



**Universidad
de Valparaíso**
CHILE

Facultad de Ciencias
Instituto de Estadística

ANÁLISIS DE SOBREVIVENCIA DESDE UNA PERSPECTIVA NO PARAMÉTRICA.

Trabajo de titulación para optar al título de Ingeniero en Estadística

Presentado por: Mayra González Chaperon
Profesor guía: Carlos Henríquez Roldán, PhD.

VALPARAÍSO, CHILE
ENERO DE 2018

ÍNDICE

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVOS.....	6
ABREVIACIONES.....	7
PRELIMINARES.....	8
1. Variable aleatoria tiempo de vida.....	8
2. Función de supervivencia.....	8
3. Mapa conceptual de un estudio de supervivencia.....	8
4. Clases de distribuciones de vida.....	9
PRUEBAS DE HIPÓTESIS ASOCIADAS A LAS CLASES DE DISTRIBUCIONES DE VIDA.....	10
1.1 Tasa de falla constante (exponencialidad) versus alternativas de tasa de falla creciente (IFR) 10	
1.2 Prueba de exponencialidad versus alternativas de nueva mejor que usada (NBU).....	12
1.3 Prueba de exponencialidad versus alternativas de vida media residual decreciente (DMRL).....	16
1.4 Prueba de exponencialidad versus un cambio de la tendencia en vida residual media... 18	
1.5 Bandas de confianza para la función de distribución (Kolmogorov).....	21
1.6 Estimador de la función de distribución cuando los datos están censurados (Kaplan-Meier) 22	
1.7 Prueba para datos censurados desde dos muestras (Mantel).....	23
1.8 Prueba log-rank para comparación de dos curvas de supervivencia (Mantel-Cox).....	26
CENSURA Y TRUNCAMIENTO.....	28
2.1 Censura.....	28
2.1.1 Censura por la derecha.....	28
2.1.2 Censura por intervalos.....	29
2.1.3 Censura por la izquierda.....	29
2.2 Truncamiento.....	29
2.2.1 Truncamiento por la izquierda.....	30
2.2.2 Truncamiento por intervalos.....	30
2.2.3 Truncamiento por la derecha.....	31
3.1 Introducción.....	32
3.2 Explorando los datos.....	33
3.3 Análisis no paramétrico.....	35

4.1	Introducción	39
4.2	Explorando los datos	40
4.3	Análisis no paramétrico.....	41
	CONCLUSIONES	46
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Esquema general de un estudio de supervivencia (Pita, 1995).	8
Ilustración 2. Seguimiento de pacientes con distinta fecha de entrada.	9
Ilustración 3. Estimación de la función de supervivencia para el conjunto de datos stan2 (Stata, versión 13).....	36
Ilustración 4. Estimación de la función de supervivencia, de acuerdo a si el paciente fue o no trasplantado, para el conjunto de datos stan2 (Stata, versión 13).....	36
Ilustración 5. Estimación de la función de riesgo para el conjunto de datos stan2 (Stata, versión 13).	37
Ilustración 6. Estimación de la función de riesgo, de acuerdo a si el paciente fue o no trasplantado, para el conjunto de datos stan2 (Stata, versión 13).	37
Ilustración 7. Estimación de la función de supervivencia para el conjunto de datos cancer (Stata, versión 13).....	43
Ilustración 8. Estimación de la función de supervivencia, de acuerdo a si el paciente recibió un placebo o alguno de los dos tipos de droga, para el conjunto de datos cancer (Stata, versión 13).	43
Ilustración 9. Estimación de la función de riesgo para el conjunto de datos cancer (Stata, versión 13).	44
Ilustración 10. Estimación de la función de riesgo, de acuerdo a si el paciente recibió un placebo o alguno de los dos tipos de droga, para el conjunto de datos cancer (Stata, versión 13).	44

INTRODUCCIÓN

Usualmente, cuando se está frente a estudios longitudinales, ocurre que no todas las observaciones son seguidas desde el inicio del estudio; o bien, no todas manifiestan la característica (el evento) que es de interés para los investigadores. Esto ocurre con mayor frecuencia cuando el tiempo de estudio es acotado. Estas observaciones con información incompleta o lagunas en el tiempo de estudio son llamadas datos censurados.

Cuando se producen datos censurados se deben utilizar técnicas de análisis estadísticas que, usualmente, no son vistas en las asignaturas tradicionales, pero que a su vez son necesarias para obtener resultados, estimaciones, predicciones y pronósticos válidos con respecto a lo que se desea estudiar.

La censura y la no-normalidad generan dificultades al tratar de aplicar análisis estadísticos tradicionales como regresión lineal múltiple o ANOVA. Es así, como se hace necesario recurrir al estudio de las distribuciones de vida y el análisis de sobrevivencia.

Se denominan distribuciones de vida a los modelos estadístico-matemáticos que describen la probabilidad de ocurrencia de un suceso a lo largo del tiempo. Estas distribuciones son utilizadas para estimar: tasas de falla a un tiempo específico y tiempos de vida medio, entre otras aplicaciones. Por otra parte, el análisis de sobrevivencia es un conjunto de técnicas utilizadas en casos donde se quiere estudiar respuestas binarias (sí/no, ocurrencia/no ocurrencia, fallecido/vivo, entre otros) en estudios longitudinales o de seguimiento que se caracterizan por:

1. Tener fechas de inicio y de término del estudio previamente definidas; no obstante, los sujetos pueden comenzar a ser observados en diferentes tiempos.
2. Presentar observaciones con información incompleta (datos censurados), donde el evento en estudio no se presentó en algún paciente, o bien, alguno de éstos abandonó el experimento antes de la fecha de cierre.

El tratamiento de los datos censurados es una característica primordial del análisis de sobrevivencia, que diferencia claramente éste de cualquier otro tipo de análisis estadístico. Este tipo de análisis es utilizado principalmente en el área de la medicina, en general, y en la bioestadística, en particular. No obstante, puede ser extendido a otras áreas, por ejemplo: mecánica, ciencias económicas, ciencias sociales e ingeniería. Cuando las observaciones son pacientes se habla de análisis de sobrevivencia, sin embargo, cuando las observaciones son productos, se habla de análisis de confiabilidad.

Ejemplos de eventos de interés, usualmente llamados “falla”, son: la muerte de un paciente o la recuperación de una enfermedad. La duración de una batería o la falla de un artículo electrónico. El tiempo de desempleo de una persona económicamente activa. La duración de un matrimonio o el tiempo que tarda hasta concebir el primer hijo, entre muchos otros.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo de titulación es estudiar las distribuciones de vida y las técnicas de análisis de sobrevivencia, desde la perspectiva no paramétrica, familiarizarse con los conceptos y conocer sus principales propiedades.

Los objetivos específicos para este trabajo de titulación se listan a continuación:

1. Reconocer los tipos de problemas que aborda el análisis de sobrevivencia.
2. Distinguir entre las diferentes clases de distribuciones de vida y reconocer sus procedimientos.
3. Reconocer los diferentes tipos de datos censurados y sus procedimientos.
4. Aplicar en el software estadístico *Stata* las diferentes técnicas de análisis de sobrevivencia.

ABREVIACIONES

Se presentan a continuación todas las abreviaciones utilizadas en este trabajo de titulación con sus correspondientes significados:

DFR	<i>Decreasing Failure Rate</i> o tasa de falla decreciente.
DFRA	<i>Decreasing Failure Rate Average</i> o tasa promedio de falla decreciente.
DIMRL	<i>Decreasing and then Increasing Mean Residual Life</i> o vida media residual inicialmente decreciente y luego creciente.
DMRL	<i>Decreasing Mean Residual Life</i> o vida media residual decreciente.
IDMRL	<i>Increasing and then Decreasing Mean Residual Life</i> o vida media residual inicialmente creciente y luego decreciente.
IFR	<i>Increasing Failure Rate</i> o tasa de falla creciente.
IFRA	<i>Increasing Failure Rate Average</i> o tasa promedio de falla creciente.
IMRL	<i>Increasing Mean Residual Life</i> o vida media residual creciente.
NBU	<i>New Better than Used</i> o nuevo mejor que usado.
NBUE	<i>New Better than Used in Expectation</i> o nuevo mejor que usado en esperanza.
NWU	<i>New Worse than Used</i> o nuevo peor que usado.
NWUE	<i>New Worse than Used in Expectation</i> o nuevo peor que usado en esperanza.

PRELIMINARES

A continuación, se presentan algunas definiciones y esquemas introductorios al análisis de sobrevivencia:

1. Variable aleatoria tiempo de vida

Sea X el tiempo hasta la ocurrencia de un suceso de interés; el cual, es común denominar tiempo de vida o tiempo de sobrevivencia. Se define X como una variable aleatoria continua y no-negativa ($X \geq 0$) (Hernández, 2010).

2. Función de sobrevivencia

Se define como función de sobrevivencia a la probabilidad de que un ítem (unidad, persona, dispositivo, ...) sobreviva más allá del instante x , o bien, la probabilidad de que no se registre una falla (evento de interés) antes del instante x .

$$\bar{F}(x) = 1 - F(x) \quad ;$$

donde, $F(x)$ es la función de distribución, y se asume, es una función completamente continua.

La función de sobrevivencia cuantifica la capacidad que tiene un ítem para cumplir con éxito su función en un intervalo de tiempo $(0, x)$. Sus principales propiedades son:

- Monótona, decreciente y continua.
- $\bar{F}(0) = 1$ y $\lim_{x \rightarrow \infty} \bar{F}(x) = 0$
- $\bar{F}(x) = P\{X > x\} = \int_x^{\infty} f(x) dx \quad 0 \leq x \leq \infty$, donde f es la función de densidad asociada a la variable aleatoria X .

3. Mapa conceptual de un estudio de sobrevivencia

A continuación, se presenta un esquema general de un estudio de sobrevivencia; en el cual, se representan las observaciones obtenidas durante la duración del estudio.

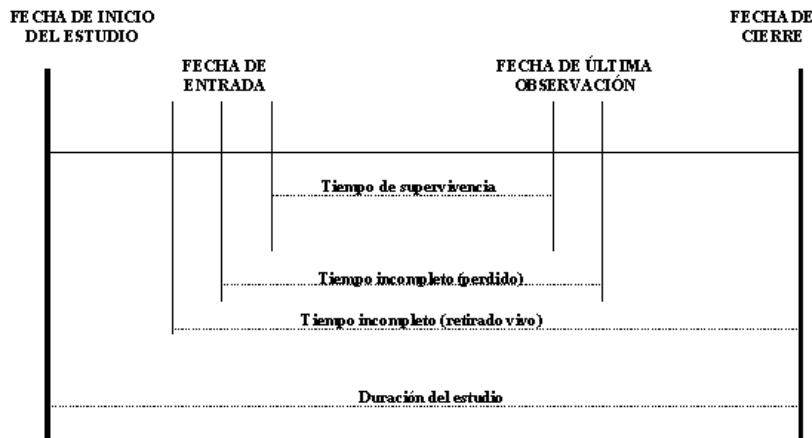


Ilustración 1. Esquema general de un estudio de sobrevivencia (Pita, 1995).

Se presenta también el esquema general para la representación de un estudio de pacientes con distinta fecha de entrada.

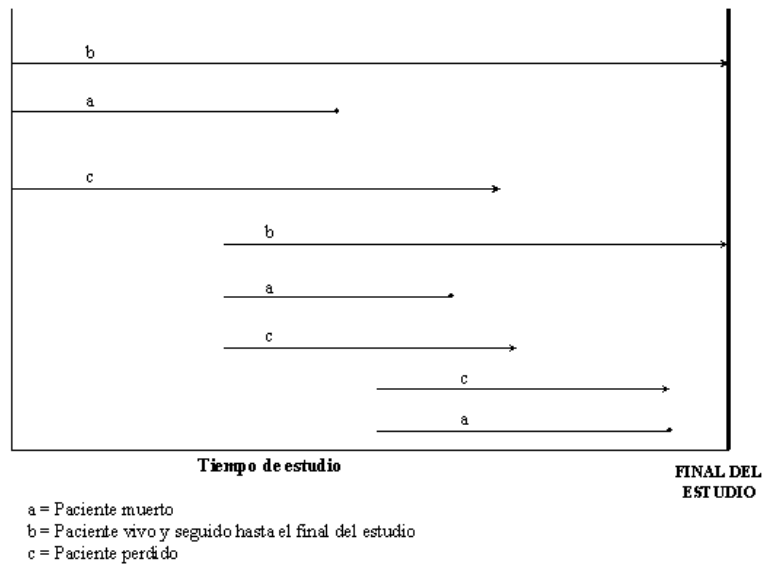


Ilustración 2. Seguimiento de pacientes con distinta fecha de entrada.

4. Clases de distribuciones de vida

Hollander y Wolfe (1999) señalan que existen diferentes clases de distribuciones de vida no paramétricas. Éstas se clasifican de acuerdo a su función de tasa de falla r , la que puede ser creciente, decreciente o constante. En este trabajo se abordarán seis clases: tasa de falla creciente IFR (*Increasing Failure Rate*), tasa promedio de falla creciente IFRA (*Increasing Failure Rate Average*), nueva mejor que usada NBU (*New Better Than Used*), nueva mejor que usada en esperanza NBUE (*New Better Than Used in Expectation*), vida media residual decreciente DMRL (*Decreasing Mean Residual Life*) y vida media residual inicialmente creciente y luego decreciente IDMRL (*Increasing and then Decreasing Mean Residual Life*).

Los supuestos para las seis clases anteriores son:

- i. Las observaciones X_1, \dots, X_n son independientes e idénticamente distribuidas y provienen de una muestra aleatoria de tamaño n desde una población continua con función de distribución F .
- ii. F es una distribución de vida; es decir, $F(a) = 0$ para $a < 0$. Equivalentemente, se dice que X_1, \dots, X_n son no-negativas.

PRUEBAS DE HIPÓTESIS ASOCIADAS A LAS CLASES DE DISTRIBUCIONES DE VIDA

A continuación, se presentan las diferentes pruebas de hipótesis para las diferentes clases de distribuciones de vida señaladas anteriormente:

1.1 Tasa de falla constante (exponencialidad) versus alternativas de tasa de falla creciente (IFR)

Hipótesis

La función de tasa de falla, denotada como $r(x)$, se define como:

$$r(x) = \frac{f(x)}{\bar{F}(x)}$$

para toda x tal que $\bar{F}(x) > 0$, donde $\bar{F}(x) = 1 - F(x)$ y $\bar{F}(x)$ es la llamada función de sobrevivencia.

La tasa de falla tiene la siguiente interpretación física: el producto $r(x)\delta_x$ es la probabilidad de que un ítem que esté vivo a la edad x falle en el intervalo $(x, x + \delta_x)$, donde δ_x es pequeño. Una tasa de falla creciente corresponde al envejecimiento deletéreo del ítem, esto es, a medida que la edad aumenta la tasa de falla aumenta. Una tasa de falla decreciente corresponde a un envejecimiento beneficioso del ítem, en otras palabras, a medida que la edad aumenta la tasa de falla disminuye. Una tasa de falla constante corresponde a un modelo donde la tasa de falla no se ve afectada al aumentar la edad del ítem, es decir, es independiente de la edad.

La hipótesis nula es,

$$H_0: r(x) = \lambda, \quad \text{para algún } \lambda > 0, \forall x > 0.$$

Lo anterior afirma que la tasa de falla es una constante λ (no especificada). Es decir, la tasa de falla no depende de x . Además, indirectamente implica que F se distribuye exponencialmente. Así, H_0 puede ser reescrita como:

$$H_0: F(x) = \begin{cases} 1 - e^{-\lambda x} & (\lambda \text{ no especificado}), \quad x \geq 0 \\ 0, & x < 0 \end{cases}.$$

Equivalentemente, H_0 puede ser expresada como:

$$H_0: \bar{F}(x) = \begin{cases} e^{-\lambda x} & (\lambda \text{ no especificado}), \quad x \geq 0 \\ 1, & x < 0 \end{cases}.$$

Se dice que, una distribución de vida F pertenece a la clase de tasa de falla creciente (IFR) si su tasa de falla es no decreciente. Similarmente, se dice que una distribución de vida F pertenece a la clase de tasa de falla decreciente (DFR) si su tasa de falla es no creciente. Formalmente, cuando la tasa de falla r existe, r es IFR si:

$$r(x) \leq r(y), \quad \forall x < y$$

Análogamente, cuando la tasa de falla r existe, r es DFR si:

$$r(x) \geq r(y), \quad \forall x < y$$

Procedimiento

Sea $X_{(1)} \leq X_{(2)} \leq \dots \leq X_{(n)}$ denota el estadístico de orden y sea $X_{(0)} = 0$. Las distancias normalizadas son D_1, D_2, \dots, D_n , donde

$$D_i = (n - i + 1)(X_{(i)} - X_{(i-1)}), \quad i = 1, \dots, n .$$

Sea

$$S_i = \sum_{u=1}^i D_u, \quad i = 1, \dots, n$$

y sea $S_0 = 0$. S_i es llamado el tiempo total en el estudio al momento $X_{(i)}$. El estadístico para el tiempo total en el estudio es

$$\varepsilon = \frac{\sum_{i=1}^{n-1} S_i}{S_n} .$$

a. Prueba unilateral para alternativas de tasas de falla creciente *IFR*.

Para contrastar

$$H_0: F \text{ es exponencial}$$

versus

$$H_1: F \text{ es IFR (o bien, no es exponencial)}$$

para un nivel de significación α ,

$$\text{se rechaza } H_0 \text{ si } \varepsilon \geq e_\alpha \tag{1.1}$$

donde la constante e_α es escogida de tal manera de hacer el error tipo I igual a α . Es decir, $P_0\{\varepsilon \geq e_\alpha\} = \alpha$. Los valores de la constante e_α están dadas en la tabla A.34 de Hollander y Wolfe (1999).

b. Test unilateral para alternativas de tasas de falla decreciente *DFR*.

Para contrastar

$$H_0: F \text{ es exponencial}$$

versus

$$H_1: F \text{ es DFR (o bien, no es exponencial)}$$

para un nivel de significación α ,

$$\text{se rechaza } H_0 \text{ si } \varepsilon \leq \frac{n-1}{2} - e_\alpha \tag{1.2}$$

c. Test bilateral para alternativas de tasas de falla crecientes y decrecientes *IFR* y *DFR*.

Para contrastar

$$H_0: F \text{ es exponencial}$$

versus

$$H_1: F \text{ es IFR o DFR (es decir, no es exponencial)}$$

para un nivel de significación α (con probabilidades $\alpha/2$ iguales en ambas colas),

$$\text{se rechaza } H_0 \text{ si } \varepsilon \geq e_{\alpha/2} \text{ o si } \varepsilon \leq \frac{n-1}{2} - e_{\alpha/2}. \quad (1.3)$$

Aproximación para muestras grandes

Sea

$$\varepsilon^* = \frac{\varepsilon - E_0(\varepsilon)}{\sqrt{\text{var}_0(\varepsilon)}} = \frac{\varepsilon - \frac{(n-1)}{2}}{\sqrt{\frac{n-1}{12}}}.$$

Entonces, cuando $n \rightarrow \infty$, la distribución de ε^* tiende a la distribución $N(0, 1)$.

La aproximación para muestras grandes para el procedimiento (1.1) es

$$\text{se rechaza } H_0 \text{ si } \varepsilon^* \geq z_\alpha$$

La aproximación para muestras grandes para el procedimiento (1.2) es

$$\text{se rechaza } H_0 \text{ si } \varepsilon^* \leq -z_\alpha$$

La aproximación para muestras grandes para el procedimiento (1.3) es

$$\text{se rechaza } H_0 \text{ si } |\varepsilon^*| \geq z_{\alpha/2}$$

1.2 Prueba de exponencialidad versus alternativas de nueva mejor que usada (NBU)

Hipótesis

La hipótesis de interés es:

$$H_0: P(X \geq x + y | X \geq x) = P(X \geq y), \quad \forall x, y \geq 0.$$

Lo que quiere decir que, la probabilidad de sobrevivir un período de tiempo adicional y , dado que el ítem ha sobrevivido un período de tiempo x , es igual a la probabilidad de que un nuevo ítem sobrevivirá un período inicial y . Insistir en que la igualdad se cumple para todo x, y es equivalente a afirmar que los ítems usados de todas las edades no son mejores ni peores que los ítems nuevos.

La hipótesis H_0 puede ser escrita usando la función de sobrevivencia \bar{F} , de la siguiente manera:

$$H_0: \frac{\bar{F}(x+y)}{\bar{F}(x)} = \bar{F}(y), \quad \forall x, y \geq 0,$$

o bien,

$$H_0: \bar{F}(x+y) = \bar{F}(x)\bar{F}(y), \quad \forall x, y \geq 0.$$

A continuación, se definirán las alternativas para las clases nueva mejor que usada *NBU* (*New better than used*) y nueva peor que usada *NWU* (*New worse than used*).

Se dice que la distribución F pertenece a la clase nueva mejor que usada (*NBU*) si:

$$\bar{F}(x+y) \leq \bar{F}(x)\bar{F}(y), \quad \forall x, y \geq 0.$$

Similarmente, se dice que la distribución F pertenece a la clase nueva peor que usada (*NWU*) si:

$$\bar{F}(x+y) \geq \bar{F}(x)\bar{F}(y), \quad \forall x, y \geq 0.$$

Si F es *NBU*, entonces los ítems nuevos son mejores que los ítems usados de cualquier edad. Si F es *NWU*, entonces los ítems nuevos son peores que los ítems usados de cualquier edad. Los miembros de las clases que se encuentran en los límites de éstas pertenecen a la distribución exponencial. La distribución exponencial es, a su vez, ambas clases: *NBU* y *NWU*.

Procedimiento

Denote $X_{(1)} \leq \dots \leq X_{(n)}$ las X 's ordenadas. El estadístico de prueba corresponde a:

$$T = \sum_{i>j>k} \psi(X_{(i)}, X_{(j)} + X_{(k)}),$$

donde

$$\psi(a, b) = \begin{cases} 1, & \text{si } a > b, \\ 0, & \text{si } a < b. \end{cases}$$

Se debe tener en cuenta que la sumatoria en el cálculo del estadístico T es sobre todos los $n(n-1)(n-2)/6$ tríos ordenados (i, j, k) con $i > j > k$.

a. Prueba unilateral para alternativas de nueva mejor que usada *NBU*.

Para contrastar

$$H_0: F \text{ es exponencial}$$

versus

$$H_1: F \text{ es NBU (es decir, no es exponencial)}$$

para un nivel de significación α ,

$$\text{se rechaza } H_0 \text{ si } T \leq t_{1,\alpha}; \quad (2.1)$$

donde la constante $t_{1,\alpha}$ satisface $P_0\{T \leq t_{1,\alpha}\} = \alpha$. Los valores aproximados de $t_{1,\alpha}$ se encuentran tabulados en la tabla A.35 de Hollander y Wolfe.

b. Prueba unilateral para alternativas de nueva peor que usada *NWU*.

Para contrastar

$$H_0: F \text{ es exponencial}$$

versus

$$H_1: F \text{ es NWU (o bien, no es exponencial)}$$

para un nivel de significación α ,

$$\text{se rechaza } H_0 \text{ si } T \geq t_{2,\alpha}; \quad (2.2)$$

donde la constante $t_{2,\alpha}$ satisface $P_0\{T \geq t_{2,\alpha}\} = \alpha$. Los valores aproximados de $t_{2,\alpha}$ se encuentran tabulados en la tabla A.35 de Hollander y Wolfe.

c. Prueba bilateral para alternativas de *NBU* y *NWU*.

Para contrastar

$$H_0: F \text{ es exponencial}$$

versus

$$H_1: F \text{ es NBU o NWU (o bien, no es exponencial)}$$

para un nivel de significación α ,

$$\text{se rechaza } H_0 \text{ si } T \leq t_{1,\alpha_1} \text{ o } T \geq t_{2,\alpha_2}; \quad (2.3)$$

donde $\alpha_1 + \alpha_2 = \alpha$.

Aproximación para muestras grandes.

Se define

$$T^* = \frac{T - E_0(T)}{[\text{var}_0(T)]^{1/2}} = \frac{T - \left\{ \frac{n(n-1)(n-2)}{8} \right\}}{\left\{ \left(\frac{3}{2} \right) n(n-1)(n-2) \left[\left(\frac{5}{2592} \right) (n-3)(n-4) + (n-3) \left(\frac{7}{432} \right) + \left(\frac{1}{48} \right) \right] \right\}^{1/2}} .$$

Cuando H_0 es verdadera, el estadístico T^* sigue asintóticamente (cuando n tiende a infinito) una distribución $N(0,1)$.

La aproximación a la teoría normal para el procedimiento (2.1) es:

$$\text{se rechaza } H_0 \text{ si } T^* \leq -z_\alpha .$$

La aproximación a la teoría normal para el procedimiento (2.2) es:

$$\text{se rechaza } H_0 \text{ si } T^* \geq z_\alpha .$$

La aproximación a la teoría normal para el procedimiento (2.3) es:

$$\text{se rechaza } H_0 \text{ si } T^* \leq -z_{\alpha_1} \text{ o si } T^* \geq z_{\alpha_2} .$$

donde $\alpha_1 + \alpha_2 = \alpha$.

Empates

Si $X_{(i)} = X_{(j)} + X_{(k)}$, se debe calcular T reemplazando $\psi(X_{(i)}, X_{(j)} + X_{(k)})$ por $\psi^*(X_{(i)}, X_{(j)} + X_{(k)})$, donde:

$$\psi^*(a, b) = \begin{cases} 1, & \text{si } a > b, \\ \frac{1}{2}, & \text{si } a = b, \\ 0, & \text{si } a < b. \end{cases}$$

1.3 Prueba de exponencialidad versus alternativas de vida media residual decreciente (DMRL)

Hipótesis

La hipótesis nula es:

$$H_0: F \text{ es exponencial.}$$

Las alternativas son expresadas en términos de la función de vida media residual $m(x)$. Esta función, corresponde a una función de distribución F ; entrega, para cada $x \geq 0$, el tiempo restante de vida al tiempo x . Formalmente:

$$m(x) = \begin{cases} E_F(X - x | X > x), & \text{para aquellos } x, \text{ tal que } \bar{F}(x) > 0 \\ 0, & \text{para aquellos } x, \text{ tal que } \bar{F}(x) = 0 \end{cases}$$

donde X tiene distribución F . Nótese que $X - x$ es la vida residual de un ítem con longitud de vida X , dado que ha sobrevivido hasta el tiempo x .

Las alternativas son: vida media residual decreciente (DMRL) y vida media residual creciente (IMRL). La primera alternativa (DMRL) modela situaciones donde el ítem se deteriora a medida que envejece. La segunda alternativa (IMRL) modela ítems con envejecimiento beneficioso, es decir, el ítem mejora a medida que envejece.

Se dice que la distribución F pertenece a la clase de vida media residual decreciente (DMRL) si $F(0) = 0$, y:

$$m(x) \geq m(y), \quad \forall x < y, \text{ tal que } \bar{F}(x) \text{ y } \bar{F}(y) > 0.$$

Similarmente, se dice que la distribución F pertenece a la clase de vida media residual creciente (IMRL) si $F(0) = 0$, y:

$$m(x) \leq m(y), \quad \forall x < y, \text{ tal que } \bar{F}(x) \text{ y } \bar{F}(y) > 0.$$

Las distribuciones que pertenecen a ambas clases son las distribuciones exponenciales; es decir, las distribuciones exponenciales son los miembros límites de las clases.

Procedimiento

Sea $X_{(1)} \leq \dots \leq X_{(n)}$ denotan a los X_i ordenados. Sea:

$$V^* = \frac{V}{\bar{X}},$$

donde,

$$V = \frac{\sum_{i=1}^n c_i X_{(i)}}{n^4} \quad \text{y} \quad c_i = \left(\frac{4}{3}\right) i^3 - 4ni^2 + 3n^2i - \left(\frac{1}{2}\right) n^3 + \left(\frac{1}{2}\right) n^2 - \left(\frac{1}{2}\right) i^2 + \left(\frac{1}{6}\right) i.$$

Sea

$$V' = \left\{ \sqrt{(210)n} \right\} V^*.$$

a. Prueba unilateral para alternativas de vida media residual decreciente *DRML*

Para contrastar

$$H_0: F \text{ es exponencial}$$

versus

$$H_1: F \text{ es DMRL (o bien, no es exponencial)}$$

para un nivel de significación α ,

$$\text{rechace } H_0 \text{ si } V' \geq v_{1,\alpha}; \text{ en otro caso no rechace,} \quad (3.1)$$

donde la constante $v_{1,\alpha}$ es escogida de manera de hacer la probabilidad de error tipo I igual a α ; esto es, $P_0\{V' \geq v_{1,\alpha}\} = \alpha$. Los valores de $v_{1,\alpha}$ están dados en la tabla A.36 de Hollander y Wolfe (1999).

b. Prueba unilateral para alternativas de vida media residual creciente *IRML*

Para contrastar

$$H_0: F \text{ es exponencial}$$

versus

$$H_1: F \text{ es IMRL (es decir, no es exponencial)}$$

para un nivel de significación α ,

$$\text{rechace } H_0 \text{ si } V' \leq v_{2,\alpha}; \text{ en otro caso no rechace,} \quad (3.2)$$

donde la constante $v_{2,\alpha}$ es escogida de manera de hacer la probabilidad de error tipo I igual a α ; esto es, $P_0\{V' \leq v_{2,\alpha}\} = \alpha$. Los valores de $v_{2,\alpha}$ están dados en la tabla A.36 de Hollander y Wolfe (1999).

c. Prueba bilateral para alternativas de vida media residual decreciente *DRML* y vida media residual creciente *IMRL*

Para contrastar

$$H_0: F \text{ es exponencial}$$

versus

$$H_1: F \text{ es DMRL o IMRL (es decir, no es exponencial)}$$

para un nivel de significación α ,

$$\text{rechace } H_0 \text{ si } V' \geq v_{1,\alpha_1} \text{ o si } V' \leq v_{2,\alpha_2}; \text{ en otro caso no rechace,} \quad (3.3)$$

donde $\alpha = \alpha_1 + \alpha_2$.

Aproximación para muestras grandes

Bajo H_0 , la distribución asintótica de V' tiende a la distribución normal estándar ($N(0, 1)$). En consecuencia, la aproximación de muestras grandes para el procedimiento (3.1) es:

$$\text{rechace } H_0 \text{ si } V' \geq z_\alpha; \text{ en otro caso no rechace.}$$

La aproximación para muestras grandes para el procedimiento (3.2) es:

$$\text{rechace } H_0 \text{ si } V' \leq -z_\alpha; \text{ en otro caso no rechace.}$$

La aproximación para muestras grandes para el procedimiento (3.3) (de colas iguales), con $\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha/2$ es:

$$\text{rechace } H_0 \text{ si } |V'| \geq z_{\alpha/2}; \text{ en otro caso no rechace.}$$

1.4 Prueba de exponencialidad versus un cambio de la tendencia en vida residual media.

Hipótesis

La hipótesis nula es $H_0: F$ es exponencial. Las alternativas están especificadas en términos de dos clases de vida no paramétricas definidas mediante la función de vida residual. Los ítems pertenecientes a la clase de vida media residual inicialmente creciente y luego decreciente (*IDRML*), presentan un envejecimiento beneficioso en principio y luego adverso. Los ítems pertenecientes a la clase de vida media residual inicialmente decreciente y luego creciente (*DIRML*), presentan un envejecimiento inicialmente adverso y luego beneficioso. Una distribución con media finita se dice miembro de la clase *IDMRL* si existe un punto de retorno $\tau \geq 0$, tal que:

$$\begin{aligned} m(x) &\leq m(y), \quad \text{para } 0 \leq x \leq y < \tau, \\ m(x) &\geq m(y), \quad \text{para } \tau \leq x \leq y \end{aligned}$$

donde $m(x)$ es la función de vida media residual. Similarmente, una distribución F con media finita se dice miembro de la clase *DIMRL* si existe un punto de retorno ≥ 0 , tal que:

$$\begin{aligned} m(x) &\geq m(y), \quad \text{para } 0 \leq x \leq y < \tau, \\ m(x) &\leq m(y), \quad \text{para } \tau \leq x \leq y \end{aligned}$$

Procedimiento

Se tratará el caso en que el punto de retorno τ es conocido, usando el procedimiento debido a Guess, Hollander y Proschan (GHP) (1986). El estadístico GHP puede ser usado para detectar alternativas *IDMRL* y *DIMRL*. Para definir este estadístico, primero se debe establecer:

$$\begin{aligned}
T_1 = & \sum_{i=1}^{i^*} B_1 \left(\frac{(n-i+1)}{n} \right) (X_{(i)} - X_{(i-1)}) + B_1 \left(\frac{(n-i^*)}{n} \right) (\tau - X_{(i^*)}) \\
& + B_2 \left(\frac{(n-i^*)}{n} \right) (X_{(i^*+1)} - \tau) \\
& + \sum_{i=i^*+2}^n B_2 \left(\frac{(n-i+1)}{n} \right) (X_{(i)} \\
& - X_{(i-1)})
\end{aligned} \tag{4.1}$$

donde (denotado por $X_{(1)} \leq \dots \leq X_{(n)}$ como los X_i - valores ordenados con $X_{(0)} = 0$) la integral i^* es definida por

$$0 < X_{(1)} < \dots < X_{(i^*)} \leq \tau < X_{(i^*+1)} < \dots < X_{(n)} .$$

Las funciones B_1 y B_2 en (4.1) están definidas por:

$$\begin{aligned}
B_1(u) &= \left[\frac{2}{3} - F_n(\tau) + \frac{1}{2} F_n^2(\tau) \right] u + \left[-1 + F_n(\tau) - \frac{1}{2} F_n^2(\tau) \right] u^2 + \frac{1}{3} u^4 , \\
B_2(u) &= \left[-\frac{1}{6} + \frac{1}{2} F_n(\tau) - \frac{1}{2} F_n^2(\tau) + \frac{1}{3} F_n^3(\tau) \right] u + \left[\frac{1}{2} - F_n(\tau) + \frac{1}{2} F_n^2(\tau) \right] u^2 - \frac{1}{3} u^4 ,
\end{aligned}$$

donde F_n corresponde a la función de distribución empírica de los X 's, definida por:

$$F_n(x) = \frac{\text{número de } X\text{'s en la muestra } \leq x}{n} .$$

Para datos donde existen empates, se utiliza:

$$\begin{aligned}
T_1 = & \sum_{i=1}^{i^*} B_1 \left(\frac{S_{i-1}}{n} \right) (\tilde{X}_{ik} - \tilde{X}_{(i-1)k}) + B_1 \left(\frac{S_{i^*}}{n} \right) (\tau - \tilde{X}_{ik}) + B_2 \left(\frac{S_{i^*}}{n} \right) (\tilde{X}_{(i+1)k} - \tau) \\
& + \sum_{i=i^*+2}^k B_2 \left(\frac{S_{i-1}}{n} \right) (\tilde{X}_{ik} \\
& - \tilde{X}_{(i-1)k}) ,
\end{aligned} \tag{4.2}$$

donde

$$0 = \tilde{X}_{0k} < \tilde{X}_{1k} < \dots < \tilde{X}_{i^*k} \leq \tau < \tilde{X}_{(i^*+1)k} < \dots < \tilde{X}_{kk} ,$$

son las distintas observaciones ordenadas,

$$n_i = \text{número de muertes observadas al tiempo } \tilde{X}_{is} ,$$

donde $n_i \neq 0$, $i = 1, \dots, k$, pero se permite que n_0 sea 0.

$$s_i = n - \sum_{t=0}^i n_t , \text{ para } i = 0, 1, \dots, k < n .$$

Bajo H_0 , la distribución de $n^{1/2}T_1$ tiende, a medida que $n \rightarrow \infty$, a la distribución normal con media 0 y varianza

$$\sigma_{T_1}^2 = \mu^2 \left[-\frac{1}{15}F^5(\tau) + \frac{1}{6}F^4(\tau) - \frac{1}{6}F^3(\tau) + \frac{1}{10}F^2(\tau) - \frac{1}{30}F(\tau) + \frac{1}{210} \right],$$

donde μ es la media de F . La prueba, para el caso en que τ es conocido, utiliza el estadístico $n^{1/2}T_1/\hat{\sigma}_{T_1}$, donde

$$\hat{\sigma}_{T_1}^2 = \bar{X}^2 \left[-\frac{1}{15}F^5(\tau) + \frac{1}{6}F^4(\tau) - \frac{1}{6}F^3(\tau) + \frac{1}{10}F^2(\tau) - \frac{1}{30}F(\tau) + \frac{1}{210} \right]$$

- a. Prueba unilateral para alternativas de vida media residual inicialmente creciente y luego decreciente *IDRML*

Para contrastar

$$H_0: F \text{ es exponencial}$$

versus

$$H_1: F \text{ es IDMRL (o bien, no es exponencial)}$$

para un nivel de significación α ,

$$\text{rechace } H_0 \text{ si } \frac{n^{1/2}T_1}{\hat{\sigma}_{T_1}} \geq z_\alpha; \text{ en otro caso no rechace,} \quad (4.3)$$

- b. Prueba unilateral para alternativas de vida media residual inicialmente decreciente y luego creciente *DIRML*

Para contrastar

$$H_0: F \text{ es exponencial}$$

versus

$$H_1: F \text{ es DIMRL (es decir, no es exponencial)}$$

para un nivel de significación α ,

$$\text{rechace } H_0 \text{ si } \frac{n^{1/2}T_1}{\hat{\sigma}_{T_1}} \leq -z_\alpha; \text{ en otro caso no rechace,} \quad (4.4)$$

c. Prueba bilateral para alternativas de *IDMRL* y *DIRML*

Para contrastar

$$H_0: F \text{ es exponencial}$$

versus

$$H_1: F \text{ es IDMRL o DIMRL (es decir, no es exponencial)}$$

para un nivel de significación α ,

$$\text{rechace } H_0 \text{ si } \frac{n^{1/2}T_1}{\hat{\sigma}_{T_1}} \geq z_\alpha \text{ o si } \frac{n^{1/2}T_1}{\hat{\sigma}_{T_1}} - z_\alpha ; \text{ en otro caso no rechace,} \quad (4.5)$$

donde $\alpha = \alpha_1 + \alpha_2$.

1.5 Bandas de confianza para la función de distribución (Kolmogorov)

Supuesto

- i. Las observaciones provienen de una muestra aleatoria desde una población continua. Esto es, las X 's son independientes e idénticamente distribuidas con función de distribución F .

Para este caso, las X 's pueden asumir valores negativos; lo que quiere decir que, F no necesita ser una distribución de vida.

Se busca una banda de confianza simultánea para la función de distribución, la cual, es desconocida; lo que es lo mismo que, se buscan funciones aleatorias (es decir, funciones que dependen de los valores observados de la muestra X_1, \dots, X_n) $\ell(x)$ y $u(x)$ satisfaciendo:

$$P\{\ell(x) \leq F(x) \leq u(x), \forall x\} \geq 1 - \alpha \quad .$$

Se dice que $\{\ell(x), u(x)\}$ es una banda de confianza simultánea (o, simplemente, una banda de confianza) para $F(x)$ con un nivel de confianza del $100(1 - \alpha)\%$.

Las bandas se basan en la distribución nula del estadístico de Kolmogorov. Éstas se definen como:

$$\ell(x) = \begin{cases} F_n(x) - d_\alpha, & \text{si } F_n(x) - d_\alpha \geq 0, \\ 0, & \text{si } F_n(x) - d_\alpha < 0, \end{cases}$$

y

$$u(x) = \begin{cases} F_n(x) + d_\alpha, & \text{si } F_n(x) + d_\alpha \leq 1, \\ 1, & \text{si } F_n(x) + d_\alpha > 1. \end{cases}$$

En ambas ecuaciones, $F_n(x)$ es la función de distribución empírica de los X 's definida por

$$F_n(x) = \frac{\text{cantidad de } X\text{'s en la muestra } \leq x}{n},$$

y d_α es el punto del percentil α – ésimo superior de la distribución del estadístico D de Kolmogorov, definido como

$$D = \sup_{-\infty < x < \infty} \{|F_n(x) - F(x)|\};$$

esto es, d_α satisface

$$P_F\left(\sup_{-\infty < x < \infty} \{|F_n(x) - F(x)|\} < d_\alpha\right) = 1 - \alpha.$$

Valores de d_α están dados en la tabla A.38 de Hollander y Wolfe (1999).

Aproximación para muestras grandes

Kolmogorov (1933) y Smirnov (1939) probaron que a medida que $n \rightarrow \infty$, $P_F(D \leq z/\sqrt{n})$ tiende a $L(z)$, donde

$$L(z) = 1 - 2 \sum_{i=1}^{\infty} (-1)^{i-1} e^{-2i^2 z^2}.$$

Smirnov (1948) presenta una tabla de valores de $L(z)$. Para n grandes, d_α puede ser aproximado por

$$d_\alpha \doteq \frac{z_\alpha^*}{\sqrt{n}},$$

donde $L(z_\alpha^*) = 1 - \alpha$.

La aproximación para muestras grandes es razonablemente buena para $n \geq 38$.

1.6 Estimador de la función de distribución cuando los datos están censurados (Kaplan-Meier)

Supuestos

- i. Sean T_1, \dots, T_n independientes entre sí, cada uno con distribución de vida continua F . Sean C_1, \dots, C_n independientes entre sí, cada uno con distribución de vida continua censurada G . C_i es el tiempo de censura correspondiente a T_i .
- ii. Se observa, para $i = 1, \dots, n$,

$$X_i = \text{mínimo}\{T_i, C_i\}$$

y δ_i , donde

$$\delta_i = \begin{cases} 1, & \text{si } T_i \leq C_i, \\ 0, & \text{si } T_i > C_i. \end{cases}$$

Es decir, δ_i es 1 cuando T_i es no-censurado, por lo tanto, se observa el verdadero tiempo de sobrevivencia, T_i , en lugar del tiempo de censura. por otra parte, δ_i es 0 si

T_i está censurado y se observa el tiempo de censura C_i . En este caso, sólo se conoce que el tiempo de sobrevivencia T_i es más grande que C_i .

iii. T 's y C 's son mutuamente independientes.

En términos prácticos, el supuesto iii. significa que los tiempos de censura no proveen información acerca de los verdaderos tiempos de sobrevivencia.

Procedimiento

Denote $F(x) = P(T \leq x)$ la función de distribución y

$$\bar{F}(x) = 1 - F(x) = P(T > x)$$

denote la función de sobrevivencia. Además, denote por $t_{(1)} < \dots < t_{(k)}$ los distintos tiempos de falla ordenados. Éstas son las muertes observadas, los valores censurados no se incluyen en la lista de los $t_{(i)}$'s. (Si F es continua, entonces no habrá tiempos de falla vinculados. Sin embargo, en la práctica, los vínculos ocurren). Denote los n_i el número de pacientes en situación de riesgo al tiempo $t_{(i)}$. n_i es el número de pacientes que no han muerto o han sido censurados previos al tiempo $t_{(i)}$. Sea d_i el número de muertes (fallas) al tiempo $t_{(i)}$. (Cuando no hay datos censurados, todos los d 's son 1). El estimador de Kaplan-Meier (1958) de la función de sobrevivencia al tiempo x es

$$\bar{F}_{KM}(x) = \prod_{t_{(i)} \leq x} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right).$$

El estimador de la función de distribución al tiempo x está dado por: $1 - \bar{F}_{KM}(x)$.

1.7 Prueba para datos censurados desde dos muestras (Mantel)

Supuestos

- i. Para la muestra 1, sean T_1, \dots, T_m independientes entre sí, con función de distribución de vida continua F_1 . Sean C_1, \dots, C_m independientes entre sí, con función de distribución censurada continua G_1 . C_i es el tiempo de censura correspondiente a T_i . Para la muestra 2, sean U_1, \dots, U_n independientes entre sí, con función de distribución de vida continua F_2 . Sean D_1, \dots, D_n independientes entre sí, con función de distribución censurada continua G_2 . D_j es el tiempo de censura correspondiente a U_j .
- ii. Para la muestra 1, se observa, para $i = 1, \dots, m$,

$$X_i = \text{mínimo}\{T_i, C_i\}$$

y δ_i donde

$$\delta_i = \begin{cases} 1, & \text{si } T_i \leq C_i, \\ 0, & \text{si } T_i > C_i. \end{cases}$$

Para la muestra 2, se observa, para $j = 1, \dots, n$,

$$Y_j = \text{mínimo}\{U_j, D_j\}$$

y

$$\varepsilon_j = \begin{cases} 1, & \text{si } U_j \leq D_j, \\ 0, & \text{si } U_j > D_j. \end{cases}$$

Por lo tanto, δ_i es 1 si T_i es no-censurado y se observa el verdadero tiempo de sobrevivencia T_i en lugar del tiempo de censura C_i . Sin embargo, δ_i es 0 si T_i está censurado y se observa C_i . En este caso, sólo se conoce que el tiempo de sobrevivencia T_i es más grande que C_i . Similarmente, ε_j es 1 si U_j es no-censurado y se observa verdadero tiempo de sobrevivencia U_j en lugar del tiempo de censura D_j . Sin embargo, ε_j es 0 si U_j está censurado y se observa D_j . En este caso, sólo se conoce que el tiempo de sobrevivencia U_j es más grande que D_j .

- iii. T 's, C 's, U 's y D 's son mutuamente independientes.

Procedimiento

Primero se procede a combinar ambas muestras. Luego, denote k el número de los distintos tiempos de falla. Denote estos distintos tiempos de falla por $w_{(1)} < w_{(2)} < \dots < w_{(k)}$. Denote n_{ij} , $j = 1, 2$, el número de pacientes desde la muestra j en riesgo al tiempo $w_{(i)}$. Esto es, n_{ij} es el número de pacientes que no han experimentado el evento de punto final (muerte, recaída, entre otros) o han sido censurados antes del tiempo $w_{(i)}$. Sea d_{ij} , $j = 1, 2$, el número de fallas desde la muestra j al tiempo $w_{(i)}$. Correspondientemente, sea n_i el número de pacientes, combinados desde ambas muestras, que están en riesgo al tiempo $w_{(i)}$ y sea d_i el número de fallas (combinadas desde ambas muestras) al tiempo $w_{(i)}$.

El estadístico M_c de Mantel (1966) para datos censurados desde dos muestras es

$$M_c = \frac{\sum_{i=1}^k (d_{i1} - E_{i1})}{\sqrt{\sum_{i=1}^k V_{i1}}},$$

donde

$$E_{i1} = \frac{d_i n_{i1}}{n_i}$$

y

$$V_{i1} = \frac{d_i (n_i - d_i) n_{i1} n_{i2}}{n_i^2 (n_i - 1)}$$

son, respectivamente, la media condicional y la varianza de d_{i1} .

Denote F_1 la distribución de vida desconocida del grupo 1 y F_2 la distribución de vida desconocida del grupo 2. La hipótesis nula es

$$H_0: F_1 = F_2.$$

La prueba es realizada asumiendo que el estadístico M_c sigue, aproximadamente, una distribución $N(0, 1)$ bajo H_0 .

- a. Prueba unilateral de H_0 contra alternativas para cuando el tratamiento 2 es mejor

Para contrastar

$$H_0: F_1 = F_2$$

versus

H_1 : Los tiempos de sobrevivencia para el tratamiento 2 tienden a ser más largos que aquellos para el tratamiento 1 ,
a un nivel α de significancia aproximado,

rechace H_0 si $M_c \geq z_\alpha$; en otro caso, no rechace.

- b. Prueba unilateral de H_0 contra alternativas para cuando el tratamiento 1 es mejor

Para contrastar

$$H_0: F_1 = F_2$$

versus

H_1 : Los tiempos de sobrevivencia para el tratamiento 1 tienden a ser más largos que aquellos para el tratamiento 2 ,
a un nivel de significancia α aproximado,

rechace H_0 si $M_c \leq -z_\alpha$; en otro caso, no rechace.

- c. Prueba bilateral contra alternativas para cuando los dos tratamientos difieren.

Para contrastar

$$H_0: F_1 = F_2$$

versus

H_1 : Los tiempos de sobrevivencia para el tratamiento 2 se distribuyen diferente a aquellos para el tratamiento 1 ,
a un nivel α de significancia aproximado,

rechace H_0 si $|M_c| \geq \frac{z_\alpha}{2}$; en otro caso, no rechace.

1.8 Prueba *log-rank* para comparación de dos curvas de supervivencia (Mantel-Cox)

Cuando se realizan estudios de supervivencia, usualmente se desea comparar las curvas de supervivencia de dos o más grupos. Por ejemplo, aquellos que recibieron un fármaco respecto a quienes solo recibieron un placebo, mujeres *versus* hombres o entre sujetos que presenten respecto a los que no presenten cierto factor de riesgo. La condición que deben cumplir estos grupos es que sean independientes entre sí. Lema (2011) indica que, comúnmente, la prueba *log-rank* es la más utilizada para estos efectos; ya que, en ésta se incluye todo el periodo de seguimiento y no la supervivencia en un punto específico del tiempo de análisis. Además, añade que, no es necesario que el investigador tenga conocimiento acerca del comportamiento o la forma de las curvas de supervivencia.

El *test* de *log-rank* es una prueba no paramétrica y, por lo tanto, no realiza supuestos sobre las distribuciones de supervivencia de cada grupo. La hipótesis nula (H_0) para esta prueba es que no existe diferencia entre las curvas de supervivencia de ambos grupos; en otras palabras, no existe diferencia en la ocurrencia del evento de interés en ningún momento del seguimiento, para ambas poblaciones.

Lema (2011) señala que, el análisis está basado en la comparación de la cantidad de eventos observados en cada grupo (fallas observadas), con la cantidad esperada de eventos (fallas esperadas) para cada punto de tiempo a lo largo del periodo de seguimiento, si no hubiera diferencias entre los grupos.

Colón (1995) presenta el estadístico de prueba para el *test* de *log-rank*, el que está directamente conectado con la prueba clásica χ^2 , de la siguiente manera:

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

el cual se distribuye –bajo H_0 – chi-cuadrado con $g - 1$ grados de libertad, donde g es el número total de grupos a comparar. O_j es el número total de fallas observadas durante el periodo de seguimiento para el j -ésimo grupo y E_j es el número total de fallas esperadas durante el periodo de seguimiento para el j -ésimo grupo. Estas cantidades, O_j y E_j , se obtienen mediante las siguientes fórmulas:

$$O_j = \sum_{i=1}^t d_{ij}$$

y

$$E_j = \sum_{i=1}^t e_{ij} ,$$

en las cuales,

i = cada tiempo en que ocurre una falla,

t = número total de tiempos en que ocurren las fallas,

d_{ij} = número de fallas observadas en el i -ésimo tiempo para el j -ésimo grupo,

e_{ij} = número de fallas esperadas en el i -ésimo tiempo para el j -ésimo grupo.

A su vez, e_{ij} se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$e_{ij} = \frac{r_{ij}d_i}{r_i} ,$$

donde,

$$r_i = \sum_{j=1}^g r_{ij} \quad y \quad d_i = \sum_{j=1}^g d_{ij} .$$

Los valores de r_{ij} y d_{ij} se obtienen directamente desde los datos; ya que, r_{ij} es el total de sujetos en riesgo y d_{ij} es el número de fallas observadas durante el periodo de seguimiento. Se considera en riesgo a aquellos sujetos que presentan una condición que aumenta las posibilidades de presentar el evento de falla. Por ejemplo, en un estudio sobre embarazo, las mujeres en edad fértil se consideran en riesgo. El total de observaciones en riesgo será el total de sujetos en el estudio que no hayan presentado el evento de interés a un tiempo específico del periodo de seguimiento.

Así, los valores de r_i y d_i pueden ser interpretados como:

r_i = número total de observaciones en riesgo en el i -ésimo tiempo del periodo bajo estudio y,

d_i = número total de fallas observadas en el i -ésimo tiempo del periodo bajo estudio.

Lema (2011) señala que, “el *test log-rank* tiende a encontrar diferencias cuando las curvas son consistentes en el tiempo y, tiende a no encontrar diferencias cuando las curvas se cruzan”. El autor recomienda que siempre se grafiquen las curvas de supervivencia e igualmente recomienda el uso de software para el cálculo del estadístico. Finalmente, añade que, la prueba *log-rank* es un *test* puramente de significancia y no muestra información alguna sobre la magnitud de las diferencias entre los grupos, ni entrega un intervalo de confianza.

CENSURA Y TRUNCAMIENTO

A continuación, se presentan las definiciones de censura y truncamiento y, sus diferentes tipos:

2.1 Censura

Cuando se analizan datos reales, a menudo se desconoce cuándo ocurren las fallas – al menos no para cada una de las observaciones del conjunto de datos. Se puede saber si las fallas ocurrieron o no a un cierto tiempo de análisis específico. Se habla de censura cuando no se ha observado una falla en cierta observación al finalizar el estudio.

Cleves, Gould, Gutierrez y Marchenko (2010) definen la censura cuando ocurre el evento de falla y el sujeto no está bajo observación.

Pita (1995) señala que existen tres causales por las cuales puede finalizar la recolección de datos para algún sujeto: cuando ocurre la falla dentro del tiempo de análisis, cuando el estudio finaliza, o cuando el sujeto abandona el estudio por otras razones y, por ende, se pierde su seguimiento.

Cleves *et al.* (2010) indican que, los sujetos pueden estar en riesgo –propensos a presentar el evento de falla– antes de su inscripción en el estudio, en el instante de su inscripción, o después de su ingreso al mismo. Desde una perspectiva estadística, el periodo de interés es solo cuando el sujeto se encuentra en riesgo dentro del tiempo de análisis.

Si el evento de falla está constituido para ocurrir solo una vez; como, por ejemplo: la muerte, el sujeto no puede seguir bajo observación una vez que la falla sucede. No obstante, la censura puede extenderse a situaciones donde se permiten fallas repetitivas; como, por ejemplo: contraer un resfrío en la época de invierno.

2.1.1 Censura por la derecha

Es usual que el término censura sea utilizado de manera general, cuando en realidad se está haciendo referencia a la censura por la derecha, que es la más común. En este tipo de censura, los sujetos participan en el estudio por un tiempo y luego dejan de ser observados. Cleves *et al.* (2010) señalan que esto puede ocurrir en los siguientes casos:

1. Cuando se realiza un estudio por un periodo pre-especificado de tiempo y, para el término de éste, el evento de falla no ha ocurrido para algunos de los sujetos. Esto es común cuando el evento de interés tiene una probabilidad muy baja de ocurrir o cuando el estudio tiene restricciones de tiempo.
2. Cuando un sujeto en el estudio se retira prematuramente. Por ejemplo, en pruebas de una nueva droga terapéutica, alguno de los pacientes puede presentar efectos secundarios intolerables y cesar su participación.
3. Cuando se pierde el seguimiento de un sujeto. Esto quiere decir que, el sujeto desaparece por motivos desconocidos. Por ejemplo, cuando una persona se cambia de domicilio y no puede ser ubicada.

2.1.2 Censura por intervalos

En este caso, no se conoce el tiempo exacto en que ocurrió la falla o si ésta, pasado cierto punto, ocurrió. Solo se sabe que la falla se produjo entre dos puntos de tiempo; es decir, en un intervalo, el cuál puede ser corto o extenso.

La censura por intervalos puede suceder cuando los sujetos son evaluados o inspeccionados en puntos de tiempo pre-fijados dentro del periodo de seguimiento. Por ejemplo, en un estudio clínico, se puede requerir que los pacientes visiten la clínica una vez al mes durante años. Un paciente visita la clínica en el mes seis y luego al mes siete. En la evaluación al mes seis, el paciente aún no presentaba el evento de falla; sin embargo, al mes siete, dio positivo. Por lo tanto, el evento de interés ocurrió en algún punto entre la sexta y la séptima evaluación. Dado que no se conoce exactamente cuándo ocurrió el evento de falla, esta observación está censurada por intervalo.

2.1.3 Censura por la izquierda

En este caso, el evento de falla (la censura) ocurre antes del inicio del estudio, cuando el sujeto no estaba bajo observación.

La censura por la izquierda significa que el evento de falla ocurre antes de que el sujeto entre en el estudio. Por ejemplo, en un grupo de mujeres donde se quiere evaluar el tiempo que tardan hasta quedar embarazadas, una de ellas resulta tener un par de semanas de embarazo antes del primer control al inicio del estudio. Esta observación se considera censurada por la izquierda, puesto que el evento de interés, regularmente denominado “falla”; es decir, el embarazo, ocurrió con anterioridad al inicio del periodo de seguimiento.

2.2 Truncamiento

Truncamiento es a menudo confundido con censura, puesto que, en ambos casos se observan datos con información incompleta. Godoy (2009) indica que, el truncamiento es una característica de los datos por la cual son considerados o no para ingresar en el estudio. Así mismo, el autor define truncamiento como “una condición que presentan ciertos sujetos en el estudio y el investigador no puede considerar su existencia”. Cleves *et al.* (2010) señalan que, usualmente se hace referencia a truncamiento cuando existe una completa ignorancia respecto del evento de interés y de las covariables sobre parte de la distribución. Esto quiere decir que, para algunos sujetos, la información de la variable respuesta y de las covariables no se encuentra disponible.

Sin embargo, cuando el evento de falla es uno absorbente, resulta difícil tener un completo desconocimiento sobre éste. Entiéndase como absorbente aquel evento que no puede volver a ocurrir durante el tiempo de seguimiento; dado que, por sus características, no es posible que suceda nuevamente. Por ejemplo: la muerte. El hecho de observar un paciente el día de hoy, implica necesariamente que éste no murió el día de ayer. Por lo tanto, para aquellos eventos absorbentes, Cleves *et al.* (2010) definen el truncamiento como un periodo en el cual el sujeto no fue observado; pero, posteriormente, se conoce que éste no falló durante ese periodo.

Godoy (2009) indica que: “cuando los datos presentan truncamiento, solamente individuos a los que les ocurre algún evento particular, antes del evento de interés o la censura, son considerados en el análisis por el investigador”. Entonces, se entiende que cuando los datos presentan truncamiento, éstos constituyen un subconjunto de la población, donde solo algunos valores se incluyen en la muestra, lo que reduce la varianza de los datos. Por lo tanto, el truncamiento limita los datos, excluyendo las observaciones que no presentan valores en la variable respuesta (y_i). Si el sujeto no hubiese presentado el evento de falla, éste nunca habría sido incluido para ser observado. Por ende, cuando existe truncamiento, los datos no constituyen una muestra representativa de la población, ni es posible realizar inferencia con éstos.

Cleves *et al.* (2010) agregan que, sí es posible que un sujeto falle múltiples veces, el truncamiento se define como el desconocimiento de cuántos eventos ocurrieron durante un cierto periodo de tiempo, o incluso si es que ocurrieron.

2.2.1 Truncamiento por la izquierda

Según López (2012), el truncamiento por la izquierda se presenta cuando el individuo comienza a ser observado posteriormente al verdadero evento inicial.

Cordón y García (2016) indican que, el truncamiento por la izquierda se caracteriza por incluir en el estudio exclusivamente a aquellos sujetos que no han presentado el evento de interés antes de un tiempo previamente establecido. Este tipo de truncamiento también es denominado “*delayed entry*”, o bien, “*entrada tardía al estudio*”.

Por lo tanto, los sujetos entran en el estudio a un tiempo de análisis en particular, que no necesariamente coincide con el origen de la falla, y son observados desde este tiempo de entrada retrasado hasta que se produce el evento de interés, o hasta que ocurre la censura.

Cleves *et al.* (2010) indican que, el truncamiento por la izquierda usualmente surge porque se encuentra a un sujeto que entró en riesgo hace algún tiempo. Se debe tener en cuenta que, por el hecho de que el sujeto no haya fallado anteriormente, éste ha sido incluido en el estudio.

Por ejemplo: en un estudio sobre el tiempo que tardan los estudiantes egresados hasta conseguir trabajo, ingresa tardíamente un sujeto que ya lleva un tiempo titulado, pero continúa desempleado. Este sujeto se considera truncado por la izquierda; ya que, cumple con las características para ser incluido en la muestra y aún no ha presentado el evento de interés: conseguir trabajo. Así, este sujeto será observado hasta que consiga un empleo, o bien, finalice el estudio.

2.2.2 Truncamiento por intervalos

Cleves *et al.* (2010) indican que, el truncamiento por intervalos es solo una variación del truncamiento por la izquierda. En este caso, se piensa en un sujeto que desaparece por un tiempo -no se puede continuar con el seguimiento- y luego se reporta devuelta en el estudio, causando una laguna en la recolección de datos.

Se debe tener en cuenta que, si el sujeto hubiese fallecido, éste nunca se habría reportado devuelta en el estudio.

2.2.3 Truncamiento por la derecha

En palabras de Hernández (2010), el truncamiento por la derecha “ocurre cuando sólo los individuos que presentan el evento o fallo son incluidos en el estudio”. Es decir, no se considerará a ningún sujeto que no haya presentado el evento de interés.

Cleves *et al.* (2010) aclaran que, el truncamiento por la derecha es diferente de la censura por la derecha. Dado que, en esta última, los tiempos de falla de los sujetos no son observados, pero aun así los sujetos son incluidos en el estudio. Además, agregan que, típicamente los datos truncados por la derecha ocurren cuando se trabaja con registros.

Por ejemplo, un estudio sobre embarazo adolescente solo incluirá a aquellas jóvenes que presenten esta condición y así, los datos de sobrevivencia obtenidos desde este registro estarán truncados por la derecha.

SOBREVIVENCIA EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE CORAZÓN

A continuación, se presenta la primera aplicación del análisis de supervivencia y el tratamiento de los datos censurados:

3.1 Introducción

En este ejemplo se dispone de 103 observaciones que corresponden a dos grupos de pacientes, los que fueron sometidos a un trasplante de corazón (*transplant=1*) y aquellos que no (*transplant=0*). Se respeta el nombre de las variables en inglés para efectos de mejorar la comprensión del caso, ya que estos datos están presentados como ejemplo en el software estadístico Stata, versión 13. La variable *died* indica si el paciente falleció durante el seguimiento (*died=1*) o si se mantuvo con vida (*died=0*). La variable *wait* indica el tiempo (en días) que demoró el paciente en recibir el trasplante. La variable *stime* contiene el tiempo (en días) que fue observado cada sujeto.

A modo de ejemplo, se presentan diez observaciones del conjunto de datos. En este caso, la variable que indica el evento de interés y, por ende, si hubo censura o no, es la variable *died*.

```
list id stime died transplant wait in 1/10, nodisplay
```

```
+-----+
| id   stime  died  transp~t  wait |
+-----+
1. | 15     1    1      0         0 |
2. | 43     2    1      0         0 |
3. | 61     2    1      0         0 |
4. | 75     2    1      0         0 |
5. |  6     3    1      0         0 |
+-----+
6. | 42     3    1      0         0 |
7. | 54     3    1      0         0 |
8. | 38     5    1      1         5 |
9. | 85     5    1      0         0 |
10. |  2     6    1      0         0 |
+-----+
```

Se puede ver que, a pesar de que el evento de interés (muerte, variable *died*) se presentó en todos los pacientes de esta lista, solo uno de ellos había sido trasplantado (octavo paciente con id 38).

Lo primero que se debe hacer es preparar los datos para el análisis de supervivencia. Para esto se debe utilizar el comando *stset*, seguido de la variable que contiene el tiempo de supervivencia (*stime*, en este caso) e indicar la variable que contiene el evento de interés (*died*), opcionalmente se puede indicar el valor que toma la variable cuando se produce el evento de interés (*died=1*, en este caso). Finalmente, se obtiene

```
stset stime, failure(died=1)
```

Con esta línea de comando, el conjunto de datos queda listo para aplicar el análisis de supervivencia. Cabe destacar que el comando *stset* genera cuatro nuevas variables: *_st*, *_d*, *_t* y *_t0*. La variable *_st* toma el valor 1 si la observación será utilizada y 0 si la variable será ignorada. La variable *_d* toma el valor 1 si se presentó el evento de falla y 0 si la observación fue censurada. La variable *_t* indica el tiempo de seguimiento para cada observación. La variable *_t0* indica el tiempo en que la observación ingresa en el estudio.

3.2 Explorando los datos

Como en cualquier tipo de análisis de datos, en primera instancia se recomienda realizar la exploración de los datos y los análisis univariados. Como primera lectura se debe realizar el análisis descriptivo de los datos, con el comando `stdescribe`, de donde se obtiene

```
stdescribe
```

Category	total	mean	min	median	max
no. of subjects	103				
no. of records	103	1	1	1	1
(first) entry time		0	0	0	0
(final) exit time		310.0777	1	90	1799
subjects with gap	0				
time on gap if gap	0				
time at risk	31938	310.0777	1	90	1799
failures	75	.7281553	0	1	1

De aquí se desprende que, existen 103 observaciones, de las cuales ninguna tiene múltiples registros. Todos los sujetos ingresaron al estudio en el tiempo 0. Lo mínimo que se observó a un paciente fue un día y lo máximo fue 1.799 días, con un promedio (*mean*) de 310 días de seguimiento y una mediana (*median*) de 90 días. Generalmente, la media es utilizada para describir la tendencia central de una distribución, pero en casos donde se trata con datos de sobrevivencia y, por lo tanto, distribuciones de sobrevivencia; frecuentemente, la mediana es preferida por los investigadores, debido a que un pequeño número de sujetos cuyos tiempos de vida sean excepcionalmente largos (o cortos) van a causar que la media del tiempo de supervivencia sea desproporcionadamente grande (o pequeña).

Se indica si hubo alguna observación que presentara una laguna (*gap* o truncamiento por intervalos) y, de ser así, de cuánto tiempo fue esa laguna, aunque en este caso no aplica. Se muestra el tiempo total en riesgo, que no es más que la suma de los periodos de riesgo de cada una de las observaciones en el estudio; que en este caso corresponde a 31.938 días. Finalmente, se muestra el total de sujetos que presentaron el evento de interés, en este caso, aquellos que fallecieron durante el tiempo de seguimiento, con un total de 75 muertes (72,8%).

Luego de la descripción de los datos, se procede a realizar un resumen de éstos, con el comando `stsum`, de donde se obtiene

```
stsum
      |               incidence      no. of      |----- Survival time -----|
      | time at risk      rate        subjects  | 25%      50%      75% |
-----+-----
total |           31938      .0023483        103      36      100      979
```

Formalmente, la tasa de incidencia (*incidence rate*) es la relación entre el número de nuevos casos a lo largo de un periodo en concreto y la suma de los periodos de riesgo de cada una de las observaciones a lo largo del periodo que se especifica. En otras palabras, la tasa de incidencia no es más que el total de fallas sobre el tiempo total en riesgo. En este caso, 0,0023, es decir, aproximadamente 2 de cada 1000 pacientes muere luego de recibir un trasplante de corazón.

Se indican además los percentiles 25, 50 y 75 del tiempo de sobrevivencia. Éstos son obtenidos a través de la estimación de la función de sobrevivencia. En este caso, el 25% de los sujetos ha fallecido (evento de falla) al tiempo 36; el 50% de los sujetos ha fallecido al tiempo 100 y el 75% de los sujetos ha fallecido al tiempo 979.

Finalmente, con el comando `stvary` se revisa si alguna de las covariables del estudio varía durante el tiempo. De su aplicación se obtiene lo siguiente

```
stvary
      subjects for whom the variable is
      variable | constant  varying      never      always      sometimes
      |-----+-----|-----|-----|-----|
      id |           103      0           103      0           0
transplant |           103      0           103      0           0
      wait |           103      0           103      0           0
```

De la salida anterior, se muestra que las tres covariables presentes en este estudio en particular: *id*, *transplant* y *wait*, permanecen constantes para cada observación. En el caso de que alguna de éstas presentara datos faltantes para alguna observación, a lo largo del tiempo de estudio, se presentan tres categorías. En éstas se indica si la información siempre está perdida (*always missing*), si algunas veces está perdida (*sometimes missing*) o si nunca presenta información perdida (*never missing*). Esta información es especialmente útil cuando el evento de falla es uno que puede observarse múltiples veces.

Se confirma que todas las covariables se mantienen constantes y sin información faltante durante el periodo de estudio.

3.3 Análisis no paramétrico

En primera instancia, se utilizará el comando `sts list` para obtener los valores de la función de supervivencia a cada uno de los tiempos del estudio. De donde se obtiene:

```
sts list
```

```

      failure _d: died == 1
analysis time _t: stime

```

Time	Beg. Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
1	103	1	0	0.9903	0.0097	0.9331	0.9986
2	102	3	0	0.9612	0.0190	0.8998	0.9852
3	99	3	0	0.9320	0.0248	0.8627	0.9670
5	96	2	0	0.9126	0.0278	0.8388	0.9535
6	94	2	0	0.8932	0.0304	0.8155	0.9394
.
.
.
1400	5	0	1	0.1519	0.0493	0.0713	0.2606
1407	4	0	1	0.1519	0.0493	0.0713	0.2606
1571	3	0	1	0.1519	0.0493	0.0713	0.2606
1586	2	0	1	0.1519	0.0493	0.0713	0.2606
1799	1	0	1	0.1519	0.0493	0.0713	0.2606

En la primera columna, *time*, se muestra el tiempo en el estudio, que en este caso va de 1 a 1799 días. La segunda columna, *beg. total*, muestra el total de observaciones que aún no han fallado a ese tiempo. La tercera columna, *fail*, indica el número de fallas en cada tiempo, respectivamente. La cuarta columna, *net lost*, indica si hay censura en el tiempo especificado (0 si no hay censura, 1 si hay censura). La columna *survivor function* presenta el valor de la función de supervivencia calculado a través del estimador de Kaplan-Meier. La columna *std. error* muestra el error estándar para cada estimación. Finalmente, se muestra el intervalo de confianza del 95% (*95% conf. Int.*) para cada estimación.

Con el comando `sts graph` se obtiene el gráfico de la estimación de la función de sobrevivencia a través del estimador de Kaplan-Meier. Se muestra a continuación la figura obtenida:

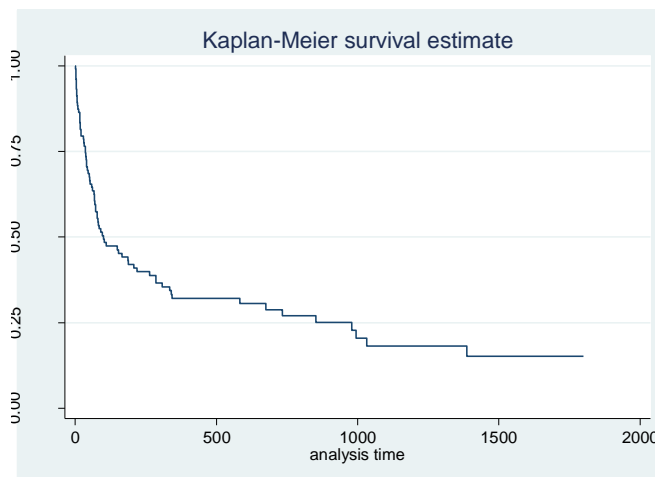


Ilustración 3. Estimación de la función de sobrevivencia para el conjunto de datos stan2 (Stata, versión 13).

Se observa que, las fallas se concentran principalmente en la primera mitad del tiempo de análisis, para luego mostrarse prácticamente constantes hacia el final del periodo.

Como en este conjunto de datos se tiene dos grupos de pacientes: los que fueron trasplantados (*transplant=1*) y los que no (*transplant=0*), se hará una ilustración de las funciones de sobrevivencia de ambos grupos con el fin de obtener una comparación visual del comportamiento de los datos. El resultado se muestra a continuación:

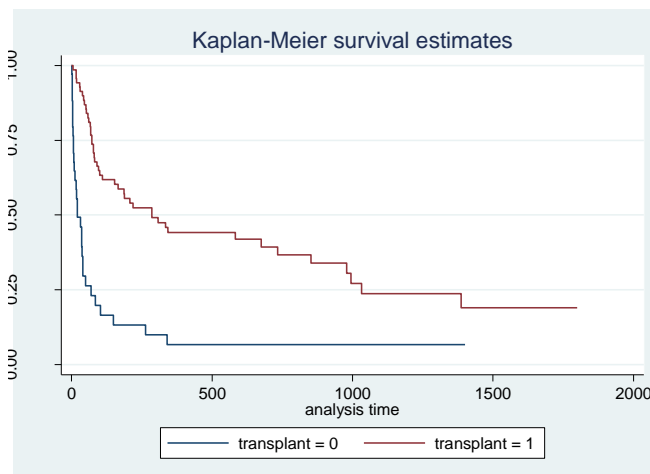


Ilustración 4. Estimación de la función de sobrevivencia, de acuerdo a si el paciente fue o no trasplantado, para el conjunto de datos stan2 (Stata, versión 13).

Se observa que el grupo de pacientes que fue trasplantado tiene una mayor probabilidad de sobrevivencia, en comparación al grupo de pacientes que no fue trasplantado de corazón.

Al agregar la opción *hazard* a la línea de comando, se graficará la función de tasa de falla (o función de riesgo) para el conjunto de datos. Así, se obtiene el siguiente gráfico

```
sts graph, hazard
```

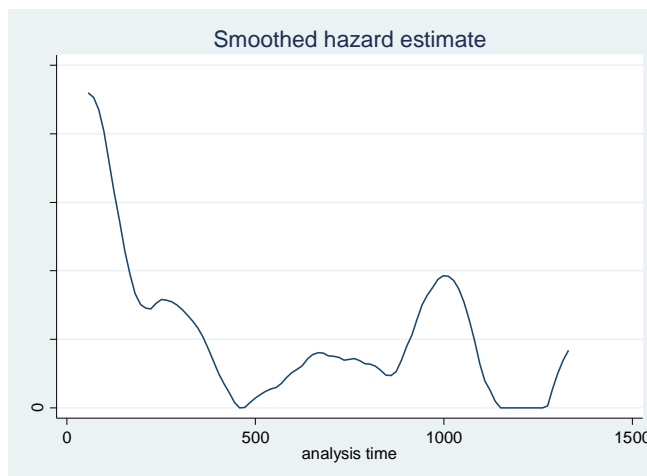


Ilustración 5. Estimación de la función de riesgo para el conjunto de datos stan2 (Stata, versión 13).

Se observa que, durante el primer tercio del tiempo de análisis la probabilidad de que no haya ocurrido la falla (en este caso, la muerte) decae considerablemente, lo que coincide con lo observado en el gráfico de la función de supervivencia (figura 1).

Al igual que con la estimación de la función de supervivencia, es conveniente observar las funciones de riesgo de los dos grupos por separado, para poder hacer una comparación visual de éstas. El gráfico obtenido se muestra a continuación,

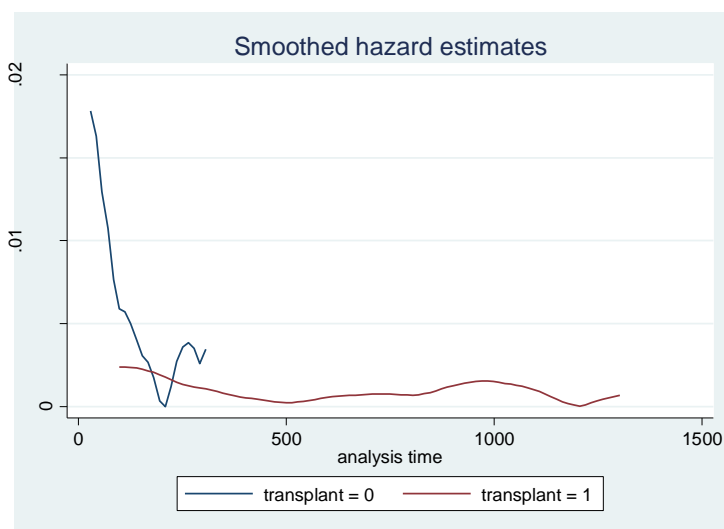


Ilustración 6. Estimación de la función de riesgo, de acuerdo a si el paciente fue o no trasplantado, para el conjunto de datos stan2 (Stata, versión 13).

Se observa que la curva de la función de riesgo del grupo de pacientes que fue trasplantado (*transplant=1*) tiene variaciones mínimas; mientras que, la curva del grupo de pacientes que no fue trasplantado (*transplant=0*) decrece significativamente, siendo ésta la que presenta la mayor variación y, por lo tanto, son estos pacientes los que tienen una mayor probabilidad de morir.

Para probar la igualdad de las funciones de sobrevivencia de ambos grupos, el programa ofrece distintas opciones de *test* a utilizar. En este caso, se utilizará la prueba de *log-rank*; ya que, por lo general, este es el *test* más utilizado para estos efectos. La hipótesis nula para esta prueba es que no existe diferencia para la ocurrencia del evento de interés en ambas poblaciones a lo largo de todo el seguimiento. Este *test* tiene como principal supuesto que la censura no está relacionada con el pronóstico; es decir, que la probabilidad de sobrevivencia es igual en pacientes reclutados al inicio o en algún tiempo durante el seguimiento. El comando a utilizar es `sts test`, especificando la prueba a utilizar *log-rank*. La línea de comando y el resultado se muestran a continuación:

```
sts test transplant, logrank
```

```
      failure _d: died == 1
analysis time _t: stime
```

Log-rank test for equality of survivor functions

transplant	Events observed	Events expected
0	30	12.09
1	45	62.91
Total	75	75.00

chi2(1) = 33.24
Pr>chi2 = 0.0000

Se observa que el valor-p entregado por el test es muy pequeño, lo que indica que la diferencia entre las curvas de sobrevivencia es altamente significativa y, por lo tanto, se rechaza la hipótesis de igualdad de éstas. Esto confirma la conclusión obtenida a visualmente en la figura 2.

SOBREVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER

A continuación, se presenta la aplicación del análisis de sobrevivencia y el tratamiento de los datos censurados a un segundo conjunto de datos:

4.1 Introducción

En este ejemplo se dispone de 48 observaciones que corresponden a pacientes con cáncer, en los cuales se probó la sobrevivencia con dos tipos de drogas. Se dispone de tres grupos: los que recibieron el primer tipo de droga (*drug*=2), los que recibieron el segundo tipo de droga (*drug*=3) y aquellos que recibieron el placebo (*drug*=1). Se respeta el nombre de las variables en inglés para efectos de mejorar la comprensión del caso, ya que estos datos están presentados como ejemplo en el software estadístico Stata, versión 13. La variable *died* indica si el paciente falleció durante el seguimiento (*died*=1) o si se mantuvo con vida (*died*=0). La variable *age* indica la edad del paciente al comenzar el estudio y la variable *studytime* indica la cantidad de meses que fue observado cada sujeto hasta su fallecimiento, o bien, hasta el término del estudio.

A modo de ejemplo, se presentan diez observaciones del conjunto de datos. En este caso, la variable que indica el evento de interés y, por ende, si hubo censura o no, es la variable *died*.

```
. list studytime died drug age in 1/10
```

```
+-----+
| studytime  died   drug   age |
+-----+
1. |         1     1     1    61 |
2. |         1     1     1    65 |
3. |         2     1     1    59 |
4. |         3     1     1    52 |
5. |         4     1     1    56 |
+-----+
6. |         4     1     1    67 |
7. |         5     1     1    63 |
8. |         5     1     1    58 |
9. |         8     1     1    56 |
10. |         8     0     1    58 |
+-----+
```

Se observa que, a los primeros diez pacientes les fue suministrado el placebo y solo el último paciente (décimo de la lista) no falleció durante el seguimiento.

En este caso, el conjunto de datos ya está configurado para aplicar el análisis de sobrevivencia; por lo tanto, no es necesario utilizar el comando *stset*.

4.2 Explorando los datos

Se utiliza el comando `stdescribe`, con el cual se obtiene el análisis descriptivo de los datos. La salida del programa se muestra a continuación:

```
. stdescribe

      failure _d: died
analysis time _t: studytime
```

Category	total	per subject			
		mean	min	median	max
no. of subjects	48				
no. of records	48	1	1	1	1
(first) entry time		0	0	0	0
(final) exit time		15.5	1	12.5	39
subjects with gap	0				
time on gap if gap	0				
time at risk	744	15.5	1	12.5	39
failures	31	.6458333	0	1	1

Se observa que, en este caso, ninguna de las 48 observaciones presenta registros múltiples (ver *no. of records*). La totalidad de los sujetos ingresó al iniciarse el estudio (tiempo 0). El tiempo de seguimiento mínimo fue de 1 mes y el máximo de 39 meses, con un promedio (*mean*) de 15,5 meses de seguimiento y una mediana (*median*) de 12,5 meses [ver (*final exit time*)].

En este ejemplo, no existen observaciones que presenten una laguna (*gap*) en el tiempo de seguimiento. El tiempo total en riesgo; es decir, la suma de los periodos en riesgo de cada una de las observaciones, corresponde a 744 meses. Se muestra el total de fallas (*failures*) –aquellos que presentaron el evento de interés, en este ejemplo: la muerte– ascendiendo a un total de 31 fallecidos, lo que equivale aproximadamente al 64,6% del total de los pacientes.

A continuación, se muestra el resultado al utilizar el comando `stsum`, el cual genera un resumen descriptivo del conjunto de datos:

```
. stsum

      failure _d: died
analysis time _t: studytime
```

	time at risk	incidence rate	no. of subjects	Survival time		
				25%	50%	75%
total	744	.0416667	48	8	17	33

De aquí se obtiene la tasa de incidencia (*incidence rate*): 0,0416; es decir, aproximadamente 4 de cada 100 pacientes muere al suministrarles la droga.

Los percentiles 25, 50 y 75, corresponden a: 8, 17 y 33 meses de sobrevivencia, respectivamente. En otras palabras, el 25% de los sujetos ha fallecido —es decir, ha presentado el evento de interés— a los 8 meses de seguimiento; el 50% de los sujetos ha fallecido al mes 17 y el 75% de los sujetos ha fallecido al mes 33.

A continuación, se muestra el resultado obtenido al aplicar el comando `stvary`, para verificar si alguna de las covariables presenta variaciones durante el tiempo de seguimiento:

```
. stvary
      failure _d:  died
analysis time _t:  studytime

      subjects for whom the variable is
variable | constant   varying   never   always   sometimes
-----+-----+-----+-----+-----+-----
      drug |         48         0         48         0         0
      age  |         48         0         48         0         0
```

Se observa que, las dos covariables de este estudio en particular: *drug* y *age*, permanecen constantes para cada observación a lo largo del periodo de seguimiento, lo que concuerda con el evento de interés (la muerte) y su condición intrínseca de poder ocurrir solo una vez.

Por lo tanto, se confirma que todas las covariables se mantienen constantes y sin información faltante durante el tiempo de seguimiento.

4.3 Análisis no paramétrico

Se muestra a continuación, un extracto del resultado obtenido al utilizar el comando `sts list`, con el cual se obtienen los valores de la función de sobrevivencia para cada uno de los tiempos del estudio:

```
. sts list
      failure _d:  died
analysis time _t:  studytime

Time      Beg.      Net      Survivor      Std.      [95% Conf. Int.]
      Total  Fail  Lost      Function      Error
-----+-----+-----+-----+-----+-----
      1         48         2         0         0.9583         0.0288         0.8435         0.9894
      2         46         1         0         0.9375         0.0349         0.8186         0.9794
      3         45         1         0         0.9167         0.0399         0.7930         0.9679
      4         44         2         0         0.8750         0.0477         0.7427         0.9418
      5         42         2         0         0.8333         0.0538         0.6943         0.9129
      .           .           .           .           .           .           .           .
      .           .           .           .           .           .           .           .
      .           .           .           .           .           .           .           .
      32          6         0         2         0.2557         0.0753         0.1247         0.4093
      33          4         1         0         0.1918         0.0791         0.0676         0.3634
      34          3         0         1         0.1918         0.0791         0.0676         0.3634
      35          2         0         1         0.1918         0.0791         0.0676         0.3634
      39          1         0         1         0.1918         0.0791         0.0676         0.3634
```

Este listado muestra el tiempo en el estudio, primera columna: *time*, que en este caso va de 1 a 39 meses. La columna *beg. total*, muestra el total de observaciones que aún no han fallado a cada tiempo en particular. La columna *fail*, entrega la cantidad de fallas a cada uno de los tiempos, respectivamente. La columna *net lost*, indica la cantidad de censuras en el tiempo especificado. La columna *survivor function*, otorga los valores de la función de sobrevivencia –calculado a través del estimador de Kaplan-Meier– para cada uno de los tiempos especificados. La columna *std. error* muestra el error estándar respectivo para cada estimación. Finalmente, se muestra el intervalo de confianza del 95% (*95% conf. Int.*) para cada estimación.

En la mayoría de los análisis es conveniente realizar comparaciones entre los grupos que presenta el estudio. Aquí, los grupos serían los que recibieron algún tipo de droga (*drug= 2* o *drug=3*) y los que recibieron el placebo (*drug=1*). Por esta razón, resulta útil comparar las funciones de sobrevivencia de los tres grupos, como se muestra a continuación:

```
. sts list, by(drug) compare

      failure _d: died
analysis time _t: studytime

-----Survivor Function-----
drug          1          2          3
-----
time    1    0.9000    1.0000    1.0000
        5    0.6000    1.0000    1.0000
        9    0.4500    0.8512    0.9286
       13    0.2250    0.7448    0.8571
       17    0.1125    0.6207    0.8571
       21    0.1125    0.6207    0.8571
       25    .         0.2069    0.6857
       29    .         0.2069    0.5878
       33    .         .         0.4408
       37    .         .         0.4408
       41    .         .         .
-----
```

Se observa que la sobrevivencia de los pacientes que recibieron el placebo es mucho menor en comparación a los pacientes que recibieron algún tipo de droga; sin embargo, al hacer la comparación entre las dos drogas utilizadas, se observa que aquellos que recibieron el segundo tipo de droga (*drug=3*) presentaron una mayor sobrevivencia.

Gráficamente, la sobrevivencia para la totalidad de las observaciones se ve representada de la siguiente manera:

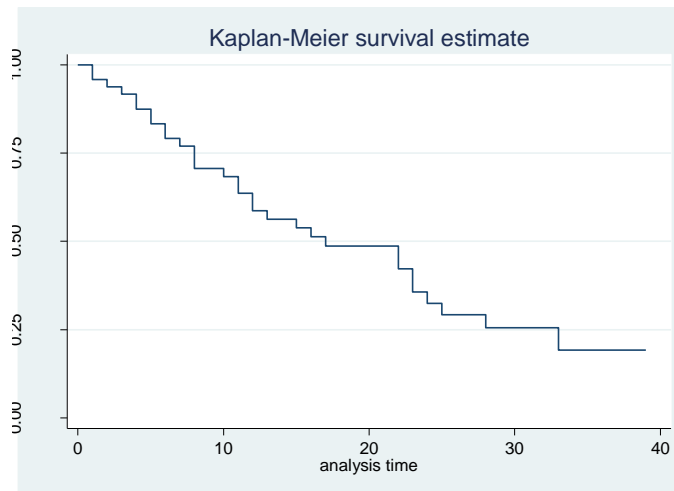


Ilustración 7. Estimación de la función de sobrevivencia para el conjunto de datos cancer (Stata, versión 13).

Se observa que la función de sobrevivencia decrece paulatinamente a medida que avanza el tiempo de análisis, observándose una leve pausa alrededor del mes 20 de seguimiento.

La gráfica de la función de sobrevivencia para cada grupo ($drug = 1, 2$ y 3) se ve representada de la siguiente manera:

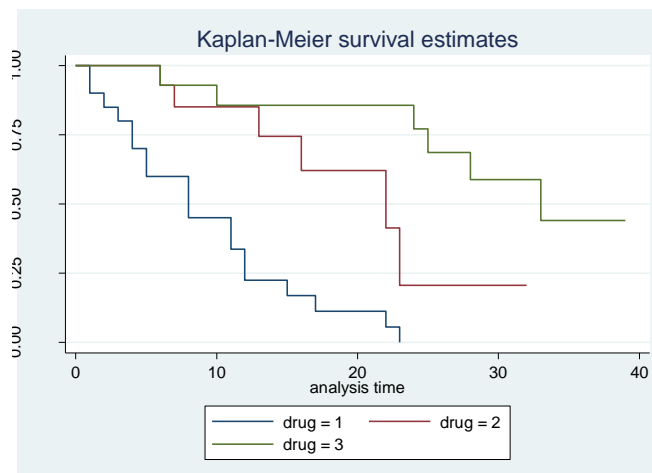


Ilustración 8. Estimación de la función de sobrevivencia, de acuerdo a si el paciente recibió un placebo o alguno de los dos tipos de droga, para el conjunto de datos cancer (Stata, versión 13).

Visualmente se observa que el grupo de pacientes que recibió el placebo ($drug=1$) tiene la sobrevivencia más baja –pasado el tiempo 20 de seguimiento– mientras que, entre los dos grupos de pacientes que recibieron algún tipo de droga ($drug=2$, o bien, $drug=3$) se observa que, aquellos que recibieron el segundo tipo de droga ($drug=3$) presentaron una mayor sobrevivencia en el

experimento, siendo este grupo de pacientes el que pudo ser observado hasta el término del estudio.

Por otra parte, la función de riesgo suavizada se ve representada de la siguiente manera:

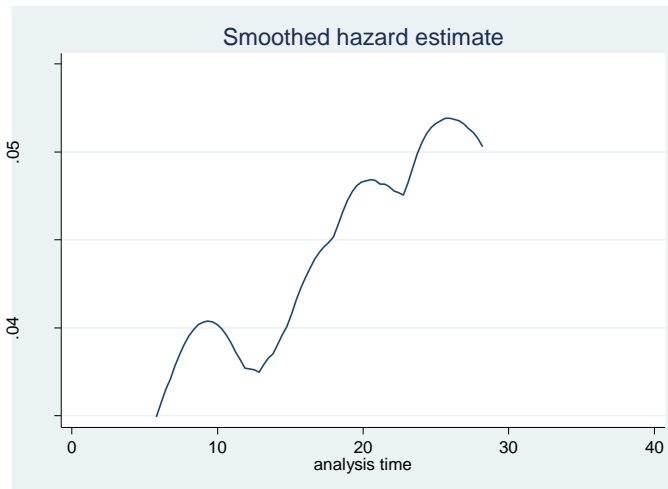


Ilustración 9. Estimación de la función de riesgo para el conjunto de datos cancer (Stata, versión 13).

Se observa que, la función de riesgo, el riesgo de morir, aumenta a medida que el tiempo de análisis aumenta; es decir, la probabilidad de que el evento de interés –la muerte– ocurra aumenta conforme avanza el seguimiento.

La función de riesgo de cada uno de los grupos se ve representada de la siguiente manera:

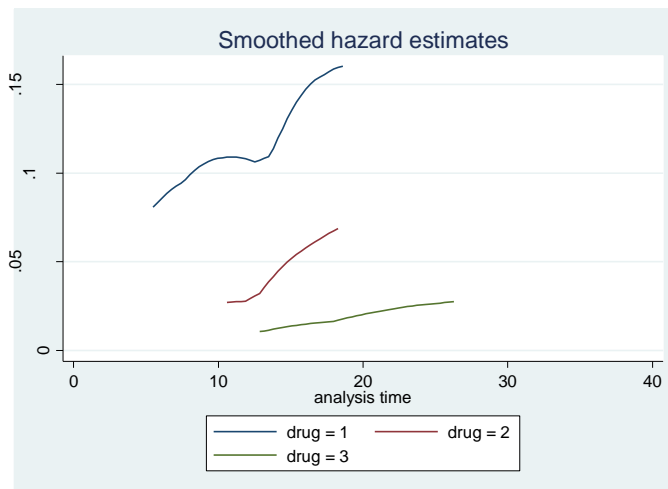


Ilustración 10. Estimación de la función de riesgo, de acuerdo a si el paciente recibió un placebo o alguno de los dos tipos de droga, para el conjunto de datos cancer (Stata, versión 13).

Se observa que la curva de la función de riesgo del grupo de pacientes que recibió el placebo (*drug=1*) presenta una mayor variación en su crecimiento, lo que quiere decir que este grupo de pacientes presenta la mayor probabilidad de presentar el evento de falla dentro del estudio. Por

otra parte, la curva del grupo que recibió el segundo tipo de droga ($drug = 3$) es el que presenta la menor variación en su pendiente y, por lo tanto, este grupo tiene la menor probabilidad de fallar; en otras palabras, este grupo presenta una mejor respuesta al tratamiento contra el cáncer que cualquiera de los otros dos grupos en este experimento y presentan una menor probabilidad de morir.

Por último, se aplica la prueba de *log-rank*, para probar la igualdad de las funciones de sobrevivencia. A continuación se muestran los resultados:

```
. sts test drug, logrank

      failure _d: died
analysis time _t: studytime
```

Log-rank test for equality of survivor functions

drug	Events observed	Events expected
1	19	7.25
2	6	8.20
3	6	15.56
Total	31	31.00

chi2(2) = 30.19
Pr>chi2 = 0.0000

De aquí se obtiene que, el valor-p arrojado por el test es muy pequeño, lo que indica que la diferencia entre las curvas de sobrevivencia es altamente significativa y, por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula; en otras palabras, existen diferencias para la ocurrencia del evento de interés entre los tres grupos de pacientes en el estudio.

CONCLUSIONES

Este trabajo muestra una introducción al análisis de sobrevivencia, otorgando conocimientos y herramientas básicas para su comprensión e implementación en el software estadístico Stata. Se ha enfocado en dar a conocer este método entregando las claves para cuándo su utilización es requerida, enfocándose principalmente a las condiciones que presentan los datos durante la recolección. Se ha entregado un breve manual introductorio para la utilización de los comandos del software Stata, para comenzar con el análisis de datos y la creación de gráficos, incluyendo la interpretación de los resultados obtenidos.

A lo largo de este trabajo se presenta en primer lugar las pruebas de hipótesis asociadas a las clases de distribuciones de vida. En éstas se presentan funciones como la tasa de falla o la función de sobrevivencia, las cuales son, de alguna manera, el núcleo en el desarrollo del análisis de sobrevivencia. Se muestran las posibles clasificaciones según cómo se comporta la distribución de los datos para continuar con la clasificación de los datos según cómo fueron recolectados.

Se muestra las características de la censura y el truncamiento, otorgando énfasis en las diferencias entre ambas clasificaciones, algo que aún produce confusión cuando se está estudiando sobrevivencia por primera vez.

Se implementó el análisis de sobrevivencia en el software estadístico Stata, versión 13, a modo de entregar una guía para el análisis y la interpretación de los resultados obtenidos. Se explicó la manera de utilizar los comandos para aquellos que estudian por primera vez este tema, teniendo cuidado de explicar la implementación y la interpretación de cada salida computacional obtenida.

Este trabajo se ha desarrollado con el objetivo de crear una guía para aquellos que no están familiarizados con el análisis de sobrevivencia, especialmente aquellos que estudian el tema por primera vez, esperando que sirva de motivación para profundizar en el estudio de esta área de la bioestadística, particularmente, puesto que existen muchos más modelos y análisis que no son evaluados en este trabajo, puesto que pertenecen a un trabajo mucho más extenso en el estudio de la sobrevivencia.

Finalmente, se cree que la finalidad de este trabajo se cumple al otorgar herramientas, si bien simples pero útiles, para la comprensión y el análisis de datos cuya clasificación sea en el área de la sobrevivencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(2010). *Análisis de supervivencia*. Recuperado el 20 de abril de 2017, de <https://actgodoy.files.wordpress.com/2010/09/supervivencia3.pdf>

Armesto, D. (2011). *Análisis de supervivencia*. Recuperado el 20 de abril de 2017, de <http://biomed.uninet.edu/2011/n2/armesto.html>

Cleves, M., Gould, W., Gutierrez, R. & Marchenko, Y. (2010). *An Introduction to Survival Analysis Using Stata*. (3rd. Ed.). Texas, USA: Stata Press.

Colón, H. (1995). *Análisis comparativo de la supervivencia de la población de puerto rico con cáncer de laringe durante el período de 1980 a 1991, por tipo de tratamiento administrado*. Recuperado el 16 de mayo de 2017, de <http://ponce.inter.edu/cai/tesis/hwilliam/cap3.html>

Cordón, E. y García, F. (2016). *Tratamiento de la supervivencia con datos de duración. Aplicaciones con Excel y Stata*. Recuperado el 02 de mayo de 2017, de <https://books.google.cl/books?id=gKEVDQAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false>

Godoy, A. (2009). *Introducción al análisis de supervivencia con R*. Recuperado el 20 de abril de 2017, de <http://www.cidpae.org.mx/documentos/documentos06.pdf>

Hernández, A. (2010). *Análisis estadístico de datos de tiempos de falla en R*. Recuperado el 03 de mayo de 2015, de [http://masteres.ugr.es/moea/pages/tfm0910/analisisestadisticodedatosdetiemposdefallaenr/!](http://masteres.ugr.es/moea/pages/tfm0910/analisisestadisticodedatosdetiemposdefallaenr/)

Hollander, M. & Wolfe, D. (1999). *Nonparametric Statistical Methods*. (2nd. Ed.). New York, USA: Wiley Interscience.

Lema, M. (2011). *Logrank test*. Recuperado el 27 de abril de 2017, de <http://mauriciolema.webhost4life.com/ConferenciasMLM/page23/files/logrank.pdf>

López, B. (2011-2012). *Estimador presuavizado de Kaplan-Meier con indicador de censura perdido aleatoriamente*. Recuperado el 24 de abril de 2017, de http://eio.usc.es/pub/mte/descargas/ProyectosFinMaster/Proyecto_419.pdf

López de Ullibarri, I. (2004). *Estimación presuavizada de las funciones de riesgo acumulativa y no acumulativa con datos censurados*. Recuperado el 24 de abril de 2017, de <http://dm.udc.es/profesores/ricardo/Archivos/tesisinaki.pdf>

Pita, S. (1995). *Análisis de supervivencia*. Recuperado el 04 de mayo de 2015, de https://www.fisterra.com/mbe/investigacion/sobrevivencia/sobrevivencia.asp#Figura_1

StataCorp. (2013). *Stata survival analysis and epidemiological tables. Reference manual. Release 13*. Recuperado el 20 de abril de 2017, de <http://www.stata.com/manuals13/st.pdf>

Universidad de California de Los Ángeles. (2017). *Survival analysis with Stata*. Recuperado el 27 de marzo de 2017, de <http://stats.idre.ucla.edu/stata/seminars/stata-survival/#exploring>

Wang, J. (2003). *Smoothing Hazard rates*. Recuperado el 27 de abril de 2017, de <http://biostat.ucdavis.edu/~wang/paper/hazardeob4.pdf>