DOI: <https://doi.org/10.46296/yc.v5i9edespdic.0140>

MODELO DE REGRESIÓN DE COX PARA ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE ESTÓMAGO

COX REGRESSION MODEL FOR SURVIVAL ANALYSIS IN STOMACH CANCER PATIENTS

Menéndez-Loor Ernesto Agenor ¹; Alarcón-Cano Daniel Fabricio ²;
Montes-Escobar Karime ³

¹ Maestría en Estadística, Instituto de Posgrado, Universidad técnica de Manabí, UTM.
Portoviejo, Ecuador. Correo: emenendez0011@utm.edu.ec.

² Departamento de Docencia e investigación, SOLCA. Portoviejo, Ecuador. Correo:
alarcon.daniel.md@gmail.com.

³ Departamento de Matemáticas y Estadística. Instituto de Ciencias Básicas, Universidad
Técnica de Manabí, UTM. Portoviejo, Ecuador. Correo: karime.montes@utm.edu.ec.

Resumen

El cáncer de estómago es una de las principales causas de muerte en el mundo, es una patología progresiva que en su mayoría es detectada en etapa terminal y afecta con más frecuencia a los países del primer mundo y en vías de desarrollo. Se analizó mediante el modelo de Regresión de Cox, la supervivencia en pacientes de cáncer estomago durante el periodo 2010 – 2015, en el hospital de especialidades Oncológico SOLCA Manabí, Ecuador. El estudio fue observacional, descriptivo y retrospectivo para evaluar la sobrevida de pacientes diagnosticados con cáncer de estómago entre los años 2010 – 2015. La supervivencia global y libre de enfermedad a cinco años se estableció a partir del tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la ocurrencia del evento o fecha del último contacto. De los 344 pacientes estudiados, el 63,2% fueron hombres y el 36,8% mujeres, los límites de edad fueron entre 17 y 93 años. Se considero el estadio del tumor, donde (I) representa el 8,4%, (II) el 7,8%, el estadio (III) el 15,6% y finalmente con el 68,3% el estadio (IV), demostrando que los pacientes en estadios avanzados tuvieron menores probabilidades de sobrevivir. Con el modelo de regresión de Cox, fue posible demostrar asociación estadísticamente significativa entre el estadio del tumor y la supervivencia. Es imprescindible programas de prevención que logre evitar que el cáncer sea diagnosticado en estadios avanzados.

Palabras claves: modelo de riesgos proporcionales de Cox, supervivencia, cáncer de estómago, Ecuador.

Abstract

Stomach cancer is one of the main causes of death in the world, it is a progressive disease that is mostly detected in the terminal stage and affects more frequently the first world and developing countries. Survival in stomach cancer patients during the period 2010 - 2015 was analyzed using the Cox Regression model at the SOLCA Manabí Oncology specialty hospital, Ecuador. The study was observational, descriptive and retrospective to evaluate the survival of patients diagnosed with stomach cancer between the years 2010 - 2015. The global and disease-free survival at five years was established from the time elapsed from the diagnosis to the occurrence of the event or date of last contact. Of the 344 patients studied, 63.2% were men and 36.8% women, the age limits were between 17 and 93 years. The tumor stage was considered, where (I) represents 8.4%, (II) 7.8%, stage (III) 15.6% and finally with 68.3% stage (IV), showing that patients in advanced stages were less likely to survive. With the Cox regression model, it was possible to demonstrate a statistically significant association between tumor stage and survival. Prevention programs are essential to prevent cancer from being diagnosed in advanced stages.

Keywords: Cox proportional hazards model, survival, stomach cancer, Ecuador.

Información del manuscrito:

Fecha de recepción: 29 de octubre de 2021.

Fecha de aceptación: 16 de noviembre de 2021.

Fecha de publicación: 17 de diciembre de 2021.

1. Introducción

El cáncer de estómago representa la cuarta patología más común con un (9,7% y 5,8% en hombres y mujeres, respectivamente), con el mayor grado de ocurrencia en el continente asiático, América del Sur y el suroeste del continente Europeo, y la segunda causa más común de muerte de todos los tumores malignos (11,0% y 8,2%) en hombres y mujeres respectivamente (Spitale et al., 2020).

La frecuencia con que se presenta esta enfermedad está fuertemente asociada al envejecimiento poblacional, asimismo, van alcanzando mayor riesgo en la medida en que los países avanzan en la transición demográfica. De acuerdo a las estimaciones internacionales, en el año 2018 el cáncer de estómago se ubicaba entre las principales cinco neoplasias malignas en incidencia, tanto en mujeres como en hombres. También ocupa el tercer lugar en frecuencia como causa de mortalidad entre las neoplasias malignas. (Lachira & Chávez, 2020).

Las tasas de supervivencia de los pacientes con patologías de cáncer

indican que el número de personas que padecen este tipo de cáncer viven por un cierto tiempo (generalmente 5 años), después del diagnóstico. Estas cifras no nos indican cuánto tiempo vivirá la persona, pero pueden ayudar a tener un mejor sentido acerca de lo eficaz que puede llegar a ser su tratamiento. Indica también que es importante conocer otros factores que pueden afectar directamente al pronóstico de una persona, como el estadio clínico en el que se encuentra su enfermedad, su edad, su estado de salud, etc (American cancer society, 2018).

Se puede señalar que en Ecuador la mortalidad por enfermedades crónicas no transmisibles ha aumentado en los últimos años, ocupando el primer lugar en el año 2014 en mortalidad por enfermedades cardiocirculatorias, seguidas de las neoplasias malignas, la diabetes mellitus, y las enfermedades respiratorias crónicas, con cuatro factores de riesgos modificables, tabaco, alcohol, mala alimentación y obesidad, que está relacionada con el sedentarismo (MSP et al., 2018).

Además, según datos del INEC (Instituto Nacional de estadísticas y Censos), la provincia con el mayor número de casos fue Pichincha con (28,68%), seguida de Guayas con (13,01%), Manabí con (10%), Azuay con (9,78%) y Loja con (8,36%) lo cual nos indica que Manabí está en el tercer lugar de mayores números de pacientes con cáncer (Mora et al., 2019).

De acuerdo con lo anterior, se necesita integrar una información completa e idónea sobre la enfermedad y los componentes como las variables que serán incluidas en el procedimiento, pronóstico y supervivencia de forma positiva o negativa, con el propósito de mejorar la información brindada por el personal de salud hacia el paciente debido a que en la actualidad no se tiene un entendimiento claro si dichos componentes pueden ser socioeconómicos o demográficos y tienen la posibilidad de perjudicar a la supervivencia de los pacientes en la población ecuatoriana (Auz, 2018).

En varios estudios quirúrgicos, en especial los involucrados con el cáncer, el factor principal que se

analiza es la variable de supervivencia cuando ocurre un evento. A este factor se le atribuye el resultado del estudio dependiendo del número de eventos que tenga, una vez que el estudio determina la cantidad de personas que no tuvieron ningún cambio en su pronóstico de vida y que lograron la supervivencia al cierre, en medicina los datos de supervivencia no se siguen una distribución normal se realizan este tipo de estudios (Ranstam & Robertsson, 2017).

Con toda esta información se han desarrollado Modelos de riesgos Proporcionales de Cox, para estimar la supervivencia de cáncer de estómago, se ha logrado determinar el tiempo de supervivencia dependiendo de los componentes o factores de riesgo del paciente, establecer este modelo y lograr definir las variables significativas asociadas a la enfermedad, finalmente lograr estimar el tiempo que puede transcurrir entre la enfermedad y el suceso sin dejar de lado que también se identifican los factores determinantes y perjudiciales para el paciente. (Ranstam & Robertsson, 2017).

Por lo antes escrito, en este trabajo se pretende evidenciar que el cáncer de estómago es un problema que afecta a muchas personas y que a pesar de los esfuerzos científicos de reducir o prevenir la enfermedad, está va en aumento, es ello, la presente investigación está orientada a realizar estudios de supervivencia en pacientes con Cáncer de estómago en el Hospital de Solca Manabí en el Cantón de Portoviejo, Ecuador.

2. Metodología (Materiales y métodos)

Se trata de un estudio descriptivo, correlacional, Explicativo y predictivo para evaluar la sobrevida de pacientes; está constituido por todos los pacientes que padecen cáncer de estómago en el Hospital Oncológico “Dr. Julio Villacreses Colmont” de la Sociedad de Lucha contra el cáncer SOLCA Manabí, Ecuador durante el periodo 2010 - 2015, tomados a consideración desde la fecha del diagnóstico positivo, con un total de 334 pacientes.

Se realizo un análisis de supervivencia teniendo en cuenta el modelo de Riesgos Proporcionales

de Cox acompañado seguidamente por el método actuarial en pacientes con diagnóstico de cáncer de estómago, atendidos en el Hospital SOLCA durante un periodo de 5 años, desde el 2010 hasta el 2015, diferenciándose según estadio de cáncer, edad, genero. Se procesó los datos y variables mediante el programa de ordenador SPSS versión 25 (Spss, 2017).

Se estableció una descripción lo más completa posible sobre el cáncer de estómago igual que en la mayoría de las técnicas clásicas de análisis de datos multivariantes, el cual se basa en el positivismo lógico la cual se basó en la creación de una hipótesis para explicar el fenómeno a investigar con la cual se deduce la afirmación o negación de esta.

El modelo de riesgos proporcionales de Cox según (Nogales et al., 2009) es uno de los más utilizados para comparar grupos, calculando el riesgo con la función:

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t)e^{x_i(t)\beta}$$

Donde $\lambda_0(t)$ es la función no negativa, que es para todos los sujetos del estudio, llamada función de riesgo base; y β es el vector de

coeficientes del modelo, el cual compara grupos, calculando el riesgo.

La estimación de β se basa en la función de verosimilitud parcial introducida por Cox (1972). El estimador obtenido, $\hat{\beta}$, es consistente y tiene distribución asintótica normal con media el verdadero vector de parámetros, β , y varianza la inversa de la matriz de información esperada $\{E[l(\beta)]\}^{-1}$

Para mayor comprensión un Hazard Ratios

RR = 1: Sin Efecto

RR < 1: Disminución de riesgo

RR > 1: Aumento de riesgo

En las curvas de riesgo

HR

$$HR = \frac{\text{Sucesos ocurridos en el instante } t \text{ en el grupo 1} / \text{Sujeto en riesgo en el instante } t \text{ en el grupo 1}}{\text{Sucesos ocurridos en el instante } t \text{ en el grupo 2} / \text{Sujeto en riesgo en el instante } t \text{ en el grupo 2}} \\ = \frac{h_1}{h_2}$$

En este modelo se asume que las curvas de riesgo para las observaciones deben ser proporcional y no se pueden cruzar.

El fin del Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox es facilitar un procedimiento de estudio de supervivencia sin necesidad de especificar o estimar una funcionalidad de peligro, por medio del desarrollo del criterio de posibilidad marginal, una funcionalidad de posibilidad que solo es dependiente de los coeficientes del modelo; al utilizar este modelo, el resultado es un valor de riesgo llamada hazard ratio (HR), que es una separación de peligro (h) entre conjuntos y se define como la posibilidad de tener el resultado final en un tiempo de estudio definido, donde hay la probabilidad de una gran cantidad de sujetos estudiados llegue a un evento (Bucheli et al., 2021)

Esta investigación busco determinar las principales variables que inciden en la supervivencia de los pacientes con cáncer de estómago y cuáles fueron los factores de riesgo que formaron parte de la investigación y que afectaron el resultado de cada uno de los pacientes.

3. Resultados

Se analizó un total de 344 pacientes de ambos sexos diagnosticados con cáncer de estómago en el hospital SOLCA - MANABI, los cuales 211 son hombres con el 63,2 % y 123 son mujeres con el 36,8 %, Las edades de los pacientes se encuentran entre 17 y 93 años con una media de 60 años y una mediana de 62 años, en cuanto al estadio del cáncer de estómago, el 8,4% es detectado en estadio I, el 7,8 % fue detectado en estadio II, el 15,6% corresponde a los pacientes en estadio III, y finalmente el 68,3% fue detectado en etapa IV, en cuanto a la supervivencia el 26 % da un dato censurado y el 74 % fallece en lo largo del estudio. En torno a los meses de supervivencia en los pacientes con cáncer de estomago cada paciente aporta información al estudio de por lo menos un mes después de su ingreso o diagnostico positivo de los cuales en los primeros meses de 0 – 12 el 78% de pacientes que aportan información al estudio en sus primeros meses de tratamiento eso demuestra que el pico del estudio en este tipo de cáncer siempre es en los primeros meses siendo significativo también

los segundos 12 meses con un 17,1 % (Tabla 1).

Se puede observar que en la Tabla 2, las variables que forman parte de la ecuación, cuando tenemos un beta negativo es de protección en este caso obtenemos los valores de beta que corresponde a la función de riesgo, en este modelo el género y la edad no son un factor de riesgo, ya que tienen un beta negativo, pero los pacientes en estadio II tienen 3,1% veces más riesgo de tener un suceso en el transcurso de tiempo establecido en la investigación en relación de los que están en estadio I, al igual que los pacientes que están en estadio III pero los que están en estadio IV tienen 10,3% veces más riesgo de tener un evento en relación al estadio 0.

La función de supervivencia global (Figura 1), muestra cómo van llegando al desenlace los pacientes según van pasando los meses y el tipo de estadio de la enfermedad, para obtener esta curva se tomó en cuenta la variable categórica de estadio, el cual muestra el grado de influencia según lo avanzado de la enfermedad, cualquier punto que se vea en la gráfica muestra la probabilidad de que un paciente siga

sin sufrir un evento pasado un tiempo específico.

La función de supervivencia global por estadio, muestra la diferencia en donde se observa que mientras más avanzado sea el cáncer, menos tiempo de vida tendrá el paciente, se parte desde el concepto de que todos tienen la enfermedad (1,0) ingresando cada uno en tiempos diferentes y según vaya pasando el tiempo se van a ir dando los eventos, como muestra la gráfica, el estadio I tiene mayor tiempo de supervivencia, al igual que los estadios II y III, mientras que los que están en estadios IV tienen menos tiempo de supervivencia llegando a una media de 7.91 meses y una mediana de 5 meses lo que nos confirma que entre mayor grado de estadio menos probabilidad de supervivencia (Figura 2).

La función de riesgo se basa en el tiempo que transcurre para que ocurra el evento, se podría decir que según van pasando los meses va incrementando la posibilidad de que haya un suceso, esto indica que

tanto el paciente se encuentra expuestos a que ocurra el evento (Figura 3).

En relación con los meses (Figura 4), se observa que el grupo de estudio al llegar a los 10 meses se reduce a más de la mitad y confirma la relación que tienen las variables meses y estadio, de los cuales la mayor parte de los que sufrieron el desenlace son pacientes que se encontraban en estadio IV.

La Figura 5, muestra que a medida que incrementa la edad, van llegando los cambios de eventos, pero no son muy acentuados hasta que llegan a una edad considerable, como ya vimos en el estudio la variable edad no es significativa pero lo que si se pudo demostrar es que a mayor edad, menos probabilidad de supervivencia existe.

Figuras y Tablas

Figura 1. Función de supervivencia

Figura 2. Función de supervivencia por estadio de la enfermedad.

Figura 3. Función de Riesgo.

Figura 4. Función de Supervivencia por Meses.

Figura 5. Función de Supervivencia por Edad.

Tabla 1. Descripción de variables.

Descripción de Variables				
Variable	Descripción	Codificación	Frecuencia	%
Genero	Genero	Masculino (0)	211	63,17
		Femenino (1)	123	36,83
Edad	Edad en años	16 – 30	9	2,7
		31 – 45	50	15
		46 – 60	96	28,7
		61 – 75	123	36,8
		76 – 90	54	16,2
		91 – En adelante	2	0,6
Supervivencia	Supervivencia	Censurado (0)	87	26
		Muerto (1)	247	74
Estadio	TNM	Estadio 1	28	8,4
		Estadio 2	26	7,8
		Estadio 3	52	15,6

		Estadio 4	228	68,3
Meses	Meses de tratamiento	0 – 12	263	78,8
		13 – 24	57	17,1
		25 – 36	12	3,6
		37 – 48	1	0,3
		61 – 72	1	0,3

Tabla 2. Factores predictores de supervivencia de los pacientes con cáncer de estómago.

Variables en la ecuación								
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Genero	-,106	,135	,610	1	,435	,900	,690	1,173
Estadio (1)			63,449	3	,000			
Estadio (2)	1,139	,533	4,565	1	,033	3,124	1,099	8,881
Estadio (3)	1,144	,488	5,498	1	,019	3,140	1,207	8,171
Estadio (4)	2,339	,463	25,567	1	,000	10,375	4,190	25,693
Edad	-,004	,004	,805	1	,370	,996	,987	1,005

4. Conclusiones

La supervivencia de los pacientes diagnosticados con cáncer gástrico en el Hospital SOLCA – MANABI, determinaron la influencia de cada una de las variables estudiadas y cual aporta más al estudio dando como criterio primordial el estadio del paciente en relación con la supervivencia.

La supervivencia está relacionada indirectamente a la edad, ya que mientras más joven sea la persona

con cáncer de estómago, mayor es la probabilidad de supervivencia.

El tiempo de supervivencia está relacionado con la detección del cáncer en estadios tempranos, mientras más temprano se detecte este, mayor porcentaje de supervivencia tendrá el paciente.

La aplicación del modelo de riesgos proporcionales de Cox aportó con la significancia estadística del modelo de la investigación, esto quiere decir que los estadios de la enfermedad (tamaño del tumor) constituyen

factores en un rango de predicción en la supervivencia al cáncer de estómago en la provincia de Manabí.

No existen programas de prevención en nuestra provincia que logren evitar que el cáncer sea diagnosticado en su mayoría en casos terminales de la enfermedad, donde el tratamiento no logra extender el tiempo de vida del paciente que en su mayoría es a cinco años.

Bibliografía

- American cancer society. (2018). Detección temprana, diagnóstico y clasificación por etapas ¿Se puede detectar el cáncer de ovario en sus comienzos? American Cancer Society, 1–27.
- Auz, E. (2018). Factores relacionados con la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata en el hospital SOLCA núcleo de Quito durante el periodo 2003 - 2018. Pontificia Universidad Católica Del Ecuador Facultad De Medicina, 121.
- Bucheli, C., Alarcón, D. F., & Montes, K. (2021). Modelo de regresión de Cox para análisis de supervivencia en pacientes con cáncer de mama en la provincia de Manabí, Ecuador. Bionatura, 3(3), 2031–2037. <https://doi.org/10.21931/rb/2021.06.03.24>
- Lachira, C., & Chávez, K. (2020). “Influencia del tiempo de espera entre la primera consulta y el tratamiento quirúrgico en la sobrevida de pacientes con cáncer de estómago en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas entre los años 2011 y 2015.” Journal of Chemical Information and Modeling, 53(9), 1689–1699.
- Mora, P., Romero, M., & Aragon, J. (2019). Impacto de la edad en la sobrevida de pacientes con adenocarcinoma gástrico atendidos en el periodo 2003-2013 en el Hospital Oncológico Solca-Quito. Sustainability (Switzerland), 11(1), 1–14.
- MSP, INEC, & OPS/MSP. (2018). ENCUESTA STEPS ECUADOR 2018 - Vigilancia de enfermedades no transmisibles y factores de riesgo. Ministerio de Salud Pública, 1–66.
- Nogales, C., Porras, E., & Lara, A. M. (2009). Aplicación del modelo de riesgos proporcionales de cox a pacientes con Sida en España. Investigación Operacional, 30(3), 214–222.
- Ranstam, J., & Robertsson, O. (2017). The Cox model is

better than the Fine and Gray model when estimating relative revision risks from arthroplasty register data. *Acta Orthopaedica*, 88(6), 578–580.
<https://doi.org/10.1080/17453674.2017.1361130>

Spitale, A., Feller, A., & Lorez, M. (2020). Trends in Stomach Cancer Survival in Switzerland. January 2013.

SPSS, I. (2017). SPSS - Google Académico. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25 Armonk, NY: IBM SPSS CORP.