

Capítulo 10:

Análisis de supervivencia

Presentación

El análisis de la supervivencia estudia una variable respuesta definida como el lapso de tiempo transcurrido entre dos sucesos. En general, cualquier tiempo de interés se denomina *tiempo de supervivencia* aunque no represente el tiempo hasta la muerte.

Dos aspectos del «tiempo entre dos eventos» caracterizan al análisis de supervivencia: la asimetría y la censura. La primera impide utilizar el modelo simétrico de la distribución normal. La censura proviene principalmente del hecho de que estos tiempos sólo se observan por completo cuando el suceso final ya se ha producido, mientras que en los restantes casos sólo se sabe que «por lo menos» superan un cierto valor.

En este capítulo se presenta su aplicación a las tres situaciones clásicas de la inferencia estadística correspondientes a los estudios univariante, bivariante y multivariante, para lo que se explican las funciones de supervivencia y de riesgo, y se explica cómo interpretar la comparación de curvas y el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Objetivos

Al terminar este capítulo, un lector que haya realizado los ejercicios:

- Sabrá qué son datos censurados, cómo surgen y qué tipos de censura hay.
- Distinguirá entre función de supervivencia y función de riesgo.
- Sabrá interpretar la función de supervivencia y la función de riesgo.
- Entenderá que una función de riesgo constante permite estimar una tasa de riesgo común para todo el período de seguimiento.
- Sabrá interpretar curvas de la función de supervivencia.
- Pedirá estimaciones por intervalo de la supervivencia.
- Sabrá que las pruebas de Log-rank y de Gehan permiten comparar la supervivencia de dos grupos.
- Interpretará la razón de riesgo o *hazard ratio* como el cociente del riesgo (por unidad de tiempo) de presentar el evento entre dos grupos en comparación.
- Sabrá que la regresión de Cox permite estimar por intervalo la razón de riesgo ajustando por terceras variables.

Objetivos del análisis de supervivencia

El análisis de supervivencia (Gómez, 53; Gómez et al., 54; Gómez et al., 55) estudia el lapso de tiempo transcurrido entre dos eventos de interés, como podrían ser la aparición de un acontecimiento adverso tras una intervención terapéutica, o el tiempo transcurrido entre el inicio de una infección y su diagnóstico.

Comentario



El origen del nombre se debe a la construcción de tablas de vida en el siglo XVII.

Estudio univariante

Para describir y resumir los tiempos de vida, se emplean las funciones de supervivencia y de riesgo, que permiten predecir el comportamiento futuro de pacientes de características similares.

Ejemplo 10.1



Habiendo observado que 9 de 10 pacientes intervenidos de una neoplasia gástrica avanzada superaban los 6 meses de vida, ¿qué se sabe sobre lo que sucederá en futuros pacientes?

Estudio bivalente

Para comparar el patrón de supervivencia de dos poblaciones se emplean los métodos de Log-rank y de Gehan.

Ejemplo 10.2



En un ensayo clínico que compara un nuevo tratamiento en estudio con otro convencional, ¿es cierto que los miembros del primer grupo viven más tiempo y tienen mayor esperanza de vida o es simplemente un resultado casual observado en esta muestra, pero que no se repetirá en el futuro?

Estudio multivariante

El modelo de riesgos proporcionales de Cox selecciona aquellos factores de riesgo que más contribuyen a predecir el tiempo de vida teniendo en cuenta la influencia de los otros factores.

Ejemplo 10.3

A partir de la supervivencia de un grupo de pacientes con cáncer de pulmón y de variables como el género, la edad, los hábitos tabáquicos, etc., se desea estudiar cuál de estos factores ayuda a predecir la supervivencia.

O bien, para estimar el efecto de una intervención ajustando por las condiciones de los pacientes y del entorno en el que se aplica la intervención.

Ejemplo 10.4

En dos pacientes de características similares (edad, género, antecedentes tóxicos y fisiopatológicos, etc.) y en idénticas condiciones de administración (mismo centro, protocolo, tiempo previo de evolución, etc.), ¿cuánto mayor es la supervivencia en el paciente tratado con la nueva intervención?

El análisis basado en medias no es adecuado

Como el tiempo es una variable cuantitativa, una primera opción sería estudiar el tiempo de supervivencia mediante la media y la desviación típica. A continuación se exponen las dos razones que lo desaconsejan.

Asimetría de la variable tiempo

A diferencia de otras variables, el tiempo sólo se desplaza en una dirección: el colesterol puede subir o bajar, pero el tiempo nunca retrocede y siempre es positivo, con una distribución generalmente asimétrica.

Ejemplo 10.5

La figura 10-1 muestra la forma típica de esta variable para un ejemplo hipotético de meses de supervivencia tras el diagnóstico de una neoplasia de mal pronóstico: muchos casos tienen valores de unos pocos meses, pero algunos pacientes viven mucho, incluso uno de ellos puede llegar a superar los 8 años. Nótese los siguientes puntos:

- La media de esta variable, como resultado de estas observaciones extremas, se sitúa alrededor de 15 meses, valor que no representa en absoluto la supervivencia habitual de esta muestra. La mediana, en cambio, tiene un valor entre 10 y 11 meses, que resume mejor el tiempo de vida habitual o típico de estos pacientes.

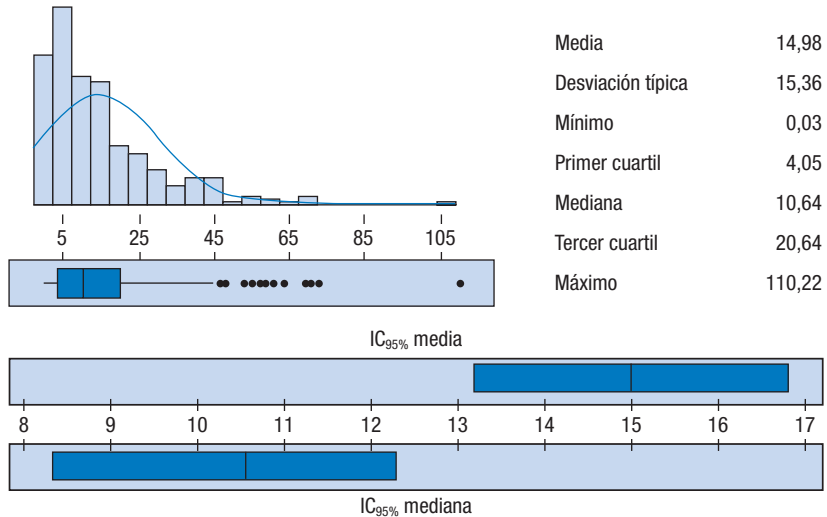


Figura 10-1 Histograma, con curva normal superpuesta, de los datos completos de supervivencia.

Ejemplo 10.5 (Cont.)



- Lo mismo sucede con la desviación típica, cuyo valor, algo mayor de 15 meses, es demasiado alto para representar la distancia típica de los casos que no alcanzan la supervivencia media y es demasiado bajo para representar esta distancia con el centro para los casos que sí superan el tiempo de vida más habitual.
- La superposición de una distribución normal (que tenga esta media y esta desviación típica) muestra que el modelo de Gauss-Laplace no puede ser utilizado para representar estos casos: ¡el 95% de los pacientes vivirían entre -15 y +45 meses!

Censura

La variable **tiempo hasta un cierto evento** requiere un largo plazo para ser observada en su totalidad.

Ejemplo 10.5 (Cont.)



En el ejemplo anterior, a los 24 meses de seguimiento ya se conocía el tiempo de vida exacto del 80% de los pacientes, pero se debería esperar aún más de 6 años para conocer el 20% restante, lo que restaría actualidad y valor científico a los resultados.

Los estudios científicos deben y suelen marcar un tiempo de seguimiento máximo.

Definición



Tiempo de seguimiento es el lapso de tiempo transcurrido entre la inclusión de un caso y el cierre del estudio.

Ejemplo 10.6



Un diseño habitual consistiría en incorporar pacientes durante 12 meses y parar el estudio tras otros 12 meses de seguimiento. De este modo, los pacientes incluidos el primer día del estudio habrán sido seguidos hasta un máximo de 24 meses. Y los incluidos al final del primer año hasta 12 meses. La figura 10-2 muestra los tiempos que se habrían observado si los pacientes de la figura 10-1 hubieran sido seguidos entre 12 y 24 meses.

Únicamente en los casos que hayan tenido una supervivencia menor a su tiempo de seguimiento se conocerá su tiempo exacto de vida. Para el resto, se sabrá que han vivido más que el tiempo de seguimiento observado, por lo que diremos que sus valores están censurados (por la derecha).

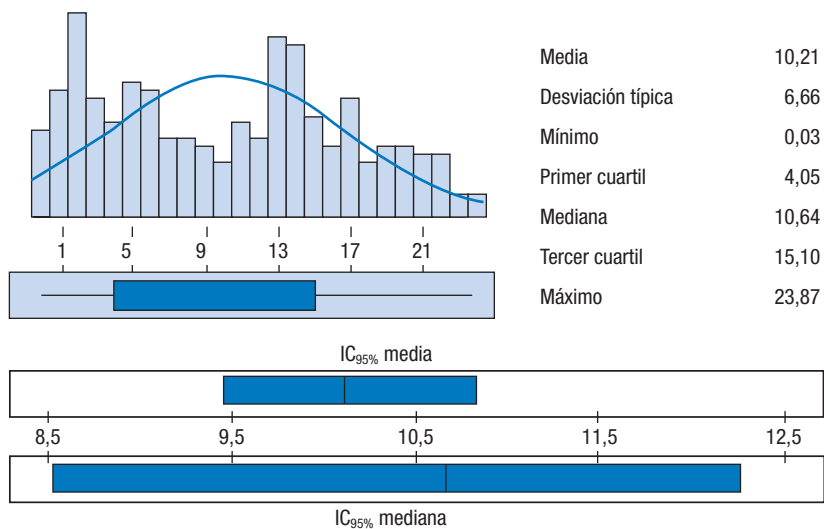


Figura 10-2 Histograma, con curva normal superpuesta, de los datos censurados de supervivencia.

Al haberse eliminado los mayores tiempos, tanto la media como la desviación típica ofrecen resultados (10 y 7 en cifras redondas) muy diferentes de los reales de la figura 10-1 (15 y 15). Ya se dijo que estos indicadores no resumían bien las variables asimétricas, y ahora se muestra que, en el caso de datos censurados, proporcionan resultados sesgados, que no informan ni de la auténtica media ni de la auténtica desviación típica.

En cambio, la mediana o percentil 50 puede ser estimado en este ejemplo, ya que hay un 69% de datos no censurados. Nótese que el valor estimado de la mediana (10,64) coincide con el anterior.

Recuerde



Los perciles pueden estimarse siempre que el porcentaje de datos no censurados supere el percil que se desea estimar.

Un problema adicional es que la censura sea el resultado de una pérdida (*lost to follow-up*) previa al final del período de seguimiento, especialmente si se desconoce la razón.

Ejemplo 10.7



Si, por ejemplo, al ver próximo su final los pacientes deciden *desaparecer* —quizá volver al pueblo o cambiar de centro asistencial—, se desconocería su defunción y se obtendrían cifras optimistas sobre la supervivencia.

La mayoría de los métodos usados en análisis de supervivencia presuponen la condición de no informatividad: los individuos censurados están sujetos a la misma probabilidad de muerte que aquellos que permanecen en el estudio.

Recuerde



Es preciso asumir que los casos censurados son idénticos a los restantes.

Consecuencias de la asimetría y de la censura

El hecho de que la variable de interés sea el tiempo, que se mide secuencialmente, tiene como consecuencia una distribución asimétrica y la presencia de censura. Estas circunstancias desaconsejan el uso de la distribución normal, que tan bien caracterizan sus parámetros media y desviación típica.

Si se renuncia a basar la comparación en un parámetro, como la media, se puede recurrir a los procedimientos no paramétricos, que no requieren tampoco una distribución concreta y permiten, además, considerar secuencialmente los datos, de for-

ma que cada individuo sólo contribuye al estudio mientras está bajo observación; es decir, mientras no aparece la censura. Por ello, son la alternativa más usada en estudios de supervivencia.

Funciones específicas

En este punto se explican las funciones que permiten especificar las preguntas de interés clínico: ¿cuál es la probabilidad de que un caso sobreviva cierto tiempo? Y ¿cuánto vale el riesgo en un instante determinado?

Función de supervivencia

Definición



La **función de supervivencia** proporciona la probabilidad de que un paciente sobreviva un determinado tiempo.

Ejemplo 10.8



La figura 10-3 representa cómo van variando, a lo largo del tiempo, la proporción de unidades que están libres del evento de interés. Puede verse, por ejemplo, que en el mes 10, el 60% de los pacientes del estudio aún no lo habían presentado. Y que el intervalo de confianza de lo que sucede en la población origen de la muestra es muy estrecho, lo que indica que se dispone de buena información (de hecho, este cálculo se basa en 1.000 pacientes).

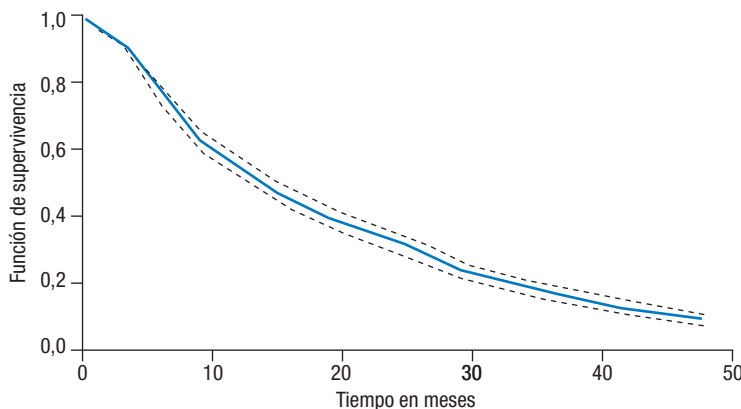


Figura 10-3 Función de supervivencia con su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

Aun en el caso de un riesgo constante, la función de supervivencia mostrará un descenso más marcado al inicio por el simple hecho de que hay más casos expuestos al riesgo.

Ejemplo 10.9

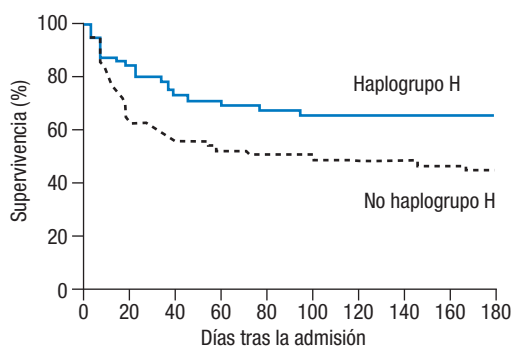


Si el evento de interés es la muerte, por ejemplo, aquellos casos ya fallecidos ¡no son susceptibles de volver a morir!

Ejercicio 10.1



Según la figura 10-4 (de Baudouin et al., 56):
 a) ¿Qué proporción de pacientes seguían vivos a los 100 días de seguimiento para cada grupo de tratamiento?
 b) ¿Qué indican los números 65, 55... al pie de la figura?
 ¿Por qué van haciéndose menores?



N.º en riesgo											
Haplogrupo H	65	55	48	45	44	42	42	42	42	41	
No haplogrupo H	83	52	45	43	41	41	39	39	38	36	

Figura 10-4 Función de supervivencia según haplogrupo.

Función de riesgo (*hazard rate*)

Para hacer comparables los descensos del inicio (que se obtienen de una población más grande) con los descensos finales (provenientes de una población restante más pequeña) se calcula la función de riesgo.

Definición



La **función de riesgo** o fuerza de mortalidad o tasa condicional de fallo (*hazard rate*) es la proporción de casos que presentan el evento en un momento determinado sobre el número de casos que llegan a ese momento.

Nota técnica

Otra forma de interpretar la función de riesgo en el instante t es entenderla como la distribución (densidad) residual del tiempo de vida después de t .

Definición

Una **función de riesgo** constante permite proporcionar una **tasa de riesgo** común para todo el período de seguimiento.

Ejemplo 10.10

En la figura 10-5 puede verse la función de riesgo correspondiente a los datos presentados en la figura 10-3. Nótese que es aproximadamente constante a lo largo del período de seguimiento, con una tasa de riesgo cercana al 0,05 mensual.

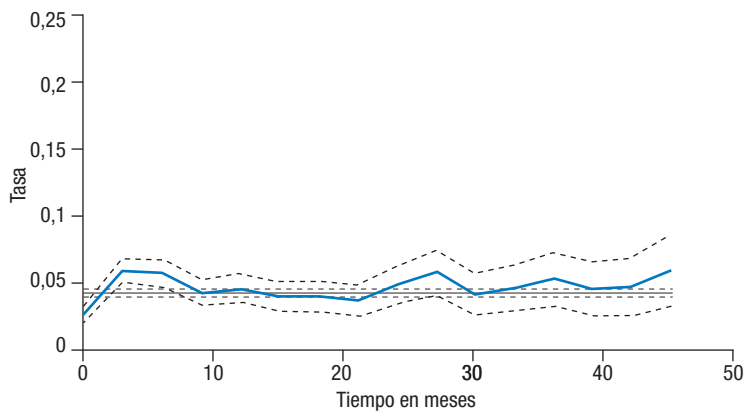


Figura 10-5 Función de riesgo (línea quebrada, azul y más gruesa) y tasa de riesgo (línea recta, negra y más fina) con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%.

Ejemplo 10.11

Un ejemplo de tasa de riesgo constante sería la de las hemorragias digestivas tras antiinflamatorios, de los que se afirma que hay el mismo riesgo sea la primera o la enésima vez que se toman.

La forma de la función de riesgo dependerá del fenómeno estudiado.

Ejemplo 10.12



En el análisis del tiempo de vida de pacientes con leucemia que no responden al tratamiento (fig.10-6 A), la función de riesgo es creciente.

Recuerde



Un **riesgo creciente** corresponde a una población que envejece.

Ejemplo 10.13



Por ejemplo, después de una operación quirúrgica (fig. 10-6 B), la función de riesgo es decreciente.

Recuerde



Un **riesgo decreciente** corresponde a poblaciones en las que los individuos se fortalecen con el paso del tiempo.

Ejemplo 10.14



El tiempo de vida de un ser vivo o de un producto industrial suele tener una función de riesgo con forma de «bañera» (fig. 10-6 C).

Recuerde



El **riesgo** tiene forma de **bañera** en muchos seres vivos.

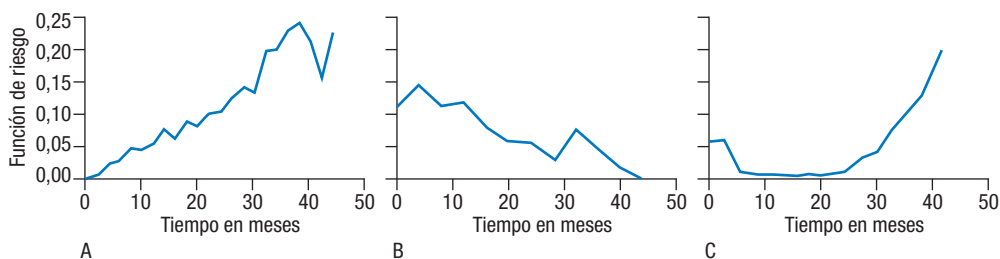


Figura 10-6 Funciones de riesgo creciente, decreciente y en «bañera».

Inferencia

En este punto se estudian, sucesivamente, la estimación, la comparación y la comparación ajustada.

Estimación instantánea (Kaplan-Meier) y por intervalo (actuarial)

De la misma manera que se pueden calcular o bien la velocidad instantánea o bien la velocidad «media» durante un período de tiempo, la función de riesgo también puede corresponder a un instante o a un intervalo.

Definición



El método actuarial (*life tables*) calcula, en un intervalo, la proporción de casos que lo superan respecto al total de casos que lo inician.

Ejemplo 10.15



Ha sido el método empleado en la figura 10-5.

Comentario



Una dificultad de este método la presentan los casos perdidos durante cada intervalo (están vivos al inicio pero no se sabe si lo están al final). La solución habitual considera que los individuos perdidos o que abandonan han sido seguidos hasta la mitad del intervalo y, por tanto, estuvieron a riesgo durante la mitad del mismo.

Definición



El **método instantáneo** de Kaplan-Meier «actualiza» la estimación de la función de supervivencia en cada momento en que aparece un evento.

Nota técnica



En estas definiciones, el método actuarial estima la función de riesgo; mientras que el instantáneo, la de supervivencia.

Nota técnica



Aun en el caso de que la tasa de fallo fuera constante, las fluctuaciones del muestreo originarán que las estimaciones difieran de un intervalo a otro.

Recuerde

Para visualizar correctamente la información contenida en la muestra conviene representar la banda de confianza que informa sobre los auténticos valores poblacionales que son compatibles con los resultados muestrales observados.

Comentario

En la figura 10-5 el intervalo de confianza de la función de riesgo se va ampliando con el tiempo, mostrando la mayor incertidumbre originada por el menor número de casos que alcanzan las mayores cifras del seguimiento.

Comentario

Si se decide asumir que la tasa es constante a lo largo de todo el período de seguimiento, se podrán combinar todas las tasas mensuales en una sola, con el doble beneficio de parsimonia científica y eficiencia estadística: parsimonia porque se explica el mismo fenómeno de forma más simple; y eficiencia porque se obtienen estimadores más precisos, con un intervalo de confianza más estrecho.

Ejercicio 10.2

¿Cuáles son ciertas?

- a) El intervalo de confianza no aporta información en el análisis de supervivencia.
- b) Si la función de riesgo es constante, se puede emplear una tasa de riesgo común para todo el período.
- c) Si la función de riesgo es constante, la función de supervivencia también decrece de forma constante.
- d) El método de Kaplan-Meier actualiza la función de supervivencia ante cada nuevo evento, lo que le confiere una forma escalonada típica.
- e) El método actuarial calcula la función de riesgo en unos intervalos predefinidos.
- f) Aun siendo constante la función de riesgo poblacional, la estimación del método actuarial tendría las fluctuaciones derivadas del proceso de muestreo.

Comparación de curvas**Comentario**

Para comparar dos curvas de supervivencia, una primera aproximación estudiaría un único tiempo, por ejemplo, los 3 años. Este procedimiento desprecia el resto de información, por lo que necesita muestras grandes para encontrar diferencias. Además, la elección de este punto en el tiempo puede ser controvertida.

Es conveniente utilizar la información de todos los tiempos para decidir si las curvas en comparación provienen de la misma población.

Definición

La **prueba del log-rank** compara las dos curvas otorgando la misma ponderación a todos los tiempos de seguimiento.

Nota técnica

Es equivalente a la prueba de Mantel y Haenszel para combinar tablas 2×2 .

Definición

La **prueba de Gehan** otorga una mayor ponderación a los tiempos iniciales, que tienen más observaciones.

Nota técnica

Es la generalización de la prueba de Wilcoxon y de Mann-Withney.

Ejercicio 10.3

Observe la figura 10-4. El valor de P proporcionado se basa en la prueba de *log-rank*, que da la misma ponderación a todos los tiempos. Si se hubiera realizado la prueba de Gehan, ¿se habría obtenido una significación mayor o menor?

Estos dos procedimientos proporcionan un nivel de significación (valor de P) que permite detectar y establecer la supremacía de una población respecto a la otra. Sin embargo, la ausencia de un parámetro que resuma las diferencias entre ambas poblaciones dificulta la evaluación de la relevancia clínica, que se basará en la comparación de la supervivencia en diferentes tiempos que, como se ha dicho, carece de objetividad y eficiencia estadística.

Comparación ajustada: modelo de riesgos proporcionales (regresión de Cox)

En este apartado se expone cómo el modelo de Cox proporciona un parámetro que permite resumir las diferencias entre las poblaciones en comparación.

Definición



El modelo semiparamétrico de Cox no exige ninguna forma para la función de riesgo (puede ser creciente, decreciente, etc.), pero en cambio proporciona un parámetro que es la **razón entre las funciones de riesgo (hazard rate ratio, HRR)** de los grupos en comparación.

Nota técnica



Es el equivalente en análisis de la supervivencia al modelo de regresión lineal.

Comentario



Este planteamiento responde de forma natural a la pregunta del clínico, que no ambiciona conocer cuál es el tiempo exacto de vida de un paciente determinado (parte del modelo no parametrizada), pero centra sus esfuerzos en identificar aquellas intervenciones que puedan aumentarlo (parte del modelo parametrizada).

El modelo de Cox no impone como premisa una forma para la función de riesgo, pero sí que asume que el cociente de su valor entre ambos grupos es constante, es decir, que la razón de riesgo toma el mismo valor a lo largo de todo el período de seguimiento.

Ejemplo 10.16



Como ejemplo, se puede pensar que si se desarrolla un nuevo tipo de antiinflamatorio, es deseable que la reducción del riesgo de hemorragia digestiva se mantenga mientras se toma la medicación. En la figura 10-7 puede verse la forma que adopta la función de supervivencia y la función de riesgo cuando este efecto es constante a lo largo del tiempo. Es decir, cuando el beneficio del tratamiento (reducción en el riesgo) es el mismo en todo momento.

Las funciones de supervivencia de ambos grupos se van separando progresivamente como resultado del mayor riesgo en uno de ellos. Por su parte, las funciones de riesgo son paralelas, con una cierta oscilación por las fluctuaciones del muestreo. La razón de riesgo de este ejemplo es 0,45 (IC_{95%}: 0,52 a 0,38), lo que indica que uno de los grupos tiene un riesgo que es algo menos de la mitad que el correspondiente al otro grupo (la reducción es del 55%, con un IC_{95%} desde el 48 al 62%).

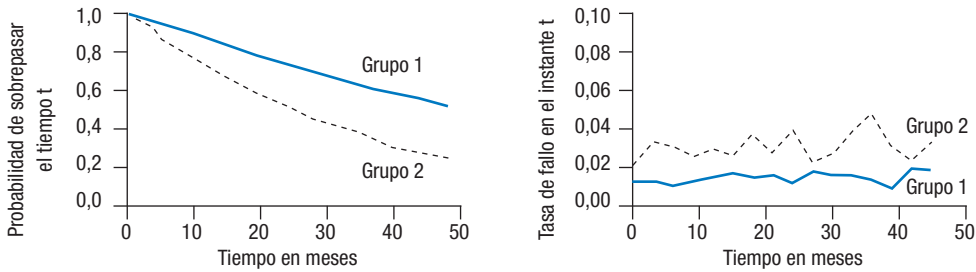


Figura 10-7 Forma de las funciones de supervivencia y de riesgo cuando la razón de riesgo es constante.

Nota técnica



El intervalo de confianza es razonablemente preciso. Una vez más, adoptar la **premisa de riesgos proporcionales** hará el modelo más parsimonioso y simple de comunicar, al mismo tiempo que aumenta su eficiencia estadística.

El médico está en condiciones de informar a su paciente: «Mire, yo no puedo decirle cuántos cumpleaños le quedan, pero puedo garantizarle que, si realiza la intervención que le propongo, su riesgo (instantáneo) queda reducido entre un 48 y un 62%».

Ejercicio 10.4



Véase en la siguiente tabla (Valery et al., 57), el HRR de la comparación de diferentes tratamientos

a) La tabla proporciona un HRR = 0,76 (para el análisis de Intención de tratar) con un IC_{95%} de 0,7-0,9. Interprete estos resultados.

b) Si se divide el tanto por ciento de la primera columna (riesgo de presentar el evento: 40,2%) por el de la segunda (50,9%) se obtiene 0,79, que es algo diferente de la razón entre las funciones de riesgo mostrada en la tabla (0,76). ¿A qué se debe?

		n autóctona (%)	n no autóctona (%)	HRR (IC _{95%})
Quimioterapia	No	515 (64,4)	435 (54,4)	1,0
	Sí	285 (35,6)	365 (45,6)	0,80 (0,7-0,9)
Radioterapia	No	437 (54,8)	390 (49,1)	1,0
	Sí	361 (45,2)	405 (50,9)	0,91 (0,8-1,0)
Cirugía (cualquiera)	No	427 (52,4)	341 (42,1)	1,0
	Sí	388 (47,6)	469 (57,9)	0,76 (0,7-0,9)
«Intención de tratar» con cirugía	No	457 (59,8)	362 (49,1)	1,0
	Sí	307 (40,2)	375 (50,9)	0,76 (0,7-0,9)

Tabla 10-1 Incidencia y riesgo de los criterios principal y secundario de valoración en la población por intención de tratar

La **premisa de proporcionalidad** de los riesgos no tiene por qué ser siempre correcta, y es obligación del investigador y del estadístico analizar hasta qué punto los datos permiten seguir empleándola.

Ejemplo 10.17

La figura 10-8 muestra una situación en la que el evento tiene una tendencia diferente a presentarse en ambos grupos: mientras que en uno de ellos se presenta con más frecuencia en la primera mitad del seguimiento; en el otro grupo, el evento acontece más a menudo en la segunda mitad.

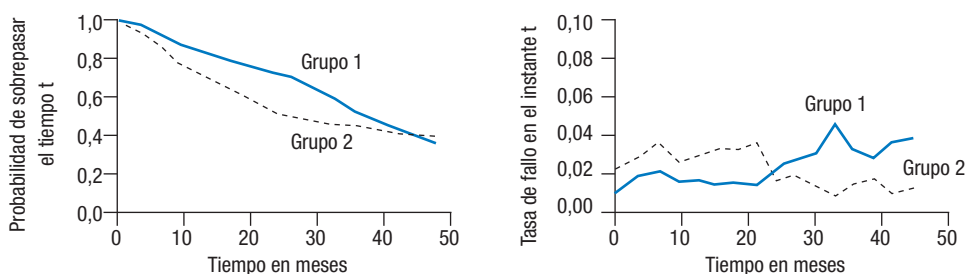


Figura 10-8 Forma de las funciones de supervivencia y de riesgo cuando la razón de riesgo cambia de una parte a otra del seguimiento.

Esta situación, sin duda más rebuscada, podría darse en un tratamiento con más de un mecanismo de acción, de forma que en una parte del seguimiento se observaran unos resultados contrarios a los de la otra parte.

Por supuesto, en esta situación no sería correcto asumir un efecto constante del tratamiento, entre otras cosas porque ambos efectos se anularían mutuamente y no se observaría nada (razón de riesgo = 1,095, IC_{95%}: 0,940 a 1,227).

Nota técnica

La expresión «en cien años, todos calvos» nos recuerda que a largo plazo las curvas de supervivencia siempre se encontrarán en el mismo punto: ¡0%! Como en todos los modelos estadísticos, la premisa de proporcionalidad sólo aplica al período considerado.

El modelo de Cox puede considerar simultáneamente la hipotética relación de varias variables con la supervivencia y estudiar de esta manera si la relación de algunas persiste una vez se ha tenido en cuenta al resto. Para hacerlo, extiende la premisa de riesgos proporcionales a cada variable considerada, tanto cuantitativas como categóricas.

Comentario

La construcción del modelo es una tarea muy delicada, ya que se debe especificar aquella relación que cumple con esta premisa de proporcionalidad al mismo tiempo que se evita introducir variables que tengan entre ellas una elevada colinealidad.

Si el modelo está bien elaborado, su interpretación es más simple, ya que la razón de riesgo establecida para una variable puede interpretarse «independientemente», es decir, a nivel fijo, de las restantes variables.

Nota técnica

Recuerde que la decisión final sobre si una relación puede interpretarse como causal debe basarse en la existencia de la correspondiente hipótesis antes de la recogida de los datos; de la procedencia, observacional o experimental, de los mismos, y de otras pruebas empíricas que sustenten dicha relación.

En resumen, el análisis de supervivencia debe basarse en el estudio de las funciones de supervivencia y de riesgo. El modelo de riesgos proporcionales de Cox, sin imponer condiciones sobre la forma de la supervivencia, permite al investigador disponer de un estimador del efecto de un tratamiento, junto con su intervalo de confianza, a partir del cual puede evaluar tanto la significación estadística como la relevancia clínica.

Nota técnica

El modelo de Cox es una metodología sofisticada, con premisas que deben ser evaluadas por un estadístico.

Soluciones a los ejercicios

10.1 a) Alrededor de un 65% para el haplogrupo H y sobre un 50% para el no haplogrupo H.

b) Los números al pie de la figura indican la cantidad de casos que están informando sobre la supervivencia en cada momento del tiempo de seguimiento. Van haciéndose menores porque excluyen tanto a los casos que han abandonado el estudio antes de dicha fecha como a los que ya han fallecido.

10.2 Sólo son falsas la a), ya que hay que hacer IC si se quieren usar los valores muestrales observados para estimar los poblacionales; y la c), pues si la proporción de casos que presentan el evento, por intervalo de tiempo, es constante, la frecuencia de casos que lo presente será mayor al inicio, ya que hay más casos en observación.

10.3 Menor, ya que la prueba de Gehan otorga menor ponderación a los tiempos finales de seguimiento, que son los que, en este ejemplo, muestran una mayor diferencia entre los grupos.

10.4 a) El tratamiento reduce el riesgo de presentar alguno de los eventos que definen la variable principal en un 24% (IC_{95%} entre un 10 y un 30%), estimación puntual que indica el valor más verosímil del descenso del riesgo, mientras que los límites del IC indican el grado de incertidumbre debido al proceso de muestreo y de inferencia.

b) Varias razones pueden explicar esta pequeña discrepancia. La primera es que el cálculo realizado proporciona el riesgo relativo sin ajustar, es decir, sin «equilibrar» por el resto de variables que sí que ha tenido en cuenta el HRR estimado por el modelo de Cox. La segunda es que 0,79 se ha obtenido sin tener en cuenta el tiempo de seguimiento de los pacientes que el modelo de Cox sí que considera. Al tratarse de un EC aleatorizado, no cabe esperar grandes diferencias entre los grupos en estas variables, por lo que los resultados sin ajustar (0,79) y ajustados (0,76) no deberían diferir mucho.