



## Revisión narrativa

# Fundamentos y aplicaciones del análisis de supervivencia para la investigación en salud

DOI: 10.5377/alerta.v8i3.20675

David Daniel Rivera Rosales<sup>1\*</sup>, David A. Tejada<sup>2</sup>

1-2. Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud, San Salvador, El Salvador.

\*Correspondencia

✉ ddaniel.rivera@salud.gob.sv

1. ☎ 0000-0002-8744-9403
2. ☎ 0000-0003-2502-1433

### Resumen

El análisis de supervivencia es un método estadístico que se centra en el tiempo que tarda en ocurrir un evento de interés. Esta combina el tiempo, que es una variable continua, con la ocurrencia del evento, una variable dicotómica; además, su característica distintiva es la presencia de datos censurados. Se realizó una búsqueda de publicaciones del 2019 al 2024, con el objetivo de describir los principales métodos para realizar análisis de supervivencia y las diferentes opciones cuando no es posible usar los modelos tradicionales. Se elaboró una revisión narrativa de las técnicas más utilizadas, limitaciones y sesgos encontrados con mayor frecuencia en las investigaciones publicadas. El método Kaplan-Meier estima la probabilidad de supervivencia a lo largo del tiempo, el test de *log-rank* compara patrones de supervivencia entre dos grupos independientes. La regresión de riesgos proporcionales de Cox es el modelo multivariado usado con mayor frecuencia y estima la influencia de las variables predictoras en la probabilidad de supervivencia en un tiempo determinado usando el *Hazard Ratio* como medida de asociación. Para la utilización de estas pruebas se requiere cumplir supuestos como proporcionalidad de riesgos y censura no informativa, cuando esto no es posible, los investigadores deben elegir técnicas adecuadas según sus objetivos, población y recursos. Las opciones incluyen modelos bayesianos, estratificados, covariables dependientes del tiempo o técnicas de inteligencia artificial; esta última ofrece una alternativa para modelar escenarios complejos, manejando grandes volúmenes de datos y superando las limitaciones de los métodos convencionales.

### Palabras clave

Análisis de Supervivencia, Técnicas de Investigación, Bioestadística, Estimación de Kaplan-Meier, Modelo de Cox.

### Abstract

Survival analysis is a statistical method that focuses on the time it takes for an event of interest to occur. It combines time, which is a continuous variable, with the occurrence of the event, a dichotomous variable; in addition, its distinctive feature is the presence of censored data. The Kaplan-Meier method is a nonparametric test that estimates the probability of survival over time, which is calculated each time an event occurs. The *log-rank* test is used to compare survival patterns between independent groups. Cox proportional hazards regression is the most widely used multivariate model in survival analysis; it evaluates predictive factors and estimates the *Hazard Ratio* as a measure of association. The use of traditional models requires assumptions such as proportional hazards and non-informative censoring, and when this criteria is not met, researchers must choose appropriate techniques according to their objectives, population and resources. Options include Bayesian models, stratified, time-dependent covariates or artificial intelligence techniques; the latter offers an alternative for modeling complex scenarios, handling large volumes of data and overcoming the limitations of conventional methods.

### Keywords

Survival Analysis, Investigative Techniques, Biostatistics, Kaplan-Meier Estimate, Cox Model.

### ACCESO ABIERTO

Fundamentals and applications of survival analysis for health research

#### Citación recomendada:

Rivera Rosales DD, Tejada DA. Fundamentos y aplicaciones del análisis de supervivencia para la investigación en salud. Alerta. 2025;8(3):305-314. DOI: 10.5377/alerta.v8i3.20675

#### Editor:

Nadia Rodríguez.

#### Recibido:

27 de noviembre de 2024.

#### Aceptado:

26 de junio de 2025.

#### Publicado:

31 de julio de 2025.

#### Contribución de autoría:

DDRR<sup>1</sup>, DAT<sup>2</sup>: concepción del estudio, diseño del manuscrito, búsqueda bibliográfica, recolección de datos, manejo de datos o software, análisis de los datos, redacción, revisión y edición.

#### Conflictos de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Introducción

Un análisis de supervivencia es un método estadístico en el que la variable de interés es el tiempo que tarda en ocurrir un evento<sup>iii</sup>. Esta variable tiene dos componentes: el tiempo, que es una variable continua; y la ocurrencia o no del evento, que es una variable dicotómica<sup>iii,iv</sup>. Su nombre se debe a

que en sus primeras aplicaciones se usaba para analizar el tiempo que tardaban en morir los pacientes<sup>vii</sup>. Aunque sigue siendo una de las más usadas, la variable de interés no necesariamente debe ser la muerte, puede ser por ejemplo la ocurrencia o no de alguna complicación como infarto agudo al miocardio, o la recuperación del paciente de su enfermedad<sup>i,vii</sup>.

Una característica distintiva de los análisis de supervivencia es la presencia de información incompleta o «datos censurados»<sup>v</sup>, esto ocurre cuando el evento de interés no se presenta durante el seguimiento del paciente<sup>viii</sup>. Se denomina censura hacia la derecha cuando el desenlace ocurre después de finalizado el período de seguimiento. Es la forma de censura más frecuente en este tipo de estudios<sup>iiii,v</sup>.

Se describen otros dos tipos de censura que se encuentran con menor frecuencia, la censura a la izquierda, si el evento ocurre antes del inicio del seguimiento<sup>v</sup>. En un estudio sobre la incidencia de demencia en Alemania entre 2004 a 2012, se evidenció cómo el incluir los datos censurados a la izquierda (diagnosticados con demencia antes de 2004) puede modificar los resultados de un análisis<sup>ix</sup>. El otro tipo es la censura de intervalo, cuando solo se conoce el intervalo de tiempo en el que se produjo el evento en lugar del momento exacto<sup>iiii,v</sup>. Debido a que muchos programas de salud bucal escolares están regidos por seguimientos en intervalos fijos, como evaluaciones anuales o bianuales, no se conoce el momento específico de aparecimiento de una caries dental, por lo que este evento suele presentar censura de intervalo<sup>x</sup>. La censura también puede catalogarse como informativa o no informativa; la censura no informativa o independiente es aquella que no está relacionada con el riesgo de presentar el evento de interés<sup>v</sup>. Los análisis de supervivencia parten del supuesto que la censura es no informativa, ya que de ocurrir lo contrario el análisis podría resultar sesgado<sup>iiii</sup>. La presencia de datos censurados es la causa de que se requieran métodos estadísticos adicionales a una regresión lineal<sup>v</sup>.

Además de lo anterior, las curvas de supervivencia son «no-negativas», es decir que tienen siempre una dirección positiva, esto se relaciona con que los eventos estudiados son acumulativos, debido a que su incidencia se acumula en un periodo de tiempo determinado<sup>xi</sup>. La distribución de los tiempos de supervivencia suele ser asimétrica, limitando el uso de modelos paramétricos que asumen distribución normal, necesitando modelos no paramétricos o transformaciones logarítmicas para realizar un análisis apropiado<sup>vii,viii,xi</sup>.

Actualmente estos análisis se utilizan con mayor frecuencia en estudios de cohorte y ensayos clínicos<sup>iiii</sup>, y son de utilidad en campos como epidemiología, oncología, cardioloxía y otras especialidades para comparar efectividad y seguridad de tratamientos médicos y quirúrgicos, estimar el tiempo de recuperación, tiempo de recurrencia, días libres de enfermedad y días libres de complicaciones, entre otras<sup>ii,vi</sup>. Debido a la utilidad y frecuencia de su uso en publicaciones e in-

vestigaciones en salud, es necesario que los profesionales de la salud estén familiarizados con las técnicas utilizadas en los análisis de supervivencia<sup>xii</sup>, además, existen elementos y métodos que no se abordan con frecuencia en las revisiones existentes, como los modelos no proporcionales, los métodos bayesianos, la utilidad de la inteligencia artificial, las limitaciones y los sesgos encontrados con frecuencia en este tipo de estudios.

Se realizó una búsqueda en las bases de datos de Pubmed, la Biblioteca Virtual en Salud, Google Académico y Scielo, de artículos publicados del 2019 al 2024, usando las palabras clave «Survival Analysis», «Kaplan Meier», «Cox proportional hazard», «Non proportional hazard», «Proportional hazard assumption», «Análisis de supervivencia», «Riesgos proporcionales de Cox», «Modelos de riesgos no proporcionales». Para los ejemplos se construyeron figuras con el software Rstudio versión 4.3.2 a partir de datos simulados. Se realizó una revisión narrativa con el objetivo de describir los principales métodos para realizar análisis de supervivencia en investigación en salud y las diferentes opciones cuando no es posible usar los modelos tradicionales.

## Discusión

### Generalidades

Se puede resumir la metodología de los análisis de supervivencia en tres pasos fundamentales: el primero es la estimación de la función de supervivencia o de la curva de supervivencia, el segundo paso es comparar curvas de supervivencia, y el último paso consiste en la estimación de los efectos de variables explicativas en el tiempo de supervivencia<sup>v</sup>.

Se conoce como «función de supervivencia» a la probabilidad que un paciente sobreviva determinado periodo de tiempo<sup>xiii,xiv</sup>, un concepto relacionado es la «función de riesgo» que se define como la probabilidad de que un evento ocurra en un periodo de tiempo<sup>v</sup>. La «mediana de supervivencia» es el tiempo en que el evento se presenta en el 50 % de los sujetos observados<sup>ii</sup>. Un supuesto importante relacionado con la función de riesgo es el supuesto de proporcionalidad de riesgos (SPR), el cual asume que el riesgo de presentar un evento, permanece constante durante todo el seguimiento<sup>xv</sup>.

Existen dos puntos de interés que deben definirse con claridad, el momento de inicio y el momento de finalización del seguimiento con base en los objetivos de investigación. El tiempo de seguimiento debe ser suficiente como para observar un suficiente número de eventos<sup>iiii</sup>.

Cada uno de los pacientes tiene una fecha de inicio de seguimiento distinta<sup>xiv</sup>, denominadas «fechas calendario o fechas seculares», todas estas fechas se estandarizan en un punto estandarizado del tiempo, el tiempo cero<sup>xvi</sup>. El tiempo de seguimiento de cada sujeto comprende desde el tiempo cero hasta la ocurrencia del evento o la censura<sup>xvi</sup>. Independientemente de la variable que se busque analizar, el tiempo que tarda en aparecer, generalmente se llama «tiempo de supervivencia»<sup>vii</sup>. En ensayos clínicos, el tiempo cero suele ser el momento de la aleatorización o cuando el paciente inicia con la intervención; en estudios observacionales suele ser más variado, pudiendo ser la entrada al estudio, inicio de exposición a un factor de riesgo o a un evento índice<sup>xvii</sup>.

## Cálculo del tamaño muestral en análisis de supervivencia

A diferencia de otros tipos de estudio la confiabilidad y la potencia de los análisis de supervivencia no dependen del número de individuos incluidos en la muestra, sino del número de eventos<sup>xviii</sup>. Una forma de determinar la muestra que no necesita aplicación de fórmulas, es que se requieren de al menos diez eventos por cada covariable para un análisis de regresión de Cox apropiado; es decir, si se tienen cinco covariables, se necesitarían 50 eventos<sup>iii,xix</sup>. La desventaja de este tipo de cálculo es que podría no reflejar la complejidad de las relaciones entre las variables predictoras y la variable resultado<sup>xx</sup>. Existen métodos estadísticos para poder realizar un cálculo de tamaño muestral adecuado en este tipo de estudios, como el método de Freedman, Schoenfield o Lakatos<sup>xviii</sup>. Es necesario calcular primero el número de eventos necesarios para realizar el análisis y posteriormente calcular el número de pacientes necesarios para observar dicho número de eventos<sup>xxi</sup>. Es necesario analizar con cuidado las características de la población, así como los objetivos del estudio para seleccionar los métodos de muestreo adecuados para evitar errores metodológicos<sup>xxii,xxiii</sup>.

## Tablas de vida

La duración del estudio se expresa en intervalos de tiempo de duración regular entre los cuales se dan los seguimientos a cada paciente<sup>i,xii</sup>, la duración de los intervalos de tiempo se calcula con base en la frecuencia del evento<sup>vi</sup>. El tiempo de seguimiento se expresa en el número de intervalos hasta el evento o hasta la censura, se asume que la censura ocurre a la mitad de cada intervalo<sup>i</sup>.

## Kaplan Meier

Es el método más utilizado para los análisis de supervivencia en ciencias de la salud<sup>vii,xxiv</sup>, es una prueba no paramétrica que estima la probabilidad de sobrevida a lo largo del tiempo, dicha probabilidad se calcula cada vez que ocurre un evento, por lo que habrá tantas estimaciones como eventos, a menos que ocurra más de un evento simultáneamente<sup>vii,viii</sup>. Para que este modelo tenga validez, la censura debe ser no informativa<sup>vii</sup>. Se suele representar mediante gráficos donde el eje de las X representa el tiempo y el eje de las Y la probabilidad de supervivencia, agregando marcas (por ejemplo, «+») para indicar la presencia de datos censurados<sup>xi,xiii</sup> (Figura 1).

Los softwares utilizados para estos análisis generalmente calculan intervalos de confianza (IC) para cada punto de probabilidad de supervivencia, muchos investigadores unen estos intervalos para representar la banda de confianza de la curva; a pesar que estos IC son válidos para cada punto, es necesario realizar ajustes estadísticos si se desea representar apropiadamente las bandas de confianza de la curva de supervivencia<sup>xxv</sup>. Otras opciones a la prueba de Kaplan Meier incluyen Breston-Aalen y el estimador de Breslow<sup>iii</sup>.

## Test de log-rank

Es una prueba no paramétrica basada en chi cuadrado, es la más utilizada para comparar supervivencia<sup>iii,viiii,xiii</sup>. Este método no compara la supervivencia final ni la mediana de supervivencia, sino los patrones de supervivencia<sup>viii</sup>, la hipótesis nula es que no hay diferencia entre las curvas de supervivencia de dos o más grupos independientes<sup>ii,v</sup>, (Figura 2). Para poder aplicar esta prueba, las curvas de supervivencia no deben cruzarse, debido a que podría no detectar diferencias existentes entre los patrones<sup>v,vii,viii</sup>, en este caso se recomienda el uso de test de *log-rank* ponderado<sup>viii</sup>, o un test *log-rank* modificado (prueba de Lin y Wang)<sup>v</sup>. La potencia de esta prueba aumenta si se cumple el SPR<sup>iii,vii</sup>, si esta condición no se cumple, existen otras alternativas como las pruebas de Taron-Ware, Peto-Peto Prentice y Fleming-Harrington<sup>iii</sup>.

## Modelo de regresión de riesgos proporcionales Cox

El modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox (RPC) es el modelo multivariable más utilizado en los análisis de supervivencia<sup>iii,xiii</sup>, su objetivo es analizar los factores predictivos (covariables) que influyen sobre la supervivencia<sup>ii</sup>. Este da como

resultado una medida de asociación conocida como el *Hazard Ratio* (HR), que se define como la función de riesgo de un grupo expuesto o grupo de tratamiento sobre la función de riesgo de un grupo no expuesto o grupo control<sup>xxvi</sup>. El HR es análogo de los *Odds Ratio* (OR) obtenidos en una regresión logística y se interpreta de forma similar, un valor mayor de uno implica mayor riesgo, igual a uno significa que no hay diferencia, y menor de uno que hay menor riesgo<sup>iv,vv</sup>.

Como cualquier modelo estadístico el modelo RPC parte de supuestos: el SPR, la censura no informativa y la independencia de supervivencia; este último se refiere a que la supervivencia de un individuo incluido en el análisis no influye sobre la supervivencia del resto<sup>xiv</sup>. Además, también se menciona el supuesto *log-lineal* en el que se establece que la relación, existente entre el logaritmo neperiano de la tasa instantánea de riesgo de las covariables o variables predictoras debe ser lineal<sup>xxvii</sup>.

## Comprobación de la proporcionalidad de riesgos

Antes de realizar inferencias a partir del modelo es necesario verificar que se cumpla el SPR, de lo contrario el análisis puede resultar sesgado<sup>iii</sup>. Existen múltiples métodos para comprobar el cumplimiento de este supuesto<sup>v,xxvi</sup>. La forma más común es mediante la prueba de residuos de Schoenfeld, los residuos se obtienen de la diferencia entre los eventos observados y los calculados mediante un modelo de RPC. La hipótesis nula de esta prueba es que los residuales son independientes del tiempo, por lo que si esta se rechaza, los riesgos varían en función de tiempo, rompiendo la proporcionalidad de riesgos<sup>xxvi</sup> (Figura 3).

Otra prueba es el gráfico de *log minus log*, en la que se realiza una doble transformación logarítmica de la función de supervivencia de las covariables, si se cumple el SPR el resultado serán líneas paralelas que no se

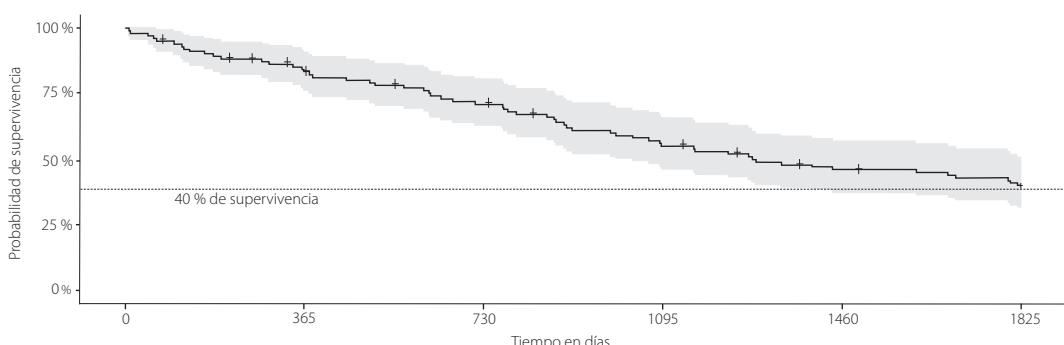
cruzan<sup>v,xxvi</sup>. Se recomienda utilizar más de una prueba para verificar este supuesto<sup>xxvi</sup>.

## Modelos de datos no proporcionales

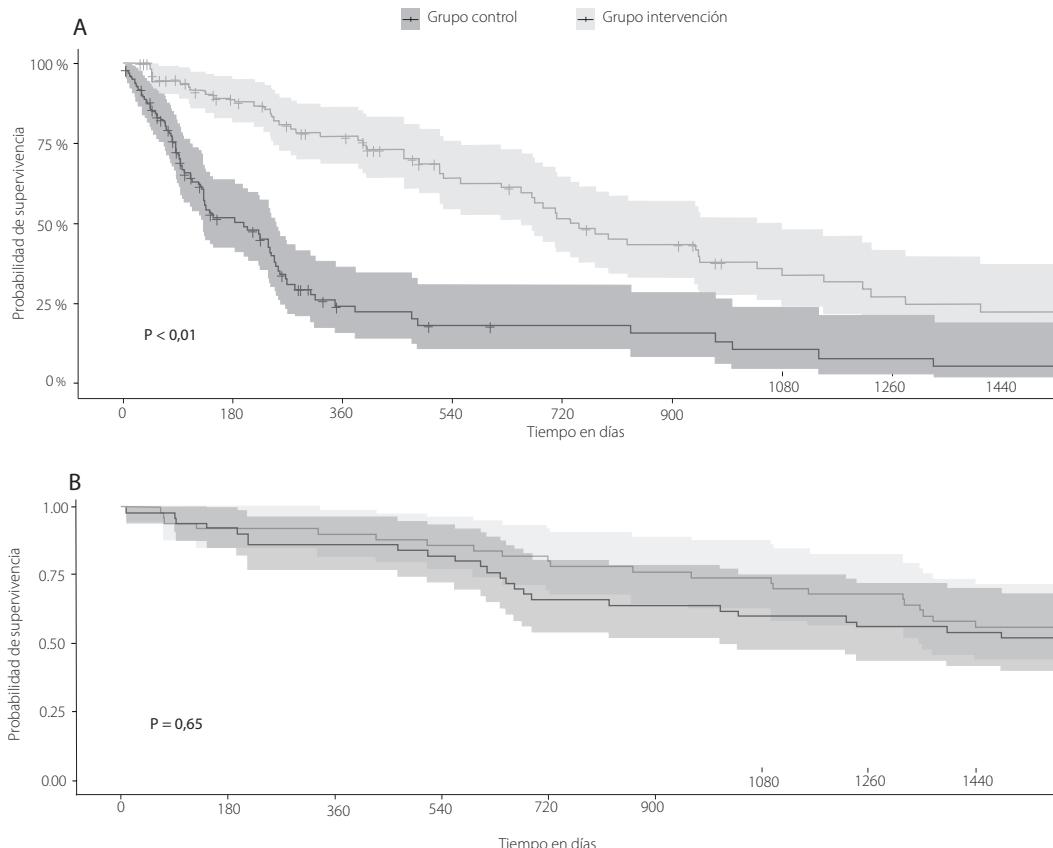
Existe una variedad de pruebas para los análisis de riesgos no proporcionales, y no existe un consenso sobre cuál es el abordaje apropiado<sup>xxviii</sup>. Una primera opción sería dividir el periodo de seguimiento en intervalos donde sí se cumpla el SPR, y realizar un modelo por cada intervalo<sup>xxix</sup>. Por ejemplo, en un estudio en el que se comparó la reparación endovascular de aneurisma de aorta abdominal y la cirugía abierta, debido a que no se cumplió el SPR, se analizaron cuatro períodos de tiempo, primero la supervivencia a los seis meses, en los que sobrevivieron a este primer periodo se analizó la sobrevida a los cuatro años, posteriormente se analizó la supervivencia a los ocho años, y finalmente la supervivencia arriba de ocho años<sup>xxx</sup>.

Otras alternativas son la estratificación del modelo, de acuerdo a las variables que no cumplen el SPH o la extensión del modelo mediante el uso de covariables dependientes del tiempo<sup>xxix,xxx</sup>; este último es el método más utilizado en ensayos clínicos<sup>xxviii</sup>. Un ejemplo de esto es un estudio sobre la relación del CA19-9 con la supervivencia en pacientes con cáncer de páncreas en quimioterapia, en el que después de verificar que no se cumplía el SPR, los investigadores optaron por un modelo de Cox con covariables dependientes del tiempo; para lograrlo introdujeron medidas periódicas de CA19-9 al modelo, obteniendo un HR basal de 1,56 con un máximo de 2,0 a los dos meses después de iniciar la quimioterapia<sup>xxxi</sup>.

Algunas técnicas adicionales incluyen los modelos de fragilidad o de efectos aleatorios<sup>xxviii,xxxii</sup>, los métodos paramétricos como el modelo exponencial discontinuo y de tiempo de fallo acelerado y las técnicas de aprendizaje automático (ML)<sup>xxvii</sup>.



**Figura 1.** Gráfico de Kaplan-Meier. Supervivencia a los cinco años de un grupo de pacientes con determinada condición de salud, esta inicia con el 100 % y se calcula cada vez que ocurre un evento, lo que genera las disminuciones observadas en el gráfico, las cruces «+» marcan la presencia de datos censurados. En este ejemplo la supervivencia a los cinco años fue del 40 %.



**Figura 2.** Test de *log rank*. Se tiene un grupo pacientes con una intervención, y un grupo control. En la Figura 2A, Se obtuvo un  $p < 0,01$ , por lo que puede rechazarse la hipótesis nula y concluir que existe diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia del grupo de intervención y el grupo control. En la Figura 2B, Se obtuvo un  $p = 0,65$ , por lo que no fue posible rechazar la hipótesis nula y se concluye que no se encontró diferencia significativa entre la supervivencia del grupo de intervención y el grupo control.

## Modelos de supervivencia bayesianos

El análisis de supervivencia bayesiano es una herramienta flexible que permite modelar el tiempo hasta un evento, como la muerte o la recuperación, integrando información previa mediante distribuciones *a priori* y permitiendo la toma dinámica de decisiones. A diferencia de los métodos tradicionales, no requiere asumir proporcionalidad de riesgos, técnicas como la aproximación integrada anidada de Laplace son especialmente útiles por su rapidez y precisión en el procesamiento de grandes volúmenes de datos. El enfoque bayesiano proporciona intervalos de credibilidad que reflejan mejor la incertidumbre, haciendo más intuitivo el análisis en escenarios médicos y epidemiológicos complejos<sup>xxxiv</sup>.

También pueden ser de utilidad cuando la muestra o el número de eventos sea muy reducido para el número de variables analizadas. Por ejemplo, en un análisis de supervivencia de 299 pacientes con falla cardíaca, de los cuales fallecieron 96. Se deseaba analizar 11 variables, como se

mencionó anteriormente, se necesitaría al menos diez eventos por variable, es decir por lo menos 110 muertes, en este escenario una regresión bayesiana de Cox puede brindar resultados más confiables que un modelo tradicional<sup>xxxv</sup>.

## Uso de la inteligencia artificial en los análisis de supervivencia

La inteligencia artificial (IA), junto con sus ramas de ML y aprendizaje profundo (DL), se ha convertido en una herramienta valiosa para los análisis de supervivencia. Estas tecnologías permiten el procesamiento y análisis de grandes volúmenes de datos, facilitando la identificación de patrones complejos y relaciones que son difíciles de discernir mediante métodos estadísticos tradicionales<sup>xxxvi</sup>.

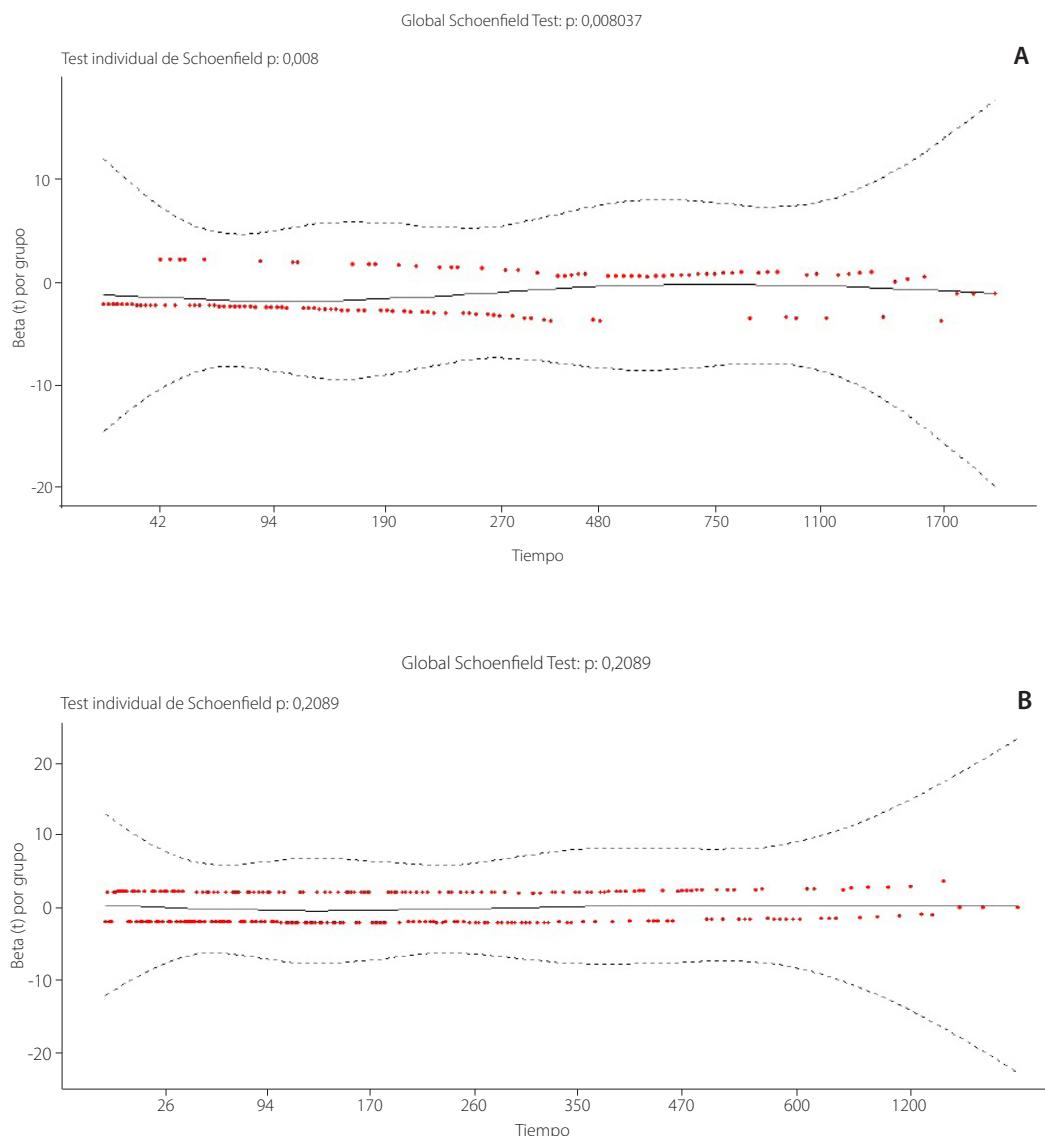
Los métodos de ML y DL han revolucionado el análisis de supervivencia, superando las limitaciones de los modelos tradicionales. Entre los modelos de ML más destacados se encuentran, la regresión logística multitarea de redes, DeepSurv y el bosque aleatorio de supervivencia. Estos enfoques manejan relaciones complejas y no lineales, identi-

fican patrones en datos de alta dimensión y ofrecen predicciones más precisas. Su flexibilidad permite integrar datos clínicos, biomarcadores y genómicos, mejorando la personalización de tratamientos y la toma de decisiones informadas<sup>xxxvii</sup>.

En cuanto a los modelos de DL, este es efectivo para analizar datos de alta dimensión, donde hay más características que observaciones, lo que es un reto para los métodos tradicionales<sup>xxxviii</sup>. Las redes neuronales profundas pueden modelar relaciones complejas y no lineales entre las variables y even-

tos como la progresión de enfermedades o la muerte, mejorando así la precisión de las predicciones. Su capacidad para aprender de grandes volúmenes de datos les permite identificar patrones significativos que otros métodos pueden pasar por alto<sup>xxxviii,xxxix</sup>.

Un ejemplo de la utilidad del ML en análisis de supervivencia, es un estudio en el que se analizaron 100 544 imágenes patológicas de 78 pacientes y se logró predecir eficazmente la supervivencia libre de progresión a un año de la inmunoterapia en pacientes con cáncer de pulmón microcítico<sup>xl</sup>.



**Figura 3.** Prueba de Schoenfield. Se desea conocer los factores que influyen en la probabilidad de complicaciones en pacientes sometidos a un tratamiento quirúrgico un año después de la intervención, y se necesita conocer si el modelo de riesgos proporcionales de Cox es adecuado para el análisis, por lo que se procede a hacer una prueba de Schoenfield para saber si las variables incluidas cumplen el supuesto de proporcionalidad de riesgos. En la Figura 3A se rechaza la hipótesis nula ( $p < 0,05$ ), por lo que se concluye que no se cumple la proporcionalidad de riesgos, es decir, el riesgo de complicaciones no es constante en todo el periodo de seguimiento, y es necesario usar otro modelo para comparar los tratamientos. En la Figura 3B no se rechaza la hipótesis nula, por lo que se concluye que existe proporcionalidad de riesgos y es válido el uso de la regresión de Cox.

## **Limitaciones de los análisis de supervivencia**

Si la probabilidad de ocurrencia de un evento es baja, se necesitaría un tamaño muestral grande para poder tener un suficiente número de eventos que permita un análisis confiable. Si el evento de interés toma mucho tiempo en presentarse, se requieren largos períodos de seguimiento, pudiendo incrementar el número de datos censurados debido al abandono del paciente<sup>xli</sup>, además el riesgo de presentar el evento puede variar en períodos de tiempo prolongados, occasionando que no se cumpla el SPR<sup>xxix</sup>.

Los modelos recomendados para el análisis de supervivencia a largo plazo, como puede ser en estudios de cáncer incluyen: análisis de supervivencia por hitos, análisis del tiempo medio de supervivencia restringido, el «modelo del área bajo la curva de supervivencia», nomogramas, así como los ya mencionados modelos paramétricos de tiempo de fallo acelerado y ML<sup>xxix,xlii</sup>.

## **Sesgos en los análisis de supervivencia**

La presencia de censura informativa se considera un sesgo de selección, y ocurre cuando los sujetos censurados tienen mayor o menor riesgo de presentar el evento de interés que aquellos incluidos en el estudio<sup>v,v</sup>. Un ejemplo de lo anterior podría ser un ensayo clínico, en el que un paciente fue censurado debido al aparecimiento de un efecto adverso del medicamento en estudio o por la necesidad de cambiar de tratamiento<sup>v</sup>. Si se sospecha la presencia de censura informativa, se puede optar excluir estos pacientes del análisis o se pueden usar modelos ajustados para datos censurados como modelos estratificados, con ajuste de regresión estándar, modelización conjunta y la estimación ponderada de probabilidad inversa de censura<sup>v,vii</sup>.

El sesgo del tiempo de ventaja ocurre cuando se detecta una enfermedad de forma precoz, antes del aparecimiento de síntomas debido a un método de tamizaje<sup>v</sup>, esto puede ocasionar que se sobreestimen los tiempos de supervivencia y la efectividad de ciertas intervenciones<sup>xliii,xliv</sup>. Por ejemplo, al comparar dos pacientes que desarrollan un cáncer a los 15 años y fallecen a los 60 años, ambos tienen realmente el mismo tiempo de supervivencia; pero si en uno de los pacientes se detectó el diagnóstico a los 40 años y el otro a los 50, parecerá que el tiempo de supervivencia de uno de ellos fue mayor. Para evitar lo anterior se recomienda iniciar el seguimiento desde el comienzo de la intervención o exposición que se desea evaluar<sup>xlv</sup>.

Se conoce como sesgo por migración de estadios cuando aquellos pacientes que se encuentran al borde entre un estadio de cáncer y el siguiente, tienden a ser clasificados en la etapa más avanzada, esto ocasiona que se incremente el tiempo de supervivencia de ambos estadios. La supervivencia en el estadio menor se incrementa porque se excluyen los cánceres más agresivos, la supervivencia en el estadio mayor también se incrementa porque se incluyen cánceres que relativamente tienen mejor pronóstico a los que regularmente se incluyen en esta categoría, este fenómeno se le conoce como el «efecto Will Rogers»<sup>v</sup>.

Un «riesgo competitivo» es un evento que previene o modifica el riesgo del evento de interés<sup>xlii</sup>, por ejemplo, en una investigación en que el evento de interés sea falla renal, pero un paciente fallece antes sin haber presentado dicho evento; un paciente no puede presentar falla renal después de fallecer, por lo que en este caso la muerte es un riesgo competitivo<sup>xlii</sup>. Otro ejemplo frecuente sería en el caso que el evento de interés fuera la muerte por evento cardiovascular, si un paciente fallece por cualquier otra causa, también se consideraría un riesgo competitivo<sup>xlii</sup>.

Utilizar los métodos clásicos como Kaplan Meier y RPC en presencia de riesgos competitivos, puede introducir sesgos al análisis porque puede sobreestimar el riesgo de las intervenciones o exposiciones en estudio<sup>xlii,xlii</sup>. Los métodos más frecuentemente utilizados en estos análisis son los modelos de riesgo de causa específica y el modelo de Fine y Gray<sup>xlii</sup>.

Hay que tener precaución al momento de usar este tipo de análisis para comparar un tratamiento quirúrgico con el manejo conservador; en los tratamientos quirúrgicos, el riesgo de complicación es mayor durante el periodo perioperatorio, por lo que no se cumple el SPR; adicionalmente, en este tipo de escenarios, los beneficios de una cirugía se observan a largo plazo, corriendo el riesgo que el tiempo de seguimiento sea muy corto para observar estos beneficios<sup>xliii</sup>. Para este tipo de escenarios se recomienda evaluar por separado la eficacia y la seguridad de los tratamientos. Para valorar la eficacia de las cirugías preventivas; se recomienda iniciar el seguimiento en el periodo posoperatorio<sup>xliii</sup>.

## **Limitantes de la revisión y recomendaciones**

Existe una gran cantidad de métodos y técnicas para los análisis de supervivencia, así como modelos ajustados para diferentes aplicaciones, por lo que no fue posible

describir todas las variaciones y fundamento estadístico de los diferentes modelos encontrados. Sin embargo, se buscó hacer mención a los métodos más utilizados para facilitar a los investigadores la selección de las técnicas más apropiadas para dar respuesta a sus objetivos de investigación e identificar los sesgos que con mayor frecuencia se hallan en este tipo de estudios.

Se recomienda definir con claridad el o los eventos de interés, así como el momento de inicio y finalización del seguimiento; analizar la presencia de sesgos antes de recolectar la información y aplicar una técnica para cálculo de muestra apropiada para los análisis de supervivencia. Después de seleccionar el modelo estadístico apropiado para los objetivos de investigación, es necesario verificar los supuestos y evaluar apropiadamente el modelo antes de realizar inferencias estadísticas, para evitar la posibilidad de llegar a conclusiones erróneas.

## Conclusión

Los métodos utilizados con mayor frecuencia para los análisis de supervivencia, son el método de Kaplan Meier y el modelo RPC; sin embargo, antes de aplicar estas técnicas estadística, es necesario verificar que se cumplen los supuestos necesarios para su aplicación, como el SPR y la censura no informativa. Cuando no es posible la aplicación de métodos tradicionales es necesario que los investigadores seleccionen las técnicas de análisis adecuadas con base en sus objetivos de investigación, las características de su población y a los recursos disponibles.

Con los avances tecnológicos, la IA permite modelar escenarios complejos en el análisis de supervivencia, manejando grandes volúmenes de datos y descubriendo patrones complejos, superando las limitaciones de los enfoques convencionales y creando nuevas oportunidades en la investigación médica.

## Financiamiento

No hubo fuentes de financiamiento.

## Referencias bibliográficas

- i. Barakat A, Mittal A, Ricketts D, Rogers BA. Understanding survival analysis: actuarial life tables and the Kaplan-Meier plot. Br. J. Hosp. Med. Lond. Engl. 2005. 2019;80(11):642-646. [DOI: 10.12968/hmed.2019.80.11.642](https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.11.642)
- ii. Lira RPC, Antunes-Foschini R, Rocha EM. Survival analysis (Kaplan-Meier curves): a method to predict the future. Arq. Bras. Oftalmol. 2020;83:V-VII. [DOI: 10.5935/0004-2749.20200036](https://doi.org/10.5935/0004-2749.20200036)
- iii. Perera M, Dwivedi AK. Statistical issues and methods in designing and analyzing survival studies. Cancer Rep. 2019;3(4):e1176. [DOI: 10.1002/cnr.21176](https://doi.org/10.1002/cnr.21176)
- iv. Andrade C. Survival Analysis, Kaplan-Meier Curves, and Cox Regression: Basic Concepts. Indian J. Psychol. Med. 2023;45(4):434-435. [DOI: 10.1177/02537176231176986](https://doi.org/10.1177/02537176231176986)
- v. Dey T, Mukherjee A, Chakraborty S. A Practical Overview and Reporting Strategies for Statistical Analysis of Survival Studies. CHEST. 2020;158(1):S39-S48. [DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.015](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.015)
- vi. Martínez Pérez JA, Pérez Martínez PS. Análisis de supervivencia. Med. Fam. SEMERGEN. 2023;49(5):101986. [DOI: 10.1016/j.semerg.2023.101986](https://doi.org/10.1016/j.semerg.2023.101986)
- vii. Su P-F, Lin C-CK, Hung J-Y, Lee J-S. The Proper Use and Reporting of Survival Analysis and Cox Regression. World Neurosurg. 2022;161:303-309. [DOI: 10.1016/j.wneu.2021.06.132](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.06.132)
- viii. Indrayan A, Tripathi CB. Survival Analysis: Where, Why, What and How? Indian Pediatr. 2022;59(1):74-79. [DOI: 10.1007/s13312-022-2425-5](https://doi.org/10.1007/s13312-022-2425-5)
- ix. Weißbach R, Kim Y, Dörre A, Fink A, Doblhammer G. Left-censored dementia incidences in estimating cohort effects. Lifetime Data Anal. 2021;27(1):38-63. [DOI: 10.1007/s10985-020-09505-1](https://doi.org/10.1007/s10985-020-09505-1)
- x. Ruff RR. Caries Incidence in School-Based Prevention Programs in the Presence of Interval Censoring. Children. 2024;11(11):1350. [DOI: 10.3390/children11111350](https://doi.org/10.3390/children11111350)
- xi. Vibha D, Prasad K. Introduction to Survival Analysis. Neurol. India. 2020;68(5):1172. [DOI: 10.4103/0028-3886.299141](https://doi.org/10.4103/0028-3886.299141)
- xii. Shreffler J, Huecker MR. Survival Analysis. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560604/>
- xiii. Hess AS, Hess JR. Kaplan-Meier survival curves. Transfusion (Paris). 2020;60(4):670-672. [DOI: 10.1111/trf.15725](https://doi.org/10.1111/trf.15725)
- xiv. Deo SV, Deo V, Sundaram V. Survival analysis—part 1. Indian J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2020;36(6):668-672. [DOI: 10.1007/s12055-020-01049-1](https://doi.org/10.1007/s12055-020-01049-1)
- xv. Deo SV, Deo V, Sundaram V. Survival analysis—part 2: Cox proportional hazards model. Indian J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2021;37(2):229-233. [DOI: 10.1007/s12055-020-01108-7](https://doi.org/10.1007/s12055-020-01108-7)
- xvi. Rebasa P. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. Cir. Esp. 2005;78(4):222-230. [DOI: 10.1016/S0009-739X\(05\)70923-4](https://doi.org/10.1016/S0009-739X(05)70923-4)
- xvii. Rossello X, González-Del\_Hoyo M. Survival analyses in cardiovascular research, part I: the essentials. Rev. Esp. Cardiol. Engl.

- xviii. Ed. 2022;75(1):67-76. DOI: [10.1016/j.rec.2021.06.003](https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.06.003)
- xvii. Lu K. Sample size calculation for logrank test and prediction of number of events over time. *Pharm. Stat.* 2021;20(2):229-244. DOI: [10.1002/pst.2069](https://doi.org/10.1002/pst.2069)
- xix. Austin PC, Allignol A, Fine JP. The number of primary events per variable affects estimation of the subdistribution hazard competing risks model. *J. Clin. Epidemiol.* 2017;83:75-84. DOI: [10.1016/j.jclinepi.2016.11.017](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.11.017)
- xx. Zapf A, Wiessner C, König IR. Regression Analyses and Their Particularities in Observational Studies: Part 32 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 2024;121(4):128. DOI: [10.3238/arztebl.m2023.0278](https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0278)
- xxi. Kieser M. Methods and Applications of Sample Size Calculation and Recalculation in Clinical Trials. Cham; 2020.
- xxii. Caillé A, Tavernier E, Taljaard M, Desmée S. Methodological review showed that time-to-event outcomes are often inadequately handled in cluster randomized trials. *J. Clin. Epidemiol.* 2021;134:125-137. DOI: [10.1016/j.jclinepi.2021.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.02.004)
- xxiii. Akbar MH, Ali S, Shah I, Alqifari HN. Sample size determination for time-to-event endpoints in randomized selection trials with generalized exponential distribution. *Heliyon.* 2024;10(5):e27013. DOI: [10.1016/j.heliyon.2024.e27013](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27013)
- xxiv. Martín-Conejero A. Sobrevivimos al análisis de supervivencia (primera parte). *Angiología.* 2022;74(4):157-161. DOI: [10.20960/angiologia.00393](https://doi.org/10.20960/angiologia.00393)
- xxv. Sachs MC, Brand A, Gabriel EE. Confidence bands in survival analysis. *Br. J. Cancer.* 2022;127(9):1636-1641. DOI: [10.1038/s41416-022-01920-5](https://doi.org/10.1038/s41416-022-01920-5)
- xxvi. In J, Lee DK. Survival analysis: part II - applied clinical data analysis. *Korean J. Anesthesiol.* 2019;72(5):441-457. DOI: [10.4097/kja.19183](https://doi.org/10.4097/kja.19183)
- xxvii. Ortega Páez E, Ochoa Sangrador C, Molina Arias M. Estudios de supervivencia. Modelo de riesgos proporcionales. Regresión de Cox. Evid. En Pediatría. 2023;19(4). Disponible en: <https://evidenciasenpediatria.es/articulo/8249/estudios-de-supervivencia-modelo-de-riesgos-proporcionales-regresion-de-cox>
- xxviii. Bardo M, Huber C, Benda N, Brugger J, Fellinger T, Galaune V, Heinz J, Heinzl H, Hooker AC, Klinglmüller F, et al. Methods for non-proportional hazards in clinical trials: A systematic review. *Stat. Methods Med. Res.* 2024;33(6):1069. DOI: [10.1177/09622802241242325](https://doi.org/10.1177/09622802241242325)
- xxix. Meuli L, Kuemmerli C. The Hazard of Non-proportional Hazards in Time to Event Analysis. *Eur. J. Vasc. Endovasc.* Surg. 2021;62(3):495-498. DOI: [10.1016/j.ejvs.2021.05.036](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.05.036)
- xxx. Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, Greenhalgh RM. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2016;388(10058):2366-2374. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)31135-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31135-7)
- xxxi. Ananthakrishnan R, Green S, Previtali A, Liu R, Li D, LaValley M. Critical review of oncology clinical trial design under non-proportional hazards. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2021;162:103350. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2021.103350](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103350)
- xxxii. Chen Y, Shao Z, Chen W, Xie H, Wu Z, Qin G, Zhao N. A varying-coefficient cox model for the effect of CA19-9 kinetics on overall survival in patients with advanced pancreatic cancer. *Oncotarget.* 2017;8(18):29925-29934. DOI: [10.18632/oncotarget.15557](https://doi.org/10.18632/oncotarget.15557)
- xxxiii. Balan TA, Putter H. A tutorial on frailty models. *Stat. Methods Med. Res.* 2020;29(11):3424. DOI: [10.1177/0962280220921889](https://doi.org/10.1177/0962280220921889)
- xxxiv. Alvares D, van Niekerk J, Krainski ET, Rue H, Rustand D. Bayesian survival analysis with INLA. *Stat. Med.* 2024;43(20):3975-4010. DOI: [10.1002/sim.10160](https://doi.org/10.1002/sim.10160)
- xxxv. Taheri Soodejani M, Tabatabaei SM, Mahmoudianesh M. Bayesian statistics versus classical statistics in survival analysis: an applicable example. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2021;11(4):484-488. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8449193/>
- xxxvi. Chen Y, Xue J, Yan X, Fang D, Li F, Tian X, Yan P, Feng Z. Identification of crucial genes related to heart failure based on GEO database. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2023;23(1):376. DOI: [10.1186/s12872-023-03400-x](https://doi.org/10.1186/s12872-023-03400-x)
- xxxvii. Li X, Bao H, Shi Y, Zhu W, Peng Z, Yan L, Chen J, Shu X. Machine learning methods for accurately predicting survival and guiding treatment in stage I and II hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(45):e35892. DOI: [10.1097/MD.00000000000035892](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035892)
- xxxviii. Salerno S, Li Y. High-Dimensional Survival Analysis: Methods and Applications. *Annu. Rev. Stat. Its Appl.* 2023;25-49. DOI: [10.1146/annurev-statistics-032921-022127](https://doi.org/10.1146/annurev-statistics-032921-022127)
- xxxix. Moon I, LoPiccolo J, Baca SC, Sholl LM, Kehl KL, Hassett MJ, et al. Machine learning for genetics-based classification and treatment response prediction in cancer of unknown primary. *Nat. Med.* 2023;29(8):2057-2067. DOI: [10.1038/s41591-023-02482-6](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02482-6)
- xl. Shibaki R, Fujimoto D, Nozawa T, Sano A, Kitamura Y, Fukuoka J, et al. Machine learning analysis of pathological images to predict 1-year progression-free survival of

- immunotherapy in patients with small-cell lung cancer. *J. Immunother. Cancer.* 2024;12(2):e007987. [DOI: 10.1136/jitc-2023-007987](https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007987)
- xli. Emmerson J, Brown JM. Understanding Survival Analysis in Clinical Trials. *Clin. Oncol.* 2021;33(1):12-14. [DOI: 10.1016/j.clon.2020.07.014](https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.07.014)
- xlii. Bekiroglu GN, Avci E, Ozgur EG. What is the best method for long-term survival analysis? *Indian J. Cancer.* 2022;59(4):457. [DOI: 10.4103/ijc.IJC\\_22\\_21](https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_22_21)
- xliii. Syriopoulou E, Gasparini A, Humphreys K, Andersson TM-L. Assessing lead time bias due to mammography screening on estimates of loss in life expectancy. *Breast Cancer Res. BCR.* 2022;24:15. [DOI: 10.1186/s13058-022-01505-3](https://doi.org/10.1186/s13058-022-01505-3)
- xliv. Yang Z, Wong IO, Deng W, Chen R, Zhou J, Wei W. Lead-time bias in esophageal cancer screening in high-risk areas in China. *Chin. J. Cancer Res.* 2020;32(4):467. [DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.04.04](https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.04.04)
- xlv. Gabr A, Kallini JR, Desai K, Hickey R, Thornburg B, Kulik L, et al. Types of Research Bias Encountered in IR. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2016;27(4):546-550. [DOI: 10.1016/j.jvir.2016.01.013](https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.01.013)
- xlvi. Li L, Yang W, Astor BC, Greene T. Competing Risk Modeling: Time to Put it in Our Standard Analytical Toolbox. *J. Am. Soc. Nephrol.* *JASN.* 2019;30(12):2284. [DOI: 10.1681/ASN.2019101011](https://doi.org/10.1681/ASN.2019101011)
- xlvii. Hageman SHJ, Dorresteijn JAN, Pennells L, van Smeden M, Bots ML, Di Angelantonio E, et al. The relevance of competing risk adjustment in cardiovascular risk prediction models for clinical practice. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2023;30(16):1741-1747. [DOI: 10.1093/eurjpc/zwad202](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad202)
- xlviii. Darsaut TE, Rheaume AR, Chagnon M, Raymond J. The use and abuse of survival analysis and Kaplan-Meier curves in surgical trials. *Neurochirurgie.* 2024;70(4):101567. [DOI: 10.1016/j.neuchi.2024.101567](https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2024.101567)