

¿Qué es una *hazard ratio*? Nociones de análisis de supervivencia

Miguel Ángel Martínez-González^a, Álvaro Alonso^{a,b} y Jesús López Fidalgo^{a,c}

^aDepartamento de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Universidad de Navarra-Clínica Universitaria. Pamplona. Navarra.

^bDivision of Epidemiology and Community Health. School of Public Health.
University of Minnesota. Minneapolis. Minnesota. EE.UU.

^cDepartamento de Matemáticas. Instituto de Matemática Aplicada a la Ciencia y a la Ingeniería.
Universidad de Castilla-La Mancha. Ciudad Real. España.

Los métodos de análisis de supervivencia se han convertido en una herramienta imprescindible en la investigación biomédica¹. Un elemento central para entender e interpretar estos métodos es el concepto de razón de tasas instantáneas. A estas tasas instantáneas se les denomina *hazard rates*. Al cociente o razón entre 2 tasas instantáneas se le denomina *hazard rate ratio* o, simplificadamente, *hazard ratio* (HR). Este cociente (HR) es lo que se obtiene mediante el exponente del coeficiente de una regresión de Cox ordinaria con un programa estadístico convencional²: $HR = \text{Exp}(B)$. En el presente artículo se explican de manera sencilla e intuitiva el concepto de HR y algunas de sus aplicaciones con diversos ejemplos numéricos, evitando las demostraciones matemáticas o las expresiones que puedan resultar algebraicamente complejas. También, aun a riesgo de parecer demasiado premiosos o repetitivos, se ha hecho un esfuerzo especial por dar lo más despacio posible cada paso intermedio en las explicaciones, con el fin de que cualquier lector sin formación especial en estadística pueda seguir sin dificultades el artículo en su totalidad y acabe su lectura entendiendo los métodos de análisis de supervivencia. Nos interesa en particular que se entiendan los resultados que se obtienen al aplicar un programa informático convencional (STATA, SPSS, R/Splus o SAS) para hacer un análisis de regresión de Cox. Aunque siempre será imprescindible estimar los intervalos de confianza al presentar resultados como los aquí estudiados, se han obviado los aspectos referentes a su estimación para no complicar las explicaciones. Por otra parte, a cualquier programa informático se le pueden pedir fácilmente tales intervalos.

Presentación del ejemplo usado en el artículo

El ejemplo que se utilizará está inspirado en los resultados de una cohorte española que halló un menor riesgo de desarrollar hipertensión asociado al mayor consumo de lácteos desnatados, clasificando este consumo en los 5 quintiles³. Cada quintil representa un 20% de la muestra. El quintil inferior o primer quintil es el 20% de sujetos de la muestra que tienen menor consumo. El quintil superior o quintil 5 es el 20% de sujetos de la muestra que tienen mayor consumo.

En la tabla 1 se recoge una captura de pantalla de una base de datos, donde la primera columna («Lfdairy») corresponde al quintil de consumo de leche desnatada en el que se

sitúa cada participante, el primer quintil se representa con un 1 y el quintil superior, con un 5.

Inicialmente ningún paciente presentaba hipertensión arterial, ya que aquéllos con hipertensión arterial prevalente al inicio del seguimiento se eliminaron de la base de datos, puesto que el objetivo era cuantificar el cambio de estado: la tendencia a desarrollarla en quienes inicialmente eran normotensos⁴.

La segunda columna (HTA) corresponde a la incidencia de hipertensión arterial. Se asignó el código 1 a los que la desarrollaron durante el seguimiento y el código 0 a quienes no la desarrollaron y llegaron al final sin presentar hipertensión. La tercera columna (Seguim.) corresponde al tiempo de seguimiento de cada participante, expresado en meses. Puede apreciarse que en este primer ejemplo se supuso que todos tenían idéntico tiempo de seguimiento (30 meses). Esto se ha hecho en aras de una mejor comprensión del concepto de HR y supone recurrir al artificio de asignar inicialmente a todos los participantes el mismo tiempo de seguimiento, que, como puede verse en la tabla, sería de 30 meses. En la práctica esto sería poco real en cualquier estudio observacional. Más adelante iremos adaptando el ejemplo a una situación más realista.

En la última columna (n) de la tabla 1 se indica el número de sujetos que están en cada categoría. Así, habría 40 sujetos que están en el quintil inferior de consumo de lácteos desnatados y que han desarrollado hipertensión durante el seguimiento. En cambio, en ese mismo quintil habría otros 960 sujetos que no desarrollaron hipertensión arterial.

Cálculo de riesgos absolutos (incidencias acumuladas) y riesgos relativos

Los datos mostrados en la tabla 1 se recogen también en la tabla 2. Esto facilitará que se entienda mejor el contenido de la base de datos. En la parte inferior de la tabla 2 se repiten los resultados expuestos en la parte superior y se muestran además los porcentajes. Una mirada atenta a la tabla 2 puede hacernos comprender que el riesgo absoluto o incidencia acumulada de hipertensión arterial sería del 4% tanto en el primero como en el segundo quintil, en tanto que descendería al 3,5% en el tercer quintil, al 2,5% en el cuarto quintil y tan sólo sería del 2% en el quintil superior de consumo de lácteos desnatados. Esto indica que hay una relación inversa entre el consumo de estos productos desnatados y el riesgo de desarrollar hipertensión arterial. Los porcentajes mencionados corresponden a los riesgos absolutos, que en epidemiología con frecuencia se conocen como incidencias acumuladas.

En la tabla 3 se muestran las razones de riesgos, es decir, los riesgos relativos (RR) para los 4 quintiles superiores comparados con el quintil inferior. Estos RR se obtienen di-

Correspondencia: Prof. M.A. Martínez-González.
Departamento de Medicina Preventiva. Edificio de Investigación.
Universidad de Navarra.

Irúnlarrea, 1. 31008 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: mamartinez@unav.es

Recibido el 6-11-2007; aceptado para su publicación el 25-1-2008.

TABLA 1

Base de datos con 5.000 participantes en la que se incluyen también las variables consumo de lácteos desnatados, incidencia de hipertensión arterial y tiempo de seguimiento

	LFdairy	HTA	Seguim.	n
1	1	1	30	40
2	1	0	30	960
3	2	1	30	40
4	2	0	30	960
5	3	1	30	35
6	3	0	30	965
7	4	1	30	25
8	4	0	30	975
9	5	1	30	20
10	5	0	30	980

HTA: hipertensión arterial (1 = caso); Lfdairy: quintiles de consumo de lácteos desnatados, desde el inferior (1) hasta el superior (5); n: número de individuos; Seguim.: tiempo de seguimiento (meses).

viendo el riesgo absoluto (incidencia acumulada) de cada uno de los 4 quintiles superiores entre el riesgo absoluto observado en el quintil inferior (0,04 o el 4%). Esto supone asumir que el quintil inferior es la categoría de referencia frente a la cual se comparan todas las demás, es decir, que actúa como «suelo» en el que se apoyarán todas las medidas de asociación relativas.

Un RR = 1 representa el valor nulo y significa que no hay cambios respecto a la categoría de referencia. En el ejemplo, un RR = 1, que es el observado en el segundo quintil, indica que el riesgo de ese quintil es exactamente igual al del quintil inferior. Un RR inferior a la unidad indicará una asociación inversa (protectora). Esto es lo que se observa para los quintiles 3, 4 y 5. El quintil 5 muestra un RR = 0,50; esto debe interpretarse como una reducción relativa del riesgo a la mitad (ha bajado del 4% en el quintil 1 al 2% en el quintil 5).

Téngase en cuenta que es muy distinto hablar de una reducción relativa del riesgo que de una reducción absoluta del riesgo. Baste poner como ejemplo el análisis combinado de los ensayos de la vacuna frente al virus del papiloma humano. En una de las tablas de dicho trabajo, publicado recientemente en *The Lancet*⁶, se habla de una reducción de riesgo del 18% para cualquier lesión precancerosa, independientemente de cuál sea el tipo del virus causal. Sin embargo, esta cifra se refiere sólo a una reducción *relativa*, ya que las tasas observadas fueron de 1,3 y 1,6 por 100 personas-año, respectivamente, en vacunadas y no vacunadas. Por lo tanto, la reducción absoluta del riesgo sería sólo del 0,3% al año.

Cuando los RR sean superiores a 1 para el factor o categoría en estudio, debe considerarse que la asociación es directa (factor de riesgo) en vez de inversa (factor protector).

Regresión logística y odds ratios

Estos mismos datos podrían haberse analizado usando un modelo de regresión logística, que es uno de los procedimientos estadísticos más empleados en medicina. Este método está indicado cuando se desea conocer cómo una serie de factores influyen en una respuesta que está medida como variable categórica dicotómica, es decir, con 2 posibilidades, como sería en nuestro ejemplo: desarrollar o no desarrollar hipertensión⁶⁻¹⁰. Por tanto, se utilizará cuando la variable dependiente sea dicotómica. Esta situación es muy frecuente, ya que muchas veces en la investigación biomédica o epidemiológica se desea identificar los predictores de la aparición de un determinado fenómeno (que ocurra un

TABLA 2

Tabla de contingencia de los quintiles de lácteos desnatados (Lfdairy) y la incidencia de hipertensión arterial (HTA). En la parte inferior se han añadido los porcentajes por filas (indicados en cursiva)

		HTA		Total
		0	1	
Lfdairy	1	960	40	1.000
	2	960	40	1.000
	3	965	35	1.000
	4	975	25	1.000
	5	980	20	1.000
Total		4.840	160	5.000
		HTA		Total
Lfdairy	1	960	40	1.000
	2	96	4	100
	3	96	4	100
	4	96,5	3,5	100
	5	97,5	2,5	100
	Total	980	20	1.000
	5	98	2	100
	Total	4.840	160	5.000
	% de Lfdairy	96,8	3,2	100

TABLA 3

En el panel superior se presentan las razones de riesgos (riesgos relativos [RR]) para los 4 quintiles superiores, comparados con el inferior (categoría de referencia). En el panel inferior se presentan las odds ratios (OR) de hipertensión para los 4 quintiles superiores en comparación con el quintil inferior

	Quintil	CR respecto al quintil 1		RR
		1 (ref.)	=	
Lfdairy	1	1 (ref.)	=	1 (ref.)
	2	4/4% =		1,000
	3	3,5/4% =		0,875
	4	2,5/4% =		0,625
	5	2/4% =		0,500
Cálculo de OR [Exp(B)] con un programa de regresión logística (SPSS)				
		B	ET	Wald
Paso 1(a)	Lfdairy	0,000	0,228	10,358
	Lfdairy(1)	-0,139	0,236	0,000
	Lfdairy(2)	-0,486	0,259	0,346
	Lfdairy(3)	-0,714	0,278	3,515
	Lfdairy(4)	-3,178	0,161	6,611
	Constante			387,841
				1,000
				0,556
				0,615
				0,061
				0,490
				0,042
Cálculo manual de las OR				
	Quintil	Riesgo	Odds	OR
Lfdairy	1	4%	4/96 = 0,0417	1 (ref.)
	2	4%	4/96 = 0,0417	0,0417/0,0417 = 1,000
	3	3,5%	3,5/96,5 = 0,0362	0,0362/0,0417 = 0,870
	4	2,5%	2,5/97,5 = 0,0256	0,0256/0,0417 = 0,615
	5	2%	2/98 = 0,0204	0,0204/0,0417 = 0,490

B: coeficientes de la regresión logística (equivalentes al logaritmo neperiano de los OR); CR: cocientes de riesgo; ET: error típico (error estándar); Exp(B): OR (equivalentes a elevar el número a los coeficientes B); gl: grados de libertad del test de Wald; Lfdairy: quintiles de consumo de lácteos desnatados; sig.: valor p de significación estadística; Wald: test de Wald, se obtiene dividiendo el coeficiente B entre su ET y elevando el cociente al cuadrado Wald (B/ET)².

sucedido o no ocurra). Las variables que son candidatas a predecir la aparición de ese fenómeno se utilizarán como variables independientes en un modelo de regresión logística. En nuestro ejemplo, el único predictor o variable independiente sería el consumo de productos lácteos desnatados.

Una limitación que presenta muchas veces la regresión logística es que no tiene en cuenta cuánto tiempo ha tardado cada sujeto en desarrollar el efecto de interés (hipertensión en nuestro ejemplo), pues sólo considera si se ha desarrollado o no este efecto, sin importar el cuándo. Esta base de datos supone una situación excesivamente ingenua, porque es poco verosímil que todos los sujetos estén seguidos el mismo tiempo y aún menos que los que desarrollen el evento lo hagan a la vez. Si se supiese el tiempo exacto en que cada sujeto desarrolla el evento y, como es lógico y esperable, estos tiempos fuesen distintos de un sujeto a otro, no sería óptimo utilizar una regresión logística, porque ésta no tiene en cuenta el tiempo que tarda en desarrollarse el evento.

Otro aspecto que debe tenerse en cuenta es que la regresión logística, en vez de calcular el RR, estima las *odds ratios* (OR). La OR es el cociente entre 2 *odds*. La *odds* es la división del número (o proporción) de los que desarrollan el efecto entre el número (o proporción) de los que no lo desarrollan.

En el panel intermedio de la tabla 3 se presentan los resultados que se obtendrían si se analizase la base de datos con un programa de regresión logística. En el panel inferior se explica el modo de calcular las OR manualmente. Primero hay que calcular las *odds*. Por ejemplo, para el primer quintil, la *odds* se calculará dividiendo la proporción de quienes desarrollan hipertensión (0,04) por su complementario (0,96), y así se obtiene: $odds = 0,04/0,96 = 0,0417$. Esta *odds* (0,0417) constituirá el denominador para todas las OR que se calculen para los otros grupos (es decir, la primera *odds* constituye el «suelo» o estrato de referencia frente al que se comparan los demás). Así, para calcular la OR del tercer quintil se dividirá la *odds* de dicho quintil (0,0362) entre la del primero y el resultado será: $OR = 0,0362/0,0417 = 0,870$.

En un estudio de cohortes la interpretación de la OR es similar a la del RR, pero la OR tiende a alejarse más del valor nulo (1) tanto para valores inferiores a 1 (serán inferiores con la OR que con el RR) como para valores superiores a 1 (serán superiores con la OR que con el RR). Sólo cuando el riesgo global de la enfermedad sea bajo (< 10%) la diferencia entre RR y OR puede considerarse insignificante, pero si el riesgo absoluto de la enfermedad es alto, la OR puede suponer una gran exageración del RR^{2,10,11}.

Regresión de Cox y *hazard ratio*

La regresión de Cox (*proportional hazards model*) es, en muchos aspectos, bastante similar a la regresión logística, especialmente en la interpretación de sus resultados y en el aspecto que tienen las salidas que produce el ordenador cuando se le pide que aplique este procedimiento. Sin embargo, a diferencia de la regresión logística, la de Cox, además de considerar si se produce o no un desenlace o efecto, tiene en cuenta el tiempo que ha tardado en producirse^{1,12,13}. Su uso está indicado cuando la variable dependiente (el efecto o desenlace) sea de tipo dicotómico (sí o no) y esté relacionada con la supervivencia de un grupo de sujetos o, en general, con el tiempo que transcurre hasta que se produce en ellos el suceso o evento.

Como ocurre con otras técnicas de análisis de supervivencia (p. ej., Kaplan-Meier), el evento de interés no tiene por qué ser la muerte. También puede ser otro tipo de suceso, como, por ejemplo, el fallo de una prótesis, la incidencia de una enfermedad o la aparición de una complicación en quien ya tiene una enfermedad de base^{6,12-14}.

TABLA 4

Riesgos relativos obtenidos al tratar los datos con regresión de Cox usando un programa estadístico convencional (SPSS)

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
LFdairy						
LFdairy(1)	0,000	0,224	0,000	1	1,000	1,000
LFdairy(2)	-0,134	0,231	0,333	1	0,564	0,875
LFdairy(3)	-0,470	0,255	3,399	1	0,065	0,625
LFdairy(4)	-0,693	0,274	6,406	1	0,011	0,500

B: coeficientes de la regresión de Cox (equivalentes al logaritmo neperiano de las *hazard ratios*); ET: error típico (error estándar); Exp(B): *hazard rate ratios* (equivalentes a elevar el número e a los coeficientes B); gl: grados de libertad del test de Wald; LFdairy: quintiles de consumo de lácteos desnatados; sig.: valor p de significación estadística; Wald: test de Wald, se obtiene dividiendo el coeficiente B entre su ET y elevando el cociente al cuadrado Wald (B/ET)².

En nuestro ejemplo, un modelo de Cox serviría para valorar si se desarrolla o no hipertensión arterial teniendo en cuenta cuánto tiempo tarda ésta en desarrollarse en cada sujeto.

En la tabla 4 se ha aplicado ya una técnica de análisis de supervivencia (regresión de Cox) en vez de una regresión logística. Este modelo supone dar las siguientes especificaciones al ordenador:

- Variable de efecto o resultado (HTA = 1 en nuestro caso).
- Variable de tiempo (Seguim. en nuestro caso). Esta variable no se consideraba en la regresión logística.
- Variable de exposición o factor en estudio (LFdairy = quintiles de lácteos desnatados en nuestro ejemplo).

Puede comprobarse que lo obtenido en este ejemplo sencillo con regresión de Cox es exactamente equivalente a los RR que habíamos calculado en la tabla 3 (panel superior), pero ahora a los cocientes entre el riesgo en expuestos (en cada uno de los 4 quintiles superiores) y el riesgo entre no expuestos (quintil inferior, el de referencia) se les llama HR. El parámetro de asociación que se obtenía con la regresión logística era la OR; en cambio, el que se obtiene en la regresión de Cox es una HR. Ambos corresponden al exponencial del coeficiente B de regresión que aparece en el modelo respectivo (Exp[B]). La HR se obtiene, por tanto, al elevar el número e al coeficiente B. El exponencial del coeficiente de la regresión logística es la OR, y el exponencial del coeficiente de la regresión de Cox es la HR.

Para entender qué es una HR es preciso entender antes qué es una *hazard rate*. El concepto *hazard rate* corresponde a una tasa instantánea, que conceptualmente sólo requiere una duración de tiempo infinitesimal (instantánea) para que ocurra el suceso. Las *hazard rates* son las probabilidades condicionales de presentar el evento en el siguiente instante de tiempo, con la condición de que no se haya presentado antes del inicio de ese instante. En nuestro ejemplo (tabla 1), la *hazard rate* en el primer quintil de lácteos desnatados valdría:

$$Hazard_{\text{quintil } 1, \text{ meses } = 30} = \frac{\text{Eventos}}{\text{Personas con riesgo}} = \frac{40}{1.000} = 0,04$$

Esto es así porque los 40 eventos (40 casos de hipertensión) que se produjeron en el quintil 1 ocurrieron a los 30 meses exactamente. Por eso se habla de una tasa instantánea. En el quintil 2, a los 30 meses ocurrieron también 40 eventos entre 1.000 personas, por lo que su *hazard rate* a 30 meses será también 0,04. La HR para el quintil 2 será simplemente el cociente entre 2 *hazard rates* (pues ambas son a 30 meses). Al ser iguales las 2 *hazard rates* (0,04),

darán lugar a un cociente HR = 1. En cambio, para el quintil 3, la *hazard rate* a 30 meses es 0,035 y la HR será:

$$HR_{\text{quintil } 3 \text{ (ref. = quintil 1)}} = \frac{Hazard_{\text{quintil } 3, 30 \text{ meses}}}{Hazard_{\text{quintil } 1, 30 \text{ meses}}} = \frac{0,035}{0,04} = 0,875$$

Esto implica una reducción relativa en el riesgo instantáneo del 12,5%. Por tanto, situarse en el tercer quintil sería protector respecto del riesgo de desarrollar hipertensión. Puede apreciarse que la conclusión en este ejemplo ingenuo es la misma para la HR (cociente de riesgos instantáneos o *hazard rates*) que para el RR (cociente de proporciones, riesgos absolutos o incidencias acumuladas). Esto es así porque el tiempo de seguimiento (seguim. = 30) se ha hecho artificialmente constante para todos los sujetos.

Uso de la regresión de Cox con tiempo constante para calcular el riesgo relativo

En el análisis de estudios que incluyen seguimiento, una consecuencia práctica de lo explicado hasta ahora es que a veces, por ejemplo cuando el desenlace es frecuente (> 10%), no es correcto interpretar las OR de una regresión logística directamente como RR, pues se sobreestimarian los RR mayores de 1 y se infraestimarian los RR menores de 1. En esta situación pueden obtenerse verdaderos RR de manera totalmente válida usando la regresión de Cox. Para ello se usará una regresión de Cox con tiempo fijo e igual para todos los sujetos, y así se estimará exactamente el RR en vez de la OR. Esto estaría especialmente indicado (en lugar de usar la regresión logística) cuando el desenlace sea frecuente.

La cuantificación del 10% para considerar alta o baja la incidencia de eventos es la más comúnmente utilizada, pero este punto de corte es en cierta medida arbitrario y varía de unos a otros autores entre el 5 y el 20%². Además de la incidencia (riesgo absoluto), hay que tener en cuenta que la divergencia entre RR y OR será mayor cuanto más alejado de la unidad esté el RR^{2,11,13}.

Regresión de Cox y *hazard ratios* con tiempos de seguimiento variables

El supuesto de la tabla 1 es excesivamente ingenuo y muy poco realista, pues fuerza a que la hipertensión ocurra en el mismo instante en todos los sujetos que la han desarrollado. En cambio, en la tabla 5 se recoge otra base de datos que contiene las mismas variables que la base de datos de la tabla 1, pero ahora los eventos ocurren en diferentes momentos, es decir, el tiempo de seguimiento ya no es constante, lo que nos aproxima más a una situación realista. Se han mantenido, no obstante, el mismo número de sujetos en cada quintil (1.000 por quintil) y los mismos casos de hipertensión en cada quintil de consumo de lácteos desnatados (40; 40; 35; 25, y 20 para los quintiles 1, 2, 3, 4, y 5, respectivamente). Por lo tanto, si se usasen estos datos para construir una tabla como las tablas 2 y 3 (con 5 filas correspondientes a los quintiles y 2 columnas que corresponden a si se desarrolló o no hipertensión), los resultados serían idénticos a los obtenidos anteriormente. También serían idénticos los resultados obtenidos con la regresión logística. En cambio, si se aplicase una regresión de Cox, se obtendrían los resultados presentados en la tabla 6. Ahora las HR difieren ligeramente de los RR. Estas HR se pueden deducir (gracias a que este ejemplo sigue siendo muy sencillo) de los cocientes parciales de las HR en los diferentes momentos del tiempo de seguimiento. En cada momento de tiempo

TABLA 5

Ejemplo de una base de datos donde los eventos ocurren en diferentes momentos

	LFdairy	HTA	Seguim.	n
1	1	1	8	10
2	1	1	12	10
3	1	1	20	10
4	1	1	24	10
5	1	0	30	960
6	2	1	8	10
7	2	1	12	10
8	2	1	20	10
9	2	1	24	10
10	2	0	30	960
11	3	1	8	9
12	3	1	12	9
13	3	1	20	9
14	3	1	24	8
15	3	0	30	965
16	4	1	8	7
17	4	1	12	6
18	4	1	20	6
19	4	1	24	6
20	4	0	30	975
21	5	1	8	5
22	5	1	12	5
23	5	1	20	5
24	5	1	24	5
25	5	0	30	980

HTA: hipertensión arterial; n: número de individuos; Seguim.: tiempo de seguimiento; LFdairy: quintiles de consumo de lácteos desnatados.

TABLA 6

Resultados de una regresión de Cox aplicada a los datos de la tabla 5

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
LFdairy			10,244	4	0,037	
LFdairy(1)	0,000	0,224	0,000	1	1,000	1,000
LFdairy(2)	-0,135	0,231	0,340	1	0,560	0,874
LFdairy(3)	-0,475	0,255	3,475	1	0,062	0,622
LFdairy(4)	-0,701	0,274	6,546	1	0,011	0,496

ET: error típico (error estándar); Exp(B): hazard rate ratio; gl: grados de libertad; LFdairy: quintiles de consumo de lácteos desnatados; sig.: valor p de significación estadística.

en que se produce algún caso de hipertensión arterial, el ordenador calcula una *hazard rate* para cada uno de los 5 quintiles.

$$\text{Hazard rate} = \frac{\text{Casos ocurridos}}{\text{Sujetos en riesgo}}$$

Los «sujetos en riesgo» son los que todavía no han desarrollado el evento, pero permanecen en el estudio en ese momento.

Después se calcula el cociente entre la *hazard rate* de cada uno de los 4 quintiles superiores y el del quintil inferior (estrato o categoría de referencia). Estos cocientes representarían HR parciales. La estimación final de la HR global que produce el análisis de regresión de Cox viene a ser algo similar al promedio de las HR parciales.

El supuesto fundamental que hay que asumir para pedir al ordenador que calcule esta estimación es que existe proporcionalidad de los *hazards* de las categorías de exposición a lo largo del tiempo. Esto implicaría que los cocientes parciales (HR parciales) que se van obteniendo no difieren o varían excesivamente a lo largo de los diversos tiempos de seguimiento. A este supuesto se le llama en inglés *proportional hazards* y es fundamental en la regresión de Cox. En el anexo 1 veremos cómo puede comprobarse su cumplimiento (tablas 7-9).

TABLA 7

Nuevo ejemplo de base de datos donde sólo hay 2 grupos: el de tratamiento (2 en columna «Tto»; los que han recibido un fármaco experimental) y el asignado a placebo (1 en columna «Tto.»)

	Tto.	Mort.	Seguim.	n
1	1	1	8	20
2	1	1	12	15
3	1	1	20	3
4	1	1	24	2
5	1	0	30	960
6	2	1	8	5
7	2	1	12	5
8	2	1	20	18
9	2	1	24	12
10	2	0	30	960

Las otras variables son: Mort.: mortalidad de los pacientes durante el seguimiento (1 = fallecimiento; 0 = supervivencia); n: número de sujetos en cada categoría; Seguim.: tiempo de seguimiento en meses. Se aprecia que el efecto del tratamiento varía a lo largo del tiempo.

TABLA 8

Ánálisis de riesgos absolutos y hazard ratio (HR) en la base de datos presentada en la tabla 7. El análisis de regresión de Cox sería incorrecto en esta situación porque la proporcionalidad de los hazards varía con el tiempo

			Mortalidad		Total	
			0	1		
Tto.	1	Recuento	960	40	1.000	
		%	96,0%	4,0%	100,0%	
	2	Recuento	960	40	1.000	
Total		Recuento	1.920	80	2.000	
			Análisis de regresión de Cox para calcular HR			
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Tto.	-0,012	0,224	0,003	1	0,956	.988

ET: error típico (error estándar); gl: grados de libertad; sig.: valor p de significación estadística; Tto.: tratamiento; Wald: test de Wald.

TABLA 9

Resultados de una regresión de Cox (aplicada a la base de datos de la tabla 7) usando primero (panel superior) como variable dependiente o evento sólo la mortalidad precoz (ocurrida entre 0 y 12 meses) y después (panel medio) sólo la mortalidad tardía (ocurrida después de los 12 meses). Por último (panel inferior) se ajustó un modelo de Cox con covariable dependiente del tiempo

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Variable dependiente: mortalidad precoz (muertes producidas de 0 a 12 meses)						
Tto.	-1,260	0,359	12,339	1	0,000	0,284
Variable dependiente: mortalidad tardía (muertes producidas después de 12 meses)						
Tto.	1,772	0,483	13,461	1	0,000	5,884
Regresión de Cox (aplicada a la base de datos de la tabla 7) con una covariable dependiente del tiempo (T_COV = tto × seguim)						
Tto.	-3,602	0,782	21,231	1	0,000	0,027
T_COV	0,244	0,051	22,902	1	0,000	1,276

ET: error típico (error estándar); gl: grados de libertad; sig.: significación estadística; Tto.: tratamiento.

El proceso intermedio de cálculo de HR parciales (que casi nunca suelen presentar los listados habituales de salida de regresión de Cox de un programa estadístico convencional) se ha representado detalladamente en la tabla 10. Se recoge el cálculo del hazard para cada quintil en los 4 momentos en que hubo eventos (8, 12, 20 y 24 meses).

Recordemos que inicialmente todos los sujetos de la base de datos estaban «en riesgo» de desarrollar hipertensión, puesto que no se incluyó a los que tenían hipertensión arterial prevalente^{3,4}. Sin embargo, puede apreciarse que los denominadores van reduciéndose a medida que avanza el tiempo, ya que cada vez quedan menos sujetos que estén «en riesgo» de desarrollar hipertensión, puesto que quien ya la ha desarrollado deja de estar «en riesgo» de desarrollarla en el futuro.

Observando la tabla 10 puede deducirse que algo que recuerda a cierto promedio de las 4 HR parciales (las calculadas en los 4 momentos de tiempo: 8, 12, 20 y 24 meses) es lo que se obtiene con el modelo de Cox. Así, para el quintil superior (LFdairy[4]), la HR global en este ejemplo coincide con la media aritmética de las 4 obtenidas a los 8, 12, 20 y 24 meses:

$$HR \text{ global}_{(\text{quintil } 5)} = \frac{0,5 + 0,497 + 0,495 + 0,492}{4} = 0,496$$

El lector puede comprobar por su cuenta cómo esto se cumple también para los otros quintiles. Sin embargo, el

TABLA 10

Cálculo de las hazard rate ratios (HR) para cada momento de seguimiento en que se produjo algún caso de hipertensión

Quintiles	Casos	En riesgo	Hazard rate	HR
A 8 meses				
LFdairy	10	1.000	10×10^{-3}	1 (ref.)
LFdairy(1)	10	1.000	10×10^{-3}	1
LFdairy(2)	9	1.000	9×10^{-3}	0,9
LFdairy(3)	7	1.000	7×10^{-3}	0,7
LFdairy(4)	5	1.000	5×10^{-3}	0,5
A 12 meses				
LFdairy	10	990	$10,101 \times 10^{-3}$	1 (ref.)
LFdairy(1)	10	990	$10,101 \times 10^{-3}$	1
LFdairy(2)	9	991	$9,082 \times 10^{-3}$	0,899
LFdairy(3)	6	993	$6,042 \times 10^{-3}$	0,598
LFdairy(4)	5	995	$5,025 \times 10^{-3}$	0,497
A 20 meses				
LFdairy	10	980	$10,204 \times 10^{-3}$	1 (ref.)
LFdairy(1)	10	980	$10,204 \times 10^{-3}$	1
LFdairy(2)	9	982	$9,165 \times 10^{-3}$	0,898
LFdairy(3)	6	987	$6,079 \times 10^{-3}$	0,596
LFdairy(4)	5	990	$5,051 \times 10^{-3}$	0,495
A 24 meses				
LFdairy	10	970	$10,309 \times 10^{-3}$	1 (ref.)
LFdairy(1)	10	970	$10,309 \times 10^{-3}$	1
LFdairy(2)	8	973	$8,222 \times 10^{-3}$	0,798
LFdairy(3)	6	981	$6,116 \times 10^{-3}$	0,593
LFdairy(4)	5	985	$5,076 \times 10^{-3}$	0,492

LFdairy: quintiles de consumo de lácteos desnatados.

método por el que el ordenador habitualmente realizará este cálculo no tiene mucho que ver con una media aritmética, sino que se basa en métodos de máxima verosimilitud parcial, que exceden las pretensiones de este artículo. Hemos buscado una situación excesivamente sencilla para que, de una manera intuitiva y asequible, pueda entenderse más fácilmente, por analogía, lo que se suele obtener del ordenador en las situaciones habituales, que siempre son más complejas.

Análisis multivariante con regresión de Cox

Hasta ahora todo lo presentado puede ser inteligible, pues los cálculos casi podrían haberse hecho manualmente (no será así en cuanto los tiempos de seguimiento sean diferentes de un grupo a otro y estemos en una situación más realista). La gran ventaja que presentan tanto la regresión logística como la regresión de Cox es que permiten obtener estas mismas estimaciones después de ajustarlas por factores de confusión. Esto supone aplicar un procedimiento multivariante incluyendo en el análisis no sólo la exposición principal, sino también todos los posibles factores de confusión como otras tantas variables independientes^{17,18}. Esto permite estimar cuál sería el efecto de una exposición a igualdad de los otros posibles factores causales del resultado o evento que se valora y, por tanto, pasar de una simple asociación a una relación que ya podría ser de causa-efecto, pues apunta más hacia una explicación verdaderamente causal de la exposición en estudio sobre el desenlace o efecto. De todos modos, el ajuste multivariante no puede considerarse una herramienta milagrosa que pueda solucionar cualquier dificultad originada por diseños no óptimos. También permite valorar (mediante un término multiplicativo introducido como variable independiente) si una de las variables independientes interacciona con otra y modifica su efecto^{15,16}.

Por otra parte, todas las variables que sean candidatas a predecir la aparición de un fenómeno a lo largo del tiempo podrán utilizarse como variables independientes en un modelo de regresión de Cox, y esto permite también usar el análisis de regresión de Cox con finalidades predictivas¹³.

¿Son lo mismo el riesgo relativo y la hazard ratio?

Hay ligeras diferencias entre el RR y la HR. El RR no tiene en cuenta el tiempo en el que se producen los sucesos. En cambio, el tiempo es absolutamente decisivo para la HR. Por lo tanto, ambos estimadores pueden arrojar resultados diferentes, de manera análoga pero menos pronunciada, que la divergencia entre RR y OR. Las diferencias entre los 3 estimadores (RR, OR y HR) consisten en que el RR será siempre el que esté más cercano a la unidad; la OR será la más lejana de la unidad, y la HR ocupará una posición intermedia². Habrá mayor divergencia entre el RR y la HR cuanto mayor sea el producto de 3 factores. Cuanto más largo sea el seguimiento, cuanto mayor sea la incidencia de eventos y cuanto mayor sea el valor del RR, más divergencia habrá entre RR y HR. Sobre todo cuando el RR sea superior a 2,5, entonces la diferencia puede ser importante. Esto tiene interés para el metaanálisis (se podrían corregir las HR para hacerlas combinables con RR) y para la estimación de riesgos atribuibles y número de pacientes que es necesario tratar (es mejor basarse en el RR que en HR obtenidas con un modelo de Cox)².

En la tabla 11 se recoge una nueva base de datos, donde todo es muy parecido a las 2 bases de datos anteriores, pero ahora han ocurrido muchos más eventos, ya que los riesgos absolutos (incidencias acumuladas) son en esta

TABLA 11

Nuevo ejemplo de base de datos, donde se supone que ha ocurrido un mayor número de eventos (con respecto al ejemplo mostrado en las tablas 1 y 5, los riesgos absolutos se han multiplicado por 10)

	LFdairy	HTA	Seguim.	n
1	1	1	8	300
2	1	1	12	50
3	1	1	20	30
4	1	1	24	20
5	1	0	30	600
6	2	1	8	50
7	2	1	12	50
8	2	1	20	150
9	2	1	24	150
10	2	0	30	600
11	3	1	8	90
12	3	1	12	90
13	3	1	20	90
14	3	1	24	80
15	3	0	30	650
16	4	1	8	70
17	4	1	12	60
18	4	1	20	60
19	4	1	24	60
20	4	0	30	750
21	5	1	8	50
22	5	1	12	50
23	5	1	20	50
24	5	1	24	50

HTA: hipertensión arterial; LFdairy: quintiles de consumo de lácteos desnatados; n: número de individuos; Seguim.: tiempo de seguimiento.

TABLA 12

Cálculo de los riesgos relativos (RR) y las hazard rate ratios (HR) correspondientes a la base de datos mostrada en la tabla 11

Quintil	Casos nuevos de HTA	Total	Riesgo	RR		
1	400	1.000	0,4	1 (ref.)		
2	400	1.000	0,4	1		
3	350	1.000	0,35	0,875		
4	250	1.000	0,25	0,625		
5	200	1.000	0,2	0,5		
Total	1.600	5.000				
HR (estimadas mediante regresión de Cox)						
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
LFdairy			143,448	4	0,000	
LFdairy(1)	-0,174	0,071	6,020	1	0,014	0,841
LFdairy(2)	-0,270	0,073	13,598	1	0,000	0,763
LFdairy(3)	-0,649	0,081	64,646	1	0,000	0,523
LFdairy(4)	-0,896	0,087	106,783	1	0,000	0,408

ET: error típico (error estándar); gl: grados de libertad; HTA: hipertensión arterial; LFdairy: quintiles de consumo de lácteos desnatados; sig.: significación estadística.

nueva base de datos 10 veces superiores a los observados en las anteriores: un 40, un 40, un 35, un 25 y un 20% para los quintiles 1 a 5, respectivamente.

En la tabla 12 se recoge el cálculo de los riesgos absolutos (incidencias acumuladas, fácilmente calculables de modo manual) y de las HR calculadas con ordenador aplicando un programa de regresión de Cox.

Puede observarse que ahora no se llega a resultados idénticos, sino que el RR difiere ligeramente de la HR. Esto es así porque el modelo de Cox tiene en cuenta el momento concreto en que se produjo el evento y, por tanto, los denominadores (sujetos en riesgo) van cambiando de un momento a otro. Al tener denominadores menores, aumenta la estimación de la tasa de riesgo en cada período y, en consecuencia, también los cocientes que calcula la razón de las tasas de riesgo.

Conclusiones

En los estudios epidemiológicos de seguimiento prospectivo es deseable utilizar un método de análisis de supervivencia (análisis del tipo «tiempo hasta un evento»). El modelo habitualmente recomendable será el de regresión de Cox. Este modelo proporciona unos coeficientes (B). Usando dichos coeficientes como exponente del número e (e^B o $\text{Exp}[B]$) se obtiene un parámetro que es la razón de tasas instantáneas (HR). Para comprender qué es la HR, debe entenderse antes que las tasas instantáneas (*hazard rates*) que se compa-

ran son las probabilidades condicionales de presentar el evento en el siguiente instante de tiempo, con la condición de que no se haya presentado antes del inicio de ese instante. La HR es el cociente esperable para dichas tasas instantáneas. Desde el punto de vista práctico, este parámetro (HR) tiene una interpretación parecida al RR, aunque puede exagerar ligeramente (menos que la OR) el verdadero valor del RR. La diferencias entre RR y HR serán mayores si el RR o el riesgo absoluto son grandes, o a medida que el seguimiento sea más prolongado.

ANEXO 1

Comprobación de la proporcionalidad de riesgos

¿Cómo saber si los riesgos instantáneos (*hazard rates*) son o no proporcionales?

En la tabla 7 se presenta una nueva base datos, con un diseño de la investigación más sencillo, pero los datos tienen características que los hacen paradójicamente más complicados. Se ha supuesto que se trata de un ensayo clínico aleatorizado. Sólo hay 2 grupos: uno asignado a tratamiento activo y el otro, a placebo. Se ha producido una mortalidad (incidencia acumulada o riesgo absoluto) del 4% en ambos grupos. Por lo tanto, el riesgo relativo sería igual a 1. Sin embargo, se cometería una grave equivocación si se acabase aquí el análisis y se concluyese sólo esto: que no hay ninguna diferencia entre el tratamiento y el placebo.

Una observación atenta de la base de datos permite apreciar que en el grupo asignado al tratamiento activo la mortalidad precoz (≤ 12 meses) es muy baja en comparación con el grupo placebo, pero a largo plazo (≥ 20 meses) los asignados a tratamiento activo van muy mal (alta mortalidad) comparados con placebo.

Sería incorrecto presentar los resultados como una *hazard ratio* (HR) = 0,988, como aparece al final de la tabla 8. Lo correcto para resolver esta situación sería dividir las muertes en tempranas y tardías. Esto se consigue creando una nueva variable de efecto («mortprecoz») que contempla como evento sólo las muertes ocurridas a los 12 meses o antes^a.

Si se usa como evento o variable dependiente esta nueva variable («mortprecoz»), se obtendrán los resultados mostrados en el panel superior de la tabla 9. Se aprecia que el tratamiento activo (Tto. = 2) presenta una HR = 0,284, es decir, una reducción relativa del riesgo de morir en este período superior al 70% para los asignados a tratamiento activo en comparación con el placebo.

De modo similar, podría construirse otra variable dicotómica que valiese 1 sólo en el caso de la mortalidad tardía («morttard»), es decir, si la muerte ocurrió después de 12 meses^b. El análisis de regresión de Cox restringido sólo a la mortalidad tardía (tabla 9, panel intermedio) arrojará una HR = 5,884, es decir, casi 6 veces mayor mortalidad con el tratamiento que con el placebo.

En estas situaciones en que las HR varían con el tiempo, se sospecha que los riesgos no son proporcionales a lo largo del tiempo y no procede hacer una estimación única para la HR. Se puede comprobar formalmente y de manera estadística que falta proporcionalidad en los *hazards* introduciendo en el modelo, como variable independiente, un término creado por un producto (análogo al que se crea para valorar las interacciones)^{15,16}, que multiplica la exposición y el tiempo de seguimiento^c. A este tipo de modelos se les llama modelos de Cox con covariables dependientes del tiempo. El resultado de este análisis es lo que se presenta en el último panel de la tabla 9. Si la HR correspondiente a la covariable dependiente del tiempo resulta significativamente distinta de 1 ($p < 0,001$ en el ejemplo), entonces puede asumirse que los riesgos no son proporcionales; es decir, que la razón o cociente entre una *hazard rate* y otra varía a lo largo del tiempo.

En el ejemplo, al tratamiento (frente a placebo) le corresponde una HR = 0,027 y a la interacción con el tiempo (T_COV en la tabla 9), una HR = 1,276. Estos valores no son directamente interpretables, sino que hay que ir asumiendo tiempos de seguimiento concretos para poder interpretarlos. Se usarán los coeficientes (columna B en la tabla 9), pero multiplicando el de la interacción por el tiempo de seguimiento. Así, en el ejemplo, para saber cuál es la HR del tratamiento (frente a placebo) en diferentes tiempos (meses) de seguimiento (seguim) se utilizará la siguiente expresión:

$$\text{HR} = \exp(-3,602 + [0,244 \times \text{seguim}])$$

Por ejemplo, la HR del tratamiento (frente a placebo) a los 10 meses será:

$$\text{HR} = \exp(-3,602 + [0,244 \times 10]) = 0,313$$

En cambio, a los 25 meses la HR será:

$$\text{HR} = \exp(-3,602 + [0,244 \times 25]) = 12,158$$

La interpretación práctica es que el tratamiento es más efectivo que el placebo sólo a corto plazo, pero a partir de los 12-13 meses el riesgo de morir es superior en los asignados al tratamiento que en el grupo de placebo.

Una forma alternativa más sencilla de interpretar es segmentar el evento, haciendo distintas estimaciones de HR para los eventos tempranos o tardíos, como se ha hecho en la parte superior de la tabla 9.

^aEn SPSS, por ejemplo:
compute mort_precioz= mort.
if (seguim > 12) mort_precioz= 0.
execute.

COXREG
seguim /STATUS= mort_precioz(1)
/CONTRAST (tto)= Indicator(1)
/METHOD= ENTER tto.

^bEn SPSS, por ejemplo:
compute mort_tard=mort.
if (seguim <= 12) mort_tard= 0.
execute.

COXREG
seguim /STATUS= mort_tard(1)
/CONTRAST (tto)= Indicator(1)
/METHOD= ENTER tto.

^cEn SPSS por ejemplo:
TIME PROGRAM.

COMPUTE T_COV_= T_*tto.

COXREG
seguim /STATUS= mort(1)
/METHOD= ENTER tto T_COV_.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Altman DG, Bland JM. Statistics notes: time to event (survival) data. *BMJ*. 1998;317:468-9.
- Symons MJ, Moore DT. Hazard rate ratio and prospective epidemiological studies. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:893-9.
- Alonso A, Beunza JJ, Delgado-Rodríguez M, Martínez JA, Martínez-González MA. Low-fat dairy consumption and reduced risk of hypertension: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:972-9.
- De Irala J, Martínez-González MA, Seguí-Gómez M. Epidemiología aplicada. 1.^a ed. Madrid: Ariel; 2004.
- The Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;369:1861-8.
- Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Faulín Fajardo FJ. Bioestadística amigable. 2.^a ed. Madrid: Díaz de Santos; 2006.
- Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. 2nd ed. New York: Wiley; 2000.
- Katz MH. Multivariable analysis. A practical guide for clinicians. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
- De Irala J, Díaz Molina C, Fernández-Crehuet R. Regresión logística aplicada en Ciencias de la Salud. Pamplona: Newbook; 1999.
- Bolumar Montrull F. Estudios de casos y controles. En: Gálvez R, Sierra A, Sáenz MC, Gómez L, Fernández-Crehuet J, Salleras Samartí L, et al, editores. Piérola Gil, medicina preventiva y salud pública. Barcelona: Masson; 2001.
- Martínez-González MA, De Irala J, Guillén-Grima F. ¿Qué es una *odds ratio*? *Med Clin (Barc)*. 1999;112:416-22.
- Cox DR. Regression model and life tables. *J Roy Statist Soc B*. 1972; 34:187-220.
- Hosmer DW, Lemeshow S. Applied survival analysis: regression modeling of time to event data. New York: Wiley; 1999.
- Collet D. Modelling survival data in medical research. London: Chapman & Hall; 1994.
- Rothman KJ. Measuring interactions. En: Rothman KJ, editor. Epidemiology: an Introduction. New York: Oxford University Press; 2002. p. 168-80.
- De Irala J, Martínez-González MA, Guillén-Grima F. ¿Qué es una variable modificadora del efecto? *Med Clin (Barc)*. 2001;117:297-302.
- Rothman KJ. Biases in study design. En: Rothman KJ, editor. Epidemiology: an Introduction. New York: Oxford University Press; 2002. p. 94-112.
- De Irala-Estévez J, Martínez-González MA, Guillén-Grima F. ¿Qué es una variable de confusión? *Med Clin (Barc)*. 2001;117:377-85.