

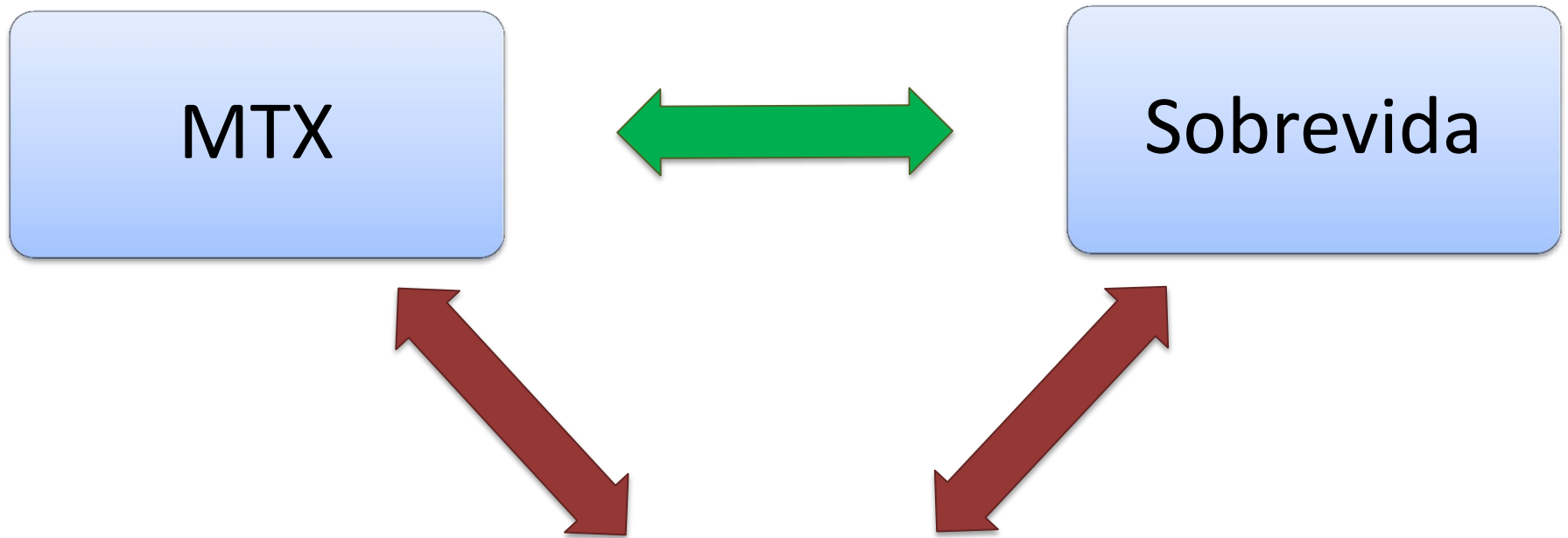


Propensity-Adjusted Association of Methotrexate With Overall Survival in Rheumatoid Arthritis. ***ARTHRITIS & RHEUMATISM***

Marco de referencia

- a) Pregunta significativa para este tipo de paciente considerando que es un fármaco de primera elección.
- b) La información preliminar está sesgada.
- c) Se justifica un estudio donde se puedan evitar estos sesgos

Objetivos. Causalidad.



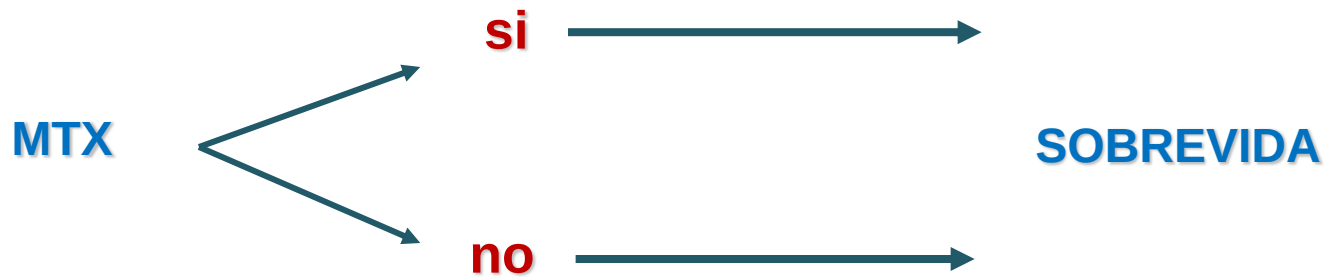
Co-morbilidades. Estadio de la enfermedad. Suspensión de tratamiento previo al fallecimiento. Otros tratamientos. Edad. Año de ingreso del paciente a la cohorte. Suspensión y re exposición al MTX durante el período de seguimiento. Pérdida de seguimiento.

Métodos

Diseño del estudio. Cohorte dinámica.

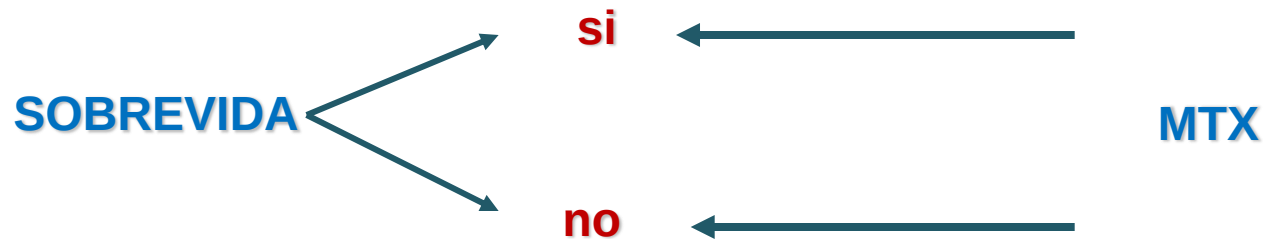
Desde el factor de exposición

COHORTE



Desde el evento

CASOS Y CONTROLES



Estudio de cohorte dinámica

- El investigador no controla la intervención, observa sus efectos.
- Contesta: ¿cuál es el efecto (evento) que provoca este factor (causal) al que se expone el sujeto?
- Compara un grupo de sujetos expuestos vs no expuestos.
- Puede estudiar varios efectos ante una misma exposición
- Puede estudiar la relación temporal.
- En la modalidad prospectiva puede demandar mucho tiempo.
- Si el evento no es frecuente aumenta el n.

Muestreo/criterios de elegibilidad

- Norteamérica (3 comunidades)
- Entre los años 1981-2005 (25 años).
- > de 18 años
- Dco de acuerdo a criterios de la ACR.

Elementos de medición:

1. Cuestionario bi-anual. Validado? Es limitado el acceso a internet?
2. Muerte a registro nacional. Cuan confiable es la recoleccion de esa información

Sesgo/confusor

Métodos

Probabilidad diferente de recibir MTX.



Propensity score

Exposición temporal al MTX.



R. Logistica con variable dep de tiempo

Efecto de cohorte.



Estratificación por centro y año de ingreso al estudio

Sesgo/confusor

Métodos

Suspensión de MTX
previo a la muerte.



Simulación.

Asumieron que la tasa y patrones de discontinuación fueron = entre los que suspendieron y no suspendieron MTX

Pérdida de seguimiento
por un período.



Se asumió que no
recibieron MTX durante
ese período

Perdida de información.



Imputación

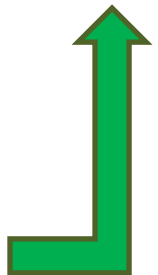
Propensity Score

Propensity Score: Probabilidad de recibir MTX condicional al conjunto de variables de confusión que presenta la persona.

Tienen todos la misma probabilidad de ser tratados independientemente de sus co-morbilidades?

	Comorbilidades si (L=1)	Comorbilidades no (L=0)	Total	
MTX (A=1)	20	5	25	$P(L=1/A=1)=20/25$
No MTX (A=0)	10	10	20	$P(L=1/A=0)=10/20$
Total	30	15		
Propensity Score	$P(A=1/L=1)=20/30=0.6$	$P(A=1/L=0)=5/15=0.3$		

≠



Los grupos tratados y no tratados son diferentes (respecto de L).
No son intercambiables. **En EC ALEATORIZADO SON INTERCAMBIABLES.**

Si agrego mortalidad ($y=1$)?

	Comorbilidades (L=1)		Subtotal	No comorbilidades (L=0)		Subtotal
	Y=1	Y=0		Y=1	Y=0	
MTX (A=1)	3	17	20	1	9	10
No MTX (A=0)	2	3	5	2	8	10
			25			20

Todos con comorbilidades tratados hubieran muerto: $3/20 \times 25 = 3.75$

Todos sin comorbilidades tratados hubieran muerto: $1/10 \times 20 = 2$

Riesgo si todos fueran tratados: $2 + 3.75/20 + 25 = 5.75/45 = 0.12$



Proporción de pacientes que morirían si todos fueran tratados

Métodos basados en PS

- **Estratificación:** se forman estratos en base a PS de cada sujeto, se agrupan los sujetos en cada estrato; luego se calcula el outcome entre los expuestos y no expuestos. **Se puede estimar el efecto de estar expuesto (MTX) con un modelo de regresión...**

Ventajas:

Es simple
Estimadores estables.

Desventajas

No eliminan todo el sesgo
No está definido para exposiciones continuas o muchas variables categóricas

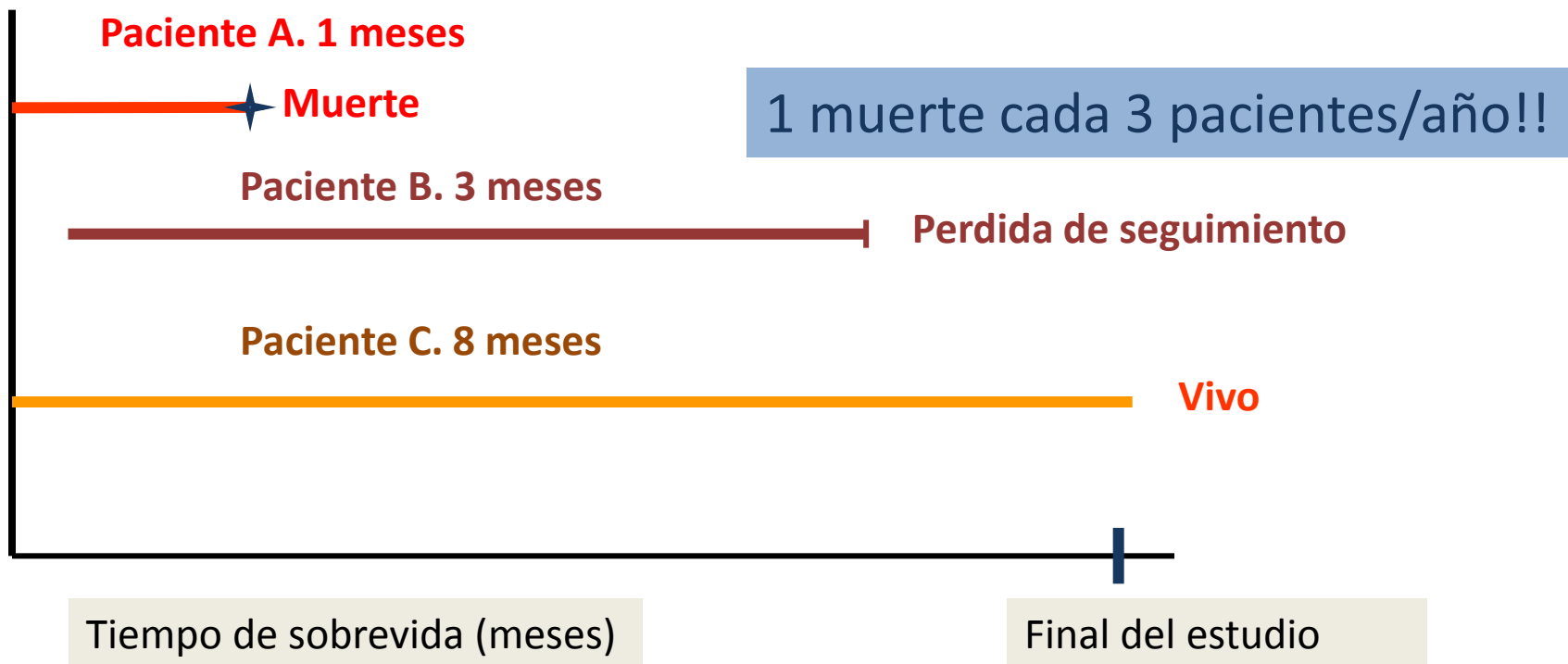
- **Matching:** se obtiene el PS de cada sujeto y luego se compara entre los que tienen igual PS.

Desventaja

Muestras grandes

R Logística en Tiempo hasta un evento

- Solo toma valores mayores a cero. No se puede calcular media ni mediana
- Existen las observaciones censuradas



Datos Censurados

- No se conoce su valor numérico, solamente si es mayor o menor que un valor determinado.
- Cuando nos importa un dato censurado? Depende del objetivo.
- Ej principal outcome muerte Es independiente la censura?

Paciente B. 3 meses

Perdida de seguimiento

Censura a izquierda: el tiempo en el que se pierde el paciente es menor que el seguimiento

Paciente C. 8 meses

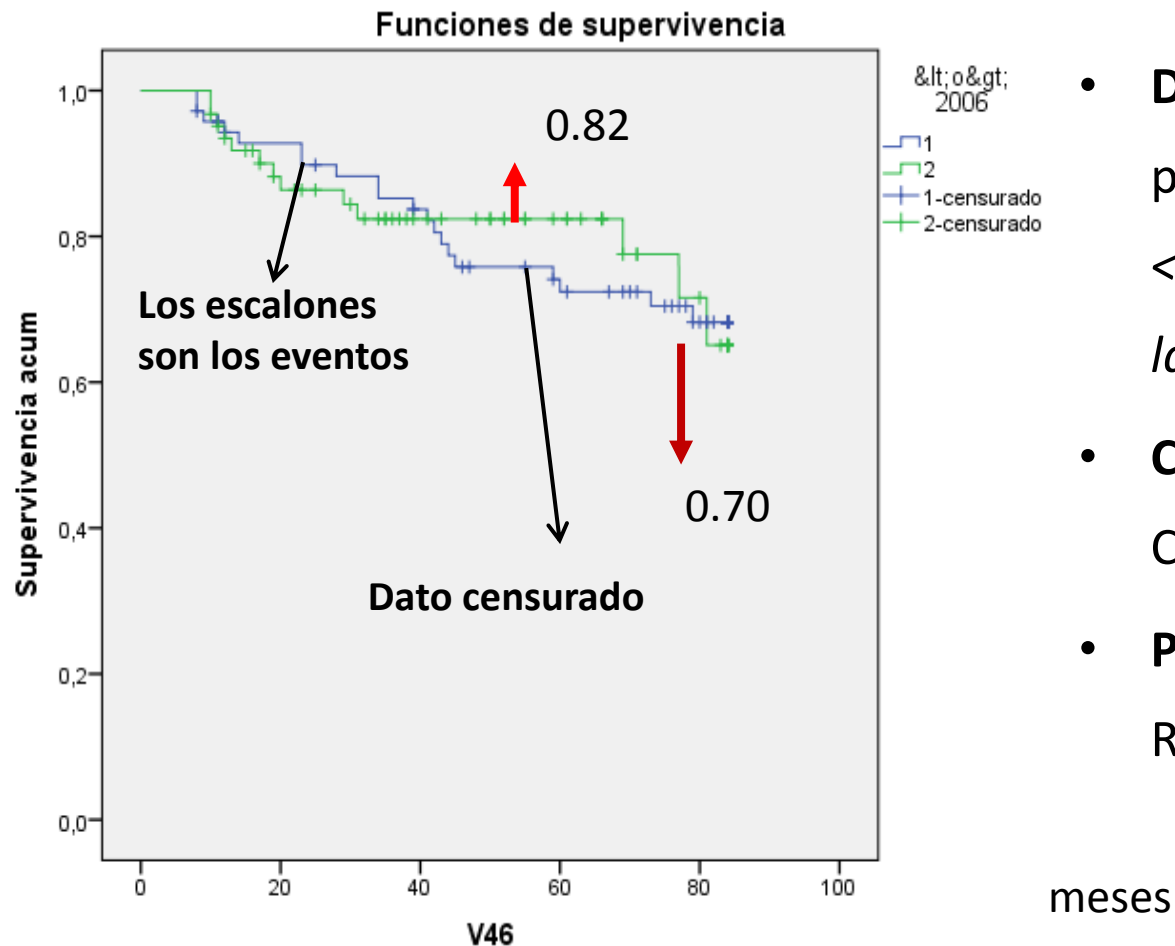
Vivo

Censura a derecha: la pérdida de seguimiento se produce cuando termina el estudio (no se en cuanto tiempo ocurrirá el evento)

Tiempo de sobrevida (meses)

Final del estudio

Que forma tiene?



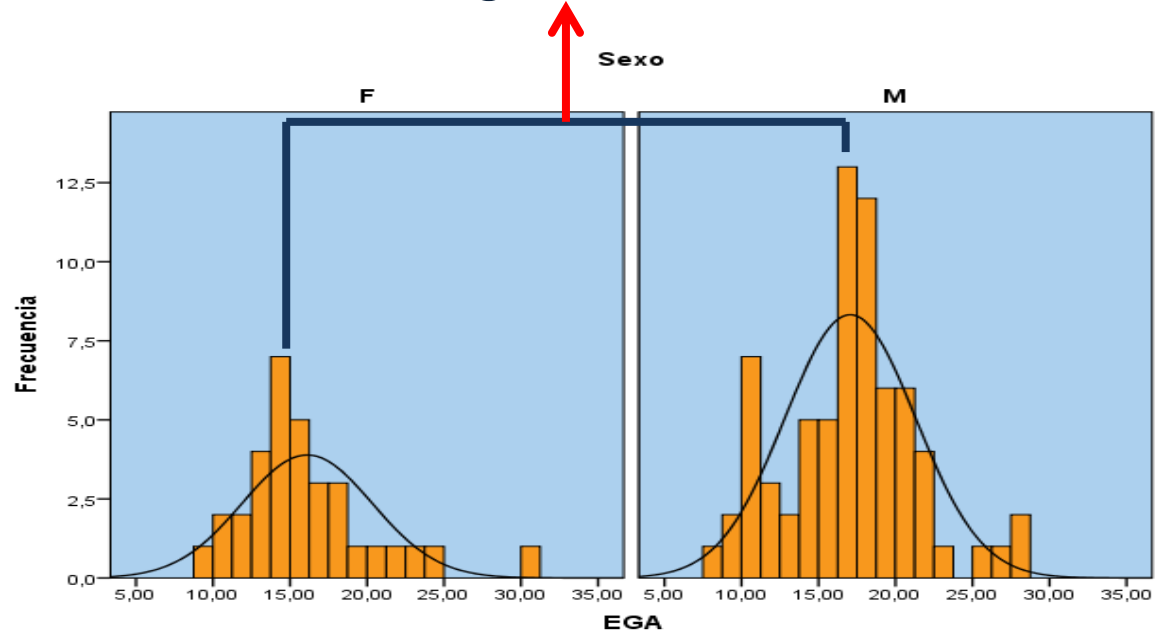
- **Descriptivo:** Kaplan Meier
podría perder confiabilidad con < de 10-15 pacientes, dado que la variabilidad es mayor
- **Comparar dos muestras:** Test de COX Mantel/test de Gehan.
- **Predictores de una variable:**
Regresión de Cox

Probabilidades estimadas de que sobreviva

Que utilizo para analizar el tiempo hasta un evento?

- Media
- Mediana
- Test t para comparar 2 muestras
- Histograma

Esta distancia es significativa? Que valores utilizo?



Paciente	1	2	3	4	5	6	7
Escenario 1	3	4	6	8	10	14	15
Escenario 2	3	4	6	8°	10	14°	15

Función de riesgo

- La probabilidad de que tenga el evento en el momento siguiente
- Probabilidad condicional en la unidad de tiempo

$\text{Prob} (t < T \leq t + 1 \text{ sabiendo que } T > t)$



Tiempo de
seguimiento



Tiempo hasta el
evento

Ejemplo

Tpo (meses)	N=	n con evento	N-n	P	S
0	10	0	10		
2	10	1 ?	9	9/10	0.9
6	8	1	7	7/8	$0.9 \times 0.87 = 0.78$
7	7	2	5	5/7	$0.78 \times 0.71 = 0.55$

Se asume los eventos como independientes: si las probabilidades son independientes...

(La p de vivir al 1 día) x (la p de vivir al segundo día) x (la p de vivir el 3 día) x (la p de vivir el 4 día) = es la p de vivir mas de 4 días

Entonces....

Tiempo	S
$0 < T \leq 2$	1
$2 < T \leq 6$	0.9
$6 < T \leq 7$	0.78
$7 < T \leq 10$	0.55

Para conocer la precisión podemos obtener también el error estándar y el IC 95% (fórmula de Greenwood)

$$S(t) \times (+/-1.96 \times ES(S(t)))$$

La dificultad es que el IC 95% puede pasar por 0. para evitarlo se hace una transformación logarítmica

Mantel-Cox

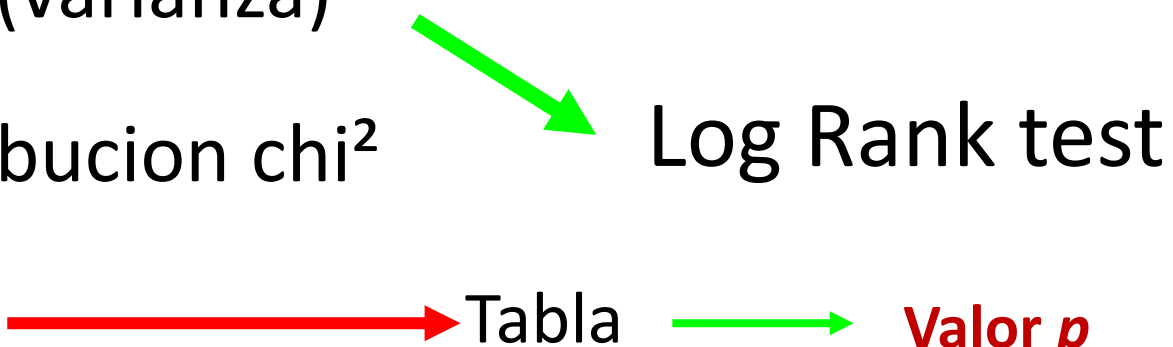
- Se acuerdan de los observados – los esperados? (datos categóricos χ^2). En este caso se puede calcular los datos esperados y compararlos con los observados.
- Que pasa si esta diferencia es grande?
- $Z = (O-E) / \sqrt{v}$ (varianza)
- $V =$ Para distribución χ^2
- $U = (O-E)^2 / v$ 

 Tabla  **Valor p**

Si RR se mantiene cte

Si RR es mas potente en los primeros tiempos

Si RR es mas potente en los últimos tiempos

Mantel Cox

Geham/Taron-Ware

Harrington-Fleming

Métodos

Regresión logística

- El modelo no necesita suponer distribuciones.
- Supone que todas las funciones Hazard tienen la misma forma (no se puede comparar un método Qx con uno medico)
- Los coeficientes β dependen de rangos de tiempo.
- $\ln(p/1-p) = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 \dots$

$$p/1-p = h(t) = h_0(t) e^{\beta_1 X_1} e^{\beta_2 X_2} e^{\beta_p X_p(t)}$$

No hay interacciones
(Supuesto)

El HR de la variable x es el mismo cualquiera sea el tiempo t. (Supuesto)

Si X es una variable numérica el RR es el mismo cuando aumenta 1 unidad la variable X (de 10 a 11 o de 100 a 101. (Supuesto)

Extensiones del modelo de Cox: co variables dependientes del tiempo.

- Podría pensarse en pacientes que durante el seguimiento tienen un nuevo factor de riesgo que antes no tenía.
(neutropenia post tratamiento oncologico)

$$h(t) = h_0(t)e^{\beta_1 X_1} e^{\beta_2 X_2} e^{\beta_p X_p(t)}$$

Este modelo ajusta sin
suponer riesgo
proporcional

Donde X_p depende del tiempo y vale

$X_p = 1$ si tuvo neutropenia y

$X_p = 0$ si no la tuvo

Ej: trasplante

$e^0 = 1$

Que variable dependiente del tiempo se debería tenerse en cuenta?

Pérdida de Información.

- Frecuente en estudios de cohorte. Si la pérdida es aleatoria, el estudio puede perder poder; sino es aleatoria puede ser un sesgo.

Tipos:

1. Pérdida de seguimiento
2. Pérdida de visita
3. Pérdida de valor de Laboratorio

Métodos:

1. información

disponible (excluir pacientes sin información sobre el outcome, v explicatorias o confundidores)



Problema que se analicen una población diferente a la que se perdió. Sesgo?

2.Imputación

Ultima observación



No es un buen método para factores muy variables. Tiende a subestimar.

Mean imputación



Toma los promedios de la población y lo adjudica al dato perdido ej si la mayoría de las personas jóvenes son de sexo femeninos entonces se le adjudica esa categoría. No se usa

Imputación múltiple



Ecuaciones encadenadas. Usa datos disponibles para predecir el valor de lpos perdidos usando R Lineal o R logistica. Puede introducir variabilidad extra.

Resultados

- Motivos de muerte: en un estudio de sobrevida no conocer las causas de muerte limita significativamente las conclusiones (se asocia al MTX a comorbilidades o otras causas?).
- Pérdida de seguimiento. Cuantos datos censurados hay en la cohorte?

Table 2. Association of MTX use with mortality, by multivariate Cox regression model with time-dependent covariates, adjusted for both baseline and time-dependent MTX propensity scores*

	HR (95% CI)	P
Age at study entry	1.06 (1.05–1.07)	<0.001
Education level	1.00 (0.97–1.03)	0.94
Sex (male vs. female)	2.57 (2.15–3.08)	<0.001
Ethnicity (nonwhite vs. white)	0.73 (0.49–1.09)	0.12
Disease duration at study entry	1.00 (0.99–1.00)	0.33
BMI†	–	<0.001
Nonlinear†	–	<0.001
HAQ DI score†	–	<0.001
Nonlinear†	–	0.003
Pain score	0.97 (0.86–1.09)	0.56
Rheumatology consultation	0.94 (0.79–1.13)	0.54
MTX	0.30 (0.09–1.03)	0.06
Time-dependent MTX propensity	2.91 (0.58–14.56)	0.19
Prednisone	1.72 (1.44–2.05)	<0.001
NSAIDs	0.91 (0.77–1.08)	0.28
Non-MTX DMARDs	0.93 (0.77–1.12)	0.45
TNF inhibitors	0.61 (0.26–1.45)	0.26
COX-2 inhibitors	1.11 (0.673–1.84)	0.68
Hypertension	1.21 (1.00–1.45)	0.05
Coronary artery disease	1.03 (0.80–1.32)	0.82
Lung disease	1.43 (1.18–1.72)	<0.001
Gastrointestinal disease	1.00 (0.83–1.20)	0.97
Liver disease	1.29 (0.67–2.48)	0.45
Diabetes mellitus	1.29 (0.98–1.71)	0.07
Cancer	1.39 (1.10–1.75)	0.005
Congestive heart failure	2.31 (1.74–3.06)	<0.001
Stroke	1.16 (0.75–1.81)	0.51
Infections	0.65 (0.53–0.80)	<0.001
MTX propensity at study entry	0.67 (0.42–1.08)	0.10

Reducción del 70% en mortalidad. Fue significativo?

Modelos

1. Subgrupo que no tomaban MTX al ingreso al estudio:

HR: 0.42 (IC 95%: 0.31-0.57)

2. Co-variables asociados a uso de MTX y mortalidad:

HR: 0.32 (IC 95%: 0.19-0.56)

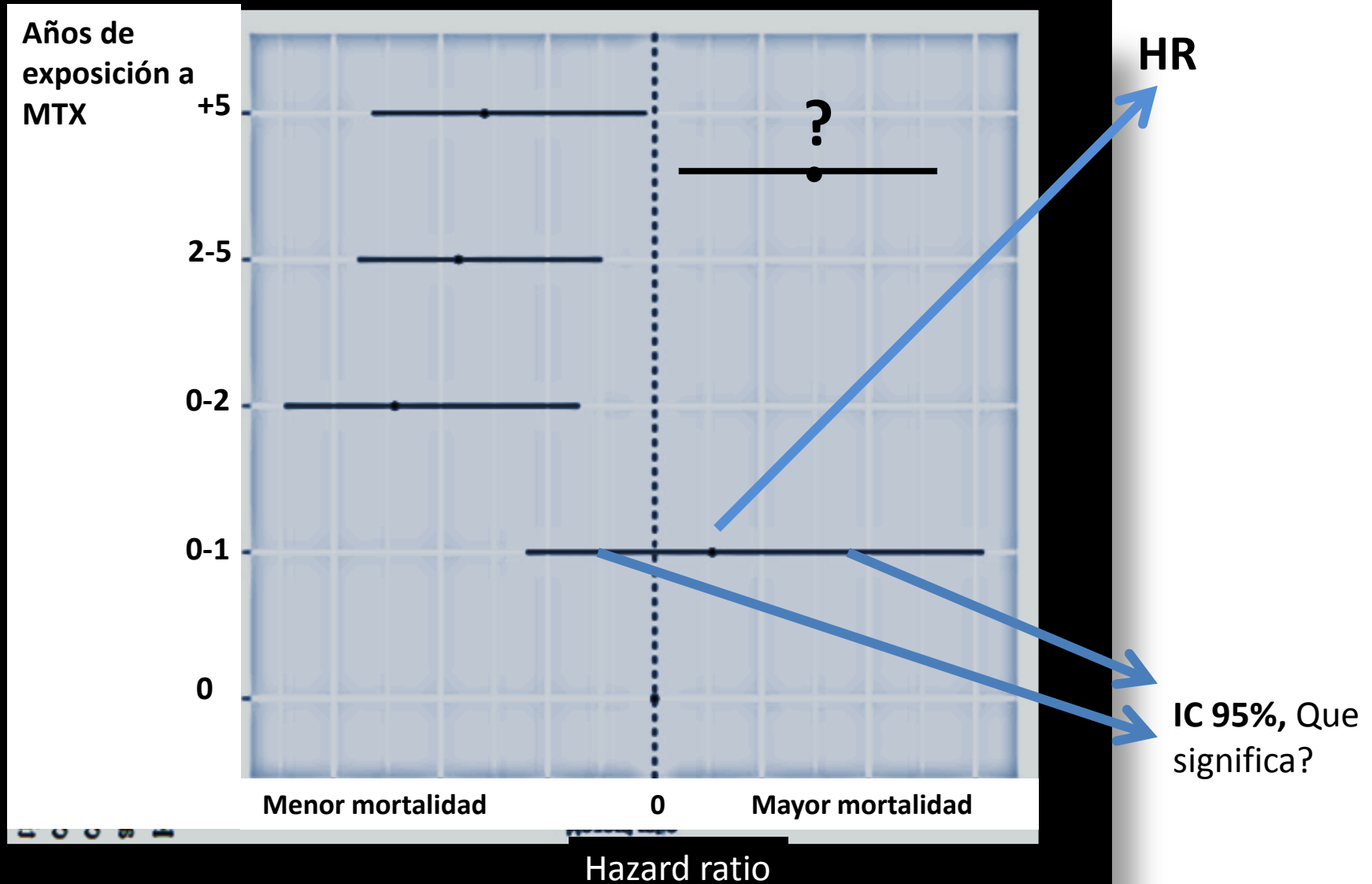
3. Inversa de la probabilidad de tratar

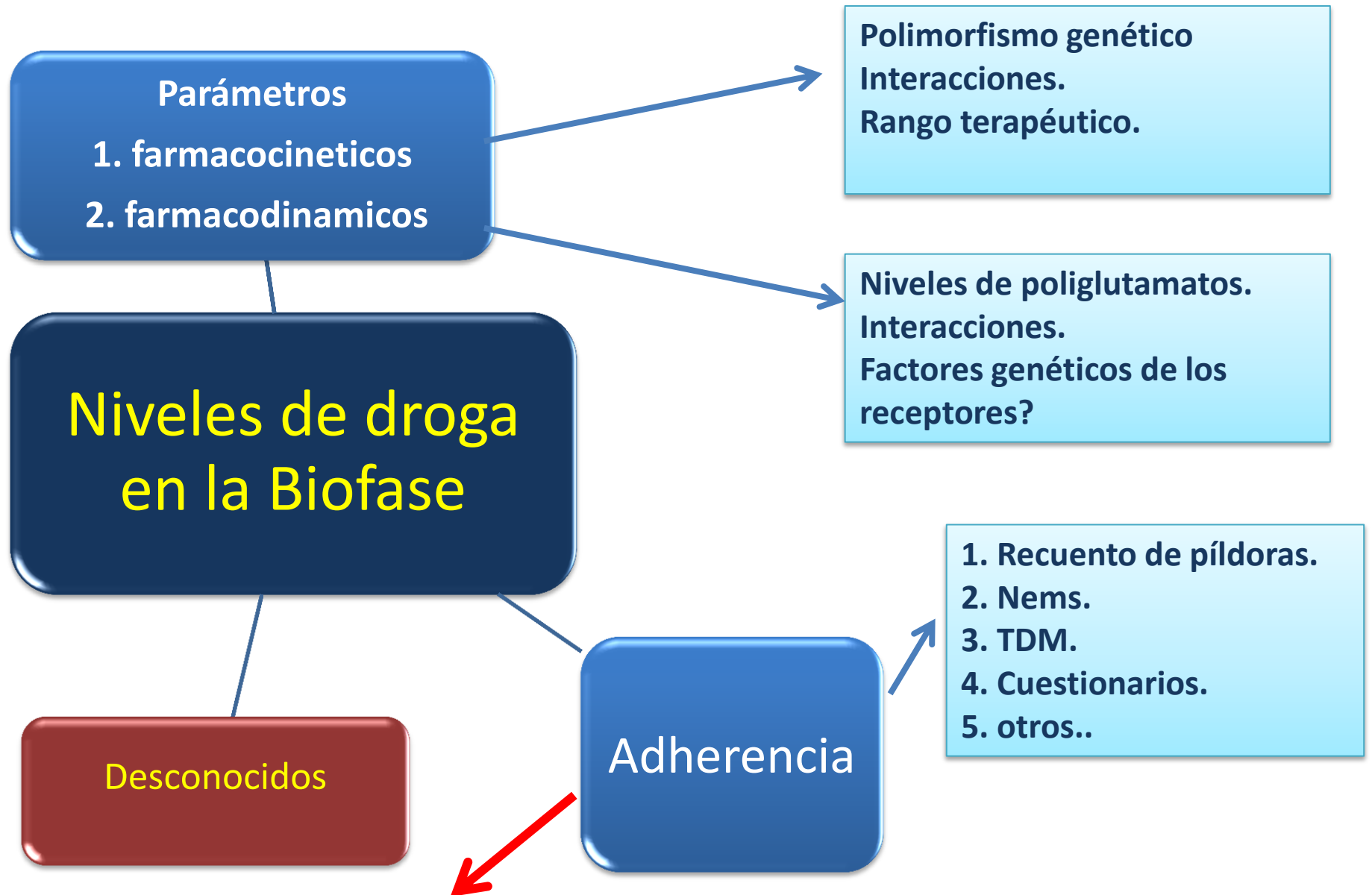
HR: 0.65 (IC 95%: 0.52-0.79).

4. Simulación:

HR: 0.28 (IC 95%: 0.19-0.44), No fue diferente de 0.30 ($p=0.55$)

Resultados





Cual es el nivel de adherencia esperado para que la droga tenga eficacia en patologías crónicas? Aprox entre 75% (antiHTA) a 95% (ARV)

Conclusiones

Pregunta adecuada?

Es útil conocer la sobrevida en esta cohorte.

Técnicamente muy bien planteado.

PS resuelve varios sesgos, sin embargo los potenciales errores no conocidos difícilmente se distribuyan homogéneamente. Si no se consideraron todas las variables que pueden inducir error, el modelo no es correcto

Causalidad

Temporalidad. Gradiente de rta. Plausibilidad biológica.

Conclusiones II

Sesgos/confusores a tener en cuenta

- Adherencia e interacciones (Eficacia/seguridad).
- Es MTX (inmunomodulador) que disminuye la mortalidad por descenso de mediadores inflamatorios o por disminuir las complicaciones de la AR. Cual es el papel de las otras drogas agregadas al efecto sobre los mediadores?
- Los que tomaban el MTX se controlaban más su salud y por lo tanto tenían mas dcos de sus co-morbilidades y mejor control de las mismas. Ver n° de visitas (PS)

Validez externa

- Los participantes fueron de 3 comunidades en EEUU difícil de extrapolar las características sociodemográficas/farmacologicas en otras poblaciones

Modelos de regresión

- Se utilizan para se intenta explicar la variable respuesta (v dependiente) en base a variables explicativas (v. independientes).
- Cox puede estimar los coeficientes sin necesidad de suponer distribución normal.

$$(g(\mu(Y | x_1, \dots, x_k))) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k).$$