Análisis de Supervivencia

Estimación no paramétrica

Sergio M. Nava Muñoz

2025-06-01

Table of contents

1 Estimación no paramétrica

1.1 Temario de la Sesión

- **Fundamentos:** ¿Qué es el análisis de supervivencia y cómo se estructuran los datos (tiempo, evento y censura)?
- **El Estimador Kaplan-Meier:** Introducción al método no paramétrico fundamental para estimar la función de supervivencia cuando hay datos

censurados.

- **Cálculo e Interpretación:** Un ejemplo paso a paso para calcular e interpretar una curva de Kaplan-Meier.
- **Comparación entre Grupos:** Uso de la prueba Log-Rank para determinar si existen diferencias significativas entre las curvas de supervivencia.
- **Aplicación Práctica en R:** Implementación de estas técnicas utilizando paquetes como `survival` y `survminer`.

1.2 La función de distribución acumulada empírica (FDAE)

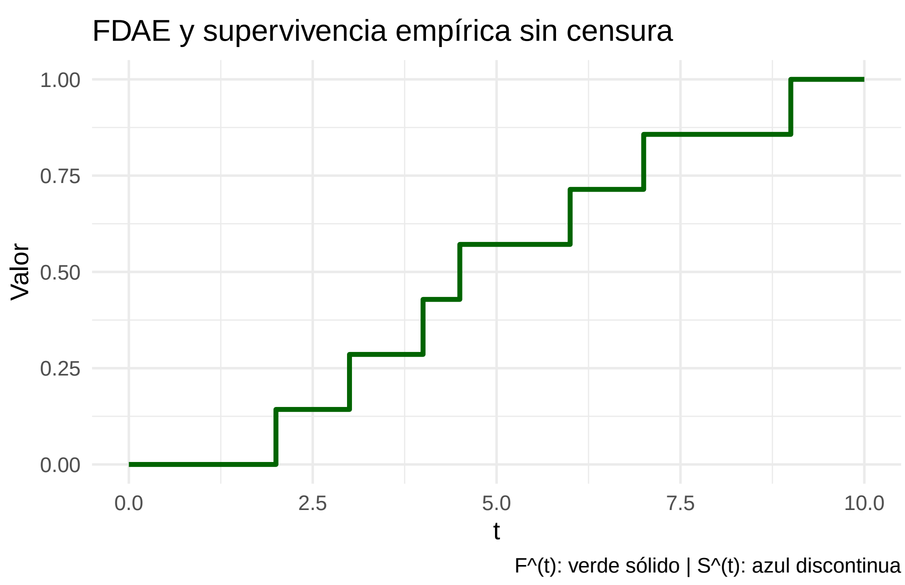
Dada una muestra de tiempos de falla sin censura:

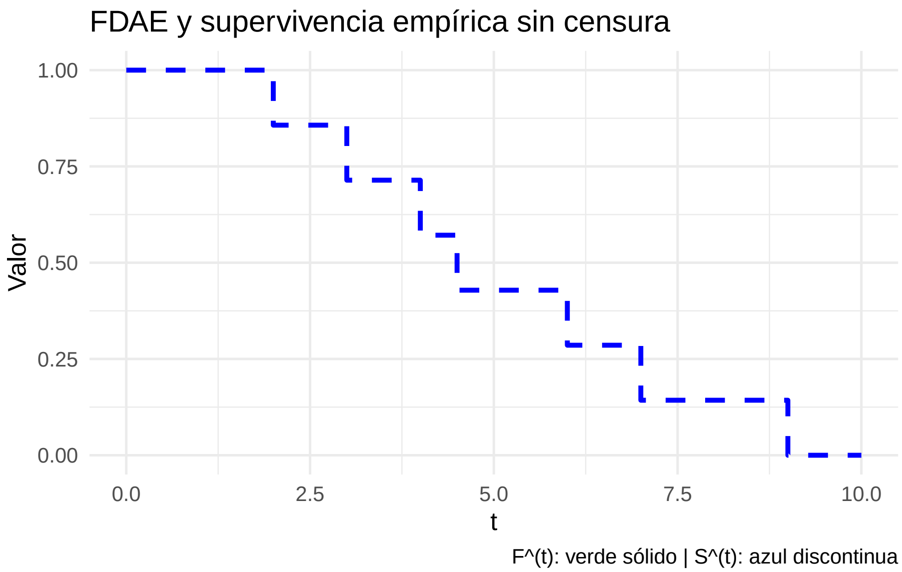
$$\hat{F}(t) = \frac{\#\{T_i \leq t\}}{n}$$

Es un estimador escalonado, que da saltos en cada observación.
La función de supervivencia empírica se define como:

$$\hat{S}(t) = 1 - \hat{F}(t)$$

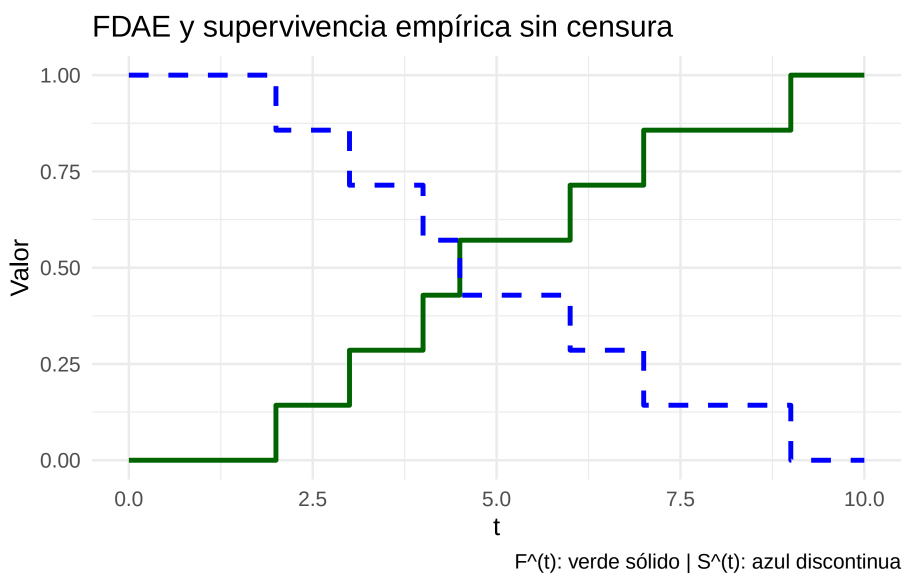
Limitación: no puede manejar adecuadamente datos censurados.





1.3 Ejemplo en R: FDAE

t	F_hat	S_hat
0.0	0.0000000	1.0000000
2.0	0.1428571	0.8571429
3.0	0.2857143	0.7142857
4.0	0.4285714	0.5714286
4.5	0.5714286	0.4285714
6.0	0.7142857	0.2857143
7.0	0.8571429	0.1428571
9.0	1.0000000	0.0000000
10.0	1.0000000	0.0000000



1.4 Estimador de Kaplan-Meier

Cuando hay censura, la FDAE no es válida. Kaplan-Meier estima la función de supervivencia como:

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i \le t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right)$$

donde:

- d_i: número de eventos en el tiempo t_i
- n_i: número de individuos en riesgo justo antes de t_i

Es un estimador escalonado que **ajusta el denominador** cuando hay censura.

Ejemplo

Table 2: Comparación entre FDAE, Supervivencia Empírica y Kaplan-Meier

tiempo	status	FDAE	S_empirica	Kaplan_Meier
2.0	1	0.1667	0.8333	0.8750
3.0	1	0.3333	0.6667	0.7500

4.0	1	0.5000	0.5000	0.6250
4.5	0	0.5000	0.5000	0.6250
6.0	1	0.6667	0.3333	0.4688
7.0	1	0.8333	0.1667	0.3125
9.0	0	0.8333	0.1667	0.3125
10.0	1	1.0000	0.0000	0.0000

2 Cálculo e interpretación de KM

2.1 Esquema General de Datos

Table 3: Esquema General de Datos con Subíndices

No. Indiv.	t	d	X_1	X_2	...	X_p
1	t_1	d_1	X_{11}	X_{12}	$\cdots$	X_{1p}
2	t_2	d_2	X_{21}	X_{22}	$\cdots$	X_{2p}
...	$\cdots$	$\cdots$	$\cdots$	$\cdots$	$\cdots$	$\cdots$
n	t_n	d_n	X_{n1}	X_{n2}	$\cdots$	X_{np}

Table 4: Disposición alternativa de los datos ordenados

Tiempos de fallo ordenados $t_{(f)}$	Núm. de fallos m_f	Censurados en $[t_{(f)}, t_{(f+1)})$, q_f	Conjunto de riesgo $R(t_{(f)})$
$t_{(0)}$	m_0	q_0	$R(t_{(0)})$
$t_{(1)}$	m_1	q_1	$R(t_{(1)})$
$t_{(2)}$	m_2	q_2	$R(t_{(2)})$
$\cdots$	$\cdots$	$\cdots$	$\cdots$
$t_{(k)}$	m_k	q_k	$R(t_{(k)})$

i Disposición alternativa de los datos ordenados

Una disposición alternativa de los datos se muestra a continuación.
Esta organización es la base sobre la cual se derivan las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

- La primera columna de la tabla presenta los tiempos de supervivencia ordenados de menor a mayor.
- La segunda columna muestra el conteo de fallos en cada uno de los tiempos de fallo distintos.
- La tercera columna presenta los conteos de censura, denotados por q_f, correspondientes a las personas censuradas en el intervalo de

tiempo que inicia en el tiempo de fallo $t_{(f)}$ y termina justo antes del siguiente tiempo de fallo, $t_{(f+1)}$.

- La última columna muestra el conjunto de riesgo, que representa el grupo de individuos que han sobrevivido al menos hasta el tiempo $t_{(f)}$.

Ejemplo: Tiempos de remisión (semanas) para dos grupos de pacientes con leucemia

Grupo 1 $(n = 21)$ — *Tratamiento*
6, 6, 6, 7, 10,
13, 16, 22, 23,
6^+, 9^+, 10^+, 11^+,
17^+, 19^+, 20^+,
25^+, 32^+, 32^+,
34^+, 35^+
Grupo 2 $(n = 21)$ — *Placebo*
1, 1, 2, 2, 3,
4, 4, 5, 5,
8, 8, 8, 8,
11, 11, 12, 13,
15, 17, 22, 23

Nota: el símbolo $^+$ denota observaciones censuradas.

Grupo	# Fallos	# Censurados	Total
Grupo 1	9	12	21
Grupo 2	21	0	21

Estadísticos descriptivos:

- $\bar{T}_1$ (ignorando censuras): 17.1
- $\bar{T}_2$: 8.6

Table 6: Grupo 1 (tratamiento): Tiempos de fallo ordenados

$t_{(f)}$	n_f	m_f	q_f
0	21	0	0
6	21	3	1
7	18	1	1
10	17	1	2
13	15	1	0

$t_{(f)}$	n_f	m_f	q_f
16	11	1	3
22	7	1	0
23	2	1	5
>23	—	—	—

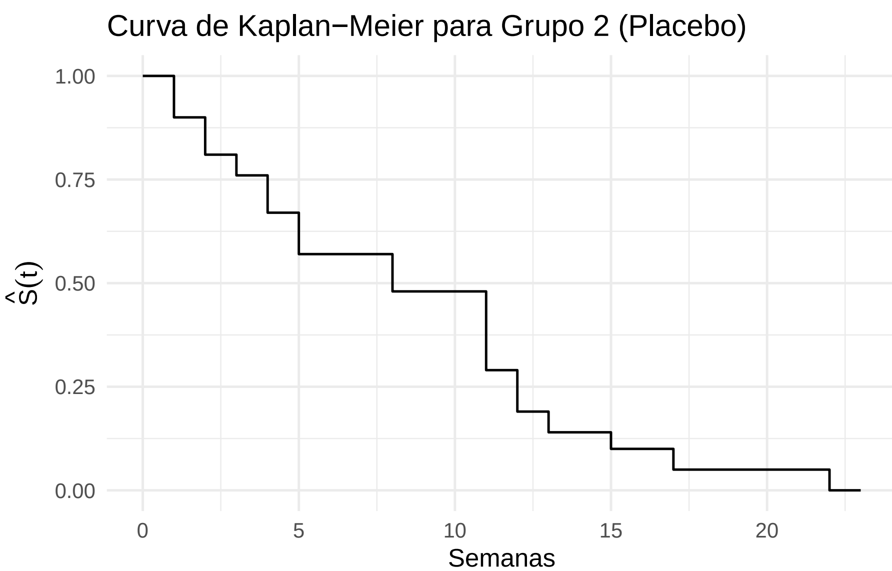
Table 7: Grupo 2 (placebo): Tiempos de fallo ordenados

$t_{(f)}$	n_f	m_f	q_f
0	21	0	0
1	21	2	0
2	19	2	0
3	17	1	0
4	16	2	0
5	14	2	0
8	12	4	0
11	8	2	0
12	6	2	0
13	4	1	0
15	3	1	0
17	2	1	0
22	1	1	0
23	1	1	0

Table 8: Grupo 2 (placebo): Estimación de la función de supervivencia empírica (Kaplan-Meier)

$t_{(f)}$	n_f	m_f	q_f	$\hat{S}(t_{(f)})$
0	21	0	0	1.00
1	21	2	0	0.90
2	19	2	0	0.81
3	17	1	0	0.76
4	16	2	0	0.67
5	14	2	0	0.57
8	12	4	0	0.48
11	8	2	0	0.29
12	6	2	0	0.19
13	4	1	0	0.14
15	3	1	0	0.10
17	2	1	0	0.05

$t_{(f)}$	n_f	m_f	q_f	$\hat{S}(t_{(f)})$
22	1	1	0	0.00
23	1	1	0	0.00



Interpretación

- $\hat{S}(t_{(f)}) = \dfrac{\text{Número de sujetos sobrevivientes después de } t_{(f)}}{21}$
- No hay censura en el Grupo 2.
- Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la función de supervivencia.

Ejemplo: Cálculo de la función de supervivencia empírica

Table 9: Grupo 2 (placebo): Estimación de la función de supervivencia empírica (Kaplan-Meier)

$t_{(f)}$	n_f	m_f	q_f	$\hat{S}(t_{(f)})$
0	21	0	0	1.00
1	21	2	0	0.90

2	19	2	0	0.81
3	17	1	0	0.76
4	16	2	0	0.67
5	14	2	0	0.57
8	12	4	0	0.48
11	8	2	0	0.29
12	6	2	0	0.19
13	4	1	0	0.14
15	3	1	0	0.10
17	2	1	0	0.05
22	1	1	0	0.00
23	1	1	0	0.00

Sea $\hat{S}(4)$ la probabilidad estimada de supervivencia más allá de la semana 4:

$$\hat{S}(4) = 1 \times \frac{19}{21} \times \frac{17}{19} \times \frac{16}{17} \times \frac{14}{16} = \frac{14}{21} = 0.67$$

Esto equivale a:

- $\Pr(T > t_{(0)}) = \frac{21}{21} = 1$
- $\Pr(T > t_{(1)} \mid T \geq t_{(1)}) = \frac{19}{21}$
- $\Pr(T > t_{(2)} \mid T \geq t_{(2)}) = \frac{19}{19}$
- $\Pr(T > t_{(3)} \mid T \geq t_{(3)}) = \frac{16}{17}$
- $\Pr(T > t_{(4)} \mid T \geq t_{(4)}) = \frac{14}{16}$

Donde 16 es el número de individuos en riesgo en la semana 4.
Para $t = 8$:

$$\hat{S}(8) = 1 \times \frac{19}{21} \times \frac{17}{19} \times \frac{16}{17} \times \frac{14}{16} \times \frac{12}{14} \times \frac{8}{12} = \frac{8}{21}$$

Fórmula KM:

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_{(j)} \leq t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right)$$

donde d_j es el número de eventos (fallos) en $t_{(j)}$ y n_j el número en riesgo.

Table 10: Grupo 1 (tratamiento): Estimación paso a paso de la función de supervivencia KM

$t_{(f)}$	n_f	m_f	q_f	$\hat{S}(t_{(f)})$
0	21	0	0	1
6	21	3	1	$18/21 = 0.8571$
7	17	1	1	$0.8571 \times 16/17 = 0.8067$

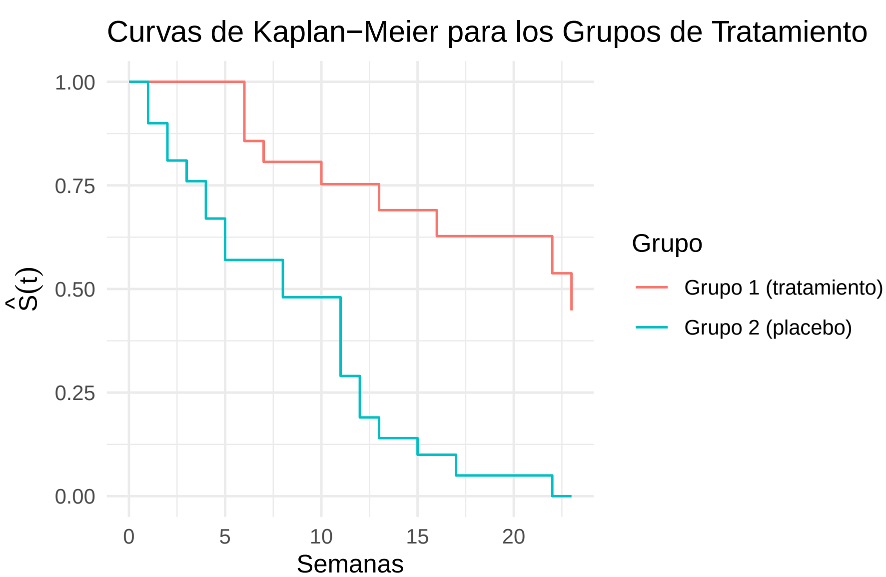
$t_{(f)}$	n_f	m_f	q_f	$\hat{S}(t_{(f)})$
10	15	1	2	$0.8067 \times 14/15 = 0.7529$
13	12	1	1	$0.7529 \times 11/12 = 0.6902$
16	11	1	2	$0.6902 \times 10/11 = 0.6275$
22	7	1	1	$0.6275 \times 6/7 = 0.5378$
23	6	1	1	$0.5378 \times 5/6 = 0.4482$

Cálculo de otras estimaciones de supervivencia

Las demás estimaciones de supervivencia se calculan multiplicando la estimación en el tiempo de fallo inmediatamente anterior por una fracción. Por ejemplo:

- La fracción es $\frac{18}{21}$ para sobrevivir más allá de la semana 6, porque 21 sujetos permanecen hasta la semana 6 y 3 de ellos no sobreviven más allá de esa semana.
- La fracción es $\frac{16}{17}$ para sobrevivir más allá de la semana 7, ya que 17 personas permanecen hasta la semana 7 y 1 de ellas no sobrevive más allá de esa semana.

Las demás fracciones se calculan de manera similar.



2.2 III. Características Generales de las Curvas de Kaplan-Meier

2.2.1 Fórmula general de KM

$$\hat{S}(t_{(f)}) = \hat{S}(t_{(f-1)}) \times \Pr(T > t_{(f)} \mid T \geq t_{(f)})$$

2.2.2 Fórmula producto-límite (KM)

$$\hat{S}(t_{(f)}) = \prod_{i=1}^{f} \Pr(T > t_{(i)} \mid T \geq t_{(i)})$$

2.2.3 Ejemplo

Table 11: Grupo 1 (tratamiento): Estimación paso a paso de la función de supervivencia KM

$t_{(f)}$	n_f	m_f	q_f	$\hat{S}(t_{(f)})$
0	21	0	0	1
6	21	3	1	$18/21 = 0.8571$
7	17	1	1	$0.8571 \times 16/17 = 0.8067$
10	15	1	2	$0.8067 \times 14/15 = 0.7529$
13	12	1	1	$0.7529 \times 11/12 = 0.6902$
16	11	1	2	$0.6902 \times 10/11 = 0.6275$
22	7	1	1	$0.6275 \times 6/7 = 0.5378$
23	6	1	1	$0.5378 \times 5/6 = 0.4482$

2.2.3.1 Para $t = 10$:

$$\hat{S}(10) = 0.8067 \times \frac{14}{15} = 0.7529$$

También se puede expresar como:

$$\hat{S}(10) = \frac{18}{21} \times \frac{16}{17} \times \frac{14}{15}$$

2.2.3.2 Para $t = 16$:

$$\hat{S}(16) = 0.6902 \times \frac{10}{11} = 0.6274$$

O bien:

$$\hat{S}(16) = \frac{18}{21} \times \frac{16}{17} \times \frac{14}{15} \times \frac{11}{12} \times \frac{10}{11}$$

2.3 Justificación Matemática de la Fórmula KM

Sea:

- $A = \{T \geq t_{(f)}\}$
- $B = \{T > t_{(f)}\}$

Entonces:

$$\Pr(A \cap B) = \Pr(B) = \hat{S}(t_{(f)})$$

Dado que no hay fallos en $t_{(f-1)} < T < t_{(f)}$:

$$\Pr(A) = \Pr(T \geq t_{(f-1)}) = \hat{S}(t_{(f-1)})$$

Y por la regla de la probabilidad condicional:

$$\Pr(B \mid A) = \Pr(T > t_{(f)} \mid T \geq t_{(f)})$$

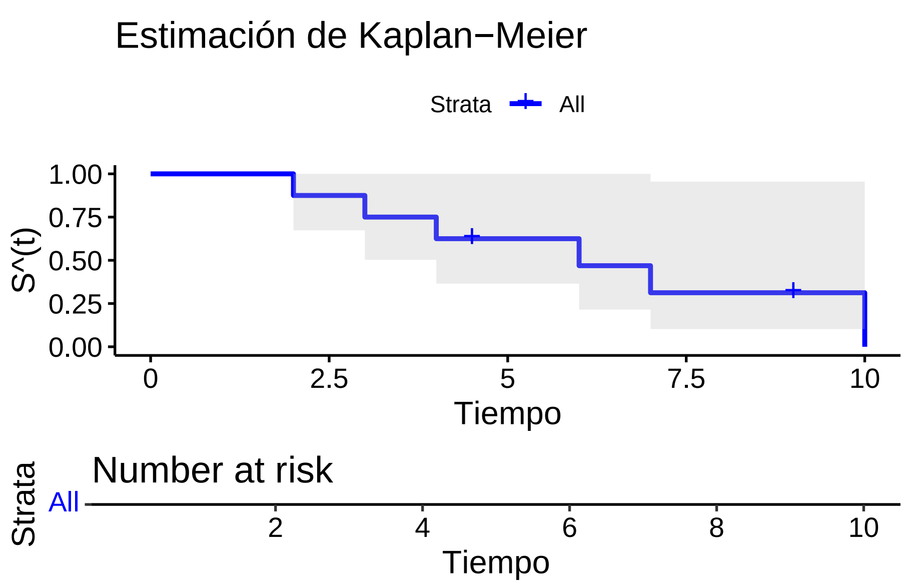
Por lo tanto, usando $\Pr(A \cap B) = \Pr(A) \cdot \Pr(B \mid A)$:

$$\hat{S}(t_{(f)}) = \hat{S}(t_{(f-1)}) \cdot \Pr(T > t_{(f)} \mid T \geq t_{(f)})$$

2.4 Ejemplo en R: Kaplan-Meier

Table 12: Tabla de tiempos y estatus de censura

ID	tiempo	evento
Ind 1	2.0	1
Ind 2	3.0	1
Ind 3	4.0	1
Ind 4	4.5	0
Ind 5	6.0	1
Ind 6	7.0	1
Ind 7	9.0	0
Ind 8	10.0	1




```
Call: survfit(formula = surv_obj ~ 1, data = datos)

 time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
    2      8       1    0.875   0.117        0.673        1.000
    3      7       1    0.750   0.153        0.503        1.000
    4      6       1    0.625   0.171        0.365        1.000
    6      4       1    0.469   0.187        0.215        1.000
    7      3       1    0.312   0.178        0.102        0.955
   10      1       1    0.000     NaN           NA           NA
```

---

3 Aplicación

3.1 Uso en R

- Librería `survival`:

```
library(survival)
Surv(tiempo, status)
```

- Este objeto puede usarse en:
  - Surv() codifica la información de tiempo y censura.
  - survfit() ajusta curvas de supervivencia (Kaplan-Meier).
  - coxph() para modelos de Cox

3.1.1 La función `Surv()` de `survival`

```
library(survival)

# Censura derecha
tiempos <- c(5, 8, 12, 3, 10)
evento <- c(1, 0, 1, 1, 0)  # 1 = evento, 0 = censurado

datos <- Surv(tiempos, evento)
datos
```

```
[1]  5   8+ 12   3  10+
```

- Crea un objeto de clase `Surv`.
- Es la base para ajustar modelos de supervivencia.

3.1.2 Visualizando `Surv()` con tipos de censura

```
# Censura izquierda
tiempos <- c(5, 8, 12, 3, 10)
evento <- c(1, 0, 1, 1, 0)
Surv(tiempos, evento, type = "left")
```

```
[1]  5   8- 12   3  10-
```

```
# Censura por intervalo
inferior <- c(2, 6, 7, 5, 1)
superior <- c(4, 6, 9, 6, 3)
evento <- c(3, 0, 3, 0, 3)  # 3 = intervalo
Surv(inferior, superior, type = "interval2")
```

```
[1] [2, 4] 6      [7, 9] [5, 6] [1, 3]
```

3.1.3 Ajuste con `survfit()`

```
library(survival)

# Datos con censura derecha
tiempos <- c(5, 8, 12, 3, 10)
evento <- c(1, 0, 1, 1, 0)
datos <- Surv(tiempos, evento)
print(datos)
```

```
[1]  5   8+ 12   3  10+
```

```r
modelo <- survfit(datos ~ 1)  # sin covariables
summary(modelo)
```

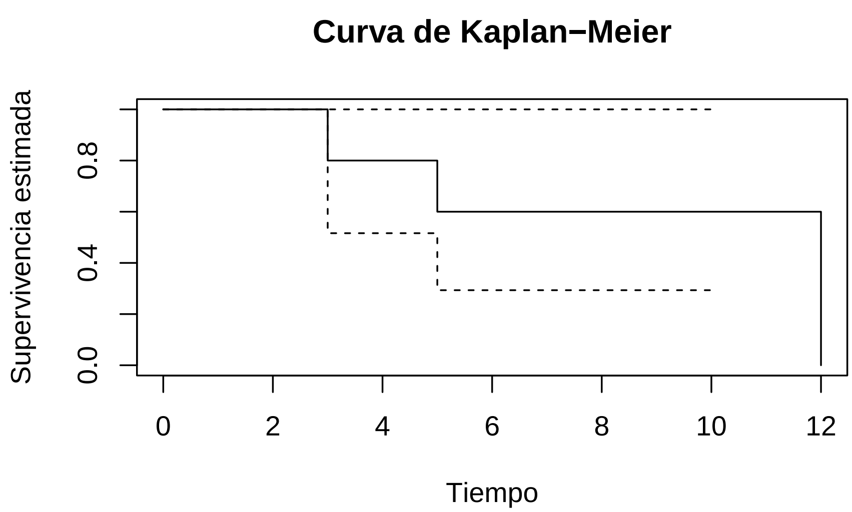
```
Call: survfit(formula = datos ~ 1)

 time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
    3      5       1      0.8   0.179        0.516            1
    5      4       1      0.6   0.219        0.293            1
   12      1       1      0.0     NaN           NA           NA
```

- `survfit()` ajusta una curva de Kaplan-Meier.

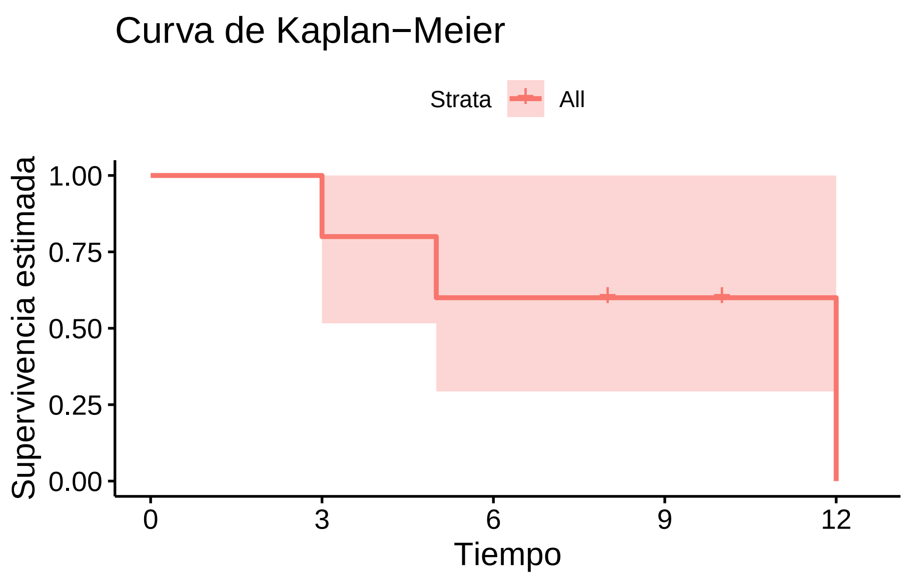
3.1.4 Graficando la curva de supervivencia

```r
plot(modelo, xlab = "Tiempo", ylab = "Supervivencia estimada",
     main = "Curva de Kaplan-Meier")
```



> Puedes usar ggsurvplot() del paquete `survminer` para una mejor presentación visual.

```r
survminer::ggsurvplot(modelo,data=datos, xlab = "Tiempo", ylab = "Supervivencia estimada",
     title = "Curva de Kaplan-Meier")
```



3.2 Conjunto de datos `gastricXelox` de la biblioteca `asaur`

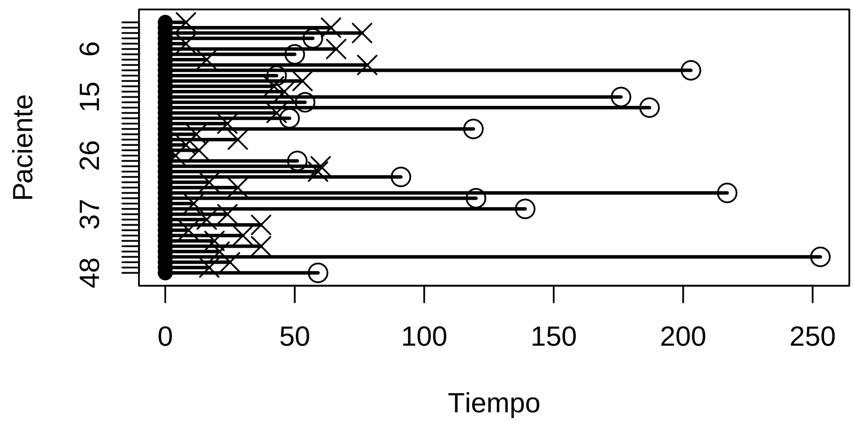
```
library(asaur)
data("gastricXelox")
```

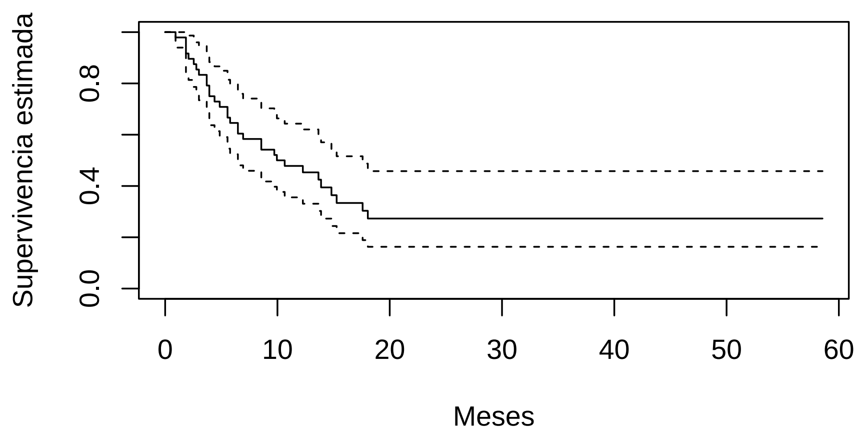
Table 13: Ejemplo

paciente	tiempo	status
1	8	1
2	64	1
3	76	1
4	57	0
5	8	1
6	66	1

- Tiempo: semanas hasta progresión o muerte

- `delta = 1` si hubo evento, `0` si censurado
- Los datos se desordenaron para este ejemplo



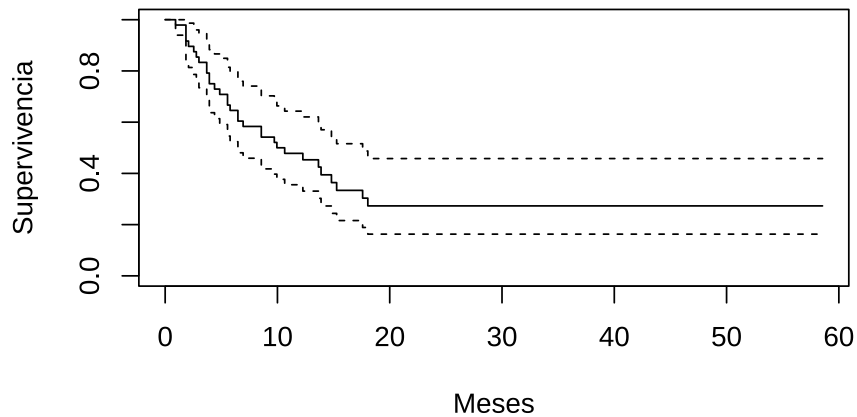


3.3 Ejercicio

- Usar R para:
  - Estimar la curva de supervivencia de `gastricXelox`
  - Obtener la mediana de supervivencia
  - Graficar con intervalo de confianza

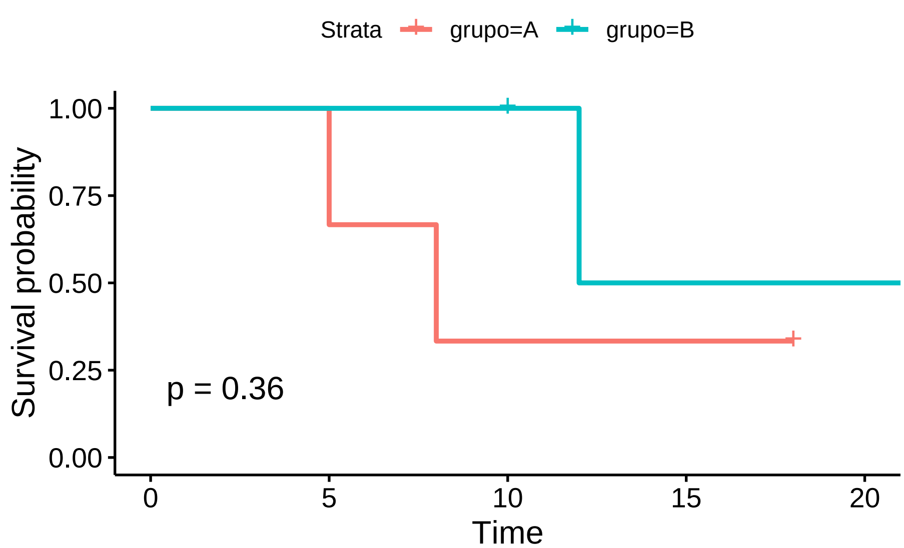
```
Call: survfit(formula = Surv(timeMonths, delta) ~ 1, data = gastricXelox)

   time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
  0.926     48       1    0.979  0.0206        0.940        1.000
  1.851     47       3    0.917  0.0399        0.842        0.998
  2.083     44       1    0.896  0.0441        0.813        0.987
  2.545     43       1    0.875  0.0477        0.786        0.974
  2.777     42       1    0.854  0.0509        0.760        0.960
  3.008     41       1    0.833  0.0538        0.734        0.946
  3.702     40       2    0.792  0.0586        0.685        0.915
  3.934     38       2    0.750  0.0625        0.637        0.883
  4.397     36       1    0.729  0.0641        0.614        0.866
  4.860     35       1    0.708  0.0656        0.591        0.849
  5.554     34       2    0.667  0.0680        0.546        0.814
  5.785     32       1    0.646  0.0690        0.524        0.796
  6.479     31       2    0.604  0.0706        0.481        0.760
  6.942     29       1    0.583  0.0712        0.459        0.741
  8.562     28       2    0.542  0.0719        0.418        0.703
  9.719     26       1    0.521  0.0721        0.397        0.683
  9.950     25       1    0.500  0.0722        0.377        0.663
 10.645     23       1    0.478  0.0722        0.356        0.643
 12.264     19       1    0.453  0.0727        0.331        0.620
 13.653     16       1    0.425  0.0735        0.303        0.596
 13.884     14       1    0.394  0.0742        0.273        0.570
 14.810     13       1    0.364  0.0744        0.244        0.544
 15.273     12       1    0.334  0.0742        0.216        0.516
 17.587     11       1    0.303  0.0734        0.189        0.487
 18.050     10       1    0.273  0.0720        0.163        0.458
```



4 Comparación entre grupos

4.1 Comparación entre grupos



Note: La `p-value` corresponde a la prueba log-rank para igualdad de curvas.

4.2 Prueba Log-Rank

```
Call:
survdiff(formula = Surv(tiempo, evento) ~ grupo, data = datos.df)

        N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
grupo=A 3        2     1.23     0.477     0.825
grupo=B 3        2     2.77     0.212     0.825

 Chisq= 0.8  on 1 degrees of freedom, p= 0.4
```

Salida típica:

```
     N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
grupo= A 3      2.0      1.2     0.533   0.60
grupo= B 3      1.0      1.8     0.356   0.60
```

4.3 Actividad práctica guiada

Datos: `lung` del paquete `survival`.

Pasos:

1. Cargar datos con `data(lung)`
2. Crear objeto `Surv(time, status)`
3. Estimar curvas por `sex`
4. Probar igualdad con log-rank