

Pruebas no paramétricas para comparar curvas de supervivencia de dos grupos que experimentan eventos recurrentes

Carlos Martínez^{*,a}, Guillermo Ramírez^b, Maura Vásquez^b

^aUniversidad de Carabobo. Facultad de Ingeniería. Escuela de Ingeniería Química. Valencia-Venezuela.

^bUniversidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela

Resumen.-

El objetivo del presente trabajo consiste en proponer estadísticos de contraste para comparar curvas de supervivencia de dos grupos que experimentan eventos recurrentes. La idea proviene de los modelos de comparación del análisis clásico y constituyen generalizaciones de los estadísticos de comparación ponderados del análisis de supervivencia tradicional. Un evento es recurrente si puede ocurrir en más de una ocasión en la unidad bajo estudio. Hasta la década de los años ochenta, el análisis de supervivencia se había centrado en el estudio de una única ocurrencia del evento por unidad de estudio. Sin embargo, en investigaciones recientes se han propuesto varios modelos para estudiar este tipo de fenómenos. Estos eventos son fenómenos que ocurren en muchas áreas, infinidad de eventos de este tipo suelen ocurrir en nuestro entorno, como: enfermedades virales, aparición de tumores cancerígenos, fiebres, fallas en maquinarias y equipos, nacimientos, homicidios, terremotos, lluvias, erupciones de volcanes, accidentes laborales, accidentes automovilísticos, entre otros. Recientemente, se han desarrollado novedosas técnicas y modelos para estudiar los fenómenos recurrentes. En esta investigación, se enumeran algunos de ellos y nuestro objetivo es la comparación de curvas de supervivencia entre grupos que experimentan estos fenómenos. Nos proponemos, generar estadísticos de comparación que permitan medir las diferencias estadísticas de las curvas de supervivencia estimadas con los modelos no paramétricos. La idea consiste en generalizar los estadísticos ponderados del análisis clásico al caso recurrente. En la investigación se diseñarán rutinas en lenguaje R para evaluar los estadísticos propuestos. En este trabajo se emplean la base de datos del experimento de Byar, que es un experimento que mide los tiempos (meses) de reapariciones de tumores de ciento dieciséis (116) pacientes enfermos con cáncer superficial de vejiga tratado con: *placebo*, *thiotepa* y *piridoxina*. El objetivo del estudio en esta aplicación consiste en comparar las curvas de supervivencia de los tres grupos, medidos dos a dos, para determinar si existen diferencias significativas entre los tratamientos.

Palabras clave: Análisis de supervivencia, eventos recurrentes, pruebas no paramétricas

Nonparametric Tests for Comparison Survival Curves of Two Groups with Recurrent Events

Abstract.-

The objective of this paper is to propose statistical to compare survival curves of groups what experienced recurrent events. The idea comes from the comparison of the models of classical analysis and they are generalizations of the statistical comparison of the weighted traditional survival analysis. An event is recurring if it can happen more than once in the unit under study. Survival analysis techniques have traditionally had focused its study of a single occurrence of the event per unit. However, recent research has proposed several models to study such phenomena. These events are phenomena that occur in many areas. Infinites such events tend to occur in our environment include: viral diseases, cancer tumors, fevers, machinery and equipment failures, births, murders, earthquakes, rain, volcanic eruptions, industrial accidents, car accidents, among others. Recently, have been developing new techniques and models to study recurrent phenomena. In this research, are listed some of them and our aim is to compare survival curves between groups who experience these phenomena. We intend to generate statistical comparison to measure the statistical differences in survival curves what have estimated with the nonparametric models. The idea consist in generalize classical tests weighted of the statistical analysis and will apply on recurrent events. In the investigation, we will design programs in R language to evaluate the proposed. In this work we will use the database the experiment of Byar, that is an experiment that measures the time (months) of recurrence of tumors of one hundred sixteen (116) patients with superficial bladder cancer treated with *placebo*, *thiotepa* and pyridoxine. The aim of this study consist in the application of the proposed to compare the survival curves of the three groups, and determine whether there are significant differences between treatments.

Keywords: Survival analysis, recurrent events, nonparametric tests

1. Introducción

En el análisis de supervivencia (AS) se dispone de un conjunto de herramientas estadísticas para estudiar la aparición de eventos en el tiempo. Este lapso de tiempo se mide desde un momento inicial, (inicio de un tratamiento, diagnóstico, operación, entre otros) hasta el momento de la ocurrencia de un evento terminal predefinido (evento que puede representar muerte, falla, aparición de tumores, mejoras, entre otras). Los datos del AS esta formada; además, de una serie de variables medidas en las unidades bajo estudio, de tiempos de supervivencia completos (unidades con eventos terminales ocurridos en el tiempo de observación) y de tiempos de supervivencia censurados (con eventos terminales no ocurridos en el tiempo de observación). Cuando el AS es aplicado al estudio de eventos de tipo biológico asociados con la ocurrencia de eventos que provienen de plantas, animales o seres humanos, es llamado análisis de supervivencia y cuando el análisis es dirigido a las industrias o seres inanimados, se le conoce como análisis de confiabilidad.

El uso del AS se ha extendido a otras áreas de investigación como: la sicología, bioingeniería, medicina, física, astronomía, estudio de eventos de vida, entre otras. Tradicionalmente los estudios de supervivencia se orientaron al análisis de una única ocurrencia de un evento por unidad bajo estudio (AS clásico). Sin embargo, desde hace cuatro décadas los estudios se han extendido a la aparición de eventos recurrentes (AS recurrente). Los eventos recurrentes son sucesos que pueden presentarse en muchas áreas, cabe mencionar: fallas en maquinarias y equipos, reaparición de tumores en personas enfermas con cáncer, ataques de epilepsia, fiebre provocada por enfermedades infecciosas, accidentes automovilísticos, accidentes laborales, delitos, matrimonios, divorcios, nacimientos, entre otros. En el AS se pueden enumerar dos conjuntos de modelos, los modelos tradicionales y los modelos para eventos recurrentes. En los modelos recurrentes; se incluyen, tanto los trabajos de Prentice *et al* [1] que son modelos de regresión tipo Cox adaptados al caso recurrente; como los modelos propuesto por Peña *et al* [2]. Los modelos de regresión tipo Cox son modelos que considera el efecto de covariables y son conocidos como modelos semiparamétricos, mientras que los modelos que no

consideran los efectos de covariables son conocidos como modelos no paramétricos. En los modelos tipo Cox se asume que los tiempos entre ocurrencias del evento son independientes e idénticamente distribuidos e independientes de los tiempos de censura, con excepción del modelo de Wang–Chang [3] y el modelos de fragilidad de Peña *et al* [2], donde estos datos pueden o no estar correlacionados.

2. Metodología

2.1. Notación básica del análisis de supervivencia

La variable aleatoria principal de un estudio en el AS es el tiempo (T). Esta variable se utiliza para medir el lapso de tiempo que transcurre desde un momento inicial definido hasta la aparición del evento, la cual tiene asociada una serie de funciones; entre las que se encuentran: La función de densidad de probabilidades (f_{dp} o f), la función (F) o función de distribución acumulada (f_{da}), la función (S) o función de supervivencia, la función de riesgo instantáneo, (h o λ) y la función de riesgos acumulados, (H o Λ). Funciones que definimos a continuación: Si, T la variable aleatoria que representa el tiempo de ocurrencia del evento de estudio y F es la f_{da} de la variable T , entonces: $F(t) = P(T \leq t)$; y en consecuencia, $S(t) = 1 - F(t)$, (Ec. 1 y 2)

$$F(t) = \int_0^t f(s)ds \quad (1)$$

$$F(t) = \int_t^\infty f(s)ds \quad (2)$$

para funciones discretas (Ec. 3 y 4)

$$F(t) = \sum_{s \leq t} f(s)\Delta t \quad (3)$$

$$F(t) = 1 - \sum_{s \leq t} f(s)\Delta t \quad (4)$$

Sea, h la razón instantánea de ocurrencia de un evento de estudio, definida como en (Ec. 5):

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t / T \geq t)}{t} \quad (5)$$

Así

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (6)$$

Y si, H la función de riesgo acumulado (Ec. 7):

$$H(t) = \int_0^t h(s)ds \quad (7)$$

* Autor para correspondencia

Correo-e: cmartinez@uc.edu.ve (Carlos Martínez)

Entonces, para funciones continuas (Ec. 8):

$$H(t) = \int_0^t \frac{dF(s)}{S(s)} \quad (8)$$

y para funciones discretas (Ec. 9):

$$H(t) = \sum_{s \leq t} \frac{\Delta F(s)}{S(s)} \quad (9)$$

2.2. Modelos clásicos de supervivencia

Los modelos del AS clásicos más conocidos, son: los modelos actuariales, el modelo de Kaplan–Meier [4] y el modelo de riesgos proporcionales de Cox [5]. Entre los modelos actuariales más utilizados, se encuentran: Bhomer [6], Berkson–Gage [7] y Cutler–Ederer [8]. Los modelos actuariales son útiles en aquellos casos donde no se dispone de los tiempos exactos de ocurrencia del evento. Por ello, la información se presenta agrupada en intervalos de tiempo. Kaplan–Meier [4] proponen un estimador de la S , en presencia de datos censurados u observaciones incompletas, conocido hoy en día como estimador «Límiteproducto». Este modelo es de tipo clásico no paramétricos. El estimador Kaplan–Meier con tiempos de supervivencia no repetidos, esta dado por (Ec. 10):

$$S(t_j) = \prod_{i=1}^j \frac{n_i - d_i}{n_i} \quad (10)$$

Donde, d_i representa el numero total de ocurrencia en el i -ésimo momento y n_i representa el numero de unidades a riesgo justo antes del tiempo t_j . El modelo de riesgos proporcionales propuesto por Cox [5], supone que existe un conjunto de covariables, digamos: $X = (x_1, x_2, \dots, x_p)'$, que afectan el comportamiento del tiempo de ocurrencia de los eventos. El modelo asume independencia entre las observaciones de cada unidad y entra en la clasificación de los modelos clásicos, semiparamétricos y multivariante. Para este modelo, la función de riesgo condicionada, esta dada por (Ec. 11 y 12):

$$h(t/X) = h_0(t) e^{(\sum_{j=1}^q \beta_j X_j)} \quad (11)$$

$$S(t/X) = S_0(t) e^{(\beta_j' X)} \quad (12)$$

Donde, $h_0(t)$ es la función de riesgo base, $S_0(t)$ es la función de supervivencia base y β es el vector de parámetros desconocidos que miden los efectos de las covariables.

2.3. Otros modelos clásicos del análisis de supervivencia

En la Tabla 1 se agrupan otro conjunto de modelos clásicos, no paramétricos útiles para estimar S con eventos no recurrentes.

Tabla 1: Estimadores clásicos no paramétricos del AS

Autor	Año	Estimador de $S(t)$
Kaplan–Meier	1958	$S(t_j) = \prod_{i=1}^j \frac{n_i - d_i}{n_i}$
Alshuler	1970	$S(t_j) = \prod_{i=1}^j \exp\left(-\frac{d_i}{n_i}\right)$
Prentice	1978	$S(t_j) = \prod_{i=1}^j \frac{n_i}{n_i + 1}$
Prentice–Marek	1979	$S(t_j) = \prod_{i=1}^j \frac{n_i - d_i + 1}{n_i + 1}$
Andersen <i>et al</i>	1982	$S(t_j) = \left[\prod_{i=1}^j \frac{n_i - d_i + 1}{n_i + 1} \right] \frac{n_j}{n_j + 1}$
Harris–Albert	1991	$S(t_j) = \prod_{i=1}^j \frac{n_i + d_i - 1}{n_i + d_i}$
Moreau <i>et al</i>	1992	$S(t_j) = \prod_{i=1}^j \frac{n_i}{n_i + d_i}$
Hosmer–Lemeshow	1999	$S(t_j) = \left[\prod_{i=1}^{j-1} \frac{n_i - d_i + 1}{n_i + 1} \right] \frac{n_j}{n_j + 1}$

2.4. Otros modelos para análisis de supervivencia con eventos recurrentes

Martínez–Borges (2008) propusieron un conjunto de modelos no paramétricos del AS con eventos recurrentes. Propuestas que se fundamentan en el trabajo de Peña *et al.* (2001), quienes derivaron el estimador GPLE para eventos recurrentes, a partir de los estimadores clásicos Nelson–Aalen y Kaplan–Meier. Los autores del estimador GPLE diseñaron dos procesos contadores a los que denotaron, con la siguiente notación: $N(s, t)$ y $Y(s, t)$. La Tabla 2 ilustra los modelos propuestos por Martínez–Borges [9].

3. Modelos de supervivencia para eventos recurrentes

Los primeros aportes del AS recurrente datan desde los años ochenta, con los trabajos de Prentice *et al* [1], Andersen–Gill [10] y Wei *et al* [11]. Los aportes más recientes, se incluyen los trabajos de: Wang–Chang [3], Peña *et al* [2], Nelson [12], Hollander Setruraman [13], González–Peña [14], González–Peña [15], Peña–Slate [16], Peña E. [17] y Martínez–Borges [9]. Wayne Nelson [12] publicó un trabajo donde resuelve problemas de modelación de fallas en sistemas industriales de tipo mecánico y eléctrico.

Tabla 2: Estimadores no paramétricos del AS para eventos recurrentes

Estimador tipo	Estimador de $S(t)$	Notación
Kaplan–Meier	$\prod_{w \leq t_j} \left[1 - \frac{N(s, \Delta w)}{Y(s, w)} \right]$	GPLe
Alshuler	$\prod_{w \leq t_j} \exp \left[-\frac{N(s, \Delta w)}{Y(s, z)} \right]$	GEAlsh
Prentice	$\prod_{w \leq t_j} \left[\frac{Y(s, w)}{Y(s, w) + 1} \right]$	GEPre
Prentice–Marek	$\prod_{w \leq t_j} \left[\frac{Y(s, w) + 1 - N(s, \Delta w)}{Y(s, w) + 1} \right]$	GEPrMa
Andersen et al	$\prod_{w \leq t_j} \left[\frac{Y(s, w) + 1 - N(s, \Delta w)}{Y(s, w) + 1} \right] \frac{Y(s, w)}{Y(s, w) + 1}$	GEAnde
Harris–Albert	$\prod_{w \leq t_j} \left[\frac{Y(s, w) + 1 - N(s, \Delta w)}{Y(s, w) + N(s, \Delta w)} \right]$	GEHaAl
Moreau et al	$\prod_{w \leq t_j} \left[\frac{Y(s, w)}{Y(s, w) + N(s, \Delta w)} \right]$	GEPrMo
Hosmer–Lemeshow	$\prod_{w \leq t_j - 1} \left[\frac{Y(s, w) + 1 - N(s, \Delta w)}{Y(s, w) + 1} \right] \frac{Y(s, w)}{Y(s, w) + 1}$	GEHoLE

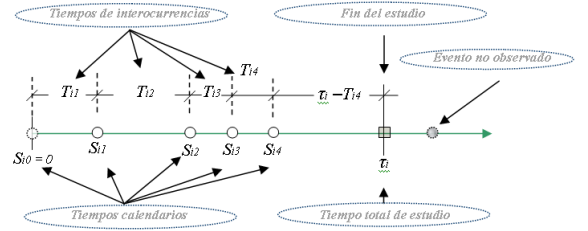
3.1. Modelo de Wang y Chang (Modelo WC)

Wang–Chang [3] propusieron un modelo de estimación de curvas de supervivencias S para eventos recurrentes que es aplicable tanto a casos donde existe independencia entre los tiempos entre ocurrencias como aquellas situaciones en presencia de datos correlacionados. El estimador propuesto por Wang–Chang (WC) es un estimador que se puede definir utilizando dos procesos de conteo, $d^*(t)$ y $R^*(t)$, $d^*(t)$ representa la suma total de las proporciones de tiempos de entre ocurrencias iguales a t y $R^*(t)$ representa el promedio de individuos que están en riesgo en el momento t . De modo que (Ec. 13):

$$\hat{S}(t) = \prod_{i=1}^n \prod_{\{j: T_{ij} \leq t\}} \left[1 - \frac{d^*(T_{ij})}{R^*(T_{ij})} \right] \quad (13)$$

Donde, T_{ij} es el tiempo de interocurrencia del j -ésimo evento en la i -ésima unidad de investigación, S_{ij} es el tiempo calendario de la j -ésima ocurrencia del evento en la i -ésima unidad (Figura 1).

Sí, $S_{i0} = 0$ y $S_{ij} = T_{i1} + T_{i2} + \dots + T_{iki}$, tal que, K_i es el número de eventos que experimenta la i -ésima unidad de investigación, $K_i = \max\{j : S_{ij} \leq \tau_i\}$, τ_i es el tiempo total de observación de la i -ésima unidad de investigación y n es el número total de ocurrencias del evento.

Figura 1: Representación gráfica de la recurrencia de eventos en la i -ésima unidad de investigación

3.2. modelos de Peña, Strawderman y Hollander (Modelo PHS)

Peña et al. (2001) propusieron dos modelos de supervivencia para eventos recurrentes. Uno, que generaliza el estimador clásico de la curva de supervivencia de Kaplan–Meier a eventos recurrentes, útil para aquellos casos donde existe independencia entre los tiempos de interocurrencia, denotado como modelo GPLe de Peña et al. y otro modelo que considera la fragilidad o probabilidad de ocurrencia del evento en la unidad de estudio. En esta propuesta los autores definieron dos procesos de conteo N e Y , que permiten realizar las estimaciones de su modelo y diseñaron una herramienta gráfica que permiten realizar estos proceso (Figura 2).

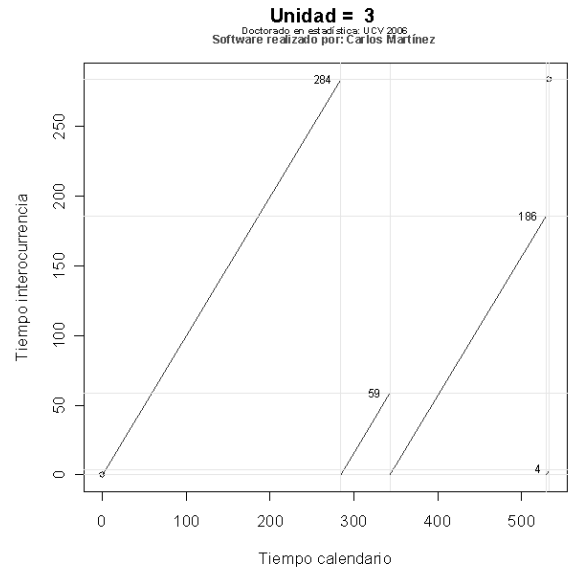


Figura 2: Gráfica de la ocurrencia de un evento recurrente en una unidad

En el caso de una única ocurrencia del evento, los procesos quedan definidos por N e Y . Pero, para el caso de eventos recurrentes, es necesario definir dos escalas de tiempo: un tiempo calendario S_{ij} y un tiempo de interocurrencias T_{ij} . El tiempo calendario S acumula

los tiempos de interocurrencias T en cada una de las unidades bajo estudio. Los procesos N e Y se definen como: $N(s, t)$ e $Y(s, t)$. Donde, $N(s, t)$ representa el número de eventos observados en el período calendario $[0, s]$ con tiempos de interocurrencias menores e iguales a t e $Y(s, t)$ representa el número el número de eventos observados en el período calendario $[0, s]$ con tiempos de interocurrencias mayores e iguales a t . De modo que, si $N_i(s, t)$ es el número de eventos observados en el período calendario $[0, s]$ con tiempos de interocurrencias menores e iguales a t para la i -ésima unidad de investigación, $Y_i(s, t)$ será el número de eventos observados en el período calendario $[0, s]$ con tiempos de interocurrencias mayores e iguales a t , en cada unidad bajo estudio (Ec. 14 a 16).

$$N(s, t) = \sum_{i=1}^n N_i(s, t) \quad \text{o} \quad \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{K_i} I\{T_{ij} \leq t\} \quad (14)$$

$$Y(s, t) = \sum_{i=1}^n Y_i(s, t) \quad (15)$$

$$Y(s, t) = \sum_{i=1}^n \left\{ \sum_{j=1}^{K_i} I\{T_{ij} \geq t\} + I\{\tau_i - S_{iK_i} \geq t\} \right\} \quad (16)$$

De esta manera, el estimador generalizado del límite-producto de Kaplan–Meier propuestos por Peña et al. (2001), quedo definido como (Ec. 17):

$$\hat{S}(t) = \prod_{w \leq t} \left[1 - \frac{N(s, \Delta w)}{Y(s, w)} \right] \quad (17)$$

$$(18)$$

El otro modelo propuesto por es el modelo de fragilidad donde se asume que existe una variable aleatoria no medible o variable latente que representa el grado de heterogeneidad entre las unidades de los grupos en estudio, la cual se asume independiente de la censura. El termino fragilidad se entiende como heterogeneidad individual, debido a que existen unidades que tienen mayor probabilidad de experimentar el evento que otros. Este es conocido como modelo de fragilidad multiplicativa y si se asume que la variable de fragilidad sigue una distribución gamma con parámetros de forma y escala iguales a α . Si para cada unidad existe una variable de fragilidad no observable y positiva, digamos Z_i ; tal que, para cada momento t la función de

supervivencia condicionada que definida en la Ec. 19:

$$S(t/Z_i = z) = [S_0(t)]^z \quad \text{o} \quad S(t/Z_i = z) = e^{-z \int_0^t \lambda_0(u) du} \quad (19)$$

Donde, $\lambda_0(t)$ es la función de riesgo base y $S_0(t)$ es la función de supervivencia basal. Con, $Z_1, Z_2, \dots, Z_n$ como las variables de fragilidad de las unidades, se asumen idénticamente distribuidas con una cierta distribución común H para todas ellas. En el modelo **FRMLE**, H se distribuye gamma con parámetros de forma y escala iguales a α . La función S del modelo FRMLE se puede expresar como (Ec. 20):

$$S(t) = \left[\frac{\alpha}{\alpha + \Lambda_0(t)} \right]^\alpha \quad (20)$$

Donde, $\Lambda_0(t)$ es la función de riesgo base acumulada.

3.3. Otros modelos para análisis de supervivencia con eventos recurrentes

Martínez–Borges (2008) propusieron un conjunto de modelos no paramétricos del AS con eventos recurrentes. Propuestas que se fundamentan en el trabajo de Peña et al. (2001), quienes derivaron el estimador GPLE para eventos recurrentes, a partir de los estimadores clásicos Nelson–Aalen y Kaplan–Meier. Los autores del estimador GPLE diseñaron dos procesos contadores a los que denotaron, con la siguiente notación: $N(s, t)$ y $Y(s, t)$. La Tabla 2 ilustra los modelos propuestos por Martínez–Borges (2008).

4. Pruebas clásicas del análisis de supervivencia

4.1. Introducción

El objetivo de la comparación en el AS es similar a aquellos procedimientos diseñados para comparar estadísticos provenientes de muestras independientes, como la prueba t , la prueba de los signos, la prueba no paramétrica de los rangos signados de Wilcoxon (1945), la prueba U de Mann–Whitney (1947), la prueba de Kruskal–Wallis (1952), la prueba ponderada de Cochran (1954) y la prueba de análisis de varianza de dos o más vías. Todas estas pruebas de comparación se utilizan para evaluar diferencias entre estadísticos que han sido estimados basados en la información que se obtiene de subgrupos poblaciones independientes entre si. Sin embargo, en el AS sucede un fenómeno que no es considerado en estas pruebas que es la censura. Esta es la razón que imposibilita la aplicación directa

de estas pruebas en la comparación de subgrupos en el AS. Por ello, muchos investigadores se han dedicado a diseñar pruebas de comparación específicas para utilizar en el AS. Entre las más utilizadas para comparar curvas en el AS tradicional podemos mencionar la prueba del logaritmo del rango (logrank) propuesta por Mantel–Haenszel (1959); la prueba generalizada de Wilcoxon propuesta por Gehan (1965); la prueba de Peto–Peto (1972), la prueba de Tarone–Ware (1977), la prueba de rangos lineales con datos censurados por la derecha propuesta por Prentice (1978), la prueba de Harrington–Fleming (1982) que generaliza parte de las pruebas anteriores y una versión más general propuesta por Fleming et al. (1987). Detalles sobre estas pruebas se pueden consultar en: Therneau et al. (1990), Fleming–Harrington (1991), entre otros.

4.2. Prueba de comparación de dos grupos en el análisis de supervivencia tradicional

Mantel–Haenszel (1959) propusieron un estadístico que permite relacionar las pruebas de asociación de las Tablas de contingencia con los contrastes de igualdad de curvas de supervivencia entre subgrupos poblacionales. Supóngase que se quiere contrastar las curvas de supervivencia de dos grupos poblacionales. Supóngase además que hay p tiempos diferentes de ocurrencia del evento en el grupo combinado, digamos: $t_{(1)}, t_{(2)}, \dots, t_{(p)}$ y que en el momento t_z ocurren d_{1z} eventos en el primer grupo y d_{2z} eventos en el segundo, para todo $z = 1, 2, \dots, p$. En cada momento t_z , hay n_{1z} unidades a riesgo en el primer grupo y n_{2z} unidades en el segundo.

En consecuencia, en el momento t_z habrá $n_z = n_{1z} + n_{2z}$ unidades a riesgo en el grupo combinado y ocurrirán $d_z = d_{1z} + d_{2z}$ eventos (ver Tabla 03).

Tabla 3: Número de ocurrencias del evento en el momento t_z para los grupos G1 y G2.

Grupos	$Y(s, z; r)$	$N(s, \Delta z; r)$	$Y(s, z; r) - N(s, \Delta z; r)$
G1	d_{1z}	$n_{1z} - d_{1z}$	n_{1z}
G2	d_{2z}	$n_{2z} - d_{2z}$	n_{2z}
Combinados	d_z	$n_z - d_z$	n_z

Si se considera que en el momento z -ésimo se tiene una población formada por dos grupos, digamos G1 y G2 y se define la variable aleatoria d_{1z} como el número de eventos que ocurren en el grupo G1 en el momento t_z . En ese momento se tiene una población de tamaño n_z definida por el total de individuos a

riesgo, clasificada en dos subpoblaciones de tamaños n_{1z} para el grupo G1 y n_{2z} para el grupo G2. Si se pudiera considerar que el número de ocurrencias d_z para los dos grupos combinados es una muestra aleatoria sin reemplazamiento de la población anterior, entonces la variable aleatoria d_{1z} sigue una distribución hipergeométrica $H(n_z, n_{1z}, d_z)$ cuya media es igual a $d_z n_{1z}/n_z$ y varianza (Ec. 21):

$$\text{var}\{d_{1z}\} = d_z \frac{n_{1z}}{n_z} \frac{n_z - n_{1z}}{n_z} \frac{n_z - d_z}{n_z - 1} \quad (21)$$

La hipótesis nula (H_0) que se desea contrastar es que no hay diferencia entre las curvas de supervivencia de ambos grupos, lo que se logra evaluando la diferencia entre el número de eventos observados y el número de eventos esperados en cada uno de los momentos de ocurrencia, bajo los supuestos de H_0 . Esto es equivalente a comparar el número de eventos ocurridos en cualquiera de los grupos con respecto al número de eventos esperados en el grupo combinado. El estadístico de contraste se basa en una función de la variable aleatoria definida por el número de eventos en cada momento y se construye como una suma de variables aleatorias independientes estandarizadas, bajo el supuesto de que las ocurrencias en un momento determinado son independientes de las que ocurren en cualquier otro momento (Ec. 22).

$$Z = \frac{\sum_{z=1}^p w_z \left[d_{1z} - E(d_{1z}) \right]}{\sqrt{\sum_{z=1}^p \text{Var}(d_{1z})}} \quad (22)$$

La variable aleatoria Z se comporta como una distribución normal tipificada y en consecuencia su cuadrado sigue una distribución χ^2 con un grado de libertad. La prueba de Mantel–Haenszel es muy potente para detectar diferencias cuando los logaritmos de las curvas de supervivencia son proporcionales. Sin embargo, la potencia de la prueba disminuye cuando las curvas de supervivencia que se entrecruzan. Las pruebas de comparación del AS clásico son modificaciones del estadístico de Cochran y lo que las hace diferentes es el uso de los pesos w_z . Si $w_z = 1$ se obtiene la prueba de Mantel–Haenszel (log–rank). Si $w_z = n_z$ se obtiene la prueba generalizada de Wilcoxon (Gehan). Esta prueba da mayor peso a las diferencias de los primeros tiempos de supervivencia del evento. Tarone–Ware propusieron una modificación de la prueba de Wilcoxon, con $w_z = (n_z)^{1/2}$. Peto–Peto (1972)

propusieron una prueba con una ponderación $w_z = S_{PM}(t_z)$, que también da mayor peso a las primeras diferencias entre los eventos observados y los eventos esperados de los primeros tiempos de supervivencia. $S_{PM}(t_z)$ representa la estimación de la función de supervivencia a través del método de Prentice–Marek, la cual disminuye desde uno a cero en la medida que aumentan los tiempos de supervivencia. El resto de las pruebas son modificaciones de las pruebas anteriores o generalizaciones de las anteriores, como la de Fleming et al. y la de Harrington–Fleming.

5. Propuestas

En una investigación bibliográfica sobre pruebas de comparación en fenómenos con eventos recurrentes, sólo se logró detectar tres trabajos que consideran el tema: Pepe–Cai (1993), Glyn–Buring (1996) y Doganaksoy–Nelson (1998). La metodología de comparación más cercana a las propuestas de esta investigación es la indicada por Pepe–Cai.

5.1. Problema de Investigación

Supóngase que estamos interesados en comparar las curvas de supervivencia de dos grupos poblacionales que experimentan un evento recurrente, cuyas curvas han sido estimadas usando el modelo GPLE y cuyos grupos han sido definidos a través de la estratificación de una variable de interés, por ejemplo sexo, edad o estrato social. Nuestro problema consiste en comparar las curvas y determinar si éstas difieren significativamente. Para realizar la comparación de las curvas nos planteamos el siguiente contraste de hipótesis:

$$H_0 : S_1(t) = S_2(t)$$

$$H_1 : S_1(t) \neq S_2(t)$$

Para efectuar dicho contraste es necesario evaluar la diferencia que existe entre el número observado de eventos en cualquiera de los grupos y el número esperado de eventos en el grupo combinado, bajo el supuesto que la hipótesis nula es cierta. Si ambas curvas son iguales, el número observado de eventos en el grupo seleccionado (en todos los momentos de ocurrencia) es igual al número esperado de eventos del grupo combinado. Así, comparar las curvas de ambos grupos es equivalente a comparar la curva de cualquiera de los grupos con la curva de supervivencia esperada del grupo combinada, Mantel–Haenszel (1959). Nuestra idea consiste en introducir ciertas modificaciones en

los conceptos y en los modelos del AS clásico, para extender el uso de los estadísticos de comparación al caso recurrente. Para ello, se utilizarán los conceptos y notaciones propuestas por Peña et al. (2001).

5.2. Notación básica

Utilizaremos la letra r para denotar los grupos ($r = 1, 2$), n_r representará el total de unidades bajo estudio en el r -ésimo grupo, con $n = n_1 + n_2$. K_i denota el total de ocurrencias del evento en la i -ésima unidad bajo estudio en el grupo combinado y K_{ri} el total de eventos experimentados por la i -ésima unidad en el r -ésimo grupo. $\mathbf{K}$ es el total de eventos en todas las unidades en el grupo combinado y $\mathbf{K}_r$ el total de eventos en las unidades pertenecientes al r -ésimo grupo. Entonces (Ec. 23):

$$\mathbf{K} = K_1 + K_2 + \dots + K_n \quad \mathbf{K} = \mathbf{K}_1 + \mathbf{K}_2 \quad (23)$$

o también (Ec. 24)

$$\mathbf{K} = \sum_{r=1}^2 \sum_{i=1}^{n_r} K_{ri} \quad (24)$$

Estas últimas notaciones están escritas en negrillas, para diferenciar los K_i de los $\mathbf{K}_r$. El subíndice i se utiliza para identificar a la i -ésima unidad en los grupos. El subíndice j se utiliza para indicar a la j -ésima ocurrencia del evento en cualquiera de las n unidades bajo estudio, con $j = 1, 2, \dots, K_i$ o $j = 1, 2, \dots, K_{ri}$ dependiendo de si se está considerando el grupo combinado o el r -ésimo grupo. T_{ij} describe el j -ésimo tiempo de interocurrencia del evento en la i -ésima unidad bajo estudio en el grupo combinado y T_{rij} el j -ésimo tiempo de interocurrencia de la i -ésima unidad en el r -ésimo grupo. Los tiempos T_{ij} se asumen independientes e idénticamente distribuidos. La función de distribución de los T_{ij} viene dada por: $F(t) = P(T_{ij} \leq t)$. Donde, S_{ij} se define como el tiempo transcurrido desde el momento inicial hasta que se produce la j -ésima repetición del evento en el individuo i del grupo combinado (tiempo calendario). Se conviene en establecer que $S_{i0} = 0$ y $T_{i0} = 0$ para todo $i = 1, 2, \dots, n$. Se tiene, entonces que (Ec. 25):

$$S_{ij} = \sum_{j'=0}^j T_{ij'} \quad (25)$$

$$\forall i = 1, 2, \dots, n \wedge j = 1, 2, \dots, K_i$$

S_{ij} se define como el j -ésimo tiempo calendario de la i -ésima unidad en el r -ésimo grupo, y se asume que

$S_{ri0} = 0$ y $T_{ri0} = 0$, para todo $i = 1, 2, \dots, n_r$ y para todo $r = 1, 2$. Se tiene, entonces que (Ec. 26):

$$S_{rij} = \sum_{j'=0}^j T_{rij'} \quad (26)$$

$$\forall r = 1, 2; i = 1, 2, \dots, n \wedge j = 1, 2, \dots, K_{ri}$$

τ_i y τ_{ri} denotan el tiempo de observación de la i -ésima unidad bajo estudio en el grupo combinado y en el r -ésimo grupo respectivamente. Para cada unidad se dispone de un tiempo de observación igual a $[0, \tau_i]$ o $[0, \tau_{ri}]$, dependiendo de si se está considerando el grupo combinado o el grupo r . El tiempo de observación τ es una variable aleatoria con función de probabilidades desconocida igual a: $G(t) = P(\tau \leq t)$. Si denotamos el tiempo de censura de la i -ésima unidad como C_i , tenemos (Ec. 27):

$$C_i = \tau_i - S_{iK_i} \quad \forall i = 1, 2, \dots, n \quad (27)$$

Para referirnos a los grupos se utiliza la notación C_{ri} que es el tiempo de censura de la i -ésima unidad en el grupo r (Ec. 28):

$$C_{ri} = \tau_{ri} - S_{riK_{ri}} \quad \forall i = 1, 2, \dots, n \wedge r = 1, 2 \quad (28)$$

Asumiremos independencia entre las censuras y los tiempos de interocurrencias, y sólo consideraremos censuras por la derecha. Al igual que Peña et al. (2001), definiremos procesos contadores en cada uno de los grupos. En el modelo GPLE, $N_i(s, t)$ representa el número de eventos observados en la i -ésima unidad en el tiempo calendario $[0, s]$ con tiempos de interocurrencias menores o iguales a t e $Y_i(s, t)$ representa el número de eventos observados en la i -ésima unidad en el tiempo calendario $[0, s]$ con tiempos de interocurrencias mayores o iguales a t . Definiremos aquí (Ec. 29 y 30):

$$N_i(s, t_j) = \sum_{j'=1}^j I\{T_{ij'} \leq t_j\} \quad (29)$$

$$\forall i = 1, 2, \dots, n \wedge j = 1, 2, \dots, K_i(s-)$$

$$Y_i(s, t_j) = \sum_{j'=1}^j I\{T_{ij'} \geq t_j\} + I\{\min(s, \tau_i) - S_{iK_i(s-)} \geq t_j\} \quad (30)$$

$$\forall i = 1, 2, \dots, n \wedge j = 1, 2, \dots, K_i(s-)$$

Los autores del modelo GPLE también definieron dos procesos agregados: $N(s, t)$ que representa el número

de eventos observados en todas las unidades en el tiempo calendario $[0, s]$ con tiempos de interocurrencias menores o iguales a t e $Y(s, t)$ que representa el número de eventos observados en todas las unidades en el tiempo calendario $[0, s]$ con tiempos de interocurrencias mayores o iguales a t (Ec. 31 y 32):

$$N(s, t) = \sum_{i=1}^n N_i(s, t) \quad (31)$$

$$Y(s, t) = \sum_{i=1}^n Y_i(s, t) \quad (32)$$

Utilizando estos conceptos, ellos plantearon y desarrollaron el estimador GPLE de la función del AS tipo límite-producto de Kaplan-Meier:

$$\hat{s}(t) = \prod_{z \leq 1} \left[1 - \frac{N(s, \Delta z)}{Y(s, \Delta z)} \right] \quad (33)$$

Donde, la variable $N(s, \Delta z)$ es el número de eventos observados en las unidades bajo estudio en el tiempo calendario $[0, s]$ con tiempos de interocurrencias iguales a z , donde, el índice z representa los tiempos de interocurrencias de los eventos ordenados. $z = \{T_{ij} : \text{con } T_{ij} \text{ ordenados en forma creciente } i = 1, \dots, n \text{ y } j = 1, \dots, k_i\}$

En forma análoga, definiremos en este trabajo los siguientes procesos contadores: $N_{ri}(s, t)$ que representa el número de eventos observados en la i -ésima unidad del r -ésimo grupo en el tiempo calendario $[0, s]$ con tiempos de interocurrencias menores o iguales a t :

$$N_{ri}(s, t_j) = \sum_{j'=1}^j I\{T_{rij'} \leq t_j\} \quad \forall \begin{cases} r = 1, 2 \\ i = 1, 2, \dots, n \\ j = 1, 2, \dots, K_{ri}(s-) \end{cases} \quad (34)$$

$Y_{ri}(s, t)$ que representa el número de eventos observados en la i -ésima unidad en el r -ésimo grupo en el tiempo calendario $[0, s]$ con tiempos de interocurrencias mayores o iguales a t :

$$Y_{ri}(s, t_j) = \sum_{j'=1}^j I\{T_{rij'} \leq t_j\} + I\{\min(s, \tau_{ri}) - S_{riK_{ri}(s-)} \geq t_j\} \quad (35)$$

$$\forall \begin{cases} r = 1, 2 \\ i = 1, 2, \dots, n \\ j = 1, 2, \dots, K_{ri}(s-) \end{cases}$$

De modo que los procesos agregados en los grupos quedan definidos, como: $N(s, t; r)$ que es el número

de eventos observados en las unidades del r –ésimo grupo en el tiempo calendario $[0, s]$ con tiempos de interocurrencias menores o iguales a t :

$$N(s, t; r) = \sum_{i=1}^{n_r} N_{ri}(s, t) \quad \forall r = 1, 2 \quad (36)$$

$Y(s, t; r)$ que es el número de eventos observados en las unidades del r –ésimo grupo en el tiempo calendario $[0, s]$ con tiempos de interocurrencias mayores o iguales a t :

$$Y(s, t; r) = \sum_{i=1}^{n_r} Y_{ri}(s, t) \quad \forall r = 1, 2 \quad (37)$$

Los procesos agregados generales quedan definidos como:

$$N(s, t) = \sum_{r=1}^2 \sum_{i=1}^{n_r} N_{ri}(s, t) \quad \text{o} \quad N(s, t) = \sum_{r=1}^2 N(s, t; r) \quad (38)$$

$$Y(s, t) = \sum_{r=1}^2 \sum_{i=1}^{n_r} Y_{ri}(s, t) \quad \text{o} \quad Y(s, t) = \sum_{r=1}^2 Y(s, t; r) \quad (39)$$

y los estimadores de las funciones de supervivencia para cada grupo, queda definido como:

$$\hat{s}_r(t) = \prod_{z \leq t} \left[1 - \frac{N(s, \Delta z; r)}{Y(s, \Delta z; r)} \right] \quad \forall r = 1, 2 \quad (40)$$

Y el estimador de la función del AS para el grupo combinado, $s_C(t)$, queda definido como:

$$\hat{s}_C(t) = \prod_{z \leq t} \left[1 - \frac{N(s, \Delta z)}{Y(s, \Delta z)} \right] \quad (41)$$

5.3. Propuestas para la comparación de dos grupos

Sea $N(s, \Delta z; 1)$ el número de eventos observados en las unidades del 1er grupo en el tiempo calendario $[0, s]$ y con tiempos de interocurrencias iguales z en un total de eventos observados igual a $N(s, \Delta z)$. Donde, $N(s, \Delta z)$ es el número de eventos observados en las unidades del grupo combinado en el tiempo calendario $[0, s]$ con tiempos de interocurrencias iguales a z . De la definición de la variable $N(s, \Delta z; 1)$ se desprende que se trata de una variable aleatoria con distribución hipergeométrica $H(Y(s, z), Y(s, z, 1), N(s, \Delta z))$, cuyas media y varianza

son iguales a:

$$E\{N(s, \Delta z; 1)\} = N(s, \Delta z) \frac{Y(s, z; 1)}{Y(s, z)} \quad (42)$$

$$\text{var}\{N(s, \Delta z; 1)\} = \frac{[Y(s, z) - N(s, \Delta z)]}{[Y(s, z) - 1]} N(s, \Delta z) \frac{Y(s, z; 1)}{Y(s, z)} \left[1 - \frac{Y(s, z; 1)}{Y(s, z)} \right] \quad (43)$$

La Tabla 4 muestra la variable que representa el número de eventos observados en $[0, s]$ con tiempos de interocurrencias iguales a z , tanto en el grupo combinado como para los grupos, así como la variable del número de eventos experimentados por todas las unidades con tiempos de interocurrencias mayores o iguales a z .

Tabla 4: Número de ocurrencias del evento en el momento z –ésimo para los grupos 1 y 2

Grupos	$Y(s, z; r)$	$N(s, \Delta z; r)$	$Y(s, z; r) - N(s, \Delta z; r)$
1	$Y(s, z; 1)$	$N(s, \Delta z; 1)$	$Y(s, z; 1) - N(s, \Delta z; 1)$
2	$Y(s, z; 2)$	$N(s, \Delta z; 2)$	$Y(s, z; 2) - N(s, \Delta z; 2)$
Combinados	$Y(s, z)$	$N(s, \Delta z)$	$Y(s, z) - N(s, \Delta z)$

El estadístico de prueba se define como:

$$Z = \frac{\sum_{z=t} w_z \left[N(s, \Delta z; 1) - E\{N(s, \Delta z; 1)\} \right]}{\sqrt{\sum_{z=t} w_z^2 \text{Var}\{N(s, \Delta z; 1)\}}} \approx N(0, 1) \quad (44)$$

El estadístico propuesto es un estadístico de contraste ponderado que puede ser utilizado para comparar grupos del AS con eventos recurrentes. Se define como una combinación lineal de las diferencias que existen entre el número de eventos experimentados por las unidades en un grupo determinado en todos los momentos de ocurrencias del evento y su valor esperado. Esta combinación lineal es una suma ponderada de variables aleatorias estandarizadas que se asumen independientes. El estadístico Z tiene un comportamiento asintótico normal, ver Childs–Balakrishnan (2000). Su cuadrado tendrá un comportamiento aproximado chi–cuadrado

(χ^2) con un grado de libertad:

$$Z^2 = \frac{\sum_{z=t} \left[w_z \left[N(s, \Delta z; 1) - E \left\{ N(s, \Delta z; 1) \right\} \right] \right]^2}{\sum_{z=t} w_z^2 \text{Var} \left\{ N(s, \Delta z; 1) \right\}} \approx \chi_{gl=1}^2 \quad (45)$$

En la sección 2.6.2 se mencionaron las diferentes pruebas para comparar curvas de supervivencia en el AS clásico. Resulta razonable pensar que es posible extender el de esta pruebas ponderadas a problemas de comparación de curvas de supervivencia con eventos recurrentes, generalizando su uso hacia ese campo. En la Tabla 05, presentamos una serie de ponderaciones que dan lugar a generalizaciones de las pruebas clásicas al ámbito recurrente, el subíndice rec indica su adaptación al caso recurrente. Para mayores detalles sobre estas pruebas y sobre las rutinas en lenguaje R para las estimaciones de las mismas, se recomienda consultar tesis doctoral de Martínez (2009).

6. Aplicación y Discusión de resultados

6.1. Datos del experimento de Byar (1980)

La Tabla del Anexo A ilustra los datos del experimento de Byar (1980) que corresponde a los tiempos de reapariciones de tumores medidos en meses para ciento dieciséis (116) pacientes enfermos con cáncer superficial de vejiga, ver trabajo de Andrews-Herzberg (1985). Estos pacientes fueron sometidos a un proceso de aleatorización en la asignación en los siguientes tratamientos *placebo* (47 pacientes), *piridoxina* (31 pacientes) y *thiotepa* (38 pacientes). Al inicio del estudio los tumores presentes en los pacientes fueron removidos. En los casos donde se presentaron recurrencia múltiples de tumores, también les fueron extirpados justo cuando fueron encontrados en los chequeos médicos. Al inicio del estudio, a cada paciente se le midieron dos variables de interés: el número inicial de tumores (*num*) y el tamaño (*size*) o diámetro del mayor de los tumores encontrados (cm.). Byar tenía como objetivo principal determinar si las variables *num* y/o *size* tenían efectos significativos en la reaparición de los tumores de los pacientes para los tres tratamientos. Nuestro objetivo en esta investigación es determinar si existen diferencias significativas entre las curvas de supervivencia de la reaparición de tumores entre los tres grupos: *placebo*, *thiotepa* y *piridoxina*. En vista de que una de las restricciones para uso del

modelo GPLe es que el último tiempo en el paciente esté censurado por la derecha, nos hemos visto en la necesidad de realizar algunos cambios en la base de datos de aquellos experimentos donde esto no suceda. El cambio consiste en que aquellas pacientes que culminen el período de observación con una aparición del tumor, éstos deben ser censurados con un tiempo ligeramente superior al último tiempo de registro.

La Figura 3 ilustra los tiempos de reaparición de los tumores. La gráfica muestra los tres grupos involucrados en el estudio. En este trabajo se aplicaran las pruebas propuestas para: a) Comparar las curvas de supervivencia en pacientes tratados con *thiotepa* y el grupo *placebo*, b) comparar curvas de supervivencia en pacientes tratados con *piridoxina* y el grupo *placebo*, c) para comparar curvas de supervivencia en pacientes tratados con *thiotepa* y con *piridoxina*.

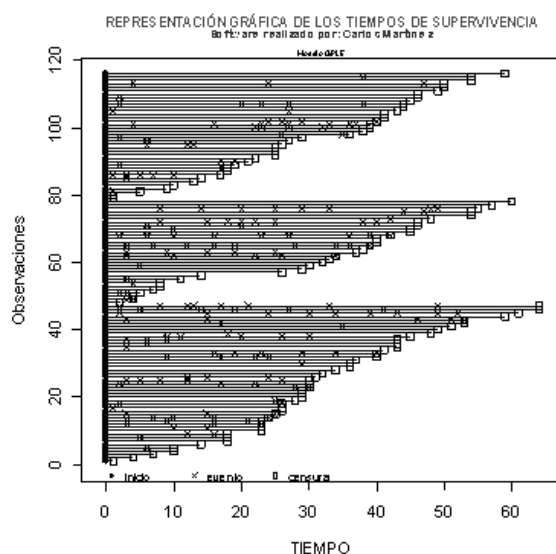


Figura 3: Representación gráfica de tiempos de reaparición de tumores en tres grupos

6.2. Comparación curvas de supervivencia grupo placebo vs. grupo thiotepa

La Figura B1 y la Tabla B1 del anexo B muestran las salidas de la rutina diseñada en lenguaje R. Las rutinas diseñadas permiten estimar y graficar las funciones de supervivencia de los grupos en estudio. Adicionalmente permiten calcular los estadísticos de comparación de las curvas, así como los valores p-valores correspondientes. La figura B1 muestra las curvas de supervivencia de los grupos *placebo*, *thiotepa* y el grupo combinado. Se aprecian diferencias

Tabla 5: Propuestas de pesos para pruebas de comparación en el AS con recurrencia, $S_C(t_z)$: Supervivencia de la muestra combinada estimada por el modelo GPLE

Prueba clásica	Prueba	Peso (w_z)	Peso relativo
Mantel-Haenzsel	LRrec	1	constante
Gehan	Grec	$Y(s, z)$	-
Peto-Peto	PPrec	$S_C(t)$	decreciente
Tarone-Ware	TWrec	$\sqrt{Y(s, z)}$	-
Peto-Prentice	PPrec	$S_C(t_{z-1})$	decreciente
Prentice-Marek	PMrec	$S_C(t) \times Y(s, z) / [Y(s, z) + 1]$	decreciente
Fleming-Harrington-O'Sullivan	FHOrec	$[S_C(t)]^p$	$\rho \geq 1$: decreciente, $\rho = 0$: constante, $0 < \rho < 1$: creciente
Fleming et al	FHrec	$[S_C(t)]^p [1 - S_C(t)]^r$	
Martínez	Mrec	$[S_C(t)]^p [1 - S_C(t)]^r Y(s, z) / [Y(s, z) + 1]^\beta$	-
CMartínez	CMrec	$[Y(s, z) - N(s, \Delta z)] / Y(s, z)$	decreciente

importantes entre las curvas de supervivencia de *placebo* y *thiotepa*. Aunque, los resultados presentados en la Tabla B1 indican que la hipótesis de igualdad de las curvas de supervivencia no puede ser rechazada. Lo que permite concluir que el tratamiento con *thiotepa* en pacientes enfermos con cáncer de vejiga no tiene efectos significativos en los tiempos de reaparición de los tumores.

6.3. Comparación curvas de supervivencia del grupo placebo vs. grupo piridoxina

La figura del anexo B2 ilustra las curvas de supervivencia de los grupos que han sido estimadas a través del modelo GPLE. Esta figura muestra las curvas de supervivencia de los grupos *placebo*, *piridoxina* y el grupo combinado, observándose leves diferencias entre los grupos. Los resultados de la Tabla B2 indican que no se puede rechazar la hipótesis de igualdad entre dichas curvas. Así que el tratamiento con *piridoxina* en pacientes enfermos con cáncer de vejiga no tiene efectos significativos en los tiempos de reaparición de los tumores.

6.4. Comparación curvas de supervivencia grupo piridoxina vs. thiotepa

La figura B3 del anexo B ilustra las curvas de supervivencia de *piridoxina* y *thiotepa*, estimadas a través del modelo GPLE y la Tabla B3 muestra los resultados de las pruebas correspondientes. Esta figura muestra las curvas de supervivencia de los grupos *piridoxina*, *thiotepa* y grupo combinado. En la gráfica B3, se observa que existe una leve diferencia entre las curvas de supervivencia de ambos grupos. No se puede rechazar la hipótesis de igualdad de las curvas de supervivencia de los grupos *piridoxina* y *thiotepa*.

Tabla 6: Resultados de las pruebas de comparación de las curvas de supervivencia de los grupos placebo y thiotepa utilizando propuestas

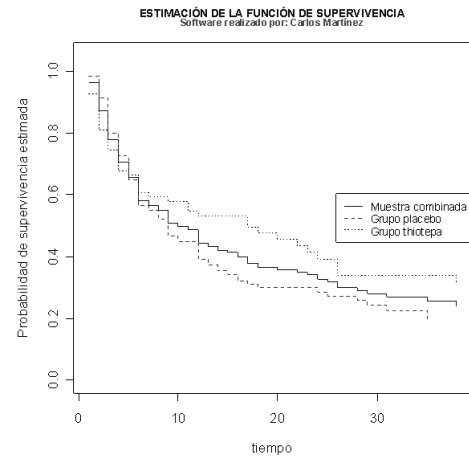
Pruebas	χ^2	p-valor
LRrec	1.8160	0.1778
Grec	0.2162	0.6420
TWrec	0.8589	0.3540
PPec	0.4025	0.5258
PMrec	0.3934	0.5305
PPrec	0.5038	0.4778
FHrec1=0, p2=0	1.8160	0.1778
CMrec p1=0, p2=0, p3=0, p4= 0	1.8160	0.1778
CMrec p1=0, p2=0, p3=1, p4= 0	0.2162	0.6420
CMrec p1=0, p2=0, p3=1/2, p4= 0	0.8589	0.3540
CMrec p1=1, p2=0, p3=0, p4= 0	0.4025	0.5258
CMrec p1=1, p2=0, p3=1, p4= -1	0.3934	0.5305
Mrec	1.7971	0.1801

7. Conclusiones

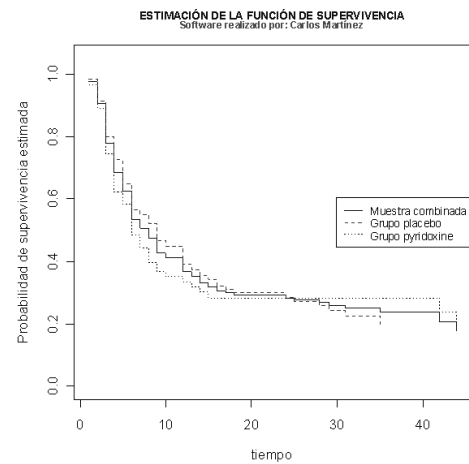
En este trabajo se logró diseñar una serie de estadísticos de pruebas que generaliza las pruebas del AS clásico al caso recurrente. La importancia de este trabajo, radica en que su diseño dota a los investigadores del área de nuevas y poderosas herramientas para el análisis de fenómenos recurrentes. Otra conclusión de importancia, con relación a las pruebas propuestas es que con la prueba CMrec es posible generar el resto de las pruebas de comparación, nos referimos a las pruebas LRrec, Grec, TWrec, PPre, PMrec, PPrec y FHrec. Por lo tanto, la prueba CMrec es la versión generalizada de todas las pruebas anteriores. Con relación a la aplicación de las pruebas en el experimento de Byar, se puede concluir que los tratamientos *piridoxina* o *thiotepa*, no producen efectos significativos en la reaparición de tumores en los pacientes enfermos con cáncer de vejiga.

Tabla 7: Resultados de las pruebas de comparación de las curvas de supervivencia de los grupos placebo y piridoxina

Pruebas	χ^2	p-valor
LRrec	0.3052	0.5806
Grec	1.445	0.2294
TWrec	0.9552	0.3284
PPec	1.1323	0.2873
PMrec	1.1430	0.28501
PPrec	1.4669	0.2258
FHrec1=0, p2=0	0.3052	0.5806
CMrec p1=0, p2=0, p3=0, p4= 0	0.3052	0.5806
CMrec p1=0, p2=0, p3=1, p4= 0	1.4448	0.2294
CMrec p1=0, p2=0, p3=1/2, p4= 0	0.9552	0.3284
CMrec p1=1, p2=0, p3=0 , p4= 0	1.1323	0.2873
CMrec p1=1, p2=0, p3=1, p4= -1	1.1430	0.2850
Mrec	0.2441	0.6213



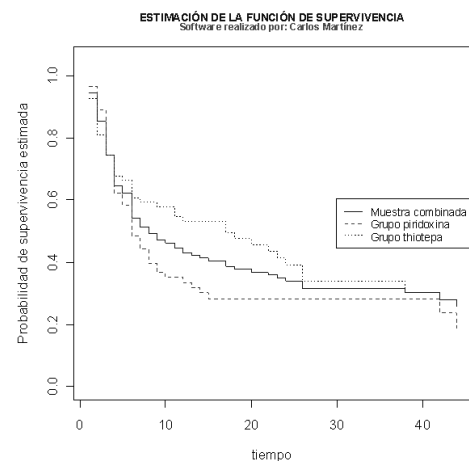
(a)



(b)

Tabla 8: Resultados de las pruebas de comparación de las curvas de supervivencia de los grupos piridoxina y thiotepa

Pruebas	χ^2	p-valor
LRrec	2.3297	0.1269
Grec	1.1681	0.2798
TWrec	1.8256	0.1766
PPec	1.3048	0.2533
PMrec	1.2921	0.2557
PPrec	1.6872	0.1940
FHrec1=0, p2=0	2.3297	0.1269
CMrec p1=0, p2=0, p3=0, p4= 0	2.3297	0.1269
CMrec p1=0, p2=0, p3=1, p4= 0	1.1681	0.2798
CMrec p1=0, p2=0, p3=1/2, p4= 0	1.8256	0.1766
CMrec p1=1, p2=0, p3=0 , p4= 0	1.3048	0.2533
CMrec p1=1, p2=0, p3=1, p4= -1	1.2921	0.2557
Mrec	2.2223	0.1360



(c)

Figura 4: (a) Representación gráfica de la comparación del grupo placebo vs. grupo thiotepa, (b) Representación gráfica de la comparación del grupo placebo vs. grupo piridoxina, (c) Representación gráfica de la comparación del grupo piridoxina vs thiotepa

Tabla 9: Datos de reaparición de tumores en pacientes enfermos con cáncer de vejiga, Fuente: Andrews–Herzberg (1985) pp. 254–259

Grupo Placebo											
j	id	Tumores iniciales		Tiempo censura	Tiempos reapariciones	j	id	Tumores iniciales		Tiempo censura	Tiempos reapariciones
		Número	Tamaño					Número	Tamaño		
1	1	1	3	1	-	25	25	2	1	30	3,6,8,12,26
2	2	2	1	4	-	26	26	1	3	31	12,15,24
3	3	1	1	7	-	27	27	1	2	32	-
4	4	5	1	10	-	28	28	2	1	34	-
5	5	4	1	6	-	29	29	2	1	36	-
6	6	4	1	10	4	30	30	3	1	36	29
7	7	1	1	14	-	31	31	1	2	37	-
8	8	1	3	18	5	32	32	4	1	40	9,17,23,24
9	9	1	1	18	12,16	33	33	5	1	40	16,19,23,29,34,40
10	10	3	3	23	-	34	34	1	2	41	-
11	11	1	3	23	10,15	35	35	1	1	43	3
12	12	1	1	23	3,16,23	36	36	2	6	43	6
13	13	3	1	23	3,9,21	37	37	2	1	44	3,6,9
14	14	2	3	24	7,10,16,24	38	38	1	1	45	9,11,20,26,30
15	15	1	1	25	3,15,25	39	39	1	1	48	18
16	16	1	2	26	-	40	40	1	3	49	-
17	17	8	1	26	1	41	41	3	1	51	35
18	18	1	4	26	2,26	42	42	1	7	53	17
19	19	1	2	28	25	43	43	3	1	53	3,15,46,51,53
20	20	1	4	29	-	44	44	1	1	59	-
21	21	1	2	29	-	45	45	3	2	61	2,15,24,30,34,39,43,49,52
22	22	4	1	29	-	46	46	1	3	64	5,14,19,27,41
23	23	1	6	30	28,30	47	47	2	3	64	2,8,12,13,17,21,33,49
24	24	1	5	30	2,17,22	-	-	-	-	-	-

Grupo Pyridoxina											
j	id	Tumores iniciales		Tiempo censura	Tiempos reapariciones	j	id	Tumores iniciales		Tiempo censura	Tiempos reapariciones
		Número	Tamaño					Número	Tamaño		
48	48	1	2	2	-	64	64	1	1	38	-
49	49	4	6	4	3,4 65	65	1	2	39	3,7,12,16,19,28,34,36,39	-
50	50	1	1	4	-	66	66	1	1	40	-
51	51	1	1	5	2,3	67	67	1	1	40	-
52	52	2	3	7	-	68	68	3	1	42	2,6,10,16,23,27,36, 39,42
53	53	1	1	8	-	69	69	1	1 45	-	-
54	54	4	3	8	4	70	70	2	1	45	10
55	55	1	1	11	3	71	71	1	4	46	6,20
56	56	1	1	14	-	72	72	1	1	46	8,15,18,20, 22,25, 38, 40
57	57	1	2	26	-	73	73	1	1	48	42
58	58	1	2	29	-	74	74	2	1	54	-
59	59	8	1	30	5	75	75	1	1	54	44,47
60	60	1	3	32	-	76	76	4	1	55	8,14,20,25,29,33, 48, 49
61	61	1	1	33	-	77	77	1	1	57	-
62	62	1	4	34	3,10,22,26,34	78	78	3	8	60	-
63	63	3	7	37	15,19,25	-	-	-	-	-	-

Grupo Thiotepe											
j	id	Tumores iniciales		Tiempo censura	Tiempos reapariciones	j	id	Tumores iniciales		Tiempo censura	Tiempos reapariciones
		Número	Tamaño					Número	Tamaño		
79	79	1	3	1	-	98	98	8	3	36	26,35
80	80	1	1	1	-	99	99	1	1	38	-
81	81	8	1	5	5	100	100	1	1	39	22,23,27,32
82	82	1	2	9	-	101	101	6	1	39	4,16,23,27,33,36,37
83	83	1	1	10	-	102	102	3	1	40	24,26,29,40
84	84	1	1	13	-	103	103	3	2	41	-
85	85	2	6	14	3	104	104	1	1	41	-
86	86	5	3	17	1,3,5,7,10	105	105	1	1	43	1,27
87	87	5	1	18	-	106	106	1	1	44	-
88	88	1	3	18	17	107	107	6	1	44	2,20,23,27,38
89	89	5	1	19	2	108	108	1	2	45	-
90	90	1	1	21	17,19	109	109	1	4	46	2
91	91	1	1	22	-	110	110	1	4	46	-
92	92	1	3	25	-	111	111	3	3	49	-
93	93	1	5	25	-	112	112	1	1	50	-
94	94	1	1	25	-	113	113	4	1	50	4,24,47
95	95	1	1	26	6,12,13	114	114	3	4	54	-
96	96	1	1	27	6	115	115	2	1	54	38
97	97	2	1	29	2	116	116	1	3	59	-

Referencias

- [1] Prentice, R., Williams, B. y Peterson, A. (1981), On the regression analysis of multivariate failure time data, *Biometrika*, 68(2), 373–379.
- [2] Peña, E., Strawderman, R. y Hollander, M. (2001), Nonparametric estimation with recurrent event date, *JASA*, 99, 1299–1315.
- [3] Wang, M. y Chang, S. (1999), Nonparametric estimation of a recurrent survival function, *Journal of the American Statistical Association*, 94, 146–153.
- [4] Kaplan, E. L. y Meier, P. (1958), Nonparametric estimation from incomplete observations, *Journal of the American Statistical Association*, 53, 457–481.
- [5] Cox, D. R. (1972), Regression models and life-tables, *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 34, 187–220.
- [6] Bhomer P., (1912), «Theorie der unabhängigen Wahrscheinlichkeiten» en *Rapports, Mémoires et Procès-verbaux de Septième Congrès International d'Actuaries*, Ámsterdam volumen 2 p.p. 327–343.
- [7] Berkson J., Gage R., (1952), «Survival curve cancer patients following treatment». *American Statistical Association Journal*, 501–515.
- [8] Cutler S. y Ederer F. (1958), Maximun utilization on the life table method in analysing survival, *Biostatistics, Journal of Choronic Diseases*, 8, 699–712.
- [9] Martínez, C., Borges R. (2008), modelos de estimaciones no paramétricas del análisis de supervivencia con eventos recurrentes. *Propuestas. Revista de Ingeniería UC*. 15(3).
- [10] Andersen, P., Borgan, F., Gill, R. y Keiding, N. (1982), «Linear nonparametric test for comparison of counting processes, with aplicaciones to censored survival data (with discussion)», *Internat. Statis. Review*, 50, 219–258.
- [11] Wei, L., Lin, D. y Weissfeld, L. (1989), Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modeling marginal distributions, *Journal of the American Statistical Association*, 84, 1065–1073.
- [12] Nelson W., (2002), «Recurrent Events Data Analysis for Product Repairs, Disease Recurrences, and other Applications», *ASA-SIAM, Series on Statistics and Applied Probability #10*, Philadelphia.
- [13] Hollander M., Sethuraman, J., (2004), «Nonparametric inference for repair models», *The Indian Journal of Statistics. Special issue in memory of D. Basu*, 64, Serie A, Pt. 3, 693–706.
- [14] González, J. y Peña, E. (2003), Bootstrapping median survival with recurrent event data, *IX conferencia Española de Biometría*, A Coruña, Mayo 28–30.
- [15] González, J. y Peña, E. (2004), Estimación no paramétrica de la función de supervivencia para datos con eventos recurrentes, *Revista Española de Salud Pública*, 78, 189–199.
- [16] Peña E., Slate E., (2005). «Dynamic Modeling in reliability and survival analysis». *Modern Statistical and Mathematical Methods in Reliability*. (A. Wilson, N. Limnios, Keller-McNulty and Y. Armijo, eds) 55–71. World Scientific, Singapore.
- [17] Peña, E., (2006). «Dynamic Modeling and Statistical Analysis of Events Times». *Statistical Science*, 21(4), 487–500.
- [18] Wilcoxon F., (1945), «Individual comparisons by ranking methods». *Biometrics*, 1, 80–83.
- [19] Mann H., Whitney D., (1947), «On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other». *Ann. Math. Statist.* 18, 50–60.
- [20] Kruskal W., Wallis W., (1952), «Use of ranks in one-criterion variance analysis». *Journal of the American Statistical Association*, 47, 583–621.
- [21] Cochran W., (1954), «Some methods of strengthening the common χ^2 tests», *Biometrics*, 10, 417–451.
- [22] Mantel N., Haenszel W., (1959), «Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease». *Journal of the National Cancer Institute*, 22 (4), 719–748.
- [23] Gehan E., (1965), «A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples». *Biometrika*, 52, 203–223.
- [24] Peto R., Peto J., (1972), «Asymptotically efficient rank invariant test procedures (with discussion)». *J.R.S.S., A*, 135, 185–207.
- [25] Tarone R., Ware J., (1977), «On distribution-free tests for equality of survival distributions». *Biometrika*, 64 (1), 156–160.
- [26] Prentice, R. (1978), Linear rank tests with right censored data, *Biometrika*, 65(1), 167–179.
- [27] Harrington D., Fleming T., (1982), «A class of rank test procedure for censored survival data», *Biometrika*, 60 (3), 553–566.
- [28] Fleming, T., O'Fallon, J., O'Brien, P. y Harrington, D. (1980), Modified Kolmogorov–Smirnov test procedures with application to arbitrarily right-censored data, *Biometrics*, 36, 607–625.
- [29] Pepe M., Cai J., (1993), «Some graphical display and marginal regression analyses for recurrent failure times and time dependent covariates». *J.A.S.A.*, 88, 811–820.
- [30] Glynn R., Buring J., (1996), «Ways of measuring rates of recurrent events». *Division of Preventive Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA. BMJ*, 312, 364–367.
- [31] Doganaksoy N., Nelson W., (1998), «A method to Compare Two Samples of Recurrence Data», *Lifetime Data Analysis*, 48, 51–63.
- [32] Martínez, C. M. (2009), Generalizaciones de algunas pruebas de clásicas de comparación de curvas de supervivencia al caso de eventos de naturaleza recurrente. Tesis doctoral. UCV, ISBN: 978-980-12-3605-4. Caracas-Venezuela.
- [33] Byar D., (1980): «The veterans administrations study of chemoprophylaxis for recurrent stage I bladder tumors: Comparisons of placebo, pyridoxine, and topical thiotepa». In *Bladder tumor and other Topics in Urological Oncology*. New York: Plenum, 363–370.
- [34] Andrews D., Herzberg A., (1985), «Data. A collections of problems from many Fields for the student and research worker». *Springer series in Statistics*, Springer-Verlag, USA.