h(s; x) \delta s$ es la correspondiente función de riesgo acumulada. Por lo tanto:

$$\begin{aligned} S(t; x) &= \exp\{-H_0(t)e^{x^T \beta}\} = \exp\{-\alpha G(t)^\eta e^{x^T \beta}\} \\ &= \exp\{-\exp(\eta y + \log \alpha + x^T \beta)\} \end{aligned}$$

donde $y = \log G(t)$. De esto resulta que el modelo *PH* se puede escribir de la siguiente manera:

$$y = -\eta^{-1} \log \alpha - x^T (\eta^{-1} \beta) + \eta^{-1} z \quad (2.19)$$

donde la variable aleatoria z tiene el estándar de la distribución *Gumbel*. Por lo tanto, en este caso el modelo *PH* es equivalente a un modelo *Weibull logarítmico-lineal* para los tiempos transformados $G(t_i)$.

En el caso donde h_0 no está especificado, una aproximación simple para el análisis estadístico consiste en asumir una determinada forma inicial para la función de riesgo acumulada H_0 , como αt^η , ajustar un modelo logarítmico-lineal y utilizar un análisis residual para identificar una transformación adecuada apropiada $G(t)$ de los datos. Este procedimiento se puede repetir hasta obtener un ajuste satisfactorio.

2.4.2.- Análisis del modelo semiparamétrico PH

Si se supone que la función h_0 no está especificada, se puede utilizar una forma de probabilidad para β que no implique conocer la función h_0 [9]. Se supone que una muestra aleatoria de n elementos proporciona r tiempos de vida diferentes y $n - r$ tiempos censurados, los tiempos ordenados son $t_{(1)}, \dots, t_{(r)}$ y R_i los elementos con $t \geq t_i$, donde t puede ser o bien un tiempo de vida observado o un tiempo censurado. R_i es el riesgo establecido en el tiempo $t_{(i)}$, es decir, aquellos elementos que estaban en riesgo de fallo justo antes del instante $t_{(i)}$. La estimación de β se puede basar en la “función de probabilidad”:

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^r \frac{\exp(x_{(i)}^T \beta)}{[\sum_{t \in R_i} \exp(x_t^T \beta)]} \quad (2.20)$$

donde $x_{(i)}$ es el vector de variables de regresión asociado con la unidad que ha fallado en el instante $t_{(i)}$.

Existen diferentes maneras alternativas de justificar la utilización de esta función de probabilidad [34]. Si se consideran que R_i son los elementos en riesgo en un instante inmediatamente anterior a $t_{(i)}$, la probabilidad condicional de que un elemento correspondiente a $x_{(i)}$ sea el siguiente en fallar es:

$$\frac{h(t_{(i)}; x_{(i)})}{\sum_{l \in R_i} h(t_{(i)}; x_{(l)})} = \frac{\exp(x_{(i)}^T \beta)}{\sum_{l \in R_i} \exp(x_{(l)}^T \beta)}$$

La probabilidad dada por la ecuación (2.20) se obtiene tomando el producto de estos términos en todos los tiempos de fallo $t_{(i)}$. Cuando las observaciones no están censuradas, la ecuación (2.20) proporciona la probabilidad conjunta de la muestra, condicional en los tiempos de fallo observados $t_{(1)}, \dots, t_{(r)}$ y se denomina probabilidad condicional. Si las observaciones están censuradas, la ecuación (2.20) toma la forma de una probabilidad parcial [39]. Si no se conoce la función $h_0(t)$ los tiempos de fallos observados proporcionan poca o ninguna información sobre los coeficientes de regresión β , de manera que la ecuación (2.20) es una función de probabilidad adecuada para inferir los valores de β .

En el caso de muestras no censuradas o censuradas de Tipo II, la ecuación (2.20) es la función de probabilidad marginal de β exclusivamente en función de los rangos de observación [40]. En tal caso sólo se considera el orden de los elementos con respecto a su tiempo de fallo, ignorando el valor concreto de los tiempos de fallo. De esta manera se puede expresar de una manera más formal que los tiempos de vida no proporcionan por sí mismos información sobre β . Esto se puede extender igualmente al caso general de observaciones censuradas.

Por lo tanto, la ecuación (2.20) se considera una probabilidad adecuada para situaciones en las que hay muy poca información sobre la forma de la función $h_0(t)$. Los métodos generales de estimación de la máxima probabilidad ML (sección 2.3) se puede emplear para estimar β , así como se pueden obtener errores estándar aproximados a partir de la matriz de las derivadas de segundo orden de $\log L(\beta)$ evaluados en los estimadores $ML \hat{\beta}$. Se pueden comparar diferentes modelos por medio de sus respectivas probabilidades logarítmicas maximizadas.

a) Cálculo computacional

Para el cálculo computacional de la ecuación (2.20) se calculan los valores $\lambda_l = \exp(x_l^T \beta)$ y se acumulan desde el tiempo de vida o censurado mayor hasta el menor, dando valores $c_i = \sum_{l \in R_i} \lambda_l$ para $i = 1, \dots, r$. La probabilidad $L(\beta)$ es entonces

el producto de los términos $\lambda_{(i)}/c_i$ para $i = 1, \dots, r$, donde $\lambda_{(i)} = \exp(x_{(i)}^T \beta)$. La función de probabilidad logarítmica $l(\beta)$ y sus derivadas vienen dadas por:

$$\begin{aligned} l(\beta) &= \sum_{i=1}^r (x_{(i)}^T \beta - \log c_i) \\ l'(\beta) &= \sum_{i=1}^r (x_{(i)} - \vartheta_i) \\ l''(\beta) &= \sum_{i=1}^r (A_i - \vartheta_i \vartheta_i^T) \end{aligned}$$

donde:

$$\begin{aligned} \vartheta_i &= c^{-1} \sum_{l \in R_i} \lambda_l x_l \\ A_i &= c^{-1} \sum_{l \in R_i} \lambda_l x_l x_l^T \end{aligned}$$

Un procedimiento de maximización numérica como el procedimiento *Newton-Raphson* se utiliza para resolver la ecuación de probabilidad $l'(\beta) = 0$ y obtener $\hat{\beta}$ [9]. Para pequeñas cantidades de datos se puede emplear *GLIM* [41].

b) Observaciones vinculadas

Cuando existen vínculos entre los tiempos de fallo se complica el análisis, por ejemplo, debido a errores de redondeo. Las expresiones para las probabilidades condicional y marginal son muy complejas para estos casos, pero se puede utilizar la siguiente aproximación:

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^r \frac{\exp(s_i^T \beta)}{[\sum_{l \in R_i} \exp(x_l^T \beta)]^{d_i}} \quad (2.21)$$

donde d_i es el número de elementos fallando en el instante $t_{(i)}$, y s_i es la suma de las covariantes de los elementos que se ha observado que fallan en el instante $t_{(i)}$. Esta aproximación es apropiada si los promedios d_i/n_i son pequeños, donde n_i es el número de elementos en riesgo en un instante $t_{(i)}$. Si estos promedios son elevados, entonces es recomendable ajustar una versión del modelo *PH*.

c) Covariantes dependientes del tiempo

En aplicaciones de supervivencia a menudo es apropiado relacionar el riesgo de fallo en un instante con la covariante dependiente del tiempo, como una forma de estimar el daño al que ha sido sometido el componente. Para ello hay que reemplazar x por $x(t)$ en la ecuación (2.18) del modelo *PH*. Puede haber una o varias covariantes dependientes del tiempo, y diferentes tipos de variables dependientes del tiempo. Una covariante externa es aquella que no está directamente relacionada con el fallo del componente, por ejemplo, un estrés

aplicado, mientras que una covariante interna es una medida del tiempo generada por el propio elemento. Cuando no existen valores vinculados se puede utilizar una probabilidad parcial [39]:

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^r \frac{\exp(\{x_{(i)}(t_{(i)})\}^T \beta)}{\left[\sum_{l \in R_i} \exp(\{x_l(t_{(i)})\}^T \beta) \right]} \quad (2.22)$$

Si por el contrario existen valores vinculados, la ecuación (2.21) es una aproximación adecuada, reemplazando x por $x(t)$. Los tiempos de cálculo computacional para la ecuación (2.22) son, por lo general, mayores que para la ecuación (2.20).

2.4.3.- Estimación de las funciones de riesgo y supervivencia

Una vez que se han obtenido los coeficientes de maximización de la ecuación (2.20), o bien de alguna de sus modificaciones, es posible obtener una estimación no paramétrica de la función de supervivencia. La siguiente fórmula es una generalización de la estimación del límite de producto (*Product Limit, PL*), apropiada cuando no existen vínculos.

$$\hat{S}_0(t) = \prod_{j:t_{(j)} < t} \hat{\alpha}_j \quad (2.23)$$

donde:

$$\alpha_j^{\lambda_j} = 1 - \left(\frac{\lambda_j}{\sum_{l \in R_j} \lambda_l} \right) \quad (2.24)$$

$$\lambda_j = \exp(x_j^T \beta)$$

Los valores $\hat{\alpha}_j$ requeridos en la ecuación (2.23) se obtienen substituyendo $\hat{\beta}$ por β en la ecuación (2.24). En el caso con vínculos es más complicado [7] [9]. Igual que con el estimador *PL*, si la última observación es un valor censurado C , entonces $\hat{S}_0(t)$ no está definido al suceder C .

Una representación de la función de supervivencia empírica $\hat{S}_0(t)$ puede sugerir la existencia de una forma paramétrica adecuada para $S_0(t)$. También se pueden emplear los métodos de la sección 2.3 para reemplazar el estimador *PL* por $\hat{S}_0(t)$. Se recomienda que los puntos de representación p_i sean $p_i = 1 - \frac{1}{2} [\hat{S}_0(t_{i-1} + 0) + \hat{S}_0(t_i + 0)]$. Una estimación de la función de riesgo acumulada de referencia es $\hat{H}_0(t) = -\log \hat{S}_0(t)$ o alguna de sus modificaciones.

2.4.4.- Comprobación de modelo

La función de riesgo acumulada empírica (*Empirical Cumulative Hazard Function, EHF*) $\hat{H}_0(t)$ puede ser utilizada para verificar la suposición *PH*. Para comprobar la proporcionalidad de la suposición con respecto un factor particular, se deben estratificar los datos de acuerdo al nivel del factor y ajustar el siguiente modelo:

$$h_j(t; x) = h_{0j}(t)e^{x^T \beta} \quad (2.25)$$

donde j es el nivel de factor. Escribiendo $\hat{H}_j(t)$ para el *EHF* del estrato número j , las funciones $\log \hat{H}_j(t)$ deberían aparecer más o menos paralelas verticalmente al representarlas con respecto t . Se puede utilizar un método similar para comprobar la suposición *PH* con respecto la variable x agrupando valores contiguos de x si es necesario y ajustando las funciones de riesgo de referencia [42] [43] [44] [45].

Para una mayor comprobación del modelo, se puede definir el valor residual de una observación no censurada:

$$e = \hat{H}_0(t)e^{x^T \hat{\beta}}$$

donde t es el tiempo de vida observado y x el correspondiente vector de variables de regresión. También es posible definir un valor residual para una observación censurada:

$$e = \hat{H}_0(t)e^{x^T \hat{\beta}} + 1$$

donde ahora t es el punto de censura. Si el modelo *PH* es adecuado, el conjunto de valores residuales debería comportarse como una muestra de la distribución *Exponencial*. Igualmente, los valores $r = \log e$ deberían parecer comportarse como muestras aleatorias de una distribución *Gumbel*. Los valores residuales exhiben ciertas peculiaridades y a veces no resultan claros. Por ejemplo, la representación de los valores residuales puede parecer aceptable, y sin embargo, el modelo *PH* resultar inadecuado [36]. Tales representaciones no deben por lo tanto ser utilizadas más que junto con otros métodos de comprobación del modelo.

La forma de $l'(\beta)$ dada en la sección 2.4.2. sugiere una definición alternativa de un valor residual como el tiempo de vida i –ésimo corresponde con el vector $p \times 1$ del vector $x_{(i)} - \hat{\vartheta}_i$ [46]. Los valores residuales se pueden emplear también para valorar la idoneidad de la suposición *PH* [47].

Capítulo 3:

Metodología

3.1.- Procedimiento de recogida de datos: **ZARADEMP**

El presente trabajo se basa en el “Proyecto *ZARADEMP*”, un estudio de salud en la población adulta y anciana de Zaragoza, centrándose en la recogida de datos relacionados con depresión clínica e infarto de miocardio. Se trata de una investigación en una muestra representativa sobre algunas de las enfermedades o trastornos en edad adulta y, particularmente, en los grupos de edad más avanzada, que preocupan de verdad a los individuos, a la comunidad médico-científica y a la sociedad en general.

Zaragoza es la ciudad de estudio (ZARA), y demencia (DEM) y depresión (DEP) dos de los grandes problemas y a los que se les dedica una parte principal de la investigación y el acrónimo *ZARADEMP*. De hecho, el proyecto va mucho más allá de estos trastornos y alcanza a otras enfermedades, degenerativas o no, a disfunciones e incapacidades, pero también a la salud en general.

El estudio es poblacional, así que trata de llegar a las enfermedades allí donde se encuentran, ya que muchos pacientes permanecen en su domicilio, quizá en una residencia, sin que sus enfermedades y trastornos lleguen nunca al hospital ni a la atención médica. También se puede considerar epidemiológico, ya que incorpora la metodología básica de la medicina preventiva, es decir, busca, entre otros cometidos científicos, factores de riesgo de enfermedades, contra los que eventualmente se pueda intervenir de modo preventivo, así como aspira a identificar factores de protección que ayuden a fomentar modos de vida saludables. Este proyecto se enfoca en esa dirección, y en ello radica el optimismo razonable que impregna la investigación.

El proyecto ha requerido el esfuerzo de un equipo profesional multidisciplinar, con la contribución de estudiantes de medicina (“*lay interviewers*”) y de jóvenes investigadores en formación, con cuya participación el estudio adquiere un importante valor añadido de cara al futuro. Se ha necesitado, además, la colaboración de muchas instituciones y una generosa financiación. El trabajo ha supuesto varios años de preparación previa y otros cuatro más de arduo trabajo de campo y complicada logística. También ha sido costoso el análisis de datos y complicada su aceptación por varias publicaciones internacionales, como “*Archives*

of *General Psychiatry*, *Current Opinion*, *Internacional Journal of Epidemiology* y otras, donde se han publicado sus resultados.

3.2.- Características del proyecto ZARADEMP

3.2.1.- Motivaciones

1. El estudio de la frecuencia y distribución de enfermedades y trastornos en la población general de edad avanzada, puede ofrecer datos sobre factores de riesgo o factores de protección.
2. Si conocemos factores de riesgo o de protección de enfermedades y trastornos, podrá hacerse una medicina preventiva.
3. Los estudios de prevalencia no son suficientes a estos propósitos: aunque sea un proyecto mucho más costoso, se trata de hacer un estudio de "incidencia" o casos nuevos; y a continuación, un estudio analítico ("caso control") de factores "de riesgo" o "de protección" de enfermedades y trastornos.

3.2.2.- Objetivos

1. Estudio de salud en la población general de edad avanzada.
2. "Incidencia" ("casos nuevos") de:
 - demencia
 - depresión
 - otras enfermedades neurodegenerativas
3. Distribución de potenciales factores "de riesgo" / "de protección"
4. Análisis "caso control", en "casos incidentes", de los hipotéticos factores "de riesgo" / "de protección"
5. Sentar las bases para potenciales estudios de prevención/de intervención.

3.2.3.- Fases de recogida de datos

El proyecto ZARADEMP ha contado con tres olas de recogida de datos. La primera comienza en el año 1994, mientras que la segunda y tercera tienen lugar, respectivamente, a los dos y cinco años aproximadamente. El seguimiento de los pacientes se ha realizado durante trece años, aproximadamente, es decir, que se han recogido diversos datos sobre los pacientes hasta el año 2007.

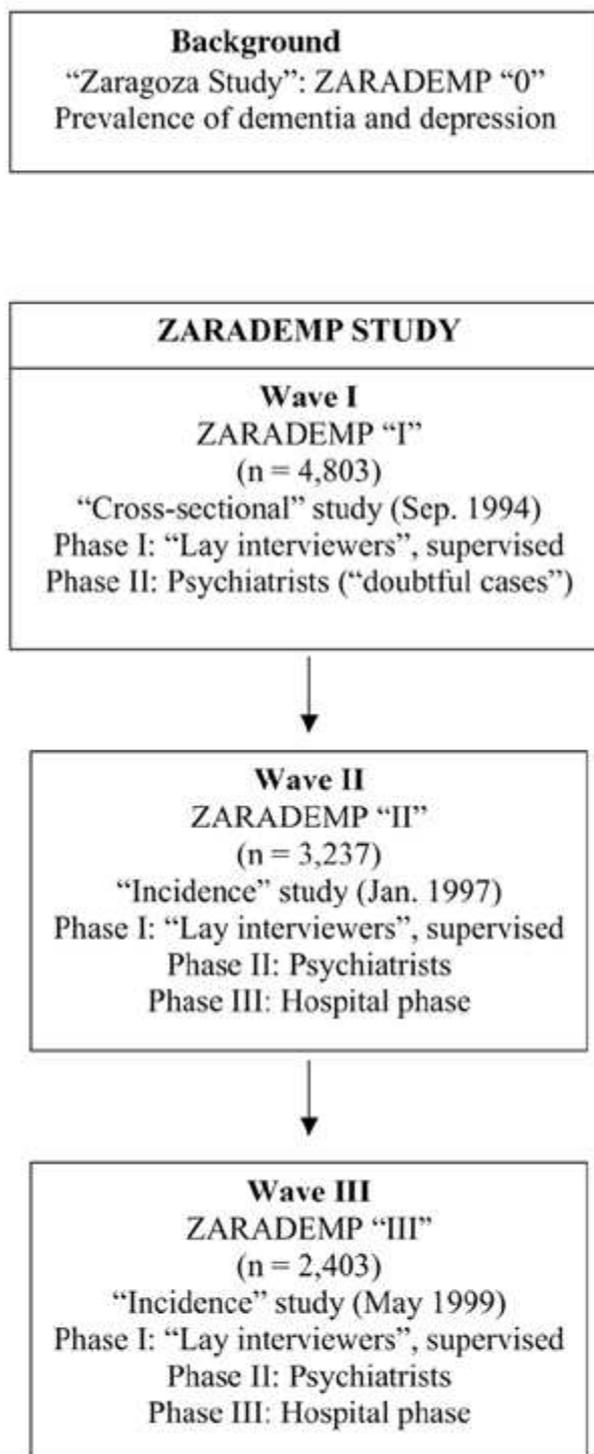


Figura 3.1: Fases del proyecto ZARADEMP

3.2.4.- Muestra de entrevistados

La muestra de personas entrevistadas abarca un grupo de cerca de diez mil personas mayores de cincuenta y cinco años al comenzar el estudio. Su distribución en grupos de edad y sexo se puede observar en la Tabla 3.1.

Table I
Sample characteristics of the elderly interviewed

Age	ZARADEMP I			ZARADEMP II			ZARADEMP III		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
55-59	77	88	165	0	0	0	0	0	0
60-64	439	484	923	254	279	533	68	77	145
65-69	391	474	865	333	382	715	272	295	567
70-74	345	492	837	293	358	651	263	291	554
75-79	245	372	617	218	317	535	196	292	488
80+	535	861	1,396	350	453	803	262	387	649
Total	2,032	2,771	4,803	1,448	1,789	3,237	1,061	1,342	2,403

Tabla 3.1: Muestra de entrevistados del proyecto ZARADEMP

3.3.- Organigrama del proyecto ZARADEMP

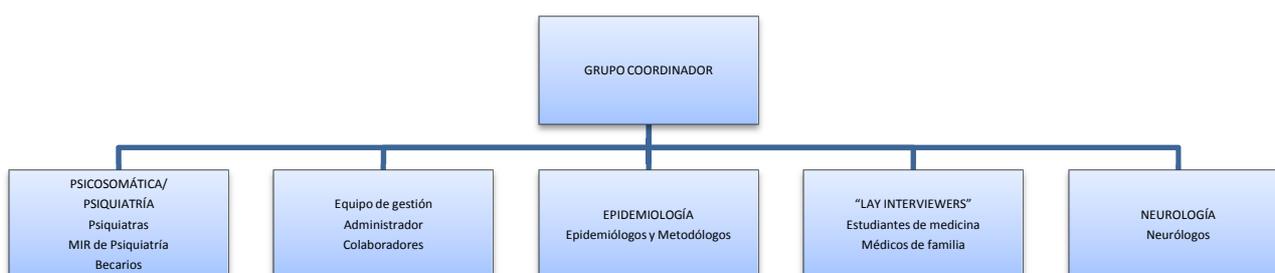


Figura 3.2: Organigrama del proyecto ZARADEMP

3.3.1.- Grupo coordinador

- Antonio Lobo (Psicosomática/Psiquiatría. Investigador principal)
- Guillermo Marcos (Epidemiología),
- Pedro Saz (Psiquiatría).

3.3.2.- Participantes

- Un equipo científico formado por psiquiatras, epidemiólogos, neurólogos, MIR y becarios
- Equipo de gestión: Javier Feijóo, Sonia Carreras, Olga Ibáñez.
- Entrevistadores estandarizados ("Lay interviewers")

3.3.3.- Organismos colaboradores

1. Servicio de Psicosomática y Psiquiatría de Enlace H.C.U.

2. Depto. De Medicina y Psiquiatría
3. Servicio de Neurología H.C.U.
4. Servicio de Psiquiatría H.U. Miguel Server
5. Unidades de Atención Primaria
6. Servicio de Psiquiatría D.G.A.
7. Unidad Mixta de Investigación Hospital Clínico Universitario-Universidad de Zaragoza
8. Grupo financiador: becas concedidas 94-1562, 97-1321E, 98-0103 y 01-0255 del Fondo de Investigación Sanitaria, Ministerio de Sanidad, Madrid; CICYT SAF93-0453 de la Dirección General de Investigación Científica y Técnica, Secretaría General de Universidades, Madrid; y BIOMED EU Actions as the EURODEP Project (depression in the elderly).

3.4.- Aplicación de *ZARADEMP* en este estudio

Se ha seleccionado una muestra de mil personas, recogida en la ciudad de Zaragoza dentro del proyecto *ZARADEMP*. El objetivo de este estudio es concluir si existe una influencia de factores (tratados como variables estadísticas) que disminuyen la supervivencia en caso de infarto de miocardio y depresión clínica. En concreto, se analizará cuál es el efecto que provoca en la supervivencia el hecho de que una persona esté deprimida o infartada y la influencia mutua de ambos en una disminución de la supervivencia. Se tratará de cuantificar también la influencia que representa la depresión en una disminución de la supervivencia en personas infartadas, es decir, se pretende analizar la interrelación entre depresión e infarto para cuantificar su posible influencia en una disminución de la supervivencia.

3.5.- Presentación del problema

En investigación clínica se recoge y analiza con frecuencia información sobre los pacientes con respecto a la aparición de un determinado efecto adverso en general o tras la administración de un medicamento, o bien porcentajes de curación después de un determinado tratamiento.

El tiempo de seguimiento de los pacientes es en general lo suficientemente largo como para poder analizar tanto lo que ha ocurrido como la secuencia temporal en la que lo ha hecho. De hecho, éste es uno de los puntos clave de la medicina en la actualidad y hacia donde se dirigen los estudios científicos más punteros y relevantes. Uno de los problemas más importantes tanto para la sociedad como

para la comunidad científica es encontrar remedios contra enfermedades para las que aún no existe cura, y en particular, enfermedades cuyo origen y razón se desconoce, como por ejemplo el cáncer, Alzheimer, Parkinson, y tantas otras.

El análisis de supervivencia quizá no resuelva estas preguntas por sí sólo (el origen y causas de la enfermedad) pero puede servir como una muy útil herramienta a la hora de localizar variables que pueden contribuir a una mejor calidad de vida, no sólo su duración en el tiempo propiamente dicha, sino también a otros niveles, como el psicológico, de movilidad, de independencia, así como identificar aquellas variables que pueden contribuir al efecto contrario, para evitarlas en la medida de lo posible.

El siguiente ejemplo se presentó durante la conferencia "*Erkrankungen der Aorta*" ("Enfermedades de Aorta") celebrada el 24 de febrero de 2016 en el Hospital Universitario "*Rechts de Isar*" de Múnich, Alemania. A un paciente recientemente diagnosticado con una enfermedad coronaria, en concreto aneurisma de aorta, se le proponen dos alternativas distintas de cirugía, una de ellas mínimamente invasiva con una nueva técnica recientemente implantada. Las dos cirugías presentan una probabilidad de curación prácticamente idéntica.

Al final del estudio, el porcentaje de enfermos que han sufrido de dolores abdominales intensos ha sido del 80% en cada grupo. Pero al analizar con detenimiento el inicio y duración de esos dolores abdominales, se observa que en el primero de los grupos (cirugía mínimamente invasiva) un 70% sufría de intensos dolores sólo la primera semana después de la intervención, manteniéndose así las tres siguientes semanas para el 10% de ellos. En el segundo grupo, donde la cirugía había sido mayor, los porcentajes respectivos fueron del 20% para sólo la primera semana y de un 60% durante diez semanas siguientes. Si uno se centra exclusivamente en el porcentaje de pacientes con dolores intensos tras la cirugía se concluiría que los dos tratamientos son comparables. No obstante, si se tiene en cuenta su presentación a lo largo del tiempo, resulta bastante evidente cuál de los dos es preferible.

El análisis del tiempo hasta un acontecimiento (análisis de supervivencia) es, por lo tanto, una herramienta imprescindible en la investigación clínica y epidemiológica, como muestra este ejemplo, y hoy en día las revistas biomédicas más prestigiosas poseen un gran número de artículos que utilizan algún método de análisis de supervivencia. Dos ejemplos de ello se encuentran en el *JACC Journal of the American College of Cardiology*, "*Depression is a risk factor for mortality after myocardial infarction: fact or artifact?*", así como en *American Journal of Cardiology*, "*Depression as a risk factor for mortality after acute myocardial infarction*", ambos incluidos en el ANEXO H.

El análisis de la variable tiempo presenta dos características importantes:

- i) el tiempo no sigue una distribución *Normal*, por lo que se han de usar otro tipo de técnicas estadísticas (por ejemplo, métodos no paramétricos);
- ii) el tiempo de seguimiento para algunos individuos será inferior al tiempo total hasta el acontecimiento a estudiar (la denominada “censura”).

A continuación, se introducen y explican los conceptos básicos del análisis de supervivencia. La mayoría de los análisis de supervivencia utilizan términos como *Kaplan-Meyer*, *Log-rank*, regresión de *Cox*, tiempos censurados y otros. Se comentará sobre qué se basan estos términos y su interpretación. También se explica cómo generar e interpretar las curvas de supervivencia, y cómo compararlas. Finalmente, se explicarán ciertas normas a tener en cuenta para el análisis.

3.6.- Métodos de análisis para la supervivencia

En muchos estudios quirúrgicos o en aquellos relacionados con enfermedades, desde leves hasta graves, la variable principal que se quiere valorar es el tiempo que transcurre hasta un determinado suceso. A este tiempo, normalmente, se le denomina “supervivencia”, aunque el suceso en cuestión no tiene por qué ser, necesariamente, la defunción.

Cuando el suceso que queremos evaluar ocurre en todos los pacientes se dispone de varias técnicas estadísticas que pueden aplicarse. Sin embargo, lo más habitual es que el suceso en cuestión (defunción, reaparición de síntomas, etc.) no se presente en todos los individuos. Además, aunque comprobar la distribución estadística debería ser el primer paso antes de aplicar cualquier prueba, muchas veces no se evalúa si los datos a analizar presentan una distribución *Normal*. Es muy frecuente que estos datos de supervivencia no sigan esta distribución *Normal*, de manera que la mayoría de las pruebas estadísticas conocidas comúnmente no son aplicables.

En esta situación existe una serie de técnicas estadísticas (análisis de supervivencia) apropiadas para estudios en los que se realiza el seguimiento de cada paciente durante un determinado período y en los que, o bien se recoge el intervalo que transcurre entre el hecho inicial y el hecho final, o bien hasta que acaba el seguimiento si no se produce el hecho final. Además, entre estas técnicas, se disponen de pruebas para comparar diferentes curvas de supervivencia, así como modelos más complejos basados en la regresión que permiten valorar el efecto de un conjunto de valores pronósticos.

3.6.1.- Antecedentes

Los antecedentes más lejanos de la aplicación de métodos para el análisis de supervivencia se pueden situar en la elaboración de las tablas de mortalidad que el astrónomo *Edmon Halley* publicó a partir del registro de funerales y nacimientos de la ciudad de *Breslau*, hacia el siglo *XVIII*.

Sin embargo, el análisis de la supervivencia tal como se conoce hoy en día tiene sus raíces en la ingeniería, y está encaminado a analizar la duración y supervivencia de los diferentes elementos que conforman una máquina. Como en tantas otras cosas (las famosas curvas *ROC*, por ejemplo), la *Segunda Guerra Mundial* aceleró el desarrollo de estas técnicas.

En ciencias de la salud el auge de estas técnicas empieza hacia los años setenta. La gran ventaja que ofrecen estas técnicas, y lo que las ha popularizado, es que permiten generalizar el análisis de respuestas binarias (sí/no; fallecido/vivo), incluido el tiempo de seguimiento, es decir, el tiempo que ha transcurrido desde el inicio del seguimiento hasta producirse la respuesta o hasta el final del seguimiento si la respuesta no se ha producido. Además, este tiempo que se analiza se puede valorar en condiciones muy flexibles, puesto que la duración del período de observación puede variar enormemente para cada sujeto.

Por lo tanto, el análisis de la supervivencia es una técnica muy apropiada para analizar respuestas binarias en estudios longitudinales o de seguimiento que se caractericen por:

1. *Duración variable del seguimiento*: los estudios de seguimiento tienen fechas muy bien definidas de inicio y de cierre, pero los sujetos se incorporan al estudio en momentos diferentes.
2. *Observaciones incompletas*: en la fecha de cierre del estudio aún no se ha producido el evento terminal en ciertos sujetos (sujetos retirados “vivos”). Además, puede haber pérdidas (sujetos perdidos o fallecidos p.e.). Estas observaciones incompletas dan lugar a lo que se llama “datos censurados”, y el análisis de supervivencia se caracteriza por incluir la información que aportan estos datos.

En conclusión, para realizar un estudio de supervivencia sólo se necesitan dos valores, el tiempo de seguimiento del sujeto y una variable binaria que indica si es un tiempo completo o censurado. De hecho, un análisis que mide una respuesta binaria se puede hacer de muchas maneras, como la prueba χ^2 (*Chi-cuadrado*), por ejemplo. Sin embargo, el análisis de supervivencia presenta una característica muy importante, frecuentemente ignorada, y que permite no perder una información muy importante, el ritmo al que se va presentando, es decir, la tasa de incidencia del evento. También podríamos hacer un análisis utilizando la variable “tiempo”, pero

esto es incorrecto, porque en realidad sólo es conocido en los sujetos que han presentado el evento.

3.6.2.- Conceptos básicos

Para explicar los conceptos básicos del análisis de supervivencia, se muestra el ejemplo de una serie de pacientes con neoplasia de esófago operada y la evaluación de su supervivencia a los cinco años.

Tiempo calendario: En la Figura 3.3 cada barra representa la fecha de inicio del tratamiento y la fecha final de seguimiento a los cinco años o la fecha de último control en dispensario si no han transcurrido estos cinco años para cada uno de los diez pacientes del estudio. Cada barra es el tiempo calendario de cada paciente.

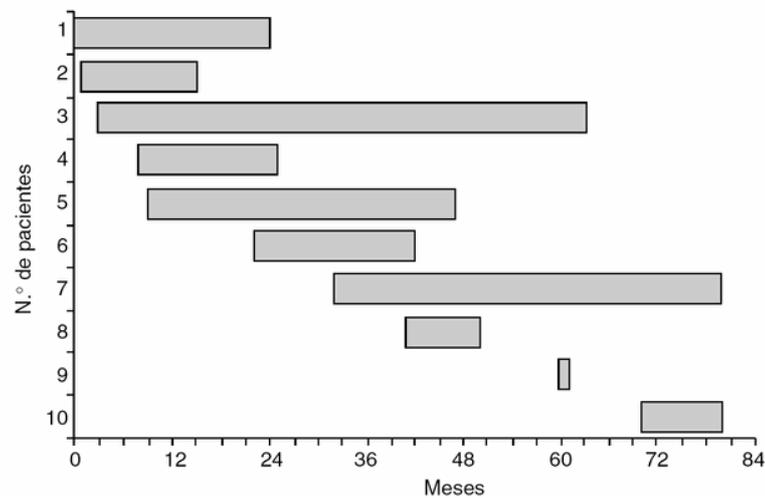


Figura 3.3: Tiempo calendario

Tiempo de seguimiento: Se representan en la Figura 3.4. Son los mismos datos que en la 3.3, pero ordenados de menor a mayor tiempo de seguimiento y preparados para hacer el análisis descriptivo.

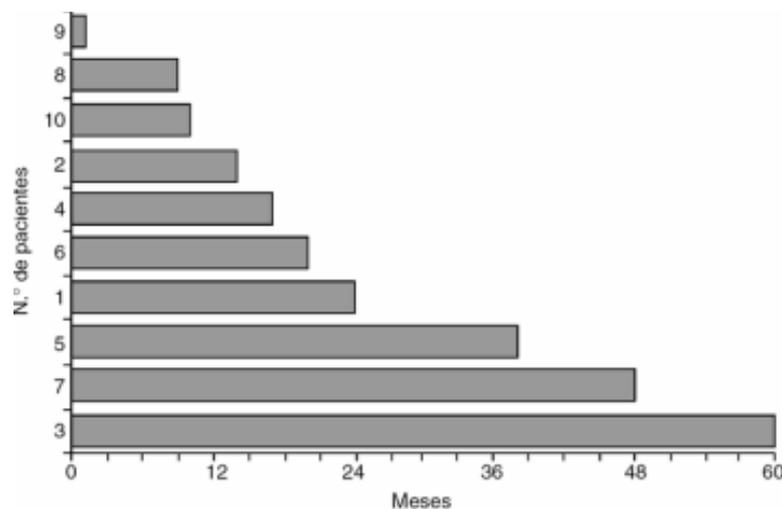


Figura 3.4: Tiempo de seguimiento

Fecha de inicio y fecha de cierre: Determinan la duración del estudio. La primera diferencia a tener en cuenta con respecto otros estudios es que los sujetos entran con una fecha diferente para cada uno y que no tiene por qué coincidir con las fechas de inicio y final del estudio. En este ejemplo el estudio dura ochenta meses.

Fecha de la última observación: La última noticia que se tiene de un sujeto marca la fecha de la última observación y, mucho más importante, el estado del sujeto, que puede ser “fallecido” (si el evento terminal se ha producido) o “vivo” en caso contrario.

Tiempo de seguimiento: Es el tiempo que transcurre entre la fecha de entrada en el estudio hasta la fecha registrada en la última observación. Será una de las dos variables fundamentales para efectuar el análisis.

Evento terminal: Los modelos básicos de análisis de supervivencia consideran un solo estado terminal. En este estudio el evento terminal es la defunción del sujeto, aunque podría ser perfectamente otro suceso. En los análisis básicos el evento debe presentarse una sola vez, por ejemplo, no se puede analizar a un paciente que presente una recaída, se cure, y vuelva a presentar otra recaída posterior. Genéricamente, se llama al estado terminal como “defunción”, pero puede ser perfectamente el alta, la remisión de la enfermedad, la recaída, el fallo de sutura o cualquier otro incidente que pueda tener dos estados bien definidos: “vivo” y “fallecido”. Este evento terminal es la segunda de las dos variables indispensables para el análisis de supervivencia.

Tiempo de supervivencia: Si el estado del sujeto es “fallecido”, el tiempo de seguimiento se llama “tiempo de supervivencia”. Se trata por lo tanto de un tiempo completo o no censurado (*uncensored time*). En este ejemplo, se conoce el tiempo de supervivencia de los sujetos 1, 2, 4, 6, 8 y 9 porque han fallecido durante el período del estudio.

Tiempos incompletos o censurados: Si el estado del sujeto es “vivo” porque en la última observación no se había producido el evento terminal, se trata de un tiempo incompleto o censurado (*censored time*). En este ejemplo son los sujetos 3, 5, 7 y 10. Estas observaciones, llamadas incompletas por la derecha, aportan información para estimar las probabilidades de supervivencia, y es una de las diferencias del análisis de supervivencia respecto de otros estudios. Los tiempos censurados pueden tener varios orígenes, por ejemplo, sujetos retirados vivos o perdidos.

Sujetos “retirados vivos”: Al terminar un estudio hay sujetos que han sido seguidos regularmente y que en el momento del cierre del estudio no han presentado el evento terminal. En este ejemplo, los sujetos 7 y 10 no han realizado el seguimiento completo de sesenta meses y no han presentado el evento terminal.

Sujetos “perdidos”: Los sujetos perdidos, bien porque han cambiado de domicilio o porque han fallecido por otras razones no relacionadas con el estudio, también producen tiempos incompletos. En este ejemplo, el sujeto 5 dejó de acudir al seguimiento.

Tanto los sujetos “retirados vivos” como los sujetos “perdidos” producen tiempos incompletos censurados por la derecha, los cuales son analizados de manera idéntica, pero son muy diferentes realmente. Evidentemente no son lo mismo cien tiempos censurados con noventa perdidos y diez retirados vivos que con diez perdidos y noventa retirados vivos. Por este motivo es necesario proporcionar el dato adicional de sujetos perdidos al indicar los resultados de cualquier análisis de supervivencia.

3.6.3.- Censura

El análisis de supervivencia presenta una característica que lo diferencia claramente de otros análisis estadísticos, y es que algunos individuos experimentan el evento terminal y otros no, lo que hace que el tiempo de supervivencia de los que no lo han experimentado sea un parámetro desconocido. Interesa describir cómo puede producirse un tiempo censurado. Esto puede suceder por tres vías diferentes:

1. El paciente no ha sufrido (aún) el evento terminal en la fecha de fin del estudio.
2. El paciente se ha perdido.
3. El paciente experimenta un evento diferente pero que imposibilita el seguimiento.

En el ejemplo anterior un paciente es seguido durante sesenta meses y después es dado de alta. Es importante entender que un sujeto seguido durante sesenta meses, y que por tanto ha seguido todo el protocolo, pero que después es dado de alta es un sujeto retirado vivo, es decir, proporciona un “tiempo incompleto o censurado”. Lo que define un tiempo completo es la presencia del evento terminal, no que el paciente haya sido dado de alta por no necesitar más seguimiento.

Otro ejemplo sería el de un paciente operado de un cáncer de esófago dentro de un estudio que mide la mortalidad por cáncer y que fallece a los seis meses por accidente de tráfico. En este caso sería un “retirado vivo”, y por tanto, un tiempo censurado porque el evento terminal, la defunción por cáncer, no se ha presentado. Esto puede parecer una trampa estadística, pero en realidad ha de quedar muy bien definido en cualquier estudio con una correcta metodología, ya que, aplicado a este caso, no es lo mismo medir la mortalidad global o la mortalidad por cáncer. Si se mide la mortalidad por cáncer, entonces los que fallecen por otras causas son “retirados vivos” y por tanto, censurados por la derecha.

Los tiempos censurados por la derecha subestiman la verdadera supervivencia del sujeto, y por tanto, los estudios de supervivencia normalmente subestiman la supervivencia de la población. También es posible que los tiempos sean censurados por la izquierda, e incluso, puede haber intervalos censurados (períodos dentro del seguimiento).

3.6.4.- Funciones de supervivencia y riesgo

Los datos de supervivencia se pueden presentar y estudiar con dos tipos de probabilidades diferentes, a saber, la probabilidad de supervivencia y la probabilidad de riesgo.

La probabilidad de supervivencia, también llamada función de supervivencia, $S(t)$, es la probabilidad de que un individuo sobreviva desde la fecha de entrada en el estudio hasta un instante determinado en el tiempo t . La probabilidad de supervivencia describe la supervivencia global de toda la población sometida a estudio.

Pero incluso más interesante que la probabilidad de supervivencia, aunque muchísimo menos conocida, es la función de riesgo, $h(t)$, que indica la probabilidad de que a un individuo que está siendo observado en el tiempo t le suceda el evento en ese instante. En el ejemplo anterior sobre cáncer de esófago, por ejemplo, la función de riesgo indicaría la probabilidad de que fallezca un paciente operado de cáncer de esófago en un instante, por ejemplo, dieciséis meses después de la operación (suponiendo que haya sobrevivido hasta ese momento).

Existen diferencias entre las funciones de probabilidad y de riesgo. Mientras que la función de supervivencia $S(t)$ se centra sobre todo en la no ocurrencia del evento (el paciente no ha fallecido o no ha recaído), la función de riesgo $h(t)$ se centra en la posible ocurrencia del evento, es decir, proporciona información sobre la tasa de incidencia, respondiendo a preguntas como en qué momentos existen picos de recaídas, pudiendo implicar cambios en un determinado tratamiento clínico. Si en el ejemplo del cáncer de esófago la función de riesgo $h(t)$ muestra un pico máximo de recidivas alrededor de los doce meses, es posible plantearse un seguimiento más exhaustivo de los pacientes hacia los ocho meses con objeto de detectarlas en una fase más precoz que ofreciera más posibilidades terapéuticas.

3.7.- Métodos de análisis empleados

Para un correcto estudio de análisis de supervivencia es necesario el uso de principalmente tres herramientas básicas:

1. Estimador *Kaplan-Meier*

Muestra curvas de supervivencia, realiza estimaciones y resúmenes.

2. Prueba de *Log-rank*

Realiza pruebas de hipótesis con comparación de curvas de supervivencia.

3. Regresión de *Cox*

Se buscan variables pronóstico.

3.7.1.- *Kaplan-Meier* (Descripción de los tiempos de vida)

En muchos casos prácticos no se dispone de un modelo paramétrico para la función de supervivencia, empleándose métodos no paramétricos para su estimación. En tal caso el estimador *Kaplan-Meier* el modelo no paramétrico más utilizado.

Empleando el estimador *Kaplan-Meier* se puede describir el tiempo de vida o tiempo hasta el acontecimiento a estudiar, a partir de una muestra de individuos. Este análisis se realiza mediante la estimación (cálculo) e interpretación de las curvas de supervivencia y de riesgo. Los análisis se realizan para cada muestra de individuos asignados a una característica específica (por ejemplo, tratamiento, tipo de enfermedad o grado) y permite, además, predecir un comportamiento futuro de individuos o pacientes con características similares.

A continuación, se presenta un ejemplo. A partir de los tiempos recuperación de diez mujeres a las que se les realizó una cesárea sin complicaciones, se puede estimar cuál será el tiempo de recuperación de futuras madres, como se puede ver en la Figura 3.5.

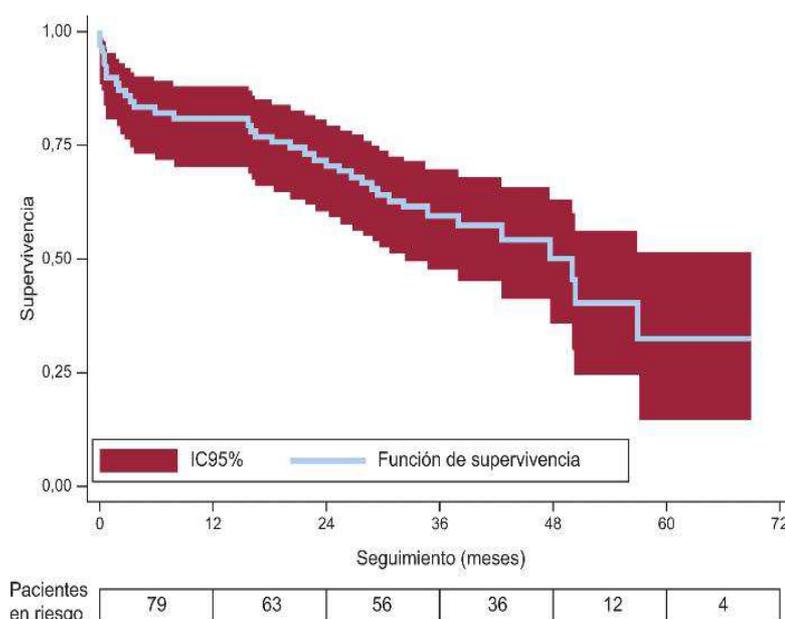


Figura 3.5: Función de supervivencia (pacientes en riesgo) aplicada al ejemplo del tiempo de recuperación de futuras madres tras la realización de una cesárea

Si las observaciones consisten en una serie de tiempos t_i con o sin censura por la derecha, y d_i es el número de eventos en el tiempo t_i , siendo n_i el número de personas expuestas en el instante t_i , entonces, el estimador *Kaplan-Meier* se define:

—

A continuación, se presenta un ejemplo para pasar luego a interpretar el significado de este estimador. Se consideran como ejemplo las observaciones indicadas en la Tabla 3.2 (1 2 2 5 7 8 9 11 12 14), en la que se indican igualmente los cálculos requeridos:

t_i	n_i	d_i	$(n_i - d_i) / n_i$	$S(t)$	$S(t)$
1	10	1	9/10	9/10	0.900
2	9	2	7/9	9/10 x 7/9	0.700
8	5	1	4/5	9/10 x 7/9 x 4/5	0.560
11	3	1	2/3	9/10 x 7/9 x 4/5 x 2/3	0.373
12	2	1	1/2	9/10 x 7/9 x 4/5 x 2/3 x 1/2	0.187

Tabla 3.2: Ejemplo de observaciones y valores requeridos para estimar la función de supervivencia mediante el método Kaplan-Meier

Con estos valores se puede representar la función de supervivencia estimada por el método de *Kaplan-Meier*, como se ve en la Figura 3.6.

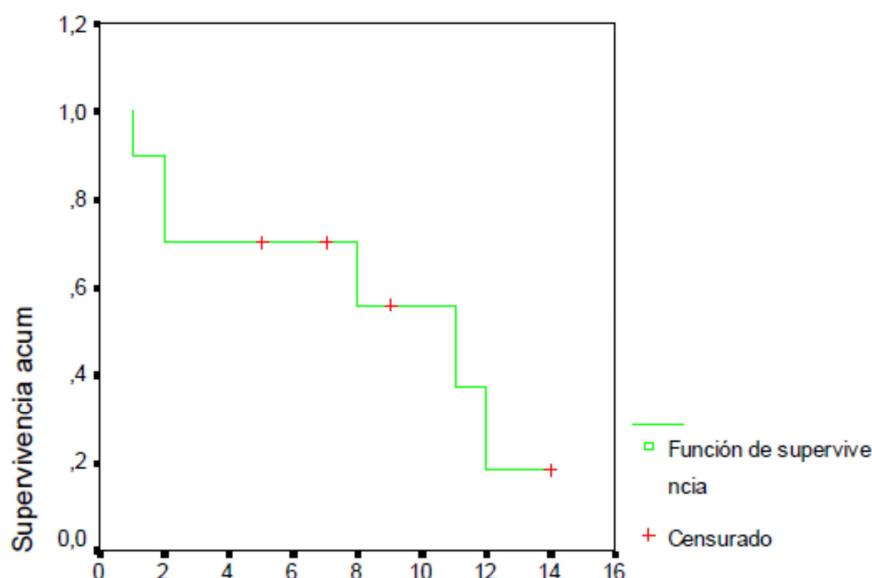


Figura 3.6: Función de supervivencia

Si se considera el primer evento, éste se presenta en un individuo para $t=1$. Por lo tanto, si se considera que había diez individuos en ese instante, $S(1)=9/10$. El siguiente evento se produce en $t=2$. Si se descompone $P(T>2)$ como $S(2)=P(T>2)=P(T>2 | T>1) \times P(T>1)$ es decir, la probabilidad de sobrevivir en el

instante $t = 2$ es igual a la probabilidad de sobrevivirlo si se ha superado el instante $t = 1$ multiplicada por la probabilidad de haber superado el instante $t = 1$.

Dado que hay nueve personas que viven por encima de $t = 1$ y dos personas mueren antes de $t = 2$, entonces $P(T > 2 | T > 1) = 7/9$, y por lo tanto, $P(T > 2) = \frac{9}{10} \times \frac{7}{9} = 7/10$. Para el resto de observaciones procederemos de manera análoga.

Se puede estimar la varianza de la función de supervivencia como:

$$\hat{V}(\hat{S}(t)) = \hat{S}(t)^2 \sum_{t_i \leq t} \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}$$

3.7.2.- Log-rank (Comparación del patrón de supervivencia)

El estadístico *Log-rank* o *Mantel-Haenszel* compara distribuciones de supervivencia de variables independientes combinando las tablas de contingencia *dos-a-dos* para generar un estadístico general [48] [49] [50] [51] [52] [53].

Mediante la prueba de “rangos logarítmicos” o *Log-rank* se pueden realizar contrastes de hipótesis entre dos muestras y decidir, mediante la obtención de un p valor, si la diferencia encontrada entre las dos curvas de supervivencia estimadas es atribuible simplemente al azar, o bien es posible determinar una mejor supervivencia para una de las dos poblaciones. Igualmente se pueden comparar más de dos curvas de supervivencia.

Este test no-paramétrico de comparación de curvas de supervivencia es de gran utilidad puesto que, en general, interesa al comparar dos o más curvas de supervivencia que puedan corresponder, por ejemplo, a distintos tratamientos o a grupos experimentales diferentes. En este caso, la hipótesis de interés es:

$$H_0 = S_1(t) = S_2(t) = \dots = S_k(t) \quad \forall t < t_{max} \quad \rightarrow \quad \text{Hipótesis nula}$$

$$H_1: \text{Al menos un } S_j(t) \text{ es distinto para algún } t < t_{max} \rightarrow \text{Hipótesis alternativa}$$

a) Prueba de Log-rank para sólo dos grupos

El procedimiento no-paramétrico para comparar las observaciones de los distintos grupos consiste en considerar los siguientes pasos:

1. Ordenar los D tiempos hasta el evento (por ejemplo, fallecimiento) para todas las muestras conjuntamente, obteniendo la serie de valores $t_1 < t_2 < \dots < t_D$.
2. Calcular para cada grupo j (con $j = 1, 2$) y cada tiempo t_i (con i de 1 a D) el número de individuos expuestos (individuos a riesgo) n_{ij} y el número de sucesos (por ejemplo, fallecimientos) d_{ij} .
3. Calcular:

$$n_i = \sum_{j=1}^2 n_{ij} \quad ; \quad d_i = \sum_{j=1}^2 d_{ij}$$

donde n_i es el total de individuos en riesgo en cada tiempo t_i , con $i = 1, 2, \dots, D$, y d_i es el total de sucesos t_i , con $i = 1, 2, \dots, D$.

4. Para cada grupo calcular el número de sucesos (muertes) esperados como si el tratamiento no tuviese efecto en la supervivencia (hipótesis nula):

$$E_{i1} = n_{i1} d_i / n_i \quad ; \quad E_{i2} = n_{i2} d_i / n_i$$

donde la suma da como resultado d_i , $i = 1, 2, \dots, D$. Cada una de ellas son las muertes esperadas si no hay efecto tratamiento.

Cuando se compraran dos grupos, el método de *Log-rank* se obtiene usando la suma de los recuentos observados menos los esperados sobre todos los tiempos de fallo para uno de los dos grupos.

$$O_j - E_j = \sum_{i=1}^D (d_{ij} - E_{ij})$$

con $j = 1, 2$ y D es el número de tiempos de fallo. $O_j - E_j$ es la suma observada menos la esperada para el grupo $j = 1, 2$.

Para el caso de dos grupos, el estadístico *Log-rank*, se calcula dividiendo el cuadrado de la suma observada menos la esperada para uno de los grupos entre la varianza estimada de la suma observada menos la esperada:

$$\text{Estadístico Log - rank} = \frac{(O_2 - E_2)^2}{\text{Var}(O_2 - E_2)}$$

La expresión para la varianza estimada es:

$$\text{Var}(O_j - E_j) = \sum_{i=1}^D \frac{n_{i1} n_{i2} (d_{i1} + d_{i2}) (n_{i1} + n_{i2} - d_{i1} - d_{i2})}{(n_{i1} + n_{i2})^2 (n_{i1} + n_{i2} - 1)} \quad j = 1, 2$$

Por lo tanto, para dos grupos la fórmula de la varianza es la misma para cada grupo. Esta fórmula de la varianza utiliza el número en el conjunto de riesgo en cada grupo n_{ij} y el número de fallos en cada grupo d_{ij} en el tiempo i . La suma total se realiza sobre todos los diferentes tiempos de fallo D .

En la hipótesis nula H_0 no hay en general diferencia entre las dos curvas de supervivencia, y el estadístico *Log-rank* se aproxima a una función *Chi-cuadrado* χ^2 con un grado de libertad. Así pues, un p - valor para el estadístico *Log-rank* se determina a partir de las tablas de la distribución *Chi-cuadrado*. Se pueden utilizar varios programas informáticos, como por ejemplo *SPSS*, para calcular el estadístico de *Log-rank*.

Por otro lado, se puede obtener una aproximación al estadístico *Log-rank* usando los valores observados y esperados para cada grupo sin tener que calcular la fórmula de la varianza:

$$\chi^2 = \sum_{j=1}^2 \frac{(O_j - E_j)^2}{E_j}$$

Esta aproximación es una *Chi-cuadrado* clásica y suma, sobre cada grupo que está siendo comparado, el cuadrado del valor observado menos el esperado dividido por el valor esperado.

b) Prueba de Log-rank para más de dos grupos

La prueba de *Log-rank* puede utilizarse también para comparar tres o más curvas de supervivencia. En este caso más general la hipótesis nula H_0 es que todas las curvas de supervivencia son la misma. Aunque el mismo diseño tabular se puede emplear para realizar los cálculos cuando hay más de dos grupos, el estadístico resulta bastante más complicado matemáticamente, al incluir tanto varianzas como covarianzas de la suma observada menos resultados esperados para cada grupo $O_j - E_j$. Por lo tanto, es conveniente una fórmula matemática en forma de matriz.

Procediendo de la misma manera que en el caso de dos grupos, se suponen k grupos cuyas distribuciones de supervivencia desconocidas son $S_1(t)$, $S_2(t)$... $S_k(t)$. El procedimiento no-paramétrico para comparar las observaciones de los distintos k grupos consiste en los siguiente pasos:

1. Ordenar los D tiempos hasta el evento (por ejemplo, la muerte) para todas las muestras conjuntamente, obteniendo la serie de valores $t_1 < t_2 < \dots < t_D$.
2. Calcular para cada grupo j (con $j = 1, 2, \dots, k$) y cada tiempo t_i (con $i = 1, 2, \dots, D$), el número de individuos expuestos (individuos a riesgo) n_{ij} y el número de sucesos (por ejemplo, fallecimientos) d_{ij} .
3. Calcular:

$$n_i = \sum_{j=1}^k n_{ij} \quad ; \quad d_i = \sum_{j=1}^k d_{ij}$$

donde n_i es el total de individuos en riesgo en cada tiempo t_i , con $i = 1, 2, \dots, D$, y d_i es el total de sucesos t_i , con $i = 1, 2, \dots, D$.

4. Calcular para cada grupo el número de sucesos (muertes) como si el tratamiento no tuviese efecto en la supervivencia (hipótesis nula):

$$E_{i1} = n_{i1} \frac{d_i}{n_i} ; E_{i2} = n_{i2} \frac{d_i}{n_i} \dots E_{ik} = n_{ik} \frac{d_i}{n_i}$$

donde la suma da como resultado d_i , $i = 1, 2, \dots, D$. Cada una de ellas son las muertes esperadas si no hay efecto tratamiento.

5. Se denota por δ al vector columna $(\delta_{i1}, \delta_{i2}, \dots, \delta_{ik})'$ con $i = 1, 2, \dots, D$, y por E al vector columna $(E_{i1}, E_{i2}, \dots, E_{ik})'$ con $i = 1, 2, \dots, D$. Sean los vectores columna:

$$\delta = \sum_{i=1}^D \delta_i \quad ; \quad E = \sum_{i=1}^D E_i$$

Notar que el vector $\delta - E$ es la generalización para $k > 2$ de $(O_j - E_j)$ que se ha usado para $k = 2$. En estadística es frecuente que un estadístico univariable de la forma x^2/s^2 tenga, bajo hipótesis nula de que el valor esperado de x sea 0, una distribución *Chi-cuadrado* con un grado de libertad. El estadístico *Log-rank*, o al menos una forma de él, se corresponde con este tipo. Cuando un estadístico como éste se generaliza a un vector columna x , la generalización usual del estadístico de prueba es de la siguiente forma:

$$x'V^{-1}x$$

donde V es la matriz de covarianza de x . De esta manera, para proporcionar el estadístico *Log-rank* para cualquier $k > 2$, se necesita la matriz de covarianza estimada del vector $\delta - E$.

6. Para cada tiempo t_i (con $i = 1, 2, \dots, D$) y los grupos j y 1 la varianza de $d_{ij} - E_{ij}$, y la covarianza de $d_{ij} - E_{ij}$ y $d_{i1} - E_{i1}$ pueden ser estimadas por:

$$var_{ij} = \frac{d_i(n_i n_{ij} - n_{ij}^2)(n_i - d_i)}{n_i^2(n_i - 1)}$$

$$cov_{ij1} = \frac{-n_{ij}n_{i1}d_i(n_i - d_i)}{n_i^2(n_i - 1)}$$

Las varianzas y covarianzas necesarias para cada entrada de la matriz de covarianza $\delta - E$ pueden ser estimadas sumando estas expresiones sobre i .

Es necesario indicar que el caso $k = 2$ no se ocupa del vector binario para los dos grupos ni de la matriz de covarianza 2×2 de ese vector, sino sólo de una componente. De hecho, no es difícil apreciar que la matriz de covarianza bidimensional sería singular, esto es, no tendría inversa. Tratando con sólo una de las componentes y su varianza funciona bien. Por lo tanto, se utiliza la primera componente, aunque se podría usar también la segunda. En el caso $k > 2$, las componentes de $\delta - E$ deben sumar hacia cero, y su matriz de covarianza será de nuevo singular.

Sea S el vector columna $\delta - E$ con una componente eliminada y sea V la matriz de covarianza de S . Entonces, si la componente j es la eliminada de S , V es simplemente la matriz de covarianza de $\delta - E$ con la fila y columna j eliminadas. Bajo la hipótesis nula de que todos los grupos tienen supervivencia equivalente $S'V^{-1}S$ posee una distribución asintótica χ^2 con $k - 1$ grados de libertad. Puede demostrarse que el valor de este estadístico es el mismo sin tener en cuenta qué componente de $\delta - E$ es eliminada de S . Un programa informático como *SPSS* puede fácilmente resolver los cálculos del archivo de datos.

Si el número de grupos que son comparados es $k \geq 2$, entonces el estadístico *Log-rank* tiene aproximadamente una gran distribución de muestras con $k - 1$ grados de libertad. En tal caso, la decisión sobre la “significancia” se hace consultando las tablas de *Chi-cuadrado* χ^2 con los adecuados grados de libertad y observando si hay diferencia entre ambas curvas de supervivencia.

También se puede emplear una aproximación a la anterior fórmula matricial, incluyendo sólo los valores observados y esperados sin cálculos de varianza ni covarianza cuando hay más de dos grupos comparados. Sin embargo, el uso de esta fórmula que aproxima la matricial no es necesario, ya que cualquier programa informático es capaz de calcular el estadístico *Log-rank* exacto.

$$\chi^2 = \sum_i^{n^{\circ} \text{ grupos}} \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

3.7.3.- Regresión de Cox (Regresión de riesgos proporcionales)

En determinados momentos puede interesar no solamente conocer el hecho de que exista una diferencia en cuanto a la variable o variables que se están estimando (como se realiza con el método anteriormente explicado de *Log-rank*), sino también ser el poder resumirlo en un único parámetro. Para ello se puede emplear el modelo de regresión de *Cox* o modelo de riesgos proporcionales.

En la regresión de *Cox* se intenta modelizar una “función de riesgo” (*Hazard function*) que se suele representar como λ_t y que vendría a ser el riesgo de fallecer (o recaer) en el momento t , obtenida a partir del seguimiento de un grupo de sujetos. El modelo general podría ser expresado del siguiente modo:

$$\text{Ln}(\lambda_t) = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n \quad (3.1)$$

donde λ_t es la función de riesgo, α es el valor de una constante que especifica el riesgo de base (en ausencia de cualquier factor o variable explicativa), X_i son las diferentes variables explicativas cuyo efecto pretende probarse, y β_i son los pesos o coeficientes de regresión estimados para cada variable explicativa.

De la fórmula anterior (3.1) se deduce:

$$\ln(\lambda_t) = \ln(\lambda_0) + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n \quad \rightarrow \quad \ln\left(\frac{\lambda_t}{\lambda_0}\right) = \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n \quad \rightarrow$$

$$HR = \frac{\lambda_t}{\lambda_0} = e^{\beta'X} (= e^B)$$

De esta fórmula se puede determinar si aumenta o disminuye el riesgo de que se produzca el evento (por ejemplo, muerte, recaída o alta) bajo determinadas condiciones interpretando el signo del coeficiente β .

El “*Hazard Ratio*”, *HR* se define por lo tanto como el cociente entre la tasa de riesgo o riesgo relativo para un sujeto bajo una determinada condición (tratamiento *A* o grupo alternativo) frente a otra condición (tratamiento *B* o grupo de referencia). Cuando los valores son próximos a 1 esto no implica un cambio en la tasa de riesgo (numerador y denominador serían iguales). Cuando los valores son inferiores a 1 se produce entonces una disminución del riesgo y, por lo tanto, un aumento de la probabilidad de supervivencia, correspondiéndose con factores de protección (del grupo alternativo frente al de referencia) y coeficientes β negativos. Por el contrario, cuando los valores son superiores a 1 se corresponderían con factores de riesgo (del grupo alternativo frente al de referencia) y coeficientes β positivos.

Mientras que en la regresión logística la variable dependiente dicotómica se pone en relación con una variable independiente sin contemplar el tiempo o contemplándolo sólo de forma estática, es decir, observando un punto fijo del tiempo si el suceso estudiado ha acontecido o no pero no teniendo en consideración en qué momento ha sucedido, en la regresión de *Cox* la variable dependiente dicotómica (si ha sucedido o no el acontecimiento estudiado, que puede ser, por ejemplo, muerte, recidiva, fracaso de un implante dental o diagnóstico de hipertensión) no se analiza desglosada del tiempo, sino con respecto del tiempo, en el momento de aparición si es que aparece. No mira un punto fijo del tiempo para ver si ha acontecido o no el suceso estudiado, sino que se contempla en qué momento ha sucedido.

El análisis de la regresión de *Cox* es, por lo tanto, más fino. No analiza en un momento temporal, si tal acontecimiento ha sucedido o no ha sucedido, sino cuándo ha sucedido, si es que ha sucedido, y se compara esa función con respecto a una o varias variables independientes. Por todo esto la regresión logística trabaja con la “*Odds ratio*” y la regresión de *Cox* con la “*Hazard ratio*”.

3.8.- SPSS

SPSS es una potente y muy conocida herramienta estadística de la empresa IBM. SPSS es la herramienta principal utilizada durante el análisis de datos que se ha llevado a cabo a lo largo de este trabajo.

De la herramienta SPSS se puede destacar los siguientes aspectos:

- SPSS ofrece un sistema amplio y flexible para el análisis estadístico y la gestión de información, capaz de trabajar con datos procedentes de distintos formatos, generando desde sencillos gráficos de distribuciones y estadísticos descriptivos hasta análisis estadísticos complejos que permiten, por ejemplo, descubrir diferentes relaciones de dependencia e interdependencia, establecer clasificaciones de sujetos o de variables, o predecir comportamientos.
- SPSS está fundamentalmente orientada al análisis multivariante de datos experimentales y observacionales.
- SPSS realiza las siguientes funciones informáticas:
 1. Codificación de variables
 2. Introducción de códigos en SPSS
 3. Definición y etiquetación de variables
 4. Etiquetación de códigos
- SPSS es capaz también de realizar estudios de supervivencia, pero antes se han de preparar los datos para que SPSS pueda utilizarlos.

Existen dos variables indispensables utilizadas por SPSS para los cálculos: estado y tiempo. La Tabla 3.3 recoge los primeros datos correspondientes a este Proyecto preparado para el análisis por SPSS.

Código	Estado(c)	Tiempo (t) en días
19	0	4659
22	0	4628
24	1	2345
56	0	4631
61	NULO	NULO
65	1	2511
69	1	1170
85	1	1711
94	1	3984

Tabla 3.3: Resumen de varios casos del Proyecto

La variable de estado puede poseer varios valores como en este ejemplo (0, fallecido; 1, vivo; 2, perdido), pero el sistema demanda un único valor, el que marca la ocurrencia del evento terminal y que en este estudio particular es, concretamente, la defunción. En realidad, lo que SPSS demanda es que se defina qué tiempos son censurados (incompletos) y cuáles no censurados (completos). De esta manera, la variable estado puede tener varios valores (por ejemplo, fallecido, perdido, vivo) pero sólo uno será el evento terminal que se analizará. Los demás valores que se recojan resultarán interesantes para saber cuántos se han perdido, y por tanto, aumentan la calidad del estudio, pero se tiene que considerar que corresponden a tiempos censurados (incompletos).

3.8.1.- Curva de supervivencia: Método de *Kaplan-Meier*

La probabilidad de supervivencia se puede estimar de manera no paramétrica basándose en los tiempos de observación (censurados y no censurados) usando el método de *Kaplan-Meier*, pero también puede estimarse la probabilidad de supervivencia con otros métodos, como por ejemplo, el método actuarial. Por lo tanto, el análisis de supervivencia no es necesariamente sinónimo de tener que emplear el método de *Kaplan-Meier*. A pesar de ello, es el método más conocido y el que se explica a continuación.

Si se asume que el evento terminal es independiente para cada paciente (un requisito fundamental en el análisis, pero sobre el que no se profundiza), las probabilidades de sobrevivir en un tiempo t_j determinado se calculan gracias a una ley, denominada ley multiplicativa de las probabilidades, que indica que esta probabilidad es igual a la probabilidad de sobrevivir hasta el momento anterior t_{j-1} por la probabilidad condicionada de sobrevivir un tiempo t_j después de haber sobrevivido un tiempo t_{j-1} . En el ANEXO E se presenta un ejemplo de cálculo de la supervivencia proporcionado por SPSS, que recoge esta forma de cálculo.

Se procede a estudiar como caso práctico la base de datos que ocupa a este Proyecto, y se somete al cálculo mediante SPSS de la técnica de Kaplan-Meier para la variable 'sexo' y posteriormente para la variable con tres categorías, 'edad'.

a) Análisis de datos con SPSS mediante Kaplan-Meier para la variable 'sexo'

Para la introducción de datos resulta fundamental tener esta variable perfectamente definida de la siguiente manera:

	Grupo
Grupo 1	Hombres
Grupo 2	Mujeres

La gráfica que se obtiene está representada en la Figura 3.7 y en ella se aprecia una notable diferencia entre dos curvas de supervivencia, claramente a favor del grupo referente a las mujeres, en verde, y prácticamente desde el inicio del estudio.

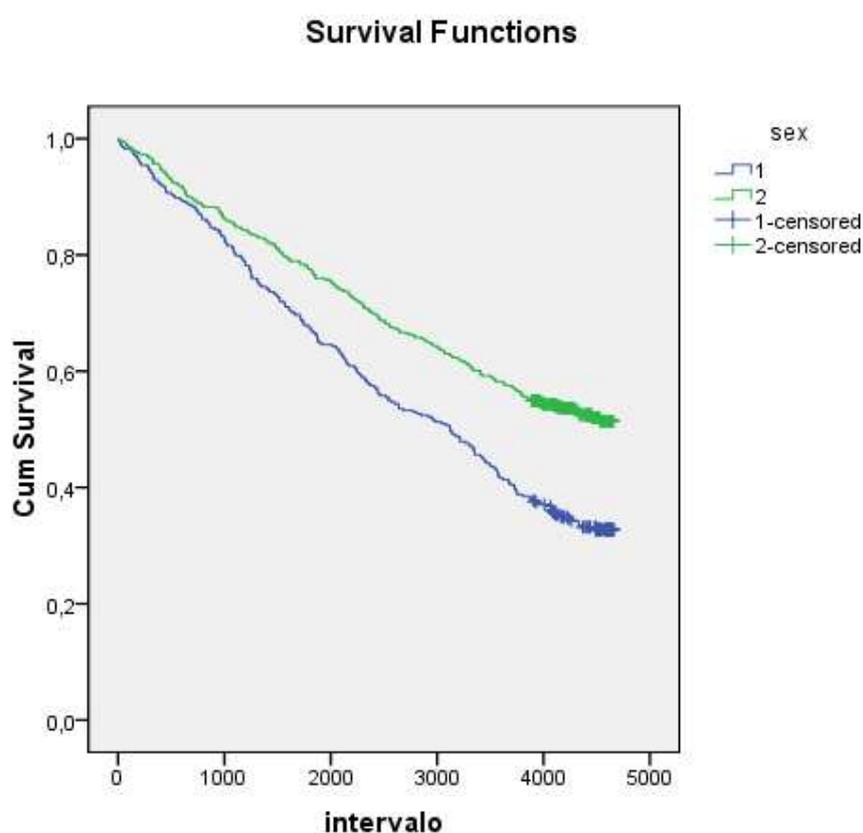


Figura 3.7: Curvas de supervivencia correspondientes a la variable 'sexo'

El listado original de datos de SPSS proporciona también una media, que en realidad no puede calcularse, porque falta el tiempo completo de todos los sujetos, pero pueden hacerse estimaciones. La mediana es un índice más adecuado porque su cálculo no requiere conocer el tiempo de todos los pacientes. La mediana se estima con el percentil 50 de la distribución, que corresponde al primer tiempo con una proporción de supervivencia (probabilidad acumulada de supervivencia) igual o inferior a 0,5 (50%). En el caso que nos ocupa, la mediana de supervivencia es de 3123 días para los hombres y sobrepasa los 5000 en el caso de las mujeres, como se puede apreciar en la Tabla 3.4.

sexo	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	95% Intervalo de Confianza		Estimación	Error estándar	95% Intervalo de Confianza	
			Valor bajo	Valor alto			Valor bajo	Valor alto
1	2872,491	85,985	2703,960	3041,023	3123,000	228,251	2675,627	3570,373
2	3371,802	66,029	3242,385	3501,218

Tabla 3.4: Cálculo de medias y medianas de supervivencia para variable 'sexo'.

Las curvas de supervivencia (Figura 3.7) son la representación de la probabilidad de supervivencia acumulada frente al tiempo. Proporciona una forma muy visual de resumir los datos que además permite estimar claramente la mediana. Sólo se trata de proyectar la probabilidad de supervivencia del 0,5 sobre la curva y comprobar qué tiempo le corresponde.

b) Análisis de datos con SPSS mediante Kaplan-Meier para la variable 'edad'

Para la introducción de datos resulta fundamental tener esta variable perfectamente definida de la siguiente manera:

	Grupo
Grupo 0	Personas mayores de 80 años
Grupo 1	Personas entre 70 y 79 años
Grupo 2	Personas entre 55 y 69 años

La gráfica que se obtiene está representada en la Figura 3.8 y en ella se aprecia cómo desde el inicio del estudio aparece una notable diferencia entre las tres curvas de supervivencia, claramente a favor del grupo referente a las personas de menor edad (en marrón), una peor supervivencia en el grupo en verde, de las personas correspondientes al grupo de edades intermedias para, finalmente, mostrar una curva en azul relativa a aquellas con más de 80 años, con una caída muy evidente de su supervivencia.

Funciones de supervivencia

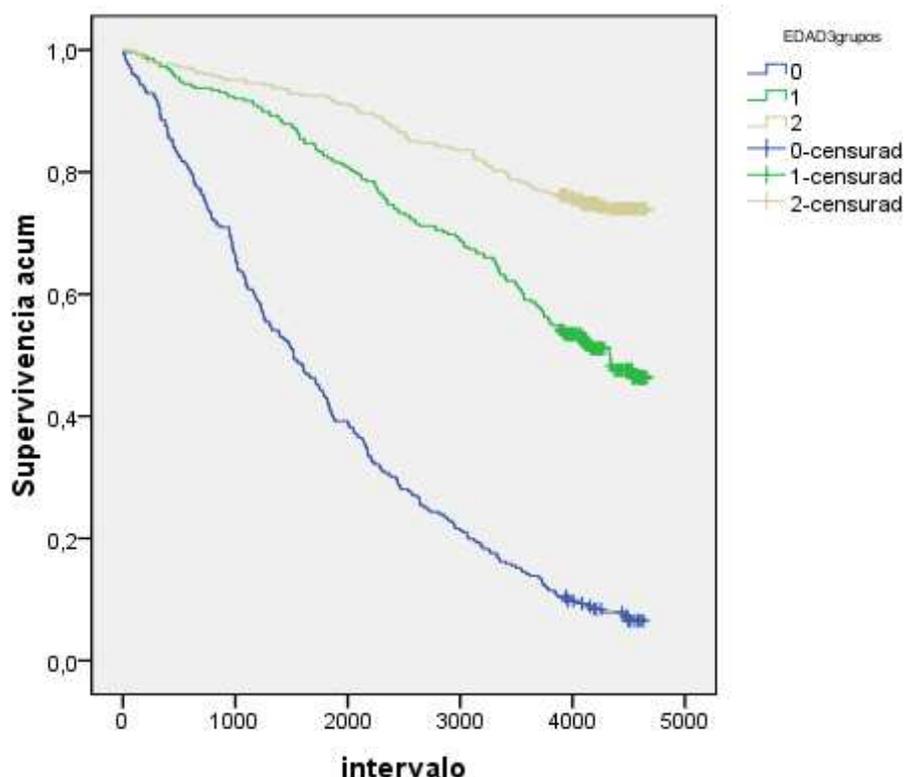


Figura 3.8: Curvas de supervivencia correspondientes a la variable 'edad'.

Por otro lado, al realizar el cálculo de las medias y medianas obtenemos la 3.5, donde se aprecia que la mediana de supervivencia es de 1518 días para las personas de más de 80 años, de 4331 días para aquellas de edad intermedia y sobrepasa los 5000 en el caso de las personas más jóvenes, de entre 55 y 69 años.

EDAD	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error est..	95% Intervalo de Confianza		Estimación	Error est.	95% Intervalo de Confianza	
			Valor bajo	Valor alto			Valor bajo	Valor alto
0	1834,256	77,924	1681,525	1986,987	1518,000	123,300	1276,332	1759,668
1	3508,818	83,399	3345,355	3672,280	4331,000	.	.	.
2	4054,563	63,688	3929,735	4179,391
Todo	3183,586	53,012	3079,683	3287,489	3749,000	162,442	3430,614	4067,386

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo si está censurada

Tabla 3.5: Cálculo de medias y medianas de supervivencia para variable 'edad' (2=personas 55-69, 1=personas 70-79, 0=80+).

3.8.2.- Curva de supervivencia: Método de *Log-Rank*

Otro aspecto útil en las curvas de supervivencia es que diferentes curvas de supervivencia pueden compararse entre sí. Como ya se ha explicado anteriormente, existe una prueba no paramétrica, el método *Log-rank*, que es la más ampliamente utilizada para comparar dos o más curvas de supervivencia.

Por ejemplo, las curvas de supervivencia pueden corresponder a dos grupos de pacientes con diferentes tratamientos, o dos grupos de pronóstico diferente. El método de *Log-rank* calcula para cada instante de tiempo el número de eventos terminales que se esperarían asumiendo que no hay diferencias entre ambos grupos. De esta manera se obtiene un valor final que puede compararse mediante una distribución de χ^2 y que puede dar un *p valor* que permita valorar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambas curvas. Aunque existen otros métodos para comparar curvas, se considera que el método de *Log-rank* es tan robusto, a pesar de depender del número de pacientes, que la utilización de cualquier otro método debe estar muy bien justificada.

Como se ha realizado en el apartado anterior correspondiente al método de Kaplan-Meier, se realiza a continuación una aplicación práctica a la base de datos correspondiente a este Proyecto, y se somete al cálculo mediante SPSS del método de *Log-Rank* para la variable 'sexo' y posteriormente para la variable con tres categorías, 'edad'.

a) Análisis de datos con SPSS: prueba de *Log-Rank* para la variable 'sexo'

Recordemos que la variable quedaba definida de la siguiente manera:

	Grupo
Grupo 1	Hombres
Grupo 2	Mujeres

Como se aprecia en la tabla 3.6, la prueba de *Log-rank* (*Mantel-Cox*) proporciona un valor de un $p = 0,000 < 0,05$, lo que indica que efectivamente existe una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas y que, como se ha comentado en el apartado anterior donde se ha realizado el cálculo de las curvas de supervivencia mediante Kaplan-Meier, la supervivencia es mayor para las mujeres.

Por lo tanto, se puede concluir que los hombres tienen unos tiempos de vida menores que los de las mujeres, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	30,307	1	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	25,193	1	,000
Tarone-Ware	27,918	1	,000

Tabla 3.6: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de sex.

b) Análisis de datos con SPSS: prueba de Log-Rank para la variable 'edad'

Recordemos que la variable quedaba definida de la siguiente manera:

	Grupo
Grupo 0	Personas mayores de 80 años
Grupo 1	Personas entre 70 y 79 años
Grupo 2	Personas entre 55 y 69 años

La Tabla 3.7 muestra que la prueba de *Log-rank (Mantel-Cox)* proporciona un valor de $p = 0,000 < 0,05$, lo que indica que efectivamente hay la diferencia entre las curvas es, nuevamente, estadísticamente significativa. Como se puede apreciar, en el apartado anterior (Kaplan-Meier) la supervivencia es mayor para las personas entre 55 y 69 años, a continuación se obtiene una mejor supervivencia para el grupo intermedio de personas de entre 70 y 79 años, y para acabar el grupo de personas mayores de 80. Por tanto, tal y como se puede imaginar a priori, se puede concluir que las personas de más de 80 años de edad tienen unos tiempos de vida menores que los de aquellas entre 70 y 79 y éstos a su vez menores que los de entre 55 y 69, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	460,915	2	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	415,996	2	,000
Tarone-Ware	440,344	2	,000

Tabla 3.7: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de la variable 'EDAD'.

3.8.3.- Estudio de supervivencia: Regresión de Cox

Como se ha visto, la regresión de Cox, también llamada modelo de riesgos proporcionales (*proportional hazards model*) es una técnica muy difundida [34] [54]. Se usa para valorar simultáneamente el efecto independiente de una serie de variables explicativas o factores pronósticos sobre esta supervivencia (es decir, sobre la tasa de mortalidad) o sobre la tasa de ocurrencia de otro fenómeno que vaya ocurriendo tras un periodo de tiempo variable en cada sujeto (Figura 3.9).

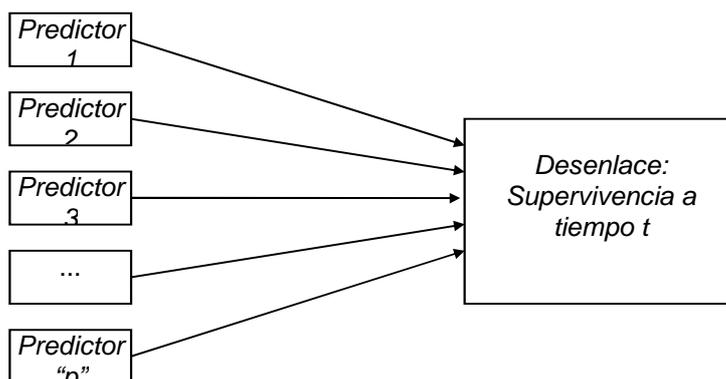


Figura 3.9: Aplicación de la regresión de Cox

La regresión de Cox es la extensión multivariable del análisis de supervivencia para evaluar de manera general variables dependientes del tipo “tiempo hasta un suceso o evento”, y usa modelos de regresión, próximos al modelo de regresión logística. Es una técnica que permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y la tasa de ocurrencia del suceso de interés. El modelo de regresión de Cox también permite predecir las probabilidades de supervivencia, o en general de permanencia libre del evento, para un determinado sujeto a partir del patrón de valores que presenten sus variables pronósticas.

Debe tenerse en cuenta que la regresión de Cox asume algunos de los mismos supuestos que el método de *Kaplan-Meier*, como por ejemplo que el suceso debe ser irreversible, debe poder ocurrir una sola vez y la censura no debe ser informativa.

Cuando se emplea el modelo de regresión de Cox se asume que la razón de tasas instantáneas es constante a lo largo del tiempo (los *hazards* son proporcionales, de ahí su nombre en inglés, *proportional hazards model*).

Hazard y hazard ratio en una regresión de Cox

El parámetro que se obtiene en la regresión de Cox es una *hazard ratio*.

Para entender una *hazard ratio* es preciso entender antes qué es una *hazard*. El término *hazard* (λ) corresponde a una tasa instantánea, que conceptualmente

requiere únicamente una duración de tiempo infinitesimal (instantánea) para que ocurra el suceso.

Esto se entiende mejor observando un caso práctico incluido en el ANEXO F.

Interpretación de una regresión de Cox

- a) En la Tabla 3.8 se recoge la salida que produciría SPSS para el ejemplo antes presentado, correspondiente a la base de datos del Proyecto y aplicando regresión de Cox a la variable 'sexo'.

Variable 'sexo':

	Grupo
Grupo 1	Hombres
Grupo 2	Mujeres

	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>Wald</i>	<i>gl</i>	<i>Sig.</i>	<i>exp(B)</i>
sex	0,486	0,089	29,717	1	0,000	1,626

Tabla 3.8: Ajuste de un modelo de Cox con los datos de la muestra (para la variable 'sex', mujeres $sex=2(ref.)$; hombres $sex=1$)

La *hazard ratio* global (promedio ponderado) es 1,626. Esto significa que globalmente la tasa de mortalidad es 1,626 veces (un 62,6%) superior en el grupo de los hombres que en el grupo de las mujeres. Puede comprobarse que la *hazard ratio* se ha obtenido al exponenciar el número e al coeficiente B de regresión, ya que $\exp(0,486) = 1,626$. El error estándar del coeficiente B es 0,089. Se ha obtenido la prueba de *Wald* al dividir B entre su error estándar y elevar al cuadrado la cantidad resultante, es decir, $(0,486/0,089)^2 = 29,717$. Este estadístico sigue una *Chi-cuadrado* con un grado de libertad y es estadísticamente significativo, ya que $p = 4.999772424277909E - 8$. Se puede comprobar que el aspecto es prácticamente idéntico al de una regresión logística. La diferencia principal es que en la regresión de Cox, $\exp(B)$ no es una *odds ratio*, sino una *hazard ratio*.

Existen otras diferencias con respecto a la regresión logística, que se indican a continuación:

- No se trata sólo de saber el efecto sobre la supervivencia a un tiempo determinado (por ejemplo, supervivencia a los cinco años), sino de

valorar cuál es el efecto sobre la función de supervivencia a lo largo de todo el periodo, sea cual sea el punto temporal que se elija. Si sólo interesase estudiar el efecto sobre la supervivencia en un punto del tiempo, por ejemplo, a los cinco años, entonces bastaría con un análisis de regresión logística, porque la variable de respuesta sería dicotómica (sí sobreviven o no sobreviven)

- La regresión de Cox puede ajustarse por múltiples variables, al igual que la regresión múltiple o la logística. Pero para el análisis de supervivencia no basta una regresión logística comparando grupos a un tiempo determinado. Sólo la regresión de Cox permite afirmar que una supervivencia más ventajosa puede ser atribuida a un determinado estado de depresión clínica, porque, considerando este determinado Proyecto, podría quizá comprobarse que, a igualdad de edad, sexo y estado de infarto de miocardio, los pacientes que fueron diagnosticados sin depresión clínica sobrevivieron más en cualquier punto posible dentro del seguimiento que ha existido en el estudio.
- La regresión de Cox asume que hay cierta constancia o coincidencia en la razón de *hazards* (*hazard ratio*, *HR*) a lo largo del tiempo. Es decir, si a los tres meses el *hazard* de un grupo es el doble que el del otro, en los otros momentos temporales también habrá una *HR* aproximadamente igual a 2. A este supuesto se le llama proporcionalidad de los *hazards* y de aquí viene el otro nombre que tiene la regresión de Cox, *proportional hazards model*. No sería lógico calcular un promedio de *HR* que sean muy diferentes entre sí.

Se demuestra que, para un factor pronóstico dicotómico x_i como la *depresión clínica*, que tome el valor 1 para los expuestos a ese determinado factor y que tome valor 0 para los no expuestos, el *hazard* relativo o *Hazard Ratio* (*HR*) para ese factor valdrá:

$$HR = \log^{-1}(b_i) = e^{b_i}$$

Este valor, el *Hazard Ratio* o *HR*, es un cociente entre el riesgo instantáneo de fallecer de entre aquellos que están expuestos a un factor y el riesgo instantáneo de fallecer entre los que no están expuestos a ese factor. Este concepto se asemeja mucho al riesgo relativo o cociente entre dos riesgos, pero cuando se habla de riesgos se suele hacer referencia simplemente a proporciones. En cambio, lo que la regresión de Cox estima no son proporciones, sino tasas. Por este motivo el *HR* más que un riesgo relativo estima una razón de densidad de incidencia o razón de tasas. Por lo tanto, su utilidad es expresar la rapidez relativa con la cual un paciente

pasa de un estado a otro. Esto se expresa con el término inglés *hazard* que es la tasa instantánea de ocurrencia de la enfermedad o el suceso de que se trate. La *HR* (exponenciales de los coeficientes dados por el modelo) es la razón entre dos *hazards*. Una *HR* sería, por ejemplo, el cociente entre el riesgo instantáneo (*hazard*) en un tipo de pacientes, por ejemplo, en hombres, y el *hazard* en las mujeres, siempre que a éstas se las haya considerado como referencia, como es el caso.

Además, se puede obtener el intervalo de confianza al 95% como se muestra en la Tabla 3.9, y la variable sexo está significativamente asociada ($p < 0,001$) a un riesgo mayor de fallecer del grupo de los hombres con respecto al de referencia (mujeres).

Como es bien conocido, los hombres presentan un riesgo de fallecimiento mayor con respecto a las mujeres, en concreto del 62.6% en la presente muestra analizada. Con un *IC* 95% = 1,365 – 1,937.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Bajo	Alto
sexo	0,486	0,089	29,717	1	0,000	1,626	1,365	1,937

Tabla 3.9: Variables en la ecuación para regresión de Cox en variable 'sexo'

- b) En la Tabla 3.10 se recoge la salida que produciría *SPSS* para el ejemplo antes presentado, correspondiente a la base de datos del Proyecto y aplicando regresión de Cox a la variable 'edad'.

Variable 'edad':

	Grupo
Grupo 0	Personas mayores de 80 años
Grupo 1	Personas entre 70 y 79 años
Grupo 2	Personas entre 55 y 69 años

Edad	B	ET	Wald	gl	Sig.	exp(B)
55-69 (ref.)			360,484	2	0,000	
70-79	0,843	0,135	39,101	1	0,000	2,324
80+	2,184	0,125	304,201	1	0,000	8,885

Tabla 3.10: Ajuste de un modelo de Cox con los datos de la muestra (para la variable 'edad', personas entre 55 y 69 años=2(ref.); personas entre 70 y 79 años=1 y personas con más de 80=0; están recodificadas)

La *hazard ratio* global (promedio ponderado) es 8,885 para el grupo de personas de más de 80 años. Esto significa que globalmente la tasa de mortalidad es 8,885 veces superior en el grupo de personas de más de 80 años que en el grupo de las personas más jóvenes. Igualmente puede comprobarse que la *hazard ratio* se ha obtenido al exponenciar el número e al coeficiente B de regresión, ya que $\exp(2,148) = 8,885$. El error estándar del coeficiente B es 0,125. Se ha obtenido la prueba de *Wald* al dividir B entre su error estándar y elevar al cuadrado la cantidad resultante, es decir, $(2,184/0,125)^2 = 304,201$. Este estadístico sigue una *Chi-cuadrado* con un grado de libertad y es estadísticamente significativo, ya que $p = 4.005272257865481E - 68$.

Para el grupo de personas de edad intermedia (entre 70 y 79 años), la *hazard ratio* global es menor, le corresponde un valor de 2,324. Por tanto la tasa de mortalidad es 2,324 veces superior en este grupo que en el de referencia, las personas menores de 70. Resulta de igual manera estadísticamente significativo, puesto que $p = 4.0238828141944993E - 10$.

Además, se puede obtener el intervalo de confianza al 95% como se muestra en la Tabla 3.11.

Como se ha mencionado, las personas mayores de 80 años presentan una tasa superior de mortalidad de 8,885 veces mayor que las personas más jóvenes con un IC al 95% de 6,951 - 11,356.

A las personas de entre 70 y 79 años les sucede lo mismo, pero con una tasa algo inferior, de 2,324 con un IC al 95% de 1,784 - 3,027.

	Variables in the Equation							
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Bajo	Alto
EDAD(ref. 55-69)			360,484	2	0,000			
EDAD(80+)	2,184	0,125	304,201	1	0,000	8,885	6,951	11,356
EDAD(70-79)	0,843	0,135	39,101	1	0,000	2,324	1,784	3,027

Tabla 3.11: Variables en la ecuación para regresión de Cox en variable 'edad'

Ejemplo de regresión de Cox multivariable

El siguiente listado de SPSS (Tabla 3.12) se ha obtenido al pedir una regresión de Cox en un estudio en el que se pretende valorar la influencia de varios factores en el riesgo de que personas fallezcan. Se ha simplificado, valorando sólo dos factores de riesgo. Por una parte se hace una comparación entre los tres grupos de edades de las personas que están en el estudio ("edad") pero se tiene en cuenta también el sexo de ellas ("sexo", dicotomizada). Para la variable "edad" se toma

como referencia aquel grupo más joven de población, el que comprende las edades de 55 a 69 años, mientras que para la variable “sexo” la referencia son el grupo de las mujeres y se calcula una *hazard ratio* para los hombres respecto a las mujeres.

	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>Wald</i>	<i>gl</i>	<i>Sig.</i>	<i>exp(B)</i>
Edad			352,852	2	0,000	
70-79	0,876	0,135	42,089	1	0,000	2,401
80+	2,179	0,125	302,485	1	0,000	8,834
Sexo	0,452	0,090	25,512	1	0,000	1,572

Tabla 3.12: Modelo de Cox para valorar el riesgo de muerte dependiendo de la edad y sexo.

Se han empleado dos variables de prueba (“*dummies*”) para “edad”, ya que presenta tres posibles categorías (siendo el grupo de los más jóvenes, con edades entre 55 y 69 considerado como referencia). Tanto el grupo de edades de más de 80 años como el de edades intermedias (entre 70 y 79) se asocian de manera muy fuerte con el riesgo de fallecimiento. Entre los primeros (80+) se multiplica el riesgo por 8,8 ($HR = 8,834$). En los de edad intermedia se multiplica por 2,4. Por otra parte, ser mujer ofrece una protección. Quienes pertenecen al grupo de los hombres presentan un riesgo que es un 57,2% mayor ($HR = 1,572$) con respecto al grupo de las mujeres.

Los resultados son, pues, muy similares a los de la regresión logística. Es importante tener en cuenta que el riesgo relativo (HR) para el sexo está ajustado por la edad, lo que significa que la edad ya no es un factor de confusión para la relación entre sexo y fallecimiento. Igualmente, el efecto de la edad está ajustado por el sexo. Esto implica que los HR que se han presentado expresan riesgos relativos asociados a la edad elevada a igualdad de sexo. Al interpretar la HR se debe pensar en una razón de tasas que es más alta en quienes tienen más edad o en quienes son hombres. Es una medida relativa y, además, asume que esta razón entre los *hazards* se mantiene constante a lo largo de todo el período de seguimiento. Sus intervalos de confianza al 95% se pueden obtener como en la regresión logística y también son proporcionados por *SPSS* si se le piden.

$$IC\ 95\% (HR) = \exp(b \pm 1,96EE_b) = HR \exp(\pm 1,96EE_b)$$

El valor nulo de una HR es 1, al igual que para la *odds ratio*. Cuando el intervalo de confianza al 95% incluya la hipótesis nula ($HR = 1$) las diferencias el fallecimiento no serán significativamente diferentes entre las categorías comparadas. Esto no ocurre en ninguno de los tres HR estimados en el ejemplo, ya que sus $IC\ 95\%$ son los siguientes:

<i>Edad 70-79 :</i>	<i>1,843 - 3,129</i>
<i>Edad 80+:</i>	<i>6,911 - 11,292</i>
<i>Sexo hombre(mayor de 55 años):</i>	<i>1,319 - 1,873</i>

Diferencias entre hazard ratio y riesgo relativo

En muchas ocasiones se habla de la *hazard ratio* (*HR*) como si fuera un riesgo relativo y se interpreta como que un determinado grupo de pacientes presenta un riesgo X veces superior de morir que otro grupo ajustando por las demás variables del modelo. Esta consideración es básicamente aceptable, pero debe ser matizada, ya que el análisis de supervivencia con regresión de Cox no compara riesgos propiamente dichos, proporciones, sino tasas instantáneas, es decir, la rapidez con la cual se pasa de un estado a otro ajustando por las demás variables del modelo. Por lo tanto, la *HR* expresa cuántas veces más rápida es la ocurrencia de la muerte en un grupo que en el otro, es decir, puede ser considerada como un cociente entre dos velocidades.

Una *hazard ratio* de 2,4 como ocurre para el grupo de edades entre 70 y 79 años, indica que se dobla la velocidad con que ocurre el fallecimiento en los sujetos que están expuestos al factor de riesgo (en este caso la edad). Una *hazard ratio* de 1 indicaría que el efecto del factor es nulo, mientras que un valor de 0,5 que la exposición al factor en vez de aumentar el riesgo lo reduce a la mitad.

Capítulo 4:

Resultados obtenidos

4.1.- Cálculos realizados

Estos cálculos pretenden en principio responder a dos objetivos. En primer lugar, demostrar que una persona infartada fallece antes, y en segundo lugar, y como objetivo más importante de este trabajo, demostrar que una persona infartada y deprimida fallece todavía antes que una persona infartada y no deprimida.

A la hora de presentar los resultados para cada uno de las situaciones estudiadas se van a realizar sistemáticamente los siguientes cálculos:

- Curvas de supervivencia (*Kaplan-Meier*)
- Prueba de *Log-rank*
- Regresión de Cox
- *Split File*

Para cada uno de estos cálculos se presenta a continuación las conclusiones más destacadas.

Antes de pasar al estudio de los dos objetivos que se pretenden responder en este trabajo, conviene recordar que ya se han estudiado mediante estos cálculos y a modo de ejemplo las situaciones en función del sexo y la edad, en el apartado 3.8.

Se presenta ahora el primer objetivo de este trabajo, analizar si una persona infartada fallece antes. Después, se estudiará si una persona infartada y deprimida fallece todavía antes que una persona infartada y no deprimida. En esta situación se consideran los siguientes tipos de depresión:

- Depresión en cualquier momento del estudio (*depresión General*).
- Dep. en momento inicial del estudio (*depresión Prevalente en Ola I*)
- Depresión Incidente en Olas I, II y III.
- Depresión Recurrente en Olas I, II y III.
- Depresión Crónica en Olas I, II y III.

Una vez estudiados todos estos casos se presentan las conclusiones más destacadas del conjunto de todos los cálculos realizados para las diferentes situaciones.

Las tablas descriptivas 4.1, 4.2 y 4.3 muestran la asociación de frecuencias y porcentajes entre las variables “edad”, “sexo”, “infarto de miocardio” y el correspondiente tipo de depresión estudiado.

		No deprimido (n=182)		DEP. GENERAL (n=599)		DEP. RECURRENTE (n=87)		DEP. CRÓNICA (n=44)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Edad	55-69	97	53,3	217	36,2	36	41,4	21	47,7
	70-79	54	29,7	197	32,9	34	39,1	17	38,6
	80+	31	17	185	30,9	17	19,5	6	13,6
Sexo	Hombre	121	66,5	133	22,2	15	17,2	3	6,8
	Mujer	61	33,5	466	77,8	72	82,8	41	93,2
Infarto previo	Ninguno	143	78,6	552	93,6	79	91,8	44	100
	≥1	39	21,4	38	6,4	8	8,2	0	0

TABLA 4.1: Características de los sujetos del estudio según tipos de depresión (general, recurrente y crónica, a las que corresponde el mismo valor para “no depresión”) y las covariables a estudiar: edad, sexo e infarto de miocardio.

		No deprimido en Ola1 (n=446)		DEP. PREVALENTE en Ola 1 (n=554)	
		n	%	n	%
Edad	55-69	170	38,1	199	35,9
	70-79	121	27,1	179	32,3
	80+	155	34,8	176	31,8
Sexo	Hombre	266	59,6	109	19,7
	Mujer	180	40,4	445	80,3
Infarto previo	Ninguno	329	73,8	523	96
	≥1	117	26,2	22	4

TABLA 4.2: Características de los sujetos del estudio según el tipo de depresión “prevalente en la Ola 1” y las covariables a estudiar: edad, sexo e infarto de miocardio.

		No deprimido (n=261)		DEP. INCIDENTE (n=45)	
		n	%	n	%
Edad	55-69	117	44,8	18	40
	70-79	77	29,5	18	40
	80+	67	25,7	9	20
Sexo	Hombre	168	64,4	24	53,3
	Mujer	93	35,6	21	46,7
Infarto previo	Ninguno	200	76,6	29	64,4
	≥1	61	23,4	16	35,6

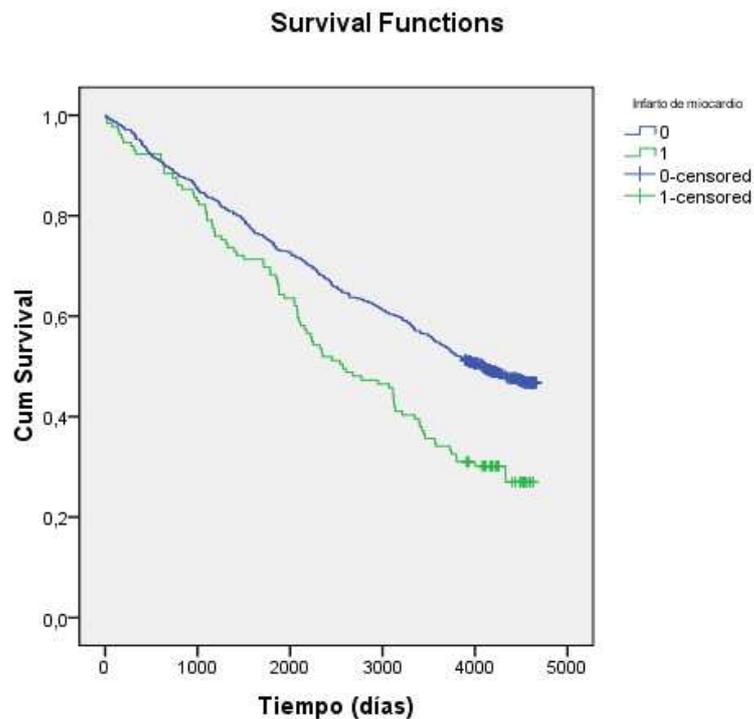
TABLA 4.3: Características de los sujetos del estudio según el tipo de depresión “incidente” y las covariables a estudiar: edad, sexo e infarto de miocardio.

4.2.- Personas infartadas

a) Datos introducidos

	Grupo
Grupo 0	Personas sin infarto
Grupo 1	Personas con infarto

b) Curvas de supervivencia *Kaplan-Meier*



c) Prueba de *Log-rank*

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	19,045	1	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	15,323	1	,000
Tarone-Ware	17,289	1	,000

Tabla 4.4: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de 'Infarto de miocardio'.

La prueba de *Log-rank (Mantel-Cox)* proporciona un valor de $p = 0,000 < 0,05$, lo que indica que existe efectivamente una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas y que, por tanto, la supervivencia es mayor en el grupo sin infarto.

Por tanto, se puede concluir que los pacientes con infarto tienen unos tiempos de vida menores que aquellos pacientes sin infarto, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Las diferencias entre las distintas pruebas para comparar las curvas de supervivencia radica en el peso o importancia que se dé al momento en el que se produce el evento a lo largo del seguimiento. La prueba de *Breslow (Wilcoxon)* da más peso a los eventos que se producen al inicio del seguimiento, donde hay más sujetos en riesgo. La prueba de *Tarone-Ware* es intermedia al *Log-rank*, dando más peso a los eventos que se producen al principio, aunque no tanto como la de *Breslow*.

d) Regresión de Cox

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
								Inferior	Superior
INFARTO	Ninguno (Ref.)								
	≥1	0,311	0,122	6,526	1	0,011	1,365	1,075	1,733
SEXO	Mujer(Ref.)								
	Hombre	0,384	0,095	16,415	1	0,000	1,468	1,219	1,767
EDAD	55-69 (Ref.)			346,228	2	0,000			
	80+	2,162	0,125	297,388	1	0,000	8,689	6,796	11,109
	70-79	0,869	0,135	41,305	1	0,000	2,385	1,830	3,109

Tabla 4.5: Efecto de las variables 'Infarto', 'Sexo' y 'Edad' en las personas de la muestra.

Las personas con infarto presentan un riesgo 1,37 veces mayor de fallecer que las que no lo han tenido.

Un hombre presenta un riesgo 1,47 veces mayor de fallecimiento que una mujer.

Una persona de más de 80 años presenta un riesgo 8,69 veces mayor de fallecer que una persona de entre 55 y 69 años.

Se comprueba (en otra tabla incluida ANEXO G) que añadiendo la variable que hace interactuar infarto con sexo y posteriormente con edad (*EDAD*INFARTO* e *INFARTO*SEXO*) se obtienen resultados cualitativamente similares a los anteriores.

e) Split File (por la variable 'SEXO')

SEXO			B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
									Inferior	Superior
1	INFARTO	No (Ref.)								
		Positivo	0,089	0,147	0,364	1	0,546	1,093	0,819	1,458
2	INFARTO	No (Ref.)								
		Positivo	0,873	0,200	19,045	1	0,000	2,395	1,618	3,546

Tabla 4.6: Se ha dividido la variable 'SEXO' en sus dos valores (1=Hombre, 2=Mujer) y se analiza el impacto que presenta en los dos grupos el hecho de estar infartado.

El dato que resulta estadísticamente relevante es que las mujeres con infarto presentan un riesgo de fallecimiento 2,4 veces mayor que las mujeres sin infarto.

f) Split File (por la variable 'edad')

EDAD			B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
									Inferior	Superior
55-69	INFARTO	No (Ref.)								
		Positivo	0,214	0,167	1,640	1	0,200	1,238	0,893	1,717
70-79	INFARTO	No (Ref.)								
		Positivo	0,399	0,228	3,061	1	0,080	1,490	0,953	2,328
80+	INFARTO	No (Ref.)								
		Positivo	1,174	0,234	25,191	1	0,000	3,236	2,046	5,118

Tabla 4.7: Se ha dividido la variable 'EDAD' en sus tres valores y se analiza el impacto que presenta en esos tres grupos el hecho de estar infartado.

Como demuestra la tabla, el único dato que resulta estadísticamente significativo es que las personas de más de 80 años con infarto presentan un riesgo de fallecimiento 3,24 veces mayor que aquellas pertenecientes a esa misma franja de edad sin infarto.

4.3.- Infartadas y deprimidas:

DEPRESIÓN GENERAL

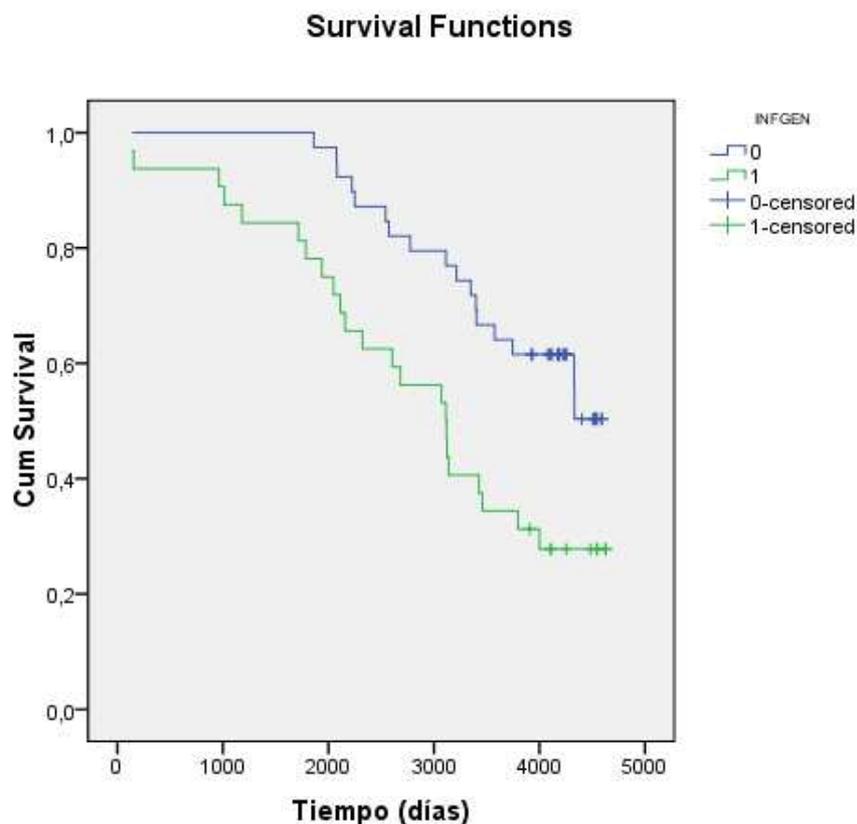
a) Datos introducidos

El tipo de depresión denominada “*depresión general*” corresponde a aquella forma en la que una persona ha sufrido depresión clínica en al menos una de las tres “Olas” de toma de datos.

La variable dicotómica utilizada para el estudio recibe el nombre ‘INFGEN’ y está definida:

	Grupo
Grupo 0	Personas infartadas y sin depresión en ninguna de las tres Olas
Grupo 1	Personas infartadas y con <i>DEPRESIÓN GENERAL</i> (71 casos)

b) Curvas de supervivencia *Kaplan-Meier*



c) Prueba de *Log-rank*

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,869	1	,005
Breslow (Generalized Wilcoxon)	9,623	1	,002
Tarone-Ware	9,007	1	,003

Tabla 4.8: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de 'depresión general'.

Un valor de p para la prueba de *Log-rank* de $p < 0,05$ ($p = 0,005$) sugiere una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia entre ambos grupos.

Por tanto, según se aprecia en las dos curvas hay una peor supervivencia para el grupo de personas que, además de infarto, presenta una depresión en cualquier ola de toma de muestras, frente a aquellas que no la padecieron en ningún momento.

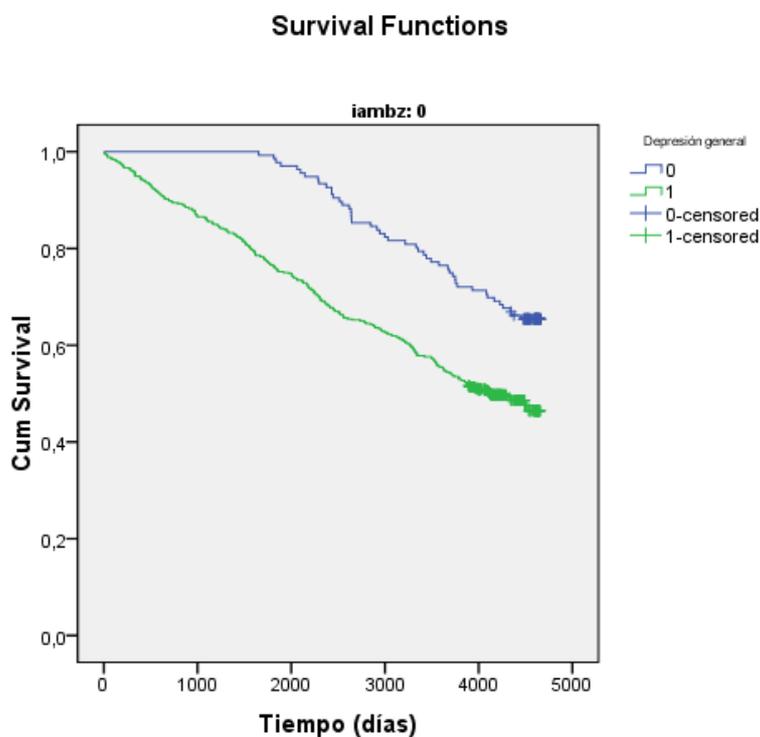
d) Regresión de Cox

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
PERSONAS CON	No (Ref.)								
DEP. GRAL	Deprimido	0,853	0,355	5,768	1	0,016	2,347	1,170	4,708
SEXO	Mujer(Ref.)								
	Hombre	-0,066	0,389	0,029	1	0,865	0,936	,436	2,007
EDAD	55-69(Ref.)			14,362	2	0,001			
	80+	1,352	0,387	12,202	1	0,000	3,867	1,810	8,258
	70-79	0,090	0,408	0,049	1	0,825	1,095	0,492	2,438

Tabla 4.9: Resultados obtenidos para personas infartadas con respecto a la *DEPRESIÓN GENERAL*.

Los resultados indican que las personas infartadas que además han sufrido depresión en algún momento del estudio, presentan un riesgo de fallecimiento de 2,35 veces mayor que el de una persona además sin depresión en ningún momento. La ecuación multivariada modelizada indica, al ajustar el modelo por dichas variables, que el sexo y la edad de los sujetos no modifica el riesgo incrementado de muerte en los pacientes deprimidos.

e) Split File (por la variable infarto)



Comparaciones globales

INFARTO		Chi-cuadrado	gl	Sig.
0	Log Rank (Mantel-Cox)	18,691	1	,000
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	24,445	1	,000
	Tarone-Ware	21,790	1	,000
1	Log Rank (Mantel-Cox)	7,869	1	,005
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	9,623	1	,002
	Tarone-Ware	9,007	1	,003

Tabla 4.10: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de 'depresión general', separadas por infartados.

INFARTO		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)		
								Inferior	Superior	
.	DEP.									
	GENERAL				0 ^a					
	SEXO	Mujer (ref.)								
		Hombre	-4,27	5,475	0,610	1	0,435	0,014	0,000	635,606
	EDAD	55-69(Ref.)			1,847	2	0,397			
		80+	12,38	9,109	1,847	1	0,174	237888,04	0,004	1,349E13 ^b
		70-79	3,557	4,977	0,511	1	0,475	35,073	0,002	604230,614 ^b
0	DEP.									
	GENERAL		0,917	0,170	29,119	1	0,000	2,501	1,793	3,489
	SEXO	Mujer (ref.)								
		Hombre	0,797	0,127	39,228	1	0,000	2,220	1,730	2,849
	EDAD	55-69(Ref.)			226,264	2	0,000			
		80+	2,309	0,163	199,627	1	0,000	10,060	7,303	13,857
		70-79	1,021	0,171	35,761	1	0,000	2,776	1,987	3,880
1	DEP.	No (ref.)								
	GENERAL	Positivo	0,853	0,355	5,768	1	0,016	2,347	1,170	4,708
	SEXO	Mujer (ref.)								
		Hombre	-0,06	0,389	0,029	1	0,865	0,936	0,436	2,007
	EDAD	55-69(Ref.)			14,362	2	0,001			
		80+	1,352	0,387	12,202	1	0,000	3,867	1,810	8,258
		70-79	0,090	0,408	0,049	1	0,825	1,095	0,492	2,438

Tabla 4.11: a. El grado de libertad está reducido debido a que las covariables son linealmente dep. o constantes.

b. La falta de datos en dicha variable produce resultados anormalmente altos.

Resulta interesante observar cómo dentro del grupo de personas **no** infartadas (INFARTO=0) hay resultados estadísticamente significativos que permitan afirmar que las personas que han tenido depresión clínica al menos en alguna de las tres Olas, tienen un riesgo 2,5 veces mayor de fallecimiento que aquellos que no tuvieron depresión en ningún momento.

Así mismo se observa que la edad y el sexo también son factores que aseguran una peor supervivencia (los grupos de personas mayores y los hombres, con respecto a las personas de entre 55 y 69 años y las mujeres, respectivamente)

Al repetir los mismos tres estudios anteriores (*Kaplan-Meier*, prueba de *Log-rank* y regresión de *Cox*) se obtiene:

1. La función de supervivencia sacada por *Kaplan-Meier* es exactamente la misma para el caso de la gráfica de $\text{INFARTO}=1$, porque constituye el caso de estudio, de personas infartadas.
2. La prueba de *Log-rank* dice exactamente lo mismo para el caso de $\text{INFARTO}=1$ también. Por lo tanto, existe significancia estadística.
3. Para la regresión de *Cox* se repiten los mismos resultados.
4. Se puede concluir diciendo que el estudio realizado con *Split File* proporciona exactamente los mismos resultados que tratando la variable '*INFGEN*'.

4.4.- Infartadas y deprimidas:

DEPRESIÓN PREVALENTE en Ola I

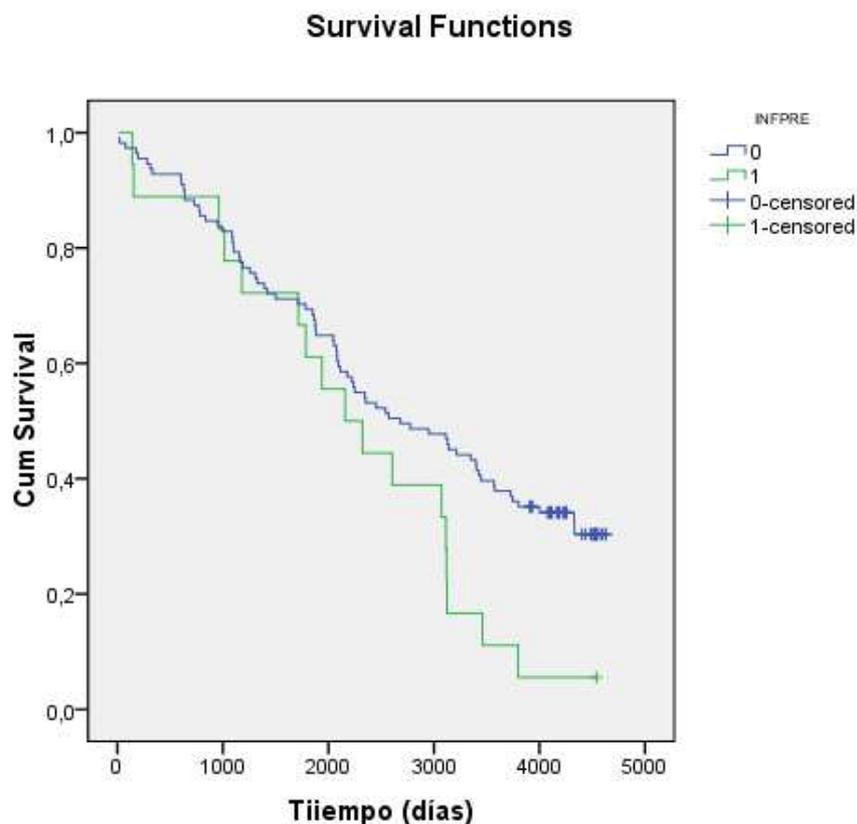
a) Datos introducidos

El tipo de “depresión prevalente” corresponde a aquella forma en la que una persona ha sufrido depresión clínica en la primera de las tres “Olas” de toma de datos, sin importar lo que ocurre en las demás.

La variable dicotómica utilizada para el estudio recibe el nombre de ‘INFPRE’ y está definida:

	Grupo
Grupo 0	Personas infartadas y sin depresión en el momento 0
Grupo 1	Personas infartadas y con <i>DEPRESIÓN PREVALENTE</i>

b) Curvas de supervivencia *Kaplan-Meier*



c) Prueba de *Log-rank*

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,581	1	,032
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,205	1	,138
Tarone-Ware	3,245	1	,072

Tabla 4.12: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de 'depresión prevalente'.

El valor de p para la prueba de *Log-rank* es $p < 0,05$ ($p = 0,032$), lo que sugiere una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia entre ambos grupos.

Por tanto, como se puede apreciar en ambas curvas, a pesar de que hasta aproximadamente los 1500 días sus comportamientos son similares, es a partir de entonces cuando se aprecia una bastante peor supervivencia para el grupo de personas que, además de infarto, presentan una depresión en la primera ola de toma de muestras.

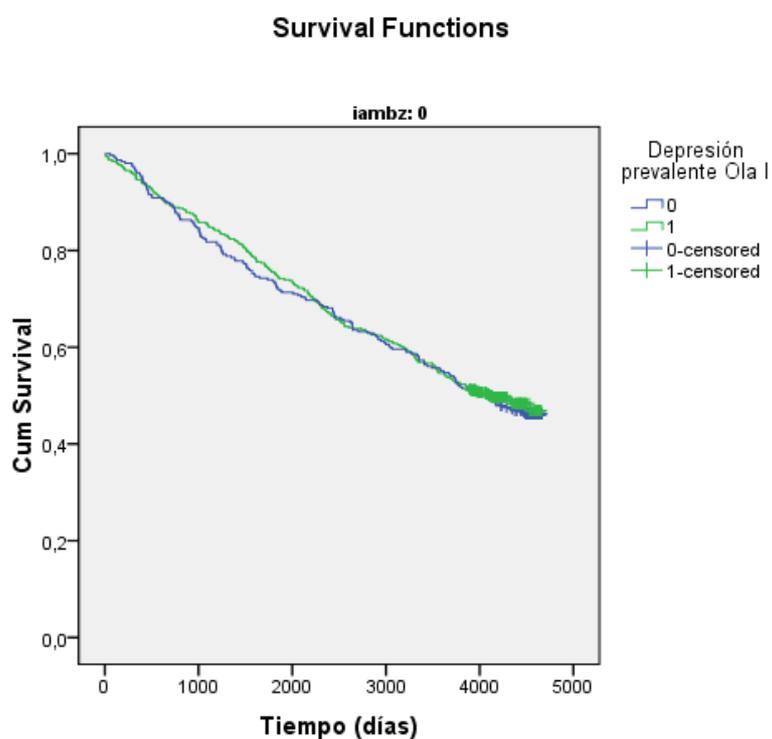
d) Regresión de Cox

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
								Inferior	Superior
DEP.	No (Ref.)								
PREVALENTE	Deprimido	0,572	0,271	4,457	1	0,035	1,772	1,042	3,015

Tabla 4.13: Resultados para las personas infartadas y con depresión prevalente en la Ola I.

Cuando únicamente estudiamos la variable referente a 'depresión prevalente', que representa a personas con infarto y con depresión prevalente en la primera ola y aquellas con infarto y sin depresión en el mismo momento, se obtiene que las primeras tienen un riesgo de fallecimiento 1,77 veces mayor que aquellas infartadas sin depresión. Posteriormente, al incluir las variables de sexo y edad y sus cruces, se tiene que únicamente la edad es un buen indicador de supervivencia (ver ANEXO G).

e) Split File (por la variable infarto)



Comparaciones globales

INFARTO		Chi-cuadrado	gl	Sig.
0	Log Rank (Mantel-Cox)	,106	1	,745
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	,120	1	,729
	Tarone-Ware	,113	1	,737
1	Log Rank (Mantel-Cox)	4,581	1	,032
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,205	1	,138
	Tarone-Ware	3,245	1	,072

Tabla 4.14: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de 'depresión prevalente en el estudio de base (Ola I), dividido por infartados'.

INFARTO		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
								Inferior	Superior
.	PREVALENTE	No (Ref.)							
		Deprimido			0 ^a				
0	PREVALENTE	No (Ref.)							
		Deprimido	-0,033	0,101	0,106	1	0,745	0,968	0,794
1	PREVALENTE	No (Ref.)							
		Deprimido	0,572	0,271	4,457	1	0,035	1,772	1,042

Tabla 4.15: a. Se redujo un grado de libertad debido a que las covariables son constantes o linealmente dependientes

Resulta interesante observar cómo dentro del grupo de personas no infartadas (INFARTO=0) no hay resultados estadísticamente significativos que permitan afirmar que haya una mejor o peor supervivencia debido a haber sufrido depresión o no en la primera Ola del estudio ('depresión prevalente').

Se comprueba que al repetir los mismos tres estudios anteriores (*Kaplan-Meier*, prueba de *Log-rank* y Regresón de *Cox*) para los datos divididos por 'infartados o no', se obtiene para el caso de personas infartadas lo mismo visto en la parte b), c) y d) (donde sólo se han tomado los datos de las personas infartadas).

4.5.- Infartadas y deprimidas: DEPRESIÓN *INCIDENTE*

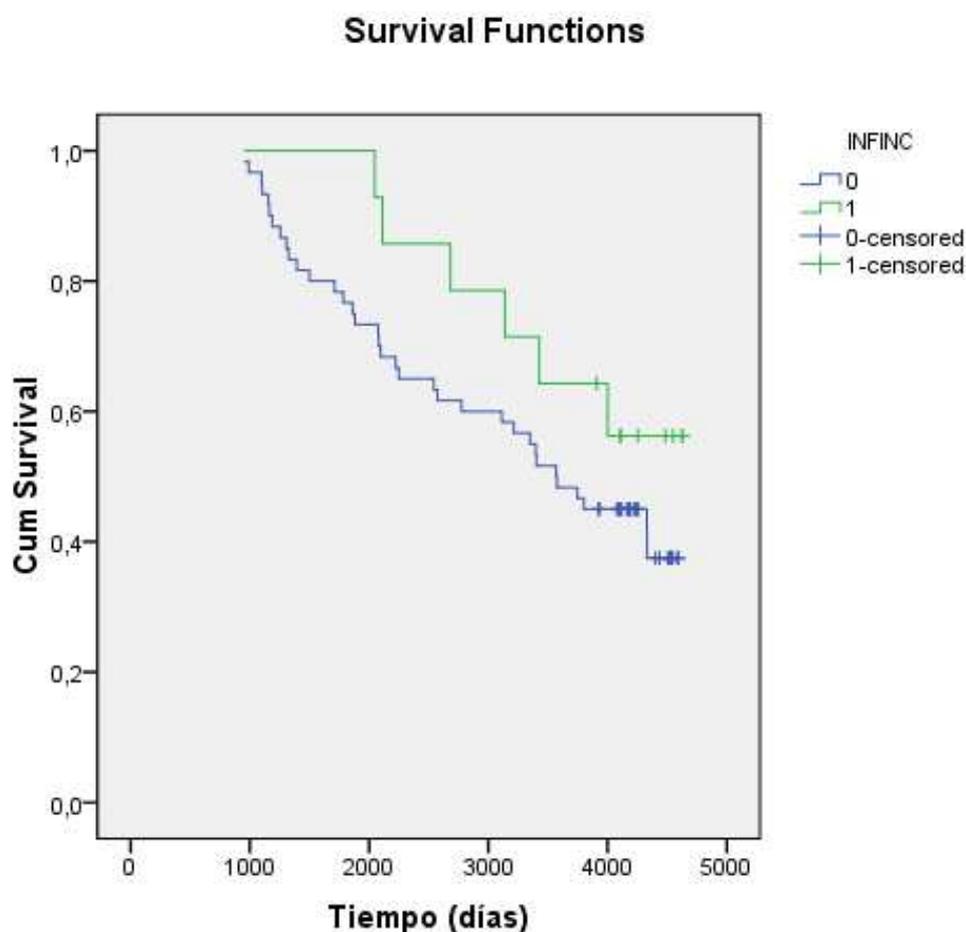
a) Datos introducidos

El tipo de “depresión *INCIDENTE*” corresponde a los casos nuevos de depresión clínica, aquellas personas que en la primera Ola no tuvieron depresión.

La variable dicotómica utilizada para el estudio se denomina ‘*INFINC*’ y está definida:

	Grupo
Grupo 0	Personas infartadas y sin depresión
Grupo 1	Personas infartadas y con dep. <i>INCIDENTE</i>

b) Curvas de supervivencia *Kaplan-Meier*



c) Prueba de *Log-rank*

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,519	1	,218
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,971	1	,160
Tarone-Ware	1,731	1	,188

Tabla 4.16: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de 'depresión incidente'.

Un valor de p para la prueba de *Log-rank* de $p > 0,05$ ($p = 0,218$) sugiere una diferencia que no es estadísticamente significativa en la supervivencia entre ambos grupos y podría ser debida al azar.

A pesar de ello se aprecia una mejor supervivencia para el grupo de personas que, además de infarto, presentan una depresión incidente, frente a aquellas que no tuvieron en ningún momento, lo cual no deja de ser llamativo, aunque no tenga ninguna relevancia estadística.

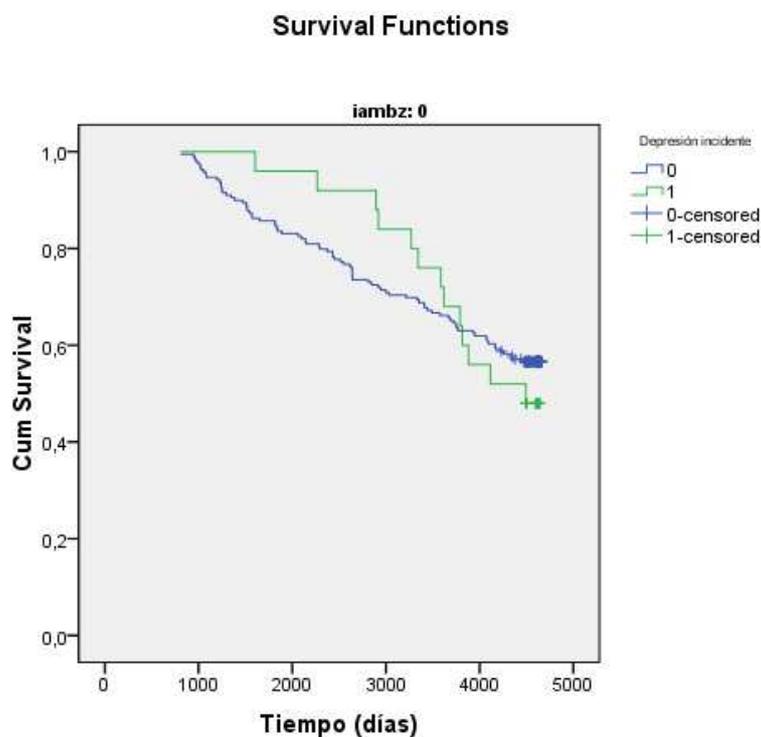
d) Regresión de Cox

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
								Inferior	Superior
DEPRESIÓN	No (Ref.)								
INCIDENTE	Deprimido	-0,566	0,472	1,438	1	0,230	0,568	0,225	1,432
SEXO	Mujer(Ref.)								
	Hombre	-0,472	0,402	1,378	1	0,240	0,624	0,284	1,371
EDAD	55-69 (Ref.)			16,549	2	0,000			
	80+	1,471	0,385	14,615	1	0,000	4,352	2,048	9,251
	70-79	0,254	0,406	0,389	1	0,533	1,289	0,581	2,858

Tabla 4.17: Resultados en personas infartadas para 'depresión incidente'.

Se obtiene que únicamente la edad es un factor indicador de supervivencia. Las personas de edad más avanzada (mayores de 80) presentan un mayor riesgo de fallecimiento, de 4,35 veces, con respecto a las personas más jóvenes.

e) Split File (por la variable infarto)



Comparaciones globales

INFARTO		Chi-cuadrado	gl	Sig.
0	Log Rank (Mantel-Cox)	,099	1	,753
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	,028	1	,868
	Tarone-Ware	,005	1	,945
1	Log Rank (Mantel-Cox)	1,519	1	,218
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,971	1	,160
	Tarone-Ware	1,731	1	,188

Tabla 4.18: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de 'depresión incidente' y separadas por infartados.

INFARTO			B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)		
									Inferior	Superior	
0	INCIDENTE	No (ref.)									
		Deprimido	-0,162	0,301	0,291	1	0,589	0,850	0,471	1,534	
	SEXO	Mujer (Ref.)									
		Hombre	0,610	0,220	7,692	1	0,006	1,841	1,196	2,834	
	EDAD	55-69 (Ref.)			85,663	2	0,000				
		80+	2,638	0,303	75,607	1	0,000	13,985	7,716	25,345	
		70-79	1,245	0,315	15,605	1	0,000	3,474	1,873	6,443	
	1	INCIDENTE	No (ref.)								
			Deprimido	-0,566	0,472	1,438	1	0,230	0,568	0,225	1,432
SEXO		Mujer (Ref.)									
		Hombre	-0,472	0,402	1,378	1	0,240	0,624	0,284	1,371	
EDAD		55-69 (Ref.)			16,549	2	0,000				
		80+	1,471	0,385	14,615	1	0,000	4,352	2,048	9,251	
		70-79	0,254	0,406	0,389	1	0,533	1,289	0,581	2,858	

Tabla 4.19: Se han dividido los datos en dos 'infartados' y 'no infartados' y se realiza regresión de Cox para ambos con depresión incidente.

Al repetir los mismos tres estudios anteriores (*Kaplan-Meier*, prueba de *Log-rank* y regresión de *Cox*) se concluye que el estudio realizado con *Split File* (para 'infarto') proporciona exactamente los mismos resultados para las personas infartadas que tratando la variable '*INFINC*' (visto en *b*, *c*) y *d*)).

4.6.- Infartadas y deprimidas:

DEPRESIÓN RECURRENTE

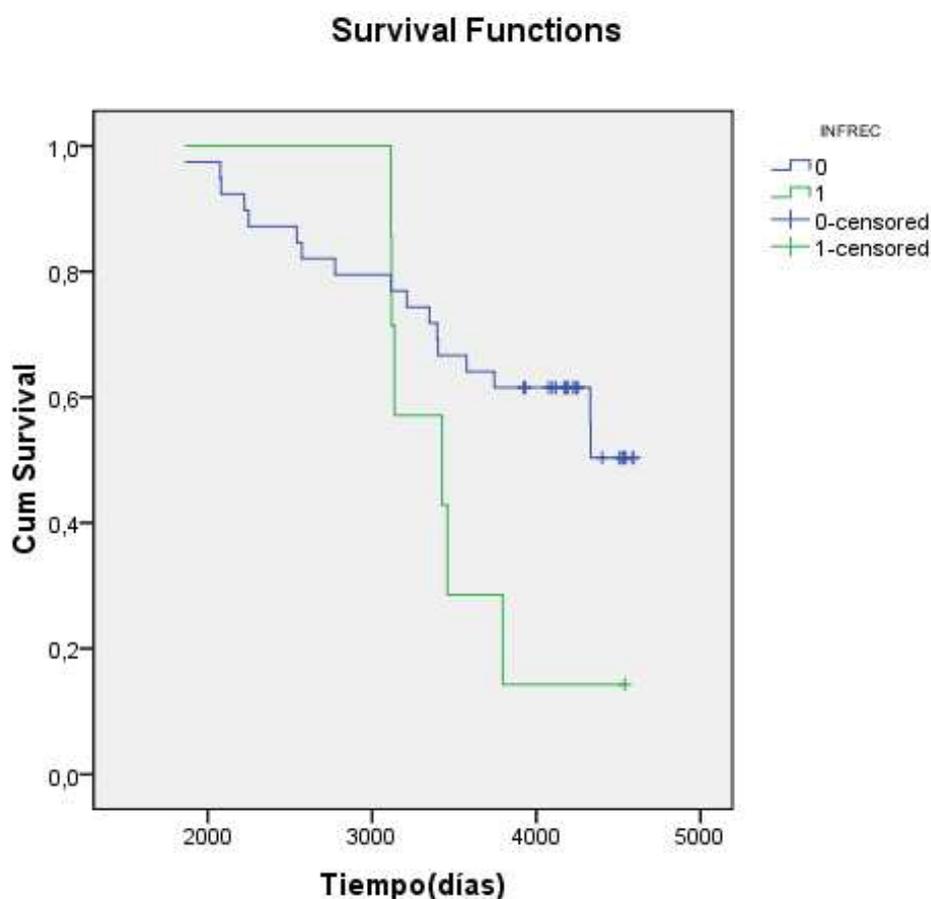
a) Datos introducidos

El tipo de “*depresión RECURRENTE*” corresponde a aquellas personas que han sufrido depresión clínica en dos de las Olas durante el estudio.

La variable dicotómica utilizada para el estudio se denomina ‘INFREC’ y está definida:

	Grupo
Grupo 0	Personas infartadas y sin depresión
Grupo 1	Personas infartadas y con dep <i>RECURRENTE</i> (46 casos)

b) Curvas de supervivencia *Kaplan-Meier*



c) Prueba de *Log-rank*

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,104	1	,078
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,894	1	,169
Tarone-Ware	2,532	1	,112

Tabla 4.20: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de 'depresión recurrente'.

Un valor de p para la prueba de *Log-rank* $p > 0,05$ ($p = 0,078$) sugiere una diferencia que no es estadísticamente significativa en la supervivencia entre ambos grupos y podría ser debida al azar. A pesar de no ser estadísticamente relevante, se observa una mejor supervivencia entre las personas infartadas y sin depresión en ningún momento del estudio, frente a aquellas que sufrieron depresión recurrente.

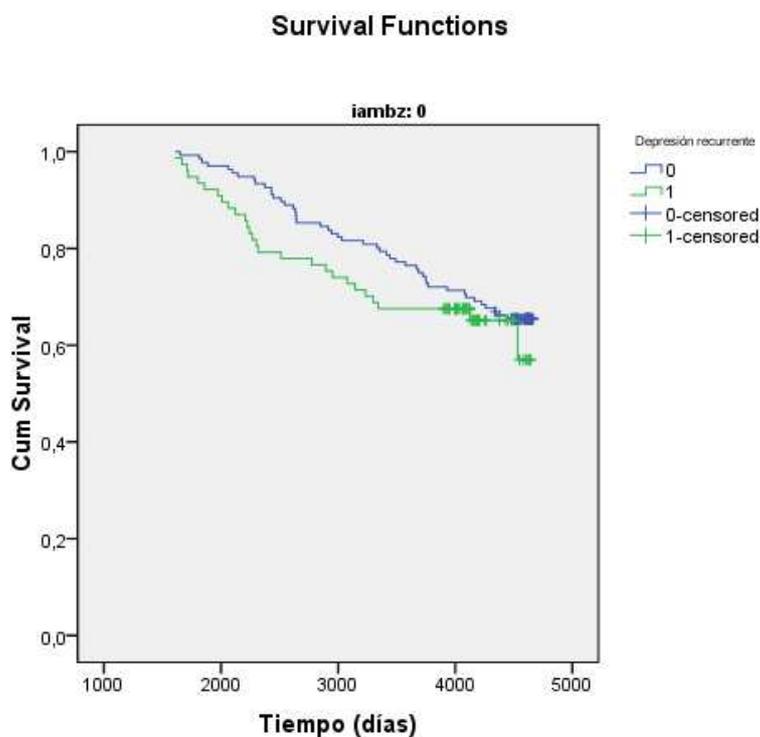
d) Regresión de Cox

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
								Inferior	Superior
DEPRESIÓN	No (Ref.)								
RECURRENTE	Deprimido	0,668	0,563	1,408	1	0,235	1,950	0,647	5,879
SEXO	Mujer (Ref.)								
	Hombre	-0,347	0,606	0,329	1	0,566	0,707	0,216	2,317
EDAD	55-69 (Ref.)			0,558	2	0,757			
	80+	0,362	0,598	0,366	1	0,545	1,436	0,445	4,640
	70-79	-0,131	0,504	0,067	1	0,796	0,878	0,327	2,358

Tabla 4.21: Resultados en personas infartadas para 'depresión recurrente'.

Ninguna de las variables actúa ni como factor indicador de supervivencia, ni de mortalidad. No se extraen resultados concluyentes.

e) Split File (por la variable infarto)



Comparaciones globales

INFARTO		Chi-cuadrado	gl	Sig.
0	Log Rank (Mantel-Cox)	,884	1	,347
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,376	1	,241
	Tarone-Ware	1,101	1	,294
1	Log Rank (Mantel-Cox)	3,104	1	,078
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,894	1	,169
	Tarone-Ware	2,532	1	,112

Tabla 4.22: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de 'depresión recurrente y separadas por infartos.

INFARTO		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
								Inferior	Superior
.	SEXO			.	0 ^a	.			
.	EDAD			.	0 ^a	.			
.	RECURRENTE			.	0 ^a	.			
0	SEXO	Mujer (Ref.)							
		Hombre	1,208	0,301	16,141	1	0,000	3,347	1,856 6,033
	EDAD	55-69 (Ref.)			75,469	2	0,000		
	RECURRENTE	No (Ref.)							
		Deprimido	0,909	0,310	8,626	1	0,003	2,483	1,353 4,556
	EDAD	80+	2,460	0,303	65,879	1	0,000	11,705	6,462 21,200
	EDAD	70-79	0,753	0,316	5,675	1	0,017	2,122	1,143 3,942
1	SEXO	Mujer (Ref.)							
		Hombre	-0,347	0,606	0,329	1	0,566	0,707	0,216 2,317
	EDAD	55-69 (Ref.)			0,558	2	0,757		
	RECURRENTE	No (Ref.)							
		Deprimido	0,668	0,563	1,408	1	0,235	1,950	0,647 5,879
	EDAD	80+	0,362	0,598	0,366	1	0,545	1,436	0,445 4,640
	EDAD	70-79	-0,131	0,504	0,067	1	0,796	0,878	0,327 2,358

Tabla 4.23: a. Grado de libertad reducido debido a covariables linealmente dep. o constantes.

Se puede observar que para las personas no infartadas se obtiene que el riesgo de fallecer cuando se ha padecido una depresión recurrente sí resulta estadísticamente significativo, siendo éste 2,48 veces mayor que el que presenta una persona que no haya sufrido depresión en ninguna de las tres Olas. Además, el sexo y la edad también son covariables pronósticas.

Al repetir los mismos tres estudios anteriores (*Kaplan-Meier*, prueba de *Log-rank* y regresión de *Cox*) se concluye que el estudio realizado con *Split File* (para 'infarto') proporciona exactamente los mismos resultados para las personas infartadas que tratando la variable '*INFREC*' (*visto en b), c) y d)*).

4.7.- Infartadas y deprimidas: DEPRESIÓN CRONICA

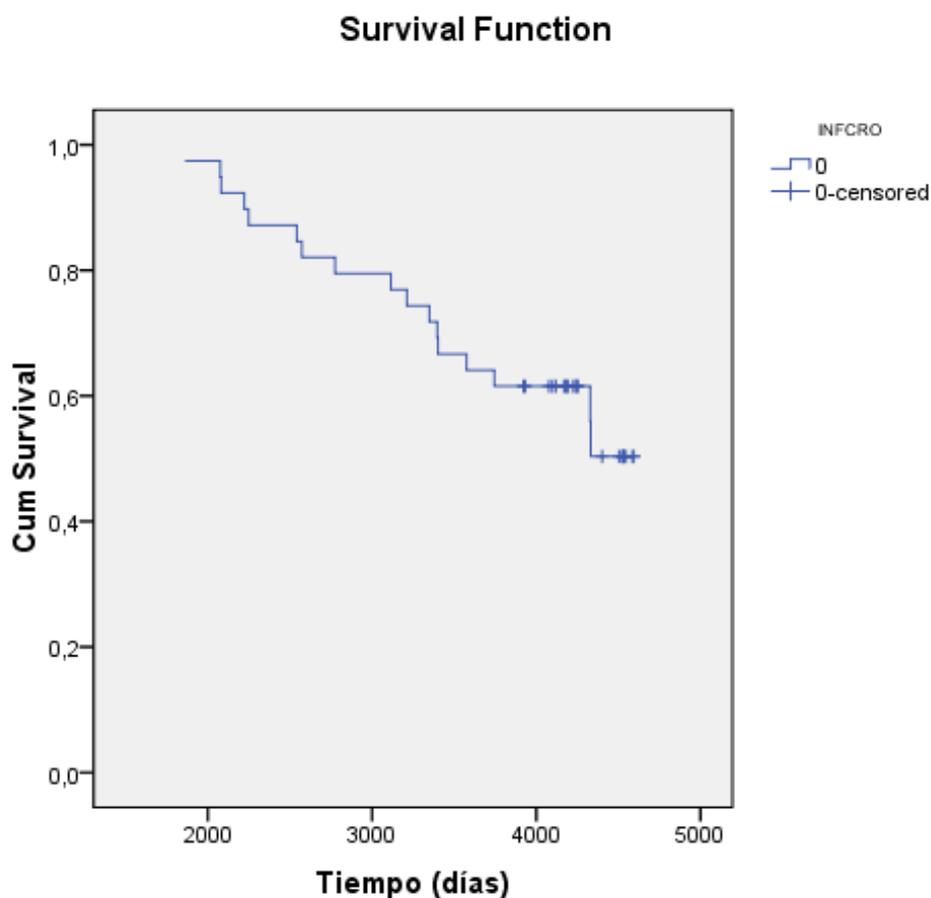
a) Datos introducidos

El tipo de “*depresión CRONICA*” corresponde a aquellas personas que han sufrido depresión clínica en las tres Olas durante el estudio.

La variable dicotómica utilizada para el estudio se denomina ‘INFCRO’ y está definida:

	Grupo
Grupo 0	Personas infartadas y sin depresión
Grupo 1	Personas infartadas y con dep <i>CRONICA</i> (ningún caso, no hay representación)

b) Curvas de supervivencia *Kaplan-Meier*



c) Prueba de *Log-rank*

No existen datos con los que comparar (no hay muestras, personas con infarto y depresión crónica), y por lo tanto, no se puede realizar la prueba de *Log-rank*.

d) Regresión de Cox

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
								Inferior	Superior
DEPRESIÓN CRÓNICA	No (Ref.)								
	Deprimido				0 ^a				
SEXO	Mujer (Ref.)								
	Hombre	-0,605	0,688	0,774	1	0,379	0,546	0,142	2,103
EDAD	55-69 (Ref.)			,510	2	0,775			
	80+	0,487	0,682	0,510	1	0,475	1,627	0,428	6,187
	70-79	0,138	0,570	0,059	1	0,808	1,148	0,375	3,513

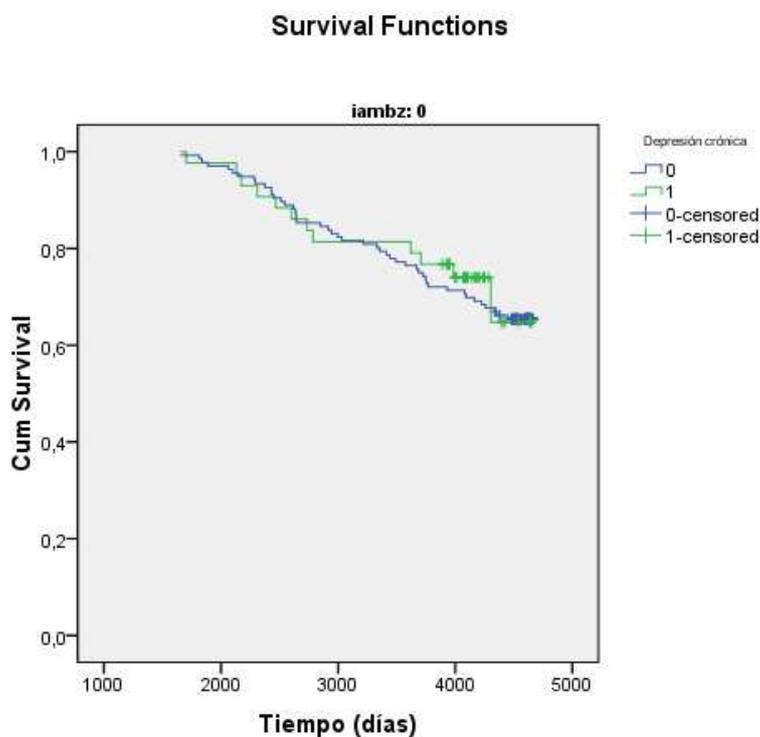
Tabla 4.24: Resultados en personas infartadas para 'depresión crónica'.

a. Grado de libertad reducido debido a covariables linealmente dep. o constantes.

La variable que representa 'depresión crónica' presenta únicamente el valor 0, puesto que no hay personas con infarto y que hayan sufrido depresión crónica. Por tanto no hay nada que comparar.

Ninguna de las variables actúa ni como factor indicador de supervivencia, ni de mortalidad. No se extraen resultados.

e) Split File (por la variable infarto)



Comparaciones globales

INFARTO		Chi-cuadrado	gl	Sig.
0	Log Rank (Mantel-Cox)	,092	1	,762
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	,088	1	,767
	Tarone-Ware	,092	1	,762

Tabla 4.25: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de 'depresión crónica', dividida por infartados (a pesar de que no hay uno de los valores, las personas infartadas y con depresión crónica)

Variables en la ecuación

INFARTO			B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
									Inferior	Superior
0	CRONICA	No (Ref.)								
		Deprimido	0,202	0,345	0,342	1	0,559	1,224	0,622	2,406
	sex	Mujer (ref.)								
		Hombre	0,656	0,284	5,327	1	0,021	1,926	1,104	3,361
		EDAD(ref. 55-69)			49,407	2	0,000			
		EDAD(80+)	2,264	0,335	45,695	1	0,000	9,625	4,992	18,558
	EDAD(70-79)	0,833	0,342	5,928	1	0,015	2,300	1,176	4,498	
1	CRONICA	No (Ref.)								
		Deprimido				0 ^a				
	sex	Mujer (ref.)								
		Hombre	-0,605	0,688	0,774	1	0,379	0,546	0,142	2,103
		EDAD(ref. 55-69)			0,510	2	0,775			
		EDAD(80+)	0,487	0,682	0,510	1	0,475	1,627	0,428	6,187
	EDAD(70-79)	0,138	0,570	0,059	1	0,808	1,148	0,375	3,513	

Tabla 4.26: a. Grado de libertad reducido debido a covariables constantes o linealmente dependientes.

4.8.- Discusión

a) ¿Las personas infartadas fallecen antes? (Objetivo 1)

La respuesta es sí. De acuerdo a los resultados obtenidos en el marco de las bases de datos de ZARADEMP:

1. Las personas con infarto presentan un riesgo 1,37 veces mayor de fallecer que las que no lo han tenido.
2. Un hombre presenta un riesgo 1,47 veces mayor de fallecimiento que una mujer.

Este resultado presenta la misma conclusión que el encontrado en el ANEXO H (6), donde queda demostrado que la mortalidad por MI en el rango de edad de 45 a 54 años es siempre superior en hombres que en mujeres, y ésta comienza a ascender rápidamente a partir de los 55 años.

3. Una persona de más de 80 años presenta un riesgo 8,69 veces mayor de fallecer que una persona de entre 55 y 69 años. Así mismo una persona entre 70 y 79 años presenta un riesgo 2,39 veces mayor de fallecimiento que una persona del grupo más joven.
4. Las mujeres con infarto presentan un riesgo de fallecimiento 2,4 veces mayor que las mujeres sin infarto.
5. Las personas de más edad (con más de 80 años) con infarto presentan un riesgo de fallecimiento 3,24 veces mayor que aquellas pertenecientes a esa misma franja de edad sin infarto.

Como se observa en un estudio realizado en Chile en 2004 para el estudio de mortalidad en la población chilena infartada del ANEXO H (7), para cualquier franja de edad a partir de los 50 años aumenta su riesgo de fallecimiento y se incrementa de manera muy visible en personas con más de 80 años.

b) ¿Las personas infartadas que han sufrido depresión fallecen antes que las infartadas que no han sufrido depresión? (Objetivo 2)

b.1) DEPRESIÓN GENERAL (en cualquiera de las tres olas)

La respuesta es sí. Según los resultados obtenidos en el marco de las bases de datos de ZARADEMP:

1. *Kaplan-Meier y Log-Rank*: Se muestra claramente que hay una peor supervivencia para el grupo de personas con depresión en cualquier ola de toma de muestras, frente a aquellas que no tuvieron en ningún momento.
2. *Regresión de Cox*: Cuando se incluyen las variables sexo, edad e “*INFGEN*” se observa que las personas infartadas que además han sufrido depresión en algún momento del estudio, presentan un riesgo de fallecimiento de 2,35 veces mayor que el de una persona además sin depresión en ningún momento. La edad también es un factor indicador de supervivencia, así las personas pertenecientes al grupo de edad mayor (más de 80 años) presentan un menor riesgo de fallecimiento 3,87 veces mayor con respecto al grupo de referencia de personas de entre 55 y 69 años.

Este resultado recuerda aquel otro contenido en el ANEXO H (4), que muestra cómo se incrementa la mortalidad en pacientes que desarrollaron depresión después de infarto de miocardio y que ve la necesidad de que estudios observacionales más extensos separen la depresión pre y post-infarto, si se van a determinar mecanismos subyacentes por los que la depresión está asociada con mortalidad después de MI.

La bibliografía en este tema es extensa, y la depresión clínica ha mostrado ser un factor de riesgo durante los 12 meses siguientes a un MI, pero pocos estudios han examinado aún si está asociada a un riesgo incrementado sobre periodos más largos. El propósito del estudio realizado en ANEXO H (5), fue determinar si la depresión clínica diagnosticada afecta a la supervivencia por al menos 5 años después del MI. De igual manera que lo sucedido con los datos de ZARADEPM, se llega a demostrar que depresión es un factor de riesgo de fallecimiento 5 años después de un MI, y que cada depresión menor está asociada con un riesgo incrementado.

Por tanto, aunque no esté demostrado aún que tratar la depresión pueda mejorar la supervivencia, los pacientes con depresión clínica deberían ser reconocidos como personas que tienen un riesgo incrementado mucho después de su MI.

b.2) DEPRESIÓN PREVALENTE (en la primera ola)

La respuesta es también afirmativa.

1. *Kaplan-Meier* y prueba de *Log-rank*: A partir de 1500 días se aprecia una peor supervivencia para el grupo de aquellas que tuvieron depresión en la primera ola de toma de muestras, con respecto a aquellas que no la tuvieron.
2. Regresión de *Cox*: Cuando sólo se estudia la variable que representa a las personas con infarto y con depresión en la primera ola “*INFPRE*” frente a aquellas que presentan infarto pero sin depresión en el mismo momento, se obtiene que las personas con infarto y con depresión en el momento de referencia tienen un riesgo de fallecimiento 1,77 veces mayor que aquellas infartadas sin depresión en ese mismo instante. Además se tiene que la edad también representa un factor de riesgo, puesto que las personas de más de 80 años lo incrementan 4,14 veces con respecto a las personas de menor edad, según se aprecia en ANEXO G.

Es importante destacar que en este punto se está teniendo en cuenta el valor de la depresión prevalente únicamente en la Ola I, es decir, si una persona tenía o no una depresión clínica diagnosticada en medición de base (o *baseline*) del proyecto ZARADEMP. En este momento una persona había padecido de infarto de miocardio o no pero, en caso afirmativo, no está recogido el tiempo desde ese suceso hasta el diagnóstico de la depresión. Este hecho es importante porque, tal y como se analiza en un estudio llevado a cabo para investigar el impacto a largo plazo de la depresión en la mortalidad después de MI y su consecuente importancia en los tiempos en los que ésta aparece, ANEXO H (3), se llega a la conclusión de que a pesar de la complejidad, la asociación que existe entre depresión y mortalidad post-MI está limitada a aquella depresión que ocurre inmediatamente después de un MI.

Sin embargo, también existe bibliografía donde comparando una intervención por depresión clínica en pacientes después de un MI y que pretende explicar si la depresión fue asociada con una mortalidad incrementada en estos pacientes o no, ANEXO H (1), se encontró que la depresión fue un factor independiente de riesgo de fallecimiento después de MI, aunque no tuvo un efecto significativo en la mortalidad hasta cerca de 12 meses después de suceder el MI.

b.3) INCIDENTE

No está demostrado.

1. *Kaplan-Meier* y *Log-rank*: No hay resultados estadísticamente significativos debido al alto valor del *p* – valor ($p = 0,218$) y esa diferencia entre las dos curvas podría deberse al azar.
2. Regresión de Cox: Cuando se incluyen las variables sexo, edad e “*INFINC*” (la variable de personas infartadas con depresión incidente o no), se obtiene que únicamente la edad es un factor indicador de supervivencia, de manera que las personas de más de 80 años presentan un riesgo de fallecimiento incrementado 4,35 veces que aquellas de entre 55 y 69 años.
Se concluye que no hay una relación entre una peor supervivencia para personas que sufrieron depresión incidente y las que no.

b.4) RECURRENTE y CRONICA

No queda demostrado. Los resultados obtenidos no posibilitan su estudio por falta de información o de muestra.

Con respecto a estos resultados obtenidos para los tres tipos de depresión: incidente, recurrente y crónica, que muestran que no hay una significancia estadística como para extraer conclusiones, se pueden comparar con un estudio realizado para determinar el impacto de síntomas de depresión y ansiedad en la mortalidad y calidad de vida de pacientes hospitalizados debido a un infarto de miocardio (MI), ANEXO H (9). En él queda patente que los síntomas de depresión y ansiedad no predijeron el fallecimiento después de un MI, aunque sí que obtuvieron resultados significativos para la calidad de vida a lo largo de 12 meses.

Capítulo 5: Conclusiones y líneas abiertas

5.1.- Conclusiones

A lo largo de este trabajo se ha intentado dar respuesta a los objetivos que se habían propuesto en un principio. En este sentido se ha analizado en qué consiste un estudio de fiabilidad o supervivencia y se ha implementado su aplicación al proyecto *ZARADEMP* [2]. Dentro de este proyecto, y por medio de la herramienta *SPSS*, se ha comparado la función de supervivencia para diferentes grupos de población.

En concreto, se han comparado, dentro de grupos de población con presencia o no de infarto, aquellas personas que presentan algún tipo de depresión con las que no. De esta manera se ha estudiado la influencia del factor depresión con respecto a una disminución en la esperanza de vida. Este cálculo se ha realizado para los diversos tipos de depresión posibles dentro de los datos disponibles en el proyecto *ZARADEMP* [2].

Por medio de la herramienta *software SPSS* y de diversos métodos estadísticos no paramétricos implementados en dicho *software*, se llega a la conclusión de que aquellas personas infartadas que al inicio del estudio sufrieron depresión clínica o que la sufrieron por lo menos en algún momento durante el estudio (al menos en alguna de las tres Olas) muestran de manera estadísticamente significativa una peor supervivencia que aquellas que no tuvieron depresión en ese momento. Dentro del grupo de personas no infartadas, no se produce tal efecto, es decir, el hecho de estar deprimido no produce ninguna disminución estadísticamente significativa en el tiempo de vida por sí misma cuando se trata de depresión clínica al inicio del estudio, aunque sí hay resultados significativos que aseguran una peor supervivencia en personas que (como en el caso con infarto) sufrieron depresión en algún momento del seguimiento (véase 4.3 y 4.4).

Por el contrario, no se puede llegar a ninguna conclusión estadísticamente relevante para los otros tipos de depresión estudiados y acaecidos a lo largo del estudio. Las curvas de supervivencia para pacientes con infarto que presenten otro tipo de depresión (incidente, recurrente o crónica) no sufren una disminución estadísticamente significativa con respecto a las de pacientes sin depresión (véase 4.5, 4.6 y 4.7).

Estas conclusiones indican que la asociación entre depresión clínica y mortalidad post-MI es compleja. Cuando esa depresión se produce al inicio del estudio, es decir, en el tiempo más próximo al infarto, se aprecia una disminución en

la supervivencia de estos pacientes frente a aquellos que no presentan depresión. Hecho que corroboraría un estudio donde la asociación entre depresión y mortalidad pos-MI se limita al tiempo inmediatamente después del MI, en ANEXO H (3).

Lo mismo ocurre, en el estudio que ocupa a este trabajo, cuando la depresión ha ocurrido al menos en algún momento del seguimiento de las tres Olas. Ahí también se aprecia un riesgo mayor de fallecimiento en aquellas personas que, además de infartadas han padecido depresión de ese tipo. Este resultado es similar al ofrecido por un estudio efectuado con el objetivo de analizar la relación, dependencia del tiempo, y las diferencias en estudios usando síntomas o diagnóstico clínico de depresión como predictores de disminución en la supervivencia, en ANEXO H (2). Dicho estudio concluye asegurando que los síntomas y diagnósticos clínicos de depresión tienen un impacto desfavorable en la supervivencia de un paciente después de una enfermedad coronaria severa, y que en cualquier caso, la depresión debe ser considerada como un factor de riesgo relevante en pacientes con un MI.

En la literatura hay estudios que establecen una relación entre mortalidad y los estados depresivos post MI, como se aprecia en el ANEXO H, así diversos autores encuentran que el pronóstico de estos pacientes está asociado a un riesgo incrementado de fallecimiento y a una peor calidad de vida de estos individuos. Por ello sería importante la implementación de guías claras para el diagnóstico, tratamiento y cuidados especiales que debieran tenerse en estos pacientes, tal y como se ve en ANEXO H (8).

Por todo ello, el impacto negativo que presenta la depresión en la supervivencia de personas que previamente han sufrido un MI debe ser considerado como un factor de riesgo a tener en cuenta en pacientes con esa cardiopatía. Además, es fundamental definir el momento óptimo en que la intervención para la depresión podría ser beneficiosa para la supervivencia, y por tanto, ser crucial para el diseño de futuros tratamientos clínicos.

5.2.- Líneas abiertas

Muchas son las líneas abiertas, ya que el estudio es muy amplio y considera muchas variables. En este trabajo se ha estudiado exclusivamente la relación entre dos de los parámetros considerados a lo largo del estudio, la depresión y el infarto, y se ha intentado demostrar su vinculación a la hora de afectar al tiempo de vida del paciente.

Sin embargo, otros muchos puntos quedan en el aire. A continuación se indican posibles líneas abiertas que podrían mejorar o hacer más precisos los resultados de este estudio u otro equivalente:

1. Disminución del número de muestras con datos nulos.
2. Estudio más detallado en el tiempo, con mayor número de encuestas sobre la depresión (por ejemplo, anuales).
3. Realización de un estudio en el que se vinculen los tiempos de análisis con el momento del infarto.
4. Estudio de la situación de depresión de los pacientes en momentos anteriores al infarto.
5. Determinación más precisa del estado de “depresión” de una persona o su valoración con diferentes grados.
6. Considerar el factor de edad de los pacientes en el estudio.

Bibliografía

- [1] M.J. Crowder, A.C. Kimber, R.L. Smith, T.J. Sweeting, "Statistical Analysis of Reliable Data", 1994.
- [2] J.F. Roy, R. López, J. Santabarbara, G. Marcos, P. Saz, A. Lobo, "Diseño metodológico del proyecto ZARADEMP", 2009.
- [3] A. Creus, "Fiabilidad y seguridad. Su aplicación en procesos industriales", 2005.
- [4] C. Dickens et al., "Depression is a risk factor for mortality after myocardial infarction", *JACC*, 2007.
- [5] R.E. Barlow, F. Proschan, "Statistical Theory of Reliability and Life Testing: Probability Methods", 1981
- [6] N.R. Mann, R.E. Schafer, N.D. Singpurwalla, "Methods for Statistical Analysis of Reliability and Life Data", 1974.
- [7] J.C. Naylor, A.F.M. Smith, "Applications of a Method for the Efficient Computation of Posterior Distributions", *Applied Statistics*, vol. 31, pp. 214-225, 1982.
- [8] H. Ascher, H. Feingold, "Repairable Systems Reliability", 1984.
- [9] D.R. Cox, E.J. Snell, "Analysis of Binary Data", 1989.
- [10] D.P. Gaver, M. Acar, "Analytical Hazard Representations for use in Reliability, Mortality and Simulation Studies", 1979.
- [11] M. Abramowitz, I.A. Stegun, "Handbook of Mathematical Functions", 1972.
- [12] J. Galambos, "The Asymptotic Theory of Extreme Order Statistics", 1978.
- [13] M. Aitken, D. Clayton, "The Fitting of Exponential Weibull and Extreme Value Distributions to Complex Censored Survival Data Using GLIM", *Applied Statistics*, vol. 29, pp. 56-63, 1980.
- [14] W.H. Press et al., "Numerical Recipes", 1986.
- [15] H.A. David, H.N. Nagaraja, "Order Statistics", 1981.
- [16] D.R. Cox, D.V. Hinkley, "Theoretical Statistics", 1974.
- [17] R.L. Smith, J.C. Naylor, "A Comparison of Maximum Likelihood and Bayesian Estimators for the Three-parameter Weibull Distribution", *Applied Statistics*, vol. 36, pp. 358-369, 1987.

-
- [18] J.F. Eastham et al., "Small Sample Properties of Maximum Likelihood Estimation for an Alternative Parametrization of the Three-parameter Lognormal Distribution", *Communication Statistics*, vol. 16, pp. 871-884, 1987.
- [19] V.N. LaRiccia, R.P. Kindermann, "An Asymptotically Efficient Closed Form Estimator for the Three-Parameter Lognormal Distribution", *Communication Statistics*, vol. 12, pp. 243-261, 1983.
- [20] R.F. Kappenmann, "Estimation for the Three-parameter Weibull, Lognormal and Gamma Distributions", *Computational Statistics and Data Analysis*, vol. 3, pp. 11-23, 1985.
- [21] R.C.H. Cheng, N.A.K. Amin, "Estimating Parameters in Continuous Inivariate Distributions with a Shifted Origin", *J.R. Statistics Society B*, vol. 45, pp. 394-403, 1983.
- [22] P. Griffiths, I.D. Hill, "Applied Statistics Algorithms", 1985.
- [23] B.J.T. Morgan, "Elements of Simulation", 1984.
- [24] T.J. DiCiccio, "Approximate Interference for the Generalized Gamma Distribution", *Technometrics*, vol. 29, pp. 33-40, 1987.
- [25] J.F. Lawless, "Inference in the Generalized Gamma and Loggamma Distributions", *Technometrics*, vol. 22, pp. 409-419, 1980.
- [26] D.R. Shier, K.D. Lawrence, "A Comparison of Robust Regression Techniques for the Estimation of Weibull Parameters", *Communication Statistics*, vol. 13, pp. 743-750, 1984.
- [27] N.L. Johnson, S. Kotz, "Distributions in Statistics: Continuous Univariate Distributions I", 1970.
- [28] J.F. Lawless, "Statistical Methods in Reliability", *Technometrics*, vol. 25, pp. 305-335, 1983.
- [29] R.B. D'Agostino, M.A. Stephens, "Goodness-of-fit Techniques", 1986.
- [30] J.R. Michael, "The Stabilized Probability Plot", *Biometrika*, vol. 70, pp. 11-17, 1983.
- [31] A.C. Atkinson, "Plots, Transformations and Regression", 1985.
- [32] A.C. Kimber, "Tests for the Exponential, Weibull and Gumbel Distributions based on the Stabilized Probability Plot", *Biometrika*, vol. 72, pp. 661-663, 1985.
- [33] S.C. Coles, "On Goodness-of-fit Tests for the Two-parameter Weibull Distribution Derived from the Stabilized Probability Plot", *Biometrika*, vol. 76, pp. 593-598, 1989.
- [34] D.R. Cox, "Regression Models and Life Table", *J.R. Statistics Society B*, vol. 34, pp. 187-202, 1972.
- [35] D.W. Wightman, A. Bendell, "The Practical Application of Proportional Hazard Modelling", *Proc. 5th National Reliability Conference*, 1985.

- [36] R.O. Ansell, J.I. Ansell, "Modelling the Reliability of Sodium Sulphur Cells", *Reliability Engineering*, vol. 17, pp. 127-137, 1987.
- [37] M. Drury et al., "Proportional Hazards Modelling in the Analysis of Computer Systems Reliability", *Proc. 6th National Reliability Conference*, 1987.
- [38] H. Ascher, "Regression Analysis of Repairable Systems Reliability", *Proc. NATO Advanced Study Institute on Systems Effectiveness and Life Cycle Costings*, 1982.
- [39] D.R. Cox, "Partial Likelihood", *Biometrika*, vol. 62, pp. 269-276, 1975.
- [40] J. Kalbfleisch, R.L. Prentice, "marginal Likelihoods based on Cox's Regression and Life Model", *Biometrika*, vol. 60, pp. 267-278, 1973.
- [41] J. Whitehead, "Fitting Cox's Regression Model to Survival Data using GLIM", *Applied Statistics*, vol. 29, pp. 268-275, 1980.
- [42] D. Schoenfeld, "Chi-squared Goodness-of-fit Test for the Proportional Hazards Regression Model", *Biometrika*, vol. 67, pp. 145-153, 1980.
- [43] P.K. Andersen, "Testing the Goodness-of-fit of Cox's Regression and Life Model", *Biometrika*, vol. 38, pp. 67-72, 1982.
- [44] T. Moreau et al., "A global Goodness-of-fit Statistic for the Proportional Hazards Model", *Applied Statistics*, vol. 34, pp. 212-218, 1985.
- [45] R. Gill, M. Schumacher, "A Simple Test of Proportional Hazards Assumption", *Biometrika*, vol. 74, pp. 289-300, 1987.
- [46] D. Schoenfeld, "Partial Residuals for the Proportional Hazards Regression Model", *Biometrika*, vol. 69, pp. 239-241, 1982.
- [47] A.N. Pettitt, I. Bin Daud, "Investigating Time Dependence in Cox's Proportional Hazard Model", *Applied Statistics*, vol. 39, pp. 313-329, 1990.
- [48] N. Mantel, W. Haenszel, "Statistical Aspects of the Analysis of Data from Retrospective Studies Disease", *Journal of National Cancer Institute*, vol. 22, pp. 719-748, 1959.
- [49] N. Mantel, "Evaluation of Survival Data and Two New Rank Order Statistics Arising in its Considerations", *Cancer Chemotherapy Reports*, vol. 50, pp. 163-170, 1966.
- [50] R. Peto, J. Peto, "Asymptotically Efficient Rank Invariant Test Procedures", *Journal of the Royal Statistical Society*, vol. 135, pp. 185-207, 1972.
- [51] D. Kleinbaum, M. Klein, "Survival Analysis: A Self-learning Text", 1996.
- [52] A.B. Canter, "SAS Survival Analysis Techniques for Medical Research", 2003.
- [53] P. Rebas, "Conceptos Básicos de Análisis de Supervivencia", *Cirugía Española*, vol. 78, pp. 222-230, 2005.
- [54] D.G. Altman, S.N. Goodman, "Transfer of Technology from Statistical Journals to the Biomedical Literature: Past Trends and Future Predictions", *Journal of the American Medical Association*, vol. 272, pp. 129-132, 1994.

ANEXO A

Sistemas reparables y no reparables

El siguiente caso práctico ilustra una típica situación donde es necesario ser claro sobre esta distinción.

Una máquina nueva de *presión positiva continua* (con siglas en inglés, CPAP) utilizada por los pacientes con problemas con la apnea del sueño, fue puesta en servicio en tiempo 0, falló después de 203 horas, y fue sustituida por otra máquina nueva. Sucesivos fallos y reemplazamientos ocurren en tiempos acumulados 286, 481, 873, 1177, 1438, 1852, 2091, 2295 y 2632 horas. La pregunta que surge es qué información nos da esto sobre la tasa de fallo y si está incrementándose o decreciendo durante la duración del experimento.

En primer lugar, se puede considerar un análisis convencional en el que los tiempos entre fallos son tratados como una muestra de tiempo de fallo independiente e idénticamente distribuida. Los tiempos de fallo ordenados son 83, 195, 203, 204, 239, 261, 304, 337, 392 y 414 horas. Un concepto útil con datos en este formato es la función acumulada de riesgo (*cumulative hazard function, c.h.f.*). Una *c.h.f.* curvada ascendentemente indica un incremento de la frecuencia de fallo cuando el componente envejece, mientras que una *c.h.f.* curvada descendentemente indica decrecimiento de la tasa de fallo. Si por ejemplo la representación es bruscamente creciente y convexa sobre el rango de interés, como $H(t) = \int_0^t h(s)ds$ donde $h(s)$ es la función de riesgo ordinaria, que es a menudo equiparada con el concepto de frecuencia de fallo, se puede concluir que la frecuencia de fallo se incrementa.

Por otro lado, si una representación simple de la función proporción de fallos hasta un tiempo acumulativo t indica una relación lineal, de esta representación se puede concluir que la tasa de fallo es constante.

Aquí debería quedar claro que se está tratando con diferentes conceptos de tasa de fallo. El primero concierne a la tasa de fallo de un elemento individual, mientras que el rango de riesgo está tratando esencialmente de determinar la probabilidad de que un elemento falle en un intervalo corto específico dado que ha sobrevivido hasta el comienzo de ese intervalo. Esta medida es apropiada para un

sistema no-reparable en el que son los tiempos de supervivencia de elementos individuales los que resultan de interés.

La evolución lineal de la proporción de fallos está ilustrando esencialmente el comportamiento de un sistema en tiempo real, y el hecho de que la representación sea lineal indica que no hay cambio en la calidad de las unidades sobre el periodo de tiempo a estudio. Esto podría ser importante si hay cambio en la fabricación de aquellas unidades mientras transcurre el tiempo, y es típicamente una cuestión de interés en el análisis de sistemas reparables.

Para subrayar un punto más, se supone que las unidades han sido observadas realmente fallar en un orden de tiempo creciente, así que los tiempos acumulados son 83, 278, 481, 685, 924, 1185, 1489, 1826, 2218 y 2632 horas. En este caso la función acumulada de riesgo permanece sin cambios, pero la función proporción de fallos se convierte en una función con concavidad definida, indicando que la tasa de fallo es decreciente con el tiempo. En otras palabras, la fiabilidad del sistema esta mejorada, lo que presumiblemente son buenas noticias.

De esta manera se observa una distinción entre sistemas no-reparables, en el que son los tiempos de vida de unidades individuales lo que resulta de interés, y sistemas reparables, en los que el proceso puntual de tiempos de fallo es relevante. Sin embargo, la distinción entre sistemas reparables y no-reparables no está tan definida como muchos autores han sugerido. La función de riesgo de unidades individuales es de interés incluso en un sistema reparable, y las tendencias temporales, si están presentes, son relevantes tanto si un sistema es reparable como si no. Lo que es importante es que hay diferentes cuestiones que necesitan ser respondidas en diferentes contextos, y cualquier discusión de conceptos de fiabilidad necesita ser clara sobre estas distinciones.

ANEXO B

Distribuciones *Binomial* e *Hipergeométrica* y proceso de *Poisson*

. Distribuciones *Binomial* e *Hipergeométrica*

La distribución *Binomial* con parámetros n y p es la distribución de probabilidad del número X de unidades defectuosas (o, equivalentemente, no-defectuosas) en una muestra de tamaño n , cuando cada una tiene igual probabilidad p de ser defectuosa (no-defectuosa) y todas las unidades son independientes. Su fórmula *Pr* es:

$$Pr(X = k) = \binom{n}{k} p^k \cdot (1 - p)^{n-k}, \quad 0 \leq k \leq n$$

La media E y la varianza Var de X vienen dadas, respectivamente, por:

$$\begin{aligned} E(X) &= np \\ Var(X) &= np(1 - p) \end{aligned} \tag{b.1}$$

En la práctica p es desconocido, así que estimamos p por $\hat{p} = X/n$ y la varianza de X por $n\hat{p}(1 - \hat{p})$.

Un intervalo de confianza aproximado al $100(1 - \alpha)\%$ para p es entonces:

$$\left[\frac{X}{n} - Z_{\alpha/2} \left(\frac{X(n-X)}{n^3} \right)^{1/2}, \frac{X}{n} + Z_{\alpha/2} \left(\frac{X(n-X)}{n^3} \right)^{1/2} \right]$$

donde $Z_{\alpha/2}$ satisface $1 - \phi(Z_{\alpha/2}) = \alpha/2$, siendo ϕ la función de distribución *Normal* estándar. Si la suposición de independencia no es respetada entonces la media en la ecuación (b.1) será correcta, pero no así la varianza. En este caso es necesario estimar la varianza por otros medios, por ejemplo, combinando los resultados de varios experimentos. Si hay duda sobre la consistencia del valor de p , podría ser necesario buscar tendencias en los datos o dividir los datos en submuestras y comprobar formalmente este valor de p . Para problemas más generales, en los que la probabilidad de una unidad defectuosa depende de covariantes, debemos referirnos a textos de datos binarios [9].

Si la muestra es sin reemplazamiento de una población finita, por ejemplo, en unidades de muestra de una gran partida, entonces la distribución *Hipergeométrica* reemplaza a la *Binomial*. Su fórmula *Pr* viene dada por:

$$Pr(X = k) = \binom{n}{k} \binom{N-n}{K-k} / \binom{N}{K}, \quad k = 0, 1, 2, \dots$$

donde N es el tamaño de la población y K el número total de unidades defectuosas en la población. Escribiendo $p = K/N$, las ecuaciones (b.1) se convierten en:

$$E(X) = np$$

$$Var(X) = np(1-p)(N-n)/(N-1)$$

Así el principal efecto del tamaño de población finita es reducir la varianza por un factor $(N-n)/(N-1)$. A esto se le llama la corrección de población finita.

Cuando n es grande y $np > 5, n(1-p) > 5$, es habitual aproximar la distribución *Binomial* por una distribución *Normal* (apartado 2.2.5) con media $\mu = np$ y varianza $\sigma^2 = np(1-p)$. Para n grande pero $\lambda = np < 5$, se tiene una aproximación mejor por la distribución de *Poisson*, cuya fórmula *Pr* es:

$$Pr(X = k) \approx \frac{\lambda^k e^{-\lambda}}{k!}, \quad k = 0, 1, 2, \dots \quad (b.2)$$

Esta distribución tiene una particular relevancia como modelo para ciertos eventos en casos muy particulares. Por simetría, una aproximación de *Poisson* también se lleva a cabo para $n - X$ si $n(1-p) < 5$.

. Proceso de *Poisson*

Una derivación alternativa a la distribución de *Poisson* se realiza por medio de un modelo especial para los tiempos de eventos tomados al azar, el denominado proceso de *Poisson*.

Se supone que se están observando una serie de eventos tomados al azar y que los eventos son fallos de unidades, de manera que las observaciones son de tiempos de fallo, quizás en un sistema reparable. Ciertos supuestos, que pueden ser o no satisfechos en algún ejemplo particular, serían:

1. Fallos que ocurren en intervalos de tiempo disjuntos son (estadísticamente) independientes.
2. La frecuencia de fallo (número medio de fallos por unidad de tiempo) es constante, y así no depende del intervalo de tiempo particular examinado.

Si ambos supuestos se satisfacen, entonces el proceso es llamado proceso de *Poisson* con promedio de fallo λ . Dos propiedades importantes de un proceso de *Poisson* son:

1. El número de fallos X en un intervalo de tiempo de longitud t tiene una distribución de *Poisson* con media λt , así que:

$$Pr(X = k) = (\lambda t)^k e^{-\lambda t} / k!, \quad k \geq 0$$

2. Los tiempos entre sucesivos fallos son variables aleatorias independientes, teniendo cada una densidad exponencial con parámetro λ , por lo que:

$$Pr(\text{tiempo de fallo} > x) = e^{-\lambda x}, \quad 0 < x < \infty$$

El tiempo medio entre fallos (*MTBF*) es λ^{-1} .

La primera propiedad está muy relacionada con la ecuación (b.2). De hecho, un tipo de sistemas para el que esperaríamos que el proceso de *Poisson* fuera un buen modelo es aquel en el que hay muchas componentes tendentes a fallar, pero la probabilidad de fallo de cualquiera de ellos es pequeña. Esto corresponde a la interpretación de los “eventos poco comunes” de la ecuación (b.2). La segunda propiedad sugiere la distribución exponencial como un modelo para tiempos de supervivencia.

En aplicaciones, el segundo supuesto puede ser crítico. Muchos sistemas, como cuando se habla de ‘pacientes’, están en la práctica mejorándose o deteriorándose con el tiempo (con la edad), y en este caso, se necesitan modelos más generales. El más simple de ellos es un proceso de *Poisson* no homogéneo en el que la frecuencia de fallo no es constante. Este modelo es particularmente importante en el análisis de sistemas reparables, en el que las personas están sometidas a tratamiento de recuperación.

ANEXO C

Estimación por máxima verosimilitud: ilustraciones

a) Ejemplo 1

Se han verificado componentes de diferentes aviones utilizando las distribuciones Weibull y Logarítmico-normal, con $\mu = 0.5$ y $\sigma = 1$. Para propósitos de ilustración se ajusta un modelo exponencial usando *ML*, en este ejemplo $n = 13$, $r = 10$ y $\sum t_i = 23.05$. Por tanto, usando las ecuaciones (2.13) y (2.14) para el modelo exponencial, el *MLE* para λ es $\hat{\lambda} = \frac{10}{23.05} = 0.434$, con error estándar $\hat{\lambda} / \sqrt{r} =$

0.137.

La figura C.1 muestra una gráfica de la función *Logaritmo-probabilidad* como función de λ , en la que se puede observar que hay un único máximo y la función es bastante asimétrica.

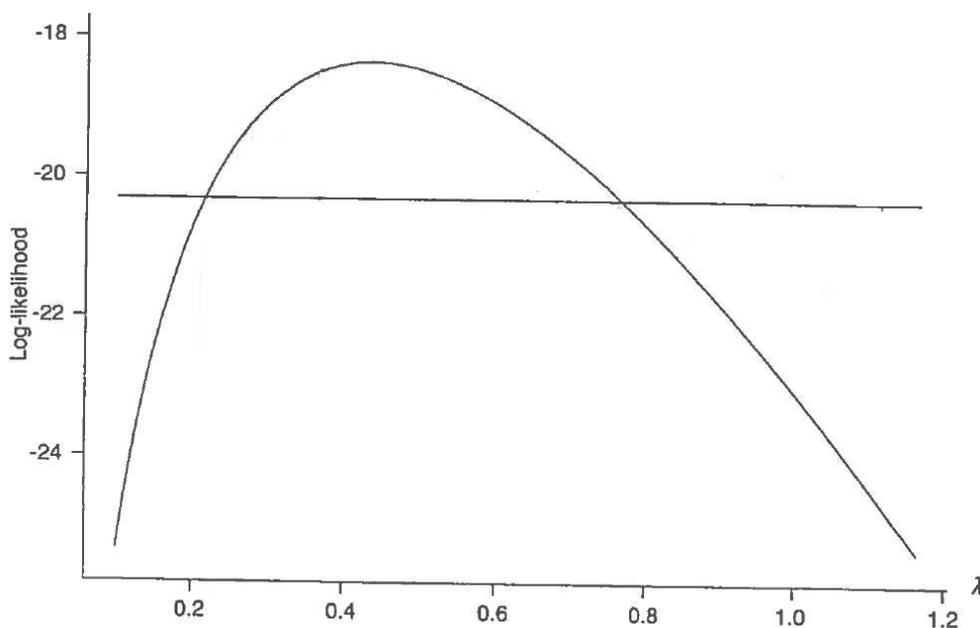


Figura C.1: Probabilidad logarítmica para los datos de componentes de aeronaves con un modelo exponencial. La línea $l(\hat{\lambda}) - 1.92$ se ha marcado para mostrar el intervalo de confianza del 95 % para λ basado en W

b) Ejemplo 2

Se han verificado el número de revoluciones hasta el fallo en una serie de cojinetes de bolas. Inicialmente se ha ajustado un modelo paramétrico a esos datos usando para ilustración primero la distribución *Weibull* y después la distribución *Logarítmico-normal*. Sin embargo, por comodidad se trabaja con datos ajustados a una distribución *Gumbel* y a una distribución *Normal*.

Para la distribución *Gumbel* se usa un programa iterativo simple por medio de la biblioteca *NAG* mediante el que se obtiene $\hat{\mu} = 4.405$ y $\hat{\sigma} = 0.476$, con matriz de varianza-covarianza estimada:

$$V_{Gumbel} = \begin{pmatrix} 0.01104 & -0.00257 \\ -0.00257 & 0.00554 \end{pmatrix}$$

Para la distribución *Normal* $\hat{\mu}$ y $\hat{\sigma}$ son respectivamente la media y la desviación estándar de la muestra (con divisor n mejor que $n - 1$), dando $\hat{\mu} = 4.150$ y $\hat{\sigma} = .522$ y:

$$V_{Normal} = \begin{pmatrix} 0.01184 & 0 \\ 0 & 0.00592 \end{pmatrix}$$

Hay que considerar que los parámetros μ y σ se usan aquí como notaciones genéricas para parámetros de posición y escalares para *log-tiempos* de vida. No hay razón por la que μ en la formulación *Gumbel* deba ser igual a μ en la formulación *Normal*.

Se toman varios *cuantiles* como valores de interés: la mediana, el punto por debajo del 10% y el punto por debajo del 1%. Para ambas distribuciones ajustadas a los *log-tiempos* de vida un *cuantil* $q(p)$ es de la forma $\mu + \sigma a(p)$, donde $a(p)$ es fácilmente disponible en tablas estadísticas estándar en el caso *Normal* y donde $a(p) = \log(-\log p)$ en el caso *Gumbel*. La tabla C.1 da valores numéricos de $a(p)$ para estas dos distribuciones para valores requeridos de p , llamados 0.5, 0.9 y 0.99. Usando los valores dados de $a(p)$ y los *MLE's* calculados se pueden obtener los *cuantiles* estimados para los *log-tiempos* de vida.

P	Gumbel $a(p)$	Normal $a(p)$
0.5	-0.367	0
0.9	-2.250	-1.282
0.99	-4.600	-2.326

Tabla C.1: Valores de $a(p)$ en los casos *Normal* y *Gumbel* con $p=0.5, 0.9$ y 0.99

Estos pueden ser transformados de vuelta a la escala original de medida tomando exponenciales. Por ejemplo, la mediana estimada de los tiempos de vida-logarítmicos en el caso *Gumbel* está dada por $4.405 - 0.367 \times 0.476 = 4.230$. De esta manera, en el caso *Gumbel* el tiempo de vida de la mediana estimada es $\exp(4.320) = 68.7$ millones de revoluciones. La tabla C.2 muestra los *cuantiles* estimados para los tiempos de vida usando las dos formulaciones paramétricas, juntas con errores estándar usando la ecuación 2.35 con $g(\mu, \sigma) = \exp\{\mu + \sigma a(p)\}$.

Cuantil	Estimación Weibull	Estimación Logarítmico-normal
Mediana	68.7 (8.0)	63.4 (6.9)
Más bajo del 10%	28.1 (6.3)	32.5 (4.8)
Más bajo del 1%	9.2 (3.6)	18.1 (3.9)

Tabla C.2: Estimaciones de Cuantil (en millones de revoluciones) para modelos Weibull y logarítmico-normal, juntas con sus errores estándar

Un examen de la Tabla C.2 muestra que, especialmente en el caso de los *cuantiles* más extremos, los dos modelos paramétricos parecen dar estimaciones muy distintas. Esta situación no es inusual.

ANEXO D:

Test y regiones de confianza basados en verosimilitud

a) Ejemplo 1 (continuación)

Habiendo ajustado un modelo *Exponencial* a los datos de *Mann* y *Fertig*, se calcula ahora un intervalo de confianza 95% para λ . En la notación que se utiliza en el caso general $\theta^{(A)} = \lambda$, $\theta^{(B)}$ es redundante, y $m_\alpha = 1$. En este caso:

$$l(\lambda) = 10 \log \lambda - 23.05\lambda$$

$$l(\hat{\lambda}) = 18.35$$

Por tanto:

$$W(\lambda) = 2\{-18.35 - 10 \log \lambda + 23.05\lambda\}$$

De este modo, un intervalo de confianza al 95% para λ basado en W es $\{\lambda: W(\lambda) \leq 3.84\}$ puesto que 3.84 es el punto superior al 5% de $\chi^2(1)$. En otras palabras, el intervalo de confianza requerido consta de todos aquellos valores de λ tales que $l(\lambda)$ está a menos de 1.92 de $l(\hat{\lambda})$. Este intervalo está indicado en la Figura C.1 y corresponde a $[0.22, 0.76]$. Se aprecia que debido a la desviación de la *Logaritmo-verosimilitud*, este intervalo no está centrado en el *MLE*, 0.434.

Un segundo método para calcular un intervalo de confianza al 95% para λ es usar W^* . Este método da como límites $0.434 \pm 1.96 \times 0.137$, donde 1.96 es el punto superior al 2.5% de la distribución *Normal* estándar, y 0.137 es el error estándar de $\hat{\lambda}$. De este modo el intervalo basado en W^* es $[0.17, 0.70]$. Para mostrar la dependencia de W^* en la parametrización particular usada, se considera primero reparametrizar la distribución exponencial en términos de $\alpha = 1/\lambda$. Entonces el *MLE* para α es $\hat{\alpha} = \frac{1}{\hat{\lambda}} = \frac{1}{0.434} = 2.305$.

Además, el error estándar de $\hat{\alpha}$ puede ser encontrado usando la ecuación 2.36, dando:

$$se(\hat{\alpha}) = \frac{\hat{\alpha}}{\sqrt{r}} = 0.729$$

Por tanto, usando W^* , un intervalo de confianza al 95% para α es $2.305 \pm 1.96 \times 0.729$, o sea $[0.88, 3.73]$. De esta manera el correspondiente intervalo de confianza para λ es $\left[\frac{1}{3.73}, \frac{1}{0.88}\right]$ i.e. $[0.27, 1.14]$.

De este modo tenemos tres intervalos de confianza bastante diferentes para λ . Como ya se ha comentado anteriormente, el intervalo basado en W es en general el preferido. En el caso especial de la distribución *Exponencial* se dispone de teorías de distribución exactas para la *MLE*, que proporcionan un intervalo de confianza del 95% exacto para λ como $[0.21, 0.74]$, el cual está en buena concordancia con el intervalo basado en W . El intervalo exacto está basado en el hecho de que $2r\lambda/\hat{\lambda}$ tiene una distribución $\chi^2(2r)$. Si se hubiera requerido un grado de confianza más alto, los intervalos basados en W^* habrían contenido valores negativos, claramente un sinsentido, puesto que λ es necesariamente positivo. La existencia de valores negativos en un intervalo de confianza para un parámetro necesariamente positivo no es posible cuando se usa el método basado en W .

b) Ejemplo 2 (continuación)

Anteriormente se ha fijado un modelo *Weibull* a los datos de *Lieblein* y *Zelen*. Las dos preguntas que surgen son si se podría simplificar el modelo y asumir su carácter exponencial, y si, equivalentemente, trabajando con un tiempo de vida logarítmico se podría fijar $\sigma = 1$ en el modelo *Gumbel*. Se puede tomar $\theta^{(A)} = \sigma$, $\theta^{(B)} = \mu$ y $m_a = 1$ en el marco general y verificar la hipótesis nula $\sigma = 1$.

Se comienza considerando el método de prueba basado en W^* , cuyos resultados son prácticamente inmediatos, puesto que ya se ha estimado la matriz de varianza-covarianza de $(\hat{\mu}, \hat{\sigma})$ como V_{Gumbel} . En este caso:

$$W^*(1) = \frac{(0.476-1)^2}{0.00554} = 49.56$$

Esto es muy significativo como $\chi^2(1)$, indicando que un modelo *Exponencial* es inapropiado. El resultado es un caso tan claro que es incluso probable que no funcione usando el test más preciso basado en w en este particular ejemplo numérico. Sin embargo, suponiendo $\hat{\mu}_0$ el *MLE* de μ cuando $\sigma = 1$:

$$l(\mu, 1) = \sum_u x_i - r\mu - \sum_{i=1}^n \exp(x_i - \mu) \Rightarrow \frac{dl}{d\mu} = -r + \sum_{i=1}^n \exp(x_i - \mu)$$

Por tanto, a partir de la ecuación 2.45 se obtiene:

$$\hat{\mu}_0 = \log \left\{ \frac{1}{r} \sum_{i=1}^n \exp(x_i) \right\}$$

En este ejemplo $\hat{\mu}_0 = 4.280$, así que:

$$l(\hat{\mu}_0, 1) = \sum_u x_i - r\hat{\mu}_0 - r = -25.99$$

Puesto que $l(\hat{\mu}, \hat{\sigma}) = -18.24$ se obtiene:

$$W(1) = 2\{l(\hat{\mu}, \hat{\sigma}) - l(\hat{\mu}_0, 1)\} = 15.50$$

De nuevo, este resultado es muy significativo como $\chi^2(1)$, llevando a la misma conclusión que el basado en W^* , aunque el resultado no es tan extremo.

Este ejemplo ilustra cómo probar hipótesis entrelazadas. El modelo especificado en la hipótesis nula es un caso especial del modelo especificado como alternativo. En el ejemplo el modelo *Exponencial* es un caso especial del modelo *Weibull*. Otros ejemplos incluyen probar:

1. Modelo *Exponencial* frente a modelo *Gamma*
2. Modelo *Weibull* frente a modelo *Gamma generalizado*
3. Modelo *Exponencial* con λ especificado frente a modelo *Exponencial* con λ no especificado

ANEXO E

Caso práctico de cálculo de la supervivencia proporcionado por SPSS

En la Tabla E.1 se presenta un ejemplo de cálculo de la supervivencia proporcionado por SPSS.

Tiempo	Estatus	Supervivencia acumulada	¿Cuántos fallecen en el intervalo?	¿Cuántos estaban vivos al inicio del intervalo?	Cómo se calcula
1	t(1)	1	0,9000	1	9/10
9	t(9)	1	0,8000	1	9/10 × 8/9
10		0			
14	t(14)	1	0,6857	1	9/10 × 8/9 × 6/7
17	t(17)	1	0,5714	1	9/10 × 8/9 × 6/7 × 5/6
20	t(20)	1	0,4571	1	9/10 × 8/9 × 6/7 × 5/6 × 4/5
24	t(24)	1	0,3429	1	9/10 × 8/9 × 6/7 × 5/6 × 4/5 × 3/4
38		3			
48		0			
60		0			

Tabla E.1: Cálculo de la supervivencia

A partir de esta tabla se puede interpretar que en el tiempo t_{20} , que en este ejemplo corresponde con 20 meses, la probabilidad acumulada de supervivencia es del 45,71%.

El listado original de datos de SPSS proporciona también una media, que en realidad no puede calcularse, porque falta el tiempo completo de todos los sujetos, pero pueden hacerse estimaciones. La mediana es un índice más adecuado porque su cálculo no requiere conocer el tiempo de todos los pacientes. La mediana se estima con el percentil 50 de la distribución, que corresponde al primer tiempo con una proporción de supervivencia (probabilidad acumulada de supervivencia) igual o inferior a 0,5 (50%). En el ejemplo de la Tabla E.1, la mediana de supervivencia es de 20 meses.

La curva de supervivencia (Figura E.1) es la representación de la probabilidad de supervivencia acumulada frente al tiempo. Proporciona una forma muy visual de resumir los datos que además permite estimar claramente la mediana. Sólo se trata de proyectar la probabilidad de supervivencia del 0,5 sobre la curva y comprobar qué tiempo le corresponde.

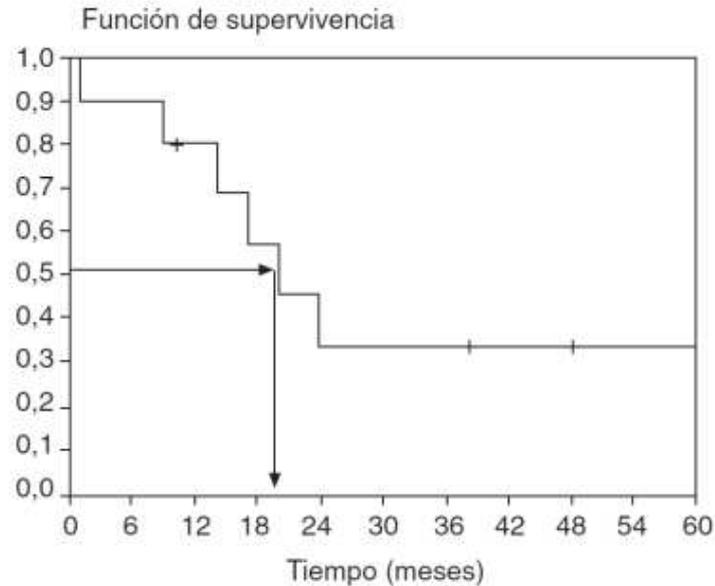


Figura E.1: Curva de supervivencia y cálculo de la mediana

Sin embargo, no sólo es interesante conocer la supervivencia de una determinada población. Probablemente, en el ejemplo anteriormente mencionado correspondiente a la Tabla E.1, sería aún más interesante conocer en qué momento existe el máximo riesgo de que se presente una recaída. Pues bien, si se amplía el ejemplo a cien pacientes seguidos durante sesenta meses, se obtiene una curva de supervivencia, calculada tal como se explicado con anterioridad mediante el método de *Kaplan-Meyer*, tal y como se ve en la Figura E.2.

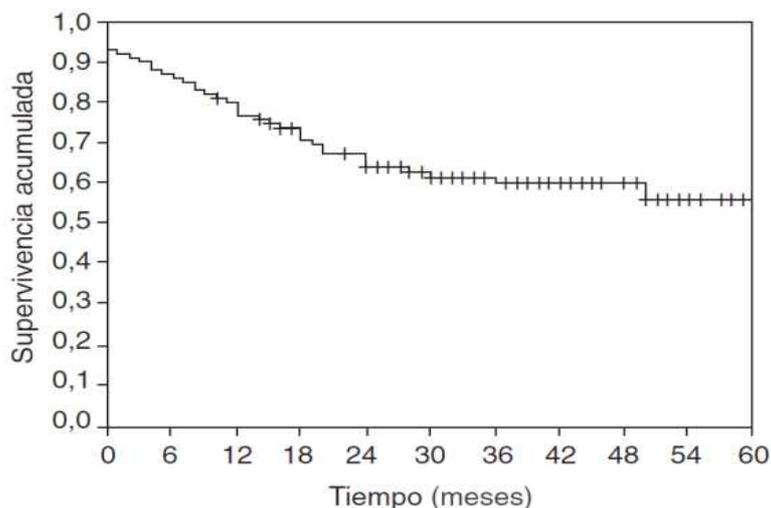


Figura E.2: Curva de supervivencia Kaplan-Meier

Como ya se ha mencionado, no sólo se puede analizar la supervivencia con el método de *Kaplan-Meier*. El método actuarial o método de la tabla de vida consiste en agrupar el tiempo de participación de cada sujeto en intervalos predeterminados y al igual que en el método de *Kaplan-Meier*, calcular las probabilidades de supervivencia mediante la misma fórmula que se han utilizado. El principal inconveniente es que da estimaciones poco precisas cuando el número de sujetos

es pequeño. Sin embargo, en muestras grandes, ofrece una ventaja fundamental, ya que influye muy poco sobre las estimaciones, ofrece una curva de supervivencia muy clara, y sobre todo, permite obtener una función de riesgo.

Si se compara la curva de supervivencia obtenida mediante *Kaplan-Meier* (Figura E.2) la misma curva de supervivencia pero basada en los datos analizados con el método actuarial (Figura E.3) se puede observar que son muy parecidas. Sin embargo, se puede obtener la función de riesgo de defunción, es decir, cuál es el momento de mayor riesgo de que el sujeto fallezca (Figura E.4). Esta función sólo puede obtenerse mediante el método actuarial.

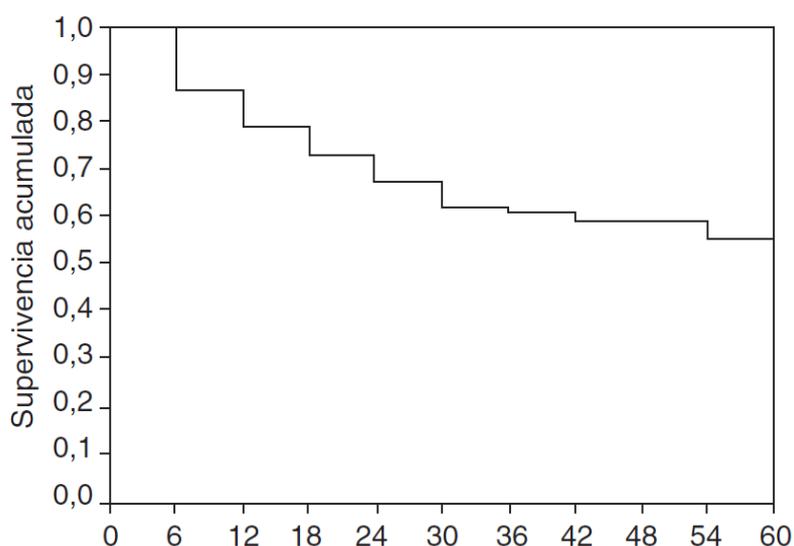


Figura E.3: Curva de supervivencia actuarial

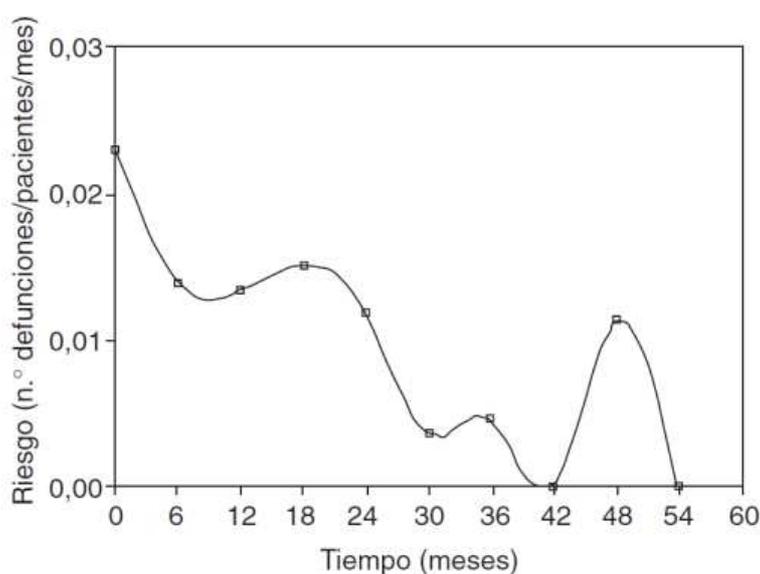


Figura E.4: Función de riesgo

De la observación de la curva anterior se puede sacar varias conclusiones visuales, simplemente mirando la curva, como que en el tiempo 0 (es decir, al

comienzo del estudio) es el momento de máximo riesgo de defunción y que luego existe un repunte de mortalidad a los 18 meses y un pico aislado hacia los 48 meses.

Por lo tanto, la función de riesgo es mucho más adecuada para describir la dinámica del proceso que se está estudiando, porque sus valores proporcionan una adecuada aproximación a la tasa de incidencia del evento en cuestión, en este caso, una medida del riesgo de morir en un intervalo concreto.

ANEXO F

CASO PRÁCTICO:

REGRESION DE COX

En la Figura F.1 se representan dos grupos de pacientes, *a* y *b*. En cada grupo hay seis pacientes, seguidos hasta un máximo de cinco años, pero el tiempo de seguimiento varía de uno a otro paciente y su duración se representa por una línea horizontal. *D* indica el momento en que ocurre la muerte de un paciente y *A* el final del seguimiento para un paciente que se encontraba vivo en el momento final del estudio. Se usa el signo de interrogación para aquellos pacientes que se perdieron, pero que la última noticia que se tiene de ellos es que permanecían vivos.

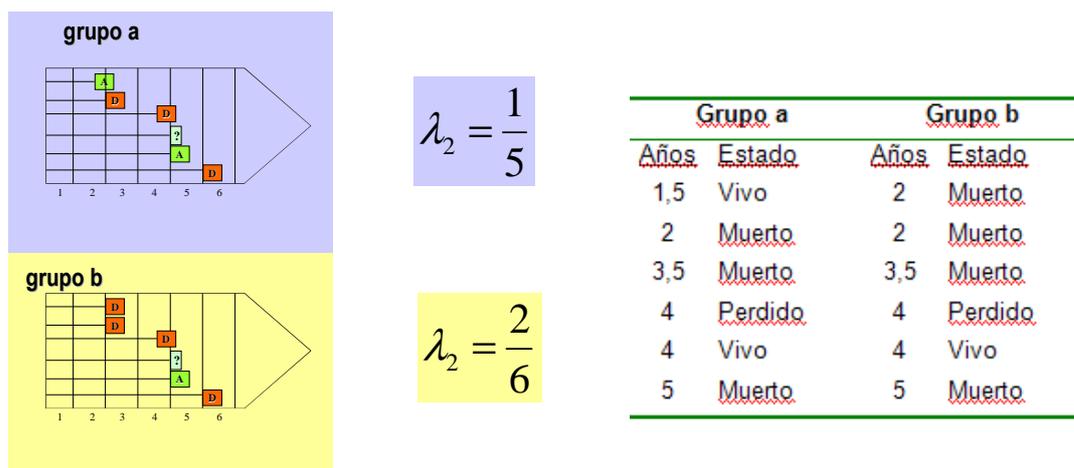


Figura F.1: Cálculo de la hazard a dos años (λ_2) en dos grupos (*a*, *b*) de seis pacientes

En el grupo *a* se ha producido una muerte a los dos años y había cinco pacientes a riesgo de morir en ese momento (el primero sólo había permanecido un año y medio en el estudio y por eso a los dos años ya no estaba “en riesgo”). El *hazard* se calcula simplemente dividiendo los sucesos ocurridos en ese instante (tiempo de dos años) entre el total de sujetos a riesgo.

$$\text{hazard} = \lambda_t = \frac{\text{sucesos ocurridos en el instante } t}{\text{sujetos en riesgo en el instante } t} = \frac{d_t}{n_t}$$

$$\text{Grupo a} \rightarrow \text{hazard}_{2 \text{ años}} = \lambda_2 = \frac{d_2}{n_2} = \frac{1}{5} = 0,2$$

$$\text{Grupo b} \rightarrow \text{hazard}_{2 \text{ años}} = \lambda_2 = \frac{d_2}{n_2} = \frac{2}{6} = 0,33$$

El *hazard* a los dos años será 0,2 en el grupo *a* y 0,33 en el grupo *b*.

Es conocido que una *odds ratio* es una razón de *odds*. Una *hazard ratio* es simplemente una razón de *hazard*. Para comparar ambos grupos (*a* y *b*) se divide una *hazard* entre otra. Si se toma como referencia el grupo *a*, la *hazard ratio* para el grupo *b* (respecto al grupo *b*) será:

$$\text{hazard ratio} = HR = \frac{\text{hazard}_b}{\text{hazard}_a} = \frac{0,33}{0,2} = 1,67$$

El grupo *b* tiene una mortalidad que es 1,67 veces mayor que la del grupo *a* (un 67% superior). Sin embargo, esta situación es la que ocurre cuando se les compara a los dos años. Si se les comparase a los tres años y medio su *hazard ratio* será 1. Si se les compara a los cinco años, también será 1. No se pueden hacer más comparaciones, pues en esta base de datos sólo hay muertes a los dos años, a los tres años y medio y a los cinco años. Obviamente, si no se observan muertes no se pueden comparar sus riesgos de mortalidad.

Lo que hace el modelo de Cox es promediar de manera ponderada las *hazard ratio* de los diversos momentos en los que se produce alguna muerte. Viene a ser como hacer muchas regresiones logísticas, una para cada momento en que se observa alguna muerte.

ANEXO G

Regresión de Cox: tablas originales de resultados por SPSS

a) Personas infartadas

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
INFARTO	,499	,116	18,654	1	,000	1,647	1,313	2,066

Tabla G.1: única variable "INFARTO".

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
INFARTO	,311	,122	6,526	1	,011	1,365	1,075	1,733
sex	,384	,095	16,415	1	,000	1,468	1,219	1,767
EDAD(ref. 55-69)			346,228	2	,000			
EDAD(80+)	2,162	,125	297,388	1	,000	8,689	6,796	11,109
EDAD(70-79)	,869	,135	41,305	1	,000	2,385	1,830	3,109

Tabla G.2: variable "INFARTO" añadiendo "sex" y "EDAD"

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
INFARTO	1,556	,299	27,037	1	,000	4,739	2,636	8,519
sex	,479	,101	22,569	1	,000	1,614	1,325	1,967
EDAD(ref. 55-69)			310,379	2	,000			
EDAD(80+)	2,361	,145	263,897	1	,000	10,604	7,975	14,099
EDAD(70-79)	1,048	,156	45,305	1	,000	2,853	2,102	3,871
INFARTO*sex	-,716	,251	8,162	1	,004	,489	,299	,799
EDAD(ref)*INFARTO			12,073	2	,002			
EDAD(80+)*INFARTO	-,968	,288	11,325	1	,001	,380	,216	,667
EDAD(70-79)*INFARTO	-,879	,329	7,149	1	,007	,415	,218	,791

Tabla G.3: las variables de la Tabla G.2 son estudiadas con su interacción

b) Infartadas y deprimidas: **DEPRESIÓN GENERAL**

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
INFGEN	,873	,321	7,391	1	,007	2,394	1,276	4,493

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
INFGEN	,853	,355	5,768	1	,016	2,347	1,170	4,708
sex	-,066	,389	,029	1	,865	,936	,436	2,007
EDAD(ref. 55-69)			14,362	2	,001			
EDAD(80+)	1,352	,387	12,202	1	,000	3,867	1,810	8,258
EDAD(70-79)	,090	,408	,049	1	,825	1,095	,492	2,438

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
INFGEN	,238	,916	,068	1	,795	1,269	,211	7,635
sex	-,574	,678	,718	1	,397	,563	,149	2,125
EDAD(ref. 55-69)			,574	2	,751			
EDAD(80+)	,514	,679	,572	1	,449	1,672	,442	6,326
EDAD(70-79)	,158	,567	,078	1	,780	1,171	,386	3,557
INFGEN*sex	,149	1,061	,020	1	,888	1,160	,145	9,276
EDAD(ref)*INFGEN			5,774	2	,056			
EDAD(80+)*INFGEN	1,569	1,016	2,385	1	,123	4,803	,655	35,198
EDAD(70-79)*INFGEN	-1,114	1,076	1,072	1	,300	,328	,040	2,704
EDAD(ref)*INFGEN*sex			4,540	2	,103			
EDAD(80+)*INFGEN*sex	-,172	1,024	,028	1	,867	,842	,113	6,265
EDA(70-79)*INFGEN*sex	2,036	1,198	2,887	1	,089	7,662	,732	80,250

c) Infartadas y deprimidas: **DEP. PREVALENTE**

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
INFPRE	,572	,271	4,457	1	,035	1,772	1,042	3,015

Pero en cuanto se añaden otras variables (por ejemplo, sexo):

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
INFPRE	,500	,286	3,061	1	,080	1,648	,942	2,884
sex	,195	,239	,667	1	,414	1,216	,761	1,942

Si se añade, por ejemplo, la edad:

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
INFPRE	,344	,275	1,563	1	,211	1,410	,823	2,418
EDAD(ref. 55-69)			37,212	2	,000			
EDAD(80+)	1,420	,260	29,803	1	,000	4,137	2,485	6,887
EDAD(70-79)	,181	,288	,394	1	,530	1,198	,681	2,107

Cruzando las variables:

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
INFPRE	,565	,772	,536	1	,464	1,760	,387	7,996
sex	-,330	,266	1,535	1	,215	,719	,427	1,212
EDAD(ref. 55-69)			35,687	2	,000			
EDAD(80+)	1,507	,280	29,036	1	,000	4,514	2,609	7,809
EDAD(70-79)	,143	,318	,203	1	,653	1,154	,619	2,151
INFPRE*sex	,287	1,254	,053	1	,819	1,333	,114	15,555
EDAD(ref)*INFPRE			,605	2	,739			
EDAD(80+)*INFPRE	-,555	,909	,372	1	,542	,574	,097	3,412
EDAD(70-79)*INFPRE	-,786	1,054	,556	1	,456	,456	,058	3,597
EDAD(ref)*INFPRE*sex			1,371	2	,504			
EDAD(80+)*INFPRE*sex	-,179	1,398	,016	1	,898	,836	,054	12,932
EDAD(70-79)*INFPRE*sex	1,137	1,532	,551	1	,458	3,118	,155	62,845

d) Infartadas y deprimidas: DEP. INCIDENTE

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
INFINC	-,538	,442	1,483	1	,223	,584	,245	1,388

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
INFINC	-,566	,472	1,438	1	,230	,568	,225	1,432
sex	-,472	,402	1,378	1	,240	,624	,284	1,371
EDAD(ref. 55-69)			16,549	2	,000			
EDAD(80+)	1,471	,385	14,615	1	,000	4,352	2,048	9,251
EDAD(70-79)	,254	,406	,389	1	,533	1,289	,581	2,858

e) Infartadas y deprimidas: DEP. RECURRENTE

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
INFREC	,821	,480	2,930	1	,087	2,273	,888	5,820

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
INFREC	,668	,563	1,408	1	,235	1,950	,647	5,879
sex	-,347	,606	,329	1	,566	,707	,216	2,317
EDAD(ref. 55-69)			,558	2	,757			
EDAD(80+)	,362	,598	,366	1	,545	1,436	,445	4,640
EDAD(70-79)	-,131	,504	,067	1	,796	,878	,327	2,358

f) Infartadas y deprimidas: DEPRESIÓN CRÓNICA

Variables en la ecuación

	Wald	gl	Sig.
INFCRO	.	0 ^a	.

a. Se redujo un grado de libertad debido a que las covariables son constantes o linealmente dependientes

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
INFCRO			.	0 ^a	.			
sex	-,605	,688	,774	1	,379	,546	,142	2,103
EDAD(ref. 55-69)			,510	2	,775			
EDAD(80+)	,487	,682	,510	1	,475	1,627	,428	6,187
EDAD(70-79)	,138	,570	,059	1	,808	1,148	,375	3,513

a. Degree of freedom reduced because of constant or linearly dependent covariates

ANEXO H: Otros estudios similares

A continuación se enumeran una serie de publicaciones en las que se presentan estudios similares a los realizados en este trabajo, de manera que se puedan estudiar sus procedimientos y conclusiones.

En concreto, estas publicaciones son las siguientes:

1. R.M. Carney et al., "Depression as a Risk Factor for Mortality after Acute Myocardial Infarction", *American Journal of Cardiology*, vol. 92, pp. 1277-1281, 2003.
2. J. Barth et al., "Depression as a Risk Factor for Mortality in Patients with Coronary Heart Disease: a Meta-analysis", *Psychosomatic Medicine*, vol. 66, pp. 802-813, 2004.
3. C. Dickens et al., "Depression is a Risk Factor for Mortality After Myocardial Infarction: Fact or Artifact?", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 49, pp. 1834-1840, 2007.
4. C. Dickens et al. "New Onset Depression Following Myocardial Infarction Predicts Cardiac Mortality", *Psychosomatic Medicine*, vol. 70, pp. 450-455, 2008.
5. R.M. Carney et al., "Depression and Five Year Survival following Acute Myocardial Infarction: A prospective Study", *Journal of Affective Disorders*, vol. 109, pp. 133-138, 2008.
6. M. J. Tormo, "Situación de la cardiopatía isquémica en la región de Murcia", Murcia: Consejería de Sanidad y Consumo, Dirección General de Salud Pública, serie 0204, 2006.
7. J. Szot, "Mortalidad por infarto agudo de miocardio en Chile: 1999-2001", *Rev. Med. Chile*; 132: 1227-1233, 2004.
8. M. L. Alvarez et al., "Depresión como factor de riesgo en el post-infarto", *Rev. de postgrado de la VIa Cát. de Medicina*, 165, 2007.
9. D. Lane et al., "Mortality and quality of life 12 months after myocardial infarction: effects of depression and anxiety", *Psychosomatic Med.* 63: 221-230, 2001.

Cuando el sabio señala la luna,
el necio mira el dedo.

Confucio

Ojalá siempre tuviéramos los ojos para mirar a la luna.

La autora.

