

# Importancia de la estadística en los estudios epidemiológicos prospectivos

JORGE A. ROZLOSNIK, MARIO A. CIRUZZI

Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología, Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 3/93. Aceptado: 5/93

Dirección para separatas: Aguilar 2547, Buenos Aires, Argentina

Los estudios clínicos de seguimiento son una modalidad definitoria de la investigación, que confirmarán las presunciones establecidas por la experiencia cotidiana y los estudios de tipo retrospectivo. Esta clase de investigación requiere una planificación muy cuidadosa en cuanto a la confiabilidad de los datos, condiciones de incorporación de los pacientes, randomización estratificada para balancear las muestras y una serie de factores que garanticen un correcto diseño. Si no se cumplen estas instancias básicas, el análisis estadístico, por más sofisticado que sea, no conducirá a conclusiones correctas. Partiendo de esta base fundamental, nos abocaremos a algunos aspectos del procesamiento de los datos prospectivos.

## TABLA ACTUARIAL

Una tarea esencial en un seguimiento es la computación de los eventos que se presentan en los pacientes bajo control. En cardiología se consideran en especial complicaciones concretas como la presentación del infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, etc., hasta llegar al hecho más concluyente, que es el fallecimiento del paciente. A este último caso se lo denomina clásicamente curva actuarial.

Al efectuarse un seguimiento, lo habitual es que el lote total de pacientes no se incorpore en forma simultánea sino de manera secuencial, a medida que se van presentando los casos correspondientes. De esta manera la primera tarea estadística cuando se emprende el análisis de los datos es agrupar los pacientes que tienen determinados lapsos de seguimiento. La unidad de tiempo más utilizada en la práctica es el mes. A fin de fijar ideas vamos a plantear un seguimiento que se proponga incorporar 20 casos, a seguir en 2 años. Este es un ejemplo didáctico que maneja cifras muy inferiores a las habituales, pero nos permitirá simplificar el desarrollo con-

ceptual. Así tabulamos el cronograma de la tabla 1, donde se distinguen:

– Número de pacientes que ingresan en determinado mes de seguimiento.

– Número de pacientes que presentan un evento durante dicho mes.

– Pacientes que no se presentaron al examen y que se dan por perdidos. Dentro de esta categoría entran también los que eventualmente pudieron completar el período por haberse dado por terminado el estudio.

Por ejemplo, en el sexto mes ingresaron 17 casos, 2 presentaron evento y 1 se perdió, etc. Se considera que los pacientes que presentan

Tabla 1  
Eventos en el grupo A

Mes	Inician período	Eventos	Perdidos
1	20		
2		1	
3	19	1	
4	18		
5		1	
6	17	2	1
7	14		
8			1
9	13		
10		2	
11	11		
12		1	
13	10		
14			
15		1	
16	9		
17			
18			
19			
20	8		1
21			
22		1	
23	7		
24			

Tabla 2  
Tabla actuarial clásica

Período	Inician	Evento	Perdidos	Pacientes/ semestre	% Sobr. período	% Sobr. acum.
6 meses	20	5	1	19,5	0,744	0,744
12 meses	14	3	1	13,5	0,778	0,578
18 meses	10	1	0	10,0	0,900	0,521
24 meses	9	1	1	8,5	0,882	0,459

% Sobr. período: porcentaje de pacientes sobrevivientes en el período respectivo. % Sobr. acum.: porcentaje de sobrevida acumulativo.

eventos han llegado al punto final y son excluidos del estudio.

Con estos datos estamos en condiciones de confeccionar una tabla actuarial clásica. Esta se caracteriza porque el análisis se estructura sobre lapsos fijos que pueden ser años o bien, como en este ejemplo, semestres. De esta manera consideraremos, para 24 meses de seguimiento, 4 semestres (tabla 2).

En el primer semestre ingresaron 20 casos de los cuales 1 se perdió y se supone aleatoriamente que vale por medio semestre de seguimiento. Por lo tanto consideraremos que el control efectivo fue de 19,5 pacientes/semestre. Sobre ellos se produjeron 5 eventos, siendo  $5/19,5 = 0,256$  la probabilidad de tener un evento y  $1 - 0,256 = 0,744$  la probabilidad de estar libre de evento (sobrevida si el evento es la muerte).

Con el mismo razonamiento, en el segundo semestre ingresaron 14 casos (20-5-1), hay 3 eventos y 1 perdido. Los pacientes/semestre serán 13,5, la probabilidad de evento  $3/13,5 = 0,222$  y de "sobrevida"  $1 - 0,222 = 0,778$ . A continuación se calcula la sobrevida acumulativa multiplicando la probabilidad acumulativa previa por la parcial siguiente, o sea:  $0,744 \times 0,778 = 0,578$ . La siguiente acumulativa será  $0,578 \times 0,900 = 0,521$ , y así se llega a la final de 0,459. Es decir que la probabilidad de supervivencia (o libre de evento) a 2 años es del orden del 46%.

#### TABLA DE KAPLAN-MEIER

Si bien la curva actuarial clásica ha cumplido su cometido durante las últimas décadas, en la literatura más reciente se observa una tendencia al perfeccionamiento de la misma: el método de Kaplan-Meier. En este procedimiento los intervalos de tiempo no son iguales como en la curva clásica, sino que se adecuan los lapsos en los cuales se van produciendo los eventos. Analicemos junto a estos efectos el cronograma del grupo A

(tabla 1). La secuencia de aparición de los eventos no es regular, produciéndose en los meses 2, 3, 5, 6, 10, 12, 15 y 22. Se estructuran entonces los intervalos adaptados a esta cronología (tabla 3). Por ejemplo, el segundo mes lo inician 20 casos, hay un evento y lo terminan 19. La probabilidad de sobrevida es  $19/20 = 0,95$ . El tercer mes se inicia con 19, hay un evento, sobreviven 18. La probabilidad de sobrevida es de  $18/19 = 0,947$  y la acumulativa es  $0,950 \times 0,947 = 0,900$ , y así sucesivamente. Obsérvese que en este método los casos perdidos se restan a los que inician el período siguiente. Por ejemplo, el sexto mes terminan 15, pero al décimo mes ingresan sólo 14 por haber 1 caso perdido. La sobrevida final acumulativa en este ejemplo simplificado es muy similar a la actuarial clásica (0,467 versus 0,459).

En la curva de Kaplan-Meier se puede considerar una "banda" de confianza que está dada por la tabla de Kolmogorov, que se puede consultar en textos especializados. Una aproximación a la misma, para más de 50 casos y para un intervalo de  $p < 0,05$  está dada por  $1,36/N$ . Por ejemplo, para  $N = 100$ , será  $1,36/100 = 0,116$ .

Tabla 3  
Método de Kaplan-Meier (grupo A)

Mes	Inician	Evento	Sin evento	% Sobr. período	% Sobr. acum.
2	20	1	19	0,950	0,950
3	19	1	18	0,947	0,900
5	18	1	17	0,944	0,850
6	17	2	15	0,882	0,750
10	14	2	12	0,857	0,643
12	11	1	10	0,909	0,584
15	10	1	9	0,900	0,526
22	9	1	8	0,889	0,467

% Sobr. período: porcentaje de pacientes sobrevivientes en el período respectivo. % Sobr. acum.: porcentaje de sobrevida acumulativo.

**Tabla 4**  
Método de Kaplan-Meier (grupo B)

Mes	Inician	Evento	Sin evento	% Sobr. período	% Sobr. acum.
2	20	2	18	0,900	0,900
3	18	1	17	0,944	0,850
5	17	1	16	0,941	0,800
6	16	2	14	0,875	0,700
10	14	4	10	0,714	0,500
12	10	2	8	0,800	0,400
15	7	1	6	0,857	0,343
22	5	2	3	0,600	0,206

% Sobr. período: porcentaje de pacientes sobrevivientes en el período respectivo. % Sobr. acum.: porcentaje de sobrevida acumulativo.

En caso de existir numerosos casos perdidos (*censored data*) este intervalo debe ser incrementado por un coeficiente superior a 1 (fórmula de Hall-Wellner). Por último, existen programas de computadora como el Efrom, que se basan en randomizar 200-300 veces los valores y comprobar su distribución.

**METODO DE MANTEL-HAENSZEL**

En los estudios clínicos habituales no se suele analizar una curva aislada, sino que se comparan dos curvas que se diferencian por los distintos tratamientos aplicados o bien los diferentes factores de riesgo existentes. Por ejemplo, la curva A presentada podría referirse al seguimiento de coronarios sometidos a determinado

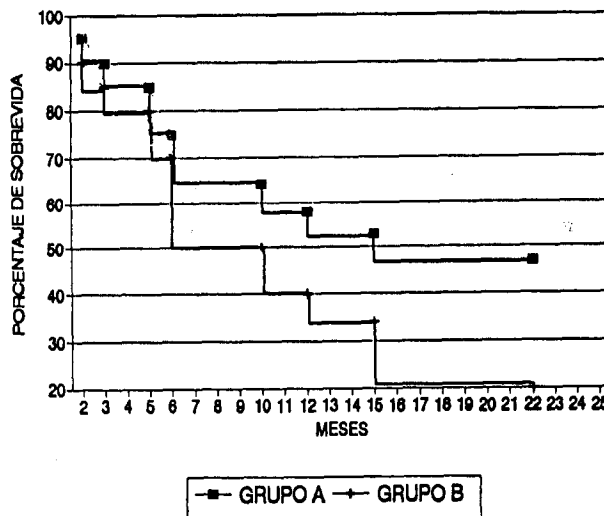


Fig. 1. Curvas de Kaplan-Meier. Grupo A versus grupo B.

tratamiento (grupo A), computándose como eventos los infartos de miocardio que se van produciendo. Esta curva podría compararse con otra curva B referida a una terapéutica alternativa (grupo B). A los efectos de la equiparación, los lapsos de esta segunda curva serán iguales a los de la primera, consignándose los valores en la forma ya analizada (tabla 4). Como podrá observarse (fig. 1), el acumulativo final libre de eventos es del orden del 20%, mucho más bajo que la curva A, donde llegaba al 47%. A primera vista la diferencia parece bastante concluyente. Sin embargo, en estadística cabe siem-

**Tabla 5**  
Método de Mantel-Haenszel (A versus B)

Mes	Eventos grupo A	Eventos grupo B	Sin eventos grupo A	Sin eventos grupo B	Valor esperado	Valor observado	Varianza
2	1	2	19	18	1,500	1	0,712
3	1	1	18	17	1,027	1	0,485
5	1	1	17	16	1,029	1	0,485
6	2	2	15	14	2,061	2	0,905
10	2	4	12	10	3,000	2	1,222
12	1	2	10	7	1,571	1	0,674
15	1	1	9	6	1,177	1	0,454
22	1	2	8	3	1,929	1	0,583
Sumatorias					13,293	10	5,520

$$\text{Chi cuadrado} = \frac{(13,293-10)^2}{5,520} = 1,984$$

Eventos grupo A: número de pacientes con eventos en el grupo A. Sin eventos grupo A: número de pacientes sin eventos en el grupo A. Eventos grupo B: número de pacientes con eventos en el grupo B. Sin eventos grupo B: número de pacientes sin eventos en el grupo B.

pre preguntarse si un resultado refleja la realidad o, por el contrario, es producto de un azar de muestreo. En términos técnicos es necesario hacer una prueba de significación estadística. Para ello no es suficiente comparar la separación final de las curvas. En efecto, éstas pueden distanciarse al inicio y luego unirse, o viceversa. Por lo tanto hace falta una prueba que tenga en cuenta todos los intervalos de desarrollo de las curvas. Para este fin se suelen utilizar dos métodos, el *logrank-test* y el método de Mantel-Haentszel. En esta publicación trataremos este último.

El método de Mantel-Haentszel computa en cada intervalo una tabla 2 x 2 cuyas casillas son los eventos de los grupos A y B y el número de casos sin evento en los mismos grupos. Se toma como valor de referencia el número de eventos del grupo A tabulándose el valor observado, el esperado (si no existiera diferencia alguna entre los grupos) y la varianza (o sea una medida de la dispersión de los valores admisible por razones aleatorias). No se recomienda efectuar estas operaciones con calculadora debido a la gran cantidad de intervalos que hay que analizar en las series que se dan en la práctica; en estos casos es preferible recurrir a programas de computación.

Los valores observados, esperados y varianzas se suman y se obtiene un valor de chi cuadrado de acuerdo con la fórmula consignada en la tabla 5. El resultado se evalúa en la tabla de chi cuadrado para un grado de libertad, no siendo el valor significativo. La tendencia existe, pero habrá que confirmarla con un mayor número de casos.

### METODO DE COX

Hasta ahora limitamos el análisis a la influencia de un solo factor en la curva libre de evento, que suele ser fundamentalmente el tratamiento a que se somete a los pacientes. Así, el grupo A podría haber sido una nueva terapéutica que se compara con un tratamiento habitual en el grupo B. Sin embargo, en estudios más pormenorizados se busca analizar también la posible gravitación de otros factores, llamados covariables, que pueden influir en las curvas y ser en cierta medida predictores de eventos. Tomemos como ejemplo los clásicos factores de riesgo coronario, como el colesterol y la hipertensión arterial, y cómo podrían influir en un grupo de pacientes infartados, en determinar un reinfarcto. La curva básica habitual será representativa de los pacientes que tienen valores cercanos al promedio del grupo. Sin duda, los casos que tengan

valores sensiblemente superiores (de hipertensión arterial o de colesterol) tenderán a presentar mayor cantidad de eventos, desplazando la curva de libre evento hacia abajo. Lo contrario sucederá en los pacientes que tengan valores inferiores al término medio grupal.

El método de Cox (*proportional hazards*) brinda una aproximación matemática a esta definición conceptual, cuyo desarrollo, de cierta complejidad, escapa a los límites elementales de esta comunicación. Básicamente, a través de un programa de computación denominado coeficiente beta, se asigna un peso a cada variable, que cuantifica su aporte independiente al riesgo. Estos coeficientes multiplican el valor de la variable conformando una ecuación lineal:  $B_1 \times \text{var}1 + B_2 \times \text{var}2 + \dots + B_n \times \text{var}N$ . Del valor de esta ecuación surge un exponente al cual se elevará la probabilidad acumulativa de libre evento. Por ejemplo, si al cabo de cierto lapso tenemos  $p=0,75$  y el exponente para los valores de riesgo es 2, la nueva  $p$  será  $0,75$  al cuadrado  $=0,56$ , o sea un valor notoriamente menor debido a los factores de riesgo presentes. Si por el contrario tuviéramos valores de los factores definitivamente bajos, tendríamos un exponente menor a la unidad, por ejemplo 0,5, siendo entonces raíz cuadrada de  $0,75=0,86$  (fig. 2).

La utilidad predictiva de los coeficientes beta debe ser confirmada comprobando que su intervalo de confianza se aparte del cero. También hay que tener en cuenta que su valor depende del conjunto de variables que se considere y por lo tanto es menester ser muy cuidadoso en su selección.

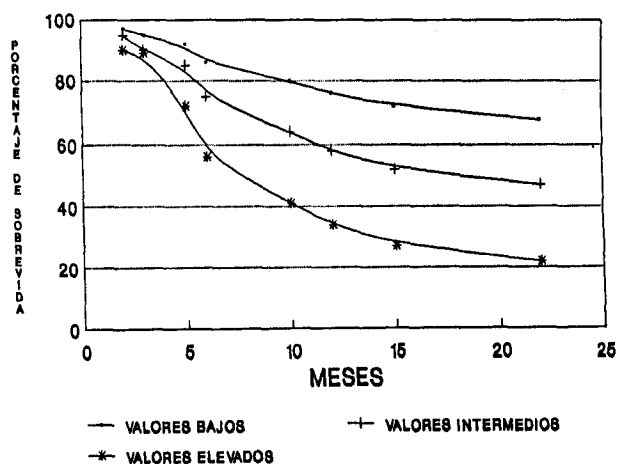


Fig. 2. Método de Cox. Influencia en las curvas de diversas variables.

Por lo regular, en una primera etapa se testifica de manera individual cada una de las variables presuntamente útiles, con métodos tipo Mantel-Haenszel que ya hemos analizado. Las que resulten significativas se van incluyendo escalonadamente, mientras se consigan nuevos aportes predictivos independientes.

Por último, el perfeccionamiento más reciente del método de Cox es la introducción de covariables dinámicas que se modifican en función del tiempo; por ejemplo: un paciente que padece un infarto agudo de miocardio tendrá como predictores de su evolución ulterior ciertas covariables de riesgo fijas, como son la edad, existencia de infarto previo, diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, etc. A las mismas se agregan otras covariables dinámicas, como los controles enzimáticos (CPK) que hacen una curva evolutiva, que también tendrá su valor predictivo. Para computar dichos valores, se toma como marco de referencia una curva promedio de los primeros días, extraída de pacientes que sobrevivieron más de 1 año. Presentado de este modo el caso en estudio, lo que se considerará es la diferencia de los guarismos observados respecto de la curva tipo. Valores más elevados que dicho patrón significarán un mayor riesgo evolutivo y se traducirán en el coeficiente respectivo, que le dará su peso en el riesgo global. Por ejemplo, si la curva tipo prevé una CPK de 1.400 con un desvío estándar de 600, y un

paciente tiene un valor de 1.900, la desviación expresada en unidades estándar será:  $(1.900 - 1.400)/600 = 0,833$ .

En conclusión, hemos analizado una secuencia de técnicas estadísticas de seguimiento que han surgido en los últimos 25 años y que muestran una clara tendencia desde un enfoque a las publicaciones generales, como son las tablas actuariales clásicas, hacia una particularización cada vez mayor del caso individual, como se evidencia en el contraste de tratamientos específicos, y el análisis de peso de covariables tanto fijas como dinámicas en función del tiempo. Esto permite una máxima adecuación a las decisiones sobre casos concretos de la práctica asistencial cotidiana en la actualidad.

#### BIBLIOGRAFIA

- Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Statist Assoc* 1958; 53: 457-481.
- Lawless JF: *Statistical models and methods for lifetime data*. Wiley, New York, 1982.
- Chiang CL: *The life table and its applications*. Krieger, Malabar, Fl, 1984.
- Mantel N, Haenszel W: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; 22: 719-748.
- Cox DR, Snell EJ: *Applied statistics*. Chapman and Hall, London, 1981.
- Cox DR, Oakes D: *Analysis of survival data*. Chapman and Hall, London, 1984.
- Snedecor GW, Cochran WG: *Statistical methods* (6th ed). Ames, Iowa State University Press, 1967.