



Lectura crítica en pequeñas dosis

Hazard ratio: cuando el riesgo varía a lo largo del tiempo

M. Molina Arias

Publicado en Internet:
24-junio-2015

Manuel Molina Arias:
mma1961@gmail.com

Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia AEP/AEPap. Editor de www.cienciasinseso.com

Resumen

Palabras clave:

- Riesgos instantáneos
 - Curvas de supervivencia
- Regresión de Cox

Las variables de supervivencia se usan con mucha frecuencia en ensayos clínicos cuando se quiere valorar no solo la ocurrencia de un suceso, sino también el momento en que se produce. En estos casos la medida del riesgo relativo entre los grupos de intervención y control nos daría una información incompleta.

En este artículo se describe el uso e interpretación del cociente de riesgos instantáneos, más conocido por su nombre en inglés, *hazard ratio*. Esta medida tiene en cuenta el efecto temporal, por lo que resulta la forma idónea de valorar el riesgo cuando hay implicada una variable de supervivencia.

Hazard ratio: when risk changes over the course of time

Abstract

Key words:

- Instantaneous risk
 - Survival curves
 - Cox regression

Survival variables are used very frequently in clinical trials when the objective is measuring not only the happening of the event itself but also the moment it happens. In these cases, the measure of relative risk between intervention and control groups would produce an incomplete information.

In this paper the use and meaning of instantaneous risk rate, better known by the name of hazard ratio, is described. This statistic takes into account the time effect, so that it is appropriate for the assessment of risk when there is a survival variable involved.

Las variables que nos proporcionan los ensayos clínicos pueden dividirse en cuantitativas, cualitativas y variables de supervivencia, también llamadas de tiempo a suceso.

Las variables de supervivencia son las que cuantifican el tiempo que transcurre desde la entrada del sujeto en el estudio hasta que se produce determinado suceso que, a pesar del nombre de “supervivencia”, no tiene por qué estar relacionado obligatoriamente con mortalidad.

Este tipo de estudios es cada vez más frecuente en la literatura médica y plantea una forma específica de análisis. En la práctica, se tratará de comparar el resultado de una variables dicotómica (ocurrencia o no del suceso) entre el grupo de intervención y el grupo control, pero a diferencia de otros ensayos, en estos casos tendremos que tener en cuenta el tiempo que tarda hasta que el suceso se produce.

Una posibilidad sería analizar los riesgos relativos entre los dos grupos, pero este método no sería

Cómo citar este artículo: Molina Arias M. *Hazard ratio*: cuando el riesgo varía a lo largo del tiempo. Rev Pediatr Aten Primaria. 2015;17:185-8.

completo porque el riesgo relativo no tiene en cuenta esta duración hasta que se produce el resultado en estudio. Lo mismo ocurriría con el empleo de modelos de regresión logística con el cálculo de *odds ratios*. Nos faltaría la información temporal¹.

El modo adecuado de analizar este tipo de resultados es utilizar un modelo de regresión de riesgos proporcionales o regresión de Cox², que tiene en cuenta, además de la producción del suceso, el tiempo que tarda en producirse. Estos datos suelen representarse mediante tablas y curvas de supervivencia, llamadas de Kaplan-Meier³. El análisis de estas curvas junto con la regresión de Cox nos proporciona tres resultados de interés: la mediana de tiempo en el que han presentado el suceso el 50% de los participantes, el tiempo medio en el que se produce el evento y la tasa de riesgos instantáneos, más conocida por su nombre en inglés, *hazard ratio* (HR).

El modelo de regresión de Cox tiene en cuenta la información proporcionada por todos los participantes que intervienen en el estudio, incluidos aquellos que lo abandonan durante el seguimiento (los denominados datos censurados). El periodo de seguimiento se divide en intervalos temporales, calculándose la tasa de riesgo como la probabilidad, no habiendo presentado el suceso hasta ese momento, de presentarlo en el periodo temporal subsiguiente. Esta tasa de riesgo va variando a lo largo de la duración del estudio, por lo que el modelo calcula una hipotética tasa instantánea media cuando el periodo de tiempo tiende a cero. La HR no es más que el cociente de las tasas instantáneas entre el grupo de intervención y el control.

Por lo tanto, la HR final calculada por el modelo de regresión es un promedio de las razones de tasas instantáneas en cada momento durante la duración del estudio y representa la relación de probabilidades de producción del suceso en tratados frente a no tratados en un momento dado. Para ser precisos, la HR es una *odds* y no una probabilidad, por lo que representa cuánto más probable es que se produzca el suceso a que no se produzca en tratados frente a controles. De todas formas, podemos

calcular el valor de la probabilidad a partir de la HR aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{Probabilidad} = \text{HR} / (1 + \text{HR}).$$

La interpretación de la HR es similar a la del riesgo relativo, aunque ambas reflejan conceptos diferentes. El valor nulo para la HR es el uno, que indica igualdad de probabilidad de producción del suceso en los dos grupos en el siguiente intervalo de tiempo. Una HR > 1 indica más riesgo de producción en el grupo de intervención y una HR < 1 menor riesgo en el grupo de intervención que en el control.

Un error frecuente es considerar que la HR informa de la duración temporal hasta el suceso, esto es, de la velocidad con la que se produce el suceso. En este sentido, una HR = 2 no significa que los tratados desarrollan el suceso dos veces más rápido, sino que, si un paciente no ha presentado todavía el suceso, tiene el doble de probabilidad de presentarlo que un control durante el siguiente periodo de tiempo.

Si queremos información sobre la velocidad de producción de los sucesos habremos de recurrir a otro de los parámetros que nos proporciona la regresión de Cox: la mediana de tiempo en el que presentan el suceso el 50% de los participantes. Utilizando el popular símil de la carrera entre dos corredores, la HR nos diría quién tiene más probabilidades de ganar, mientras que la mediana nos daría una idea de la ventaja que sacaría el ganador al final de la carrera⁴.

Veamos lo que hemos explicado con un par de ejemplos extraídos de la bibliografía médica.

El primero es un ensayo con esomeprazol para el control de síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)⁵, del que también disponemos de su valoración crítica⁶. Los autores administran esomeprazol o placebo a un grupo de niños menores de un año diagnosticados de ERGE y definen como variable de resultado principal el tiempo transcurrido entre la aleatorización y la interrupción del tratamiento por empeoramiento de los síntomas de reflujo.

Vemos que la variable de resultado principal es una variable de supervivencia, ya que tiene en cuenta no solo el abandono del tratamiento, sino cuándo se produce. Los autores comunican un porcentaje de interrupción del tratamiento del 38,5% en el grupo de intervención frente al 48,8% en el grupo placebo. Podríamos finalizar el análisis en este punto calculando la reducción absoluta de riesgo, afirmando que el riesgo de empeoramiento de los síntomas (y de interrupción del tratamiento) es un 10,3% menor en el grupo tratado (esta diferencia no es estadísticamente significativa), pero el análisis sería incompleto por no tener en cuenta el intervalo temporal de producción del suceso (la interrupción del tratamiento). Así, se nos proporciona una HR de 0,69, con un intervalo de confianza del 95% de 0,35 a 1,35. Al incluir el intervalo de confianza el valor nulo, se concluye que el riesgo de empeoramiento e interrupción del tratamiento fue similar en los dos grupos.

Supongamos que la HR fuese estadísticamente significativa. Su valor de 0,69 nos indicaría que los tratados tienen un riesgo de empeorar que es el 31% del de los controles ($1 - 0,69 = 0,31$), pero no que los controles empeoren más rápido. De hecho, si examinamos las curvas de Kaplan-Meier del estudio vemos que la velocidad de abandono es mayor en el grupo placebo al inicio del estudio para igualarse posteriormente a lo largo del seguimiento.

El segundo ejemplo es el estudio PreventCD⁷, del que también disponemos de su valoración crítica recientemente publicada⁸. En este ensayo se trató de determinar si la introducción de pequeñas cantidades de gluten entre el cuarto y el sexto mes de vida de pacientes de alto riesgo de desarrollar enfermedad celíaca podría prevenir su desarrollo. Para ello, los autores aleatorizaron dos grupos de niños para recibir gluten o placebo y determinaron como variable principal de resultado el desarrollo de la enfermedad durante los tres años de seguimiento del estudio.

La incidencia acumulada de enfermedad celíaca a los tres años fue de 5,9% en el grupo de intervención y de 4,5% en el control, con una HR de 1,23, con un intervalo de confianza del 95% de 0,79 a 1,91. Como en el ejemplo anterior, el intervalo de confianza incluye el valor nulo, por lo que no hubo diferencias significativas del riesgo temporal de desarrollar la enfermedad entre los niños de los dos grupos del ensayo.

En este estudio el sexo se mostró como una variable de interacción, ya que las niñas presentaron una HR de 1,99 (de 1,09 a 3,65) mientras que los niños tuvieron una HR de 0,62 (de 0,31 a 1,24). Esto quiere decir que no existieron diferencias en el riesgo en niños, pero sí en las niñas. La interpretación correcta sería que las niñas del grupo de intervención que no hubiesen desarrollado la enfermedad tenían casi el doble de probabilidad de presentarla en el siguiente intervalo de tiempo que las niñas del grupo control. Insistimos una vez más: esto no quiere decir que desarrollasen la enfermedad dos veces más rápido. Para valorar ese dato tendríamos que recurrir a los tiempos de las medianas de desarrollo de la enfermedad.

Para finalizar, recapitemos los aspectos más importantes relacionados con la HR. Primero, a diferencia del riesgo relativo o la *odds ratio*, proporciona información temporal del desarrollo del suceso, además del riesgo de presentarlo. Segundo, la HR no informa sobre la velocidad a la que se desarrolla el suceso, sino simplemente sobre la posibilidad condicionada de presentarlo en el siguiente intervalo temporal, siempre con la condición de que no se haya presentado hasta ese momento.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico • **HR:** *hazard ratio*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-González MA, Alonso A, Fidalgo JL. ¿Qué es una hazard ratio? Nociones de análisis de supervivencia. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:65-72.
2. Cox DR. Regression models and life-tables. *J Roy Stat Soc*. 1972;34:187-220.
3. Life tables. Enn: Pagano M, Gauvreau K (eds.). *Principles of biostatistics*, 2.ª edición. Delhi: Cengage Learning; 2000. p. 97-124.
4. Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M. Hazard ratio in clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:2787-92.
5. Winter H, Gunasekaran T, Tolia V, Gottrand F, Barker PN, Illueca M. Esomeprazole for the treatment of GERD in infants ages 1-11 months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:14-20.
6. Molina Arias M, Ortega Páez E. El esomeprazol no mejora los síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico en menores de un año. *Evid Pediatr*. 2012;8:78.
7. Vriezanga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, *et al*. Randomized feeding intervention in infants at high risk for ceeliac disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1304-15.
8. Molina Arias M, Ortega Páez E. Enfermedad celíaca: se desvanece la posibilidad de realizar prevención primaria. *Evid Pediatr*. 2014;10:68.