NetMetaXL, una herramienta basada en Excel para el NMA Bayesiano

LAILA ABDEL-KADER MARTIN

13 de Mayo de 2015

Disponible en: www.NetMetaXL.com

A Microsoft-Excel-based tool for running and critically appraising network meta-analyses—an overview and application of NetMetaXL

Stephen Brown[1†], Brian Hutton[2], Tammy Clifford[3,4], Doug Coyle[4], Daniel Grima[1], George Wells[4,5] and Chris Cameron[2,3,4*†]

Methods: We developed a freely available Microsoft-Excel-based tool called NetMetaXL, programmed in Visual Basic for Applications, which provides an interface for conducting a Bayesian network meta-analysis using WinBUGS from within Microsoft Excel. . This tool allows the user to easily prepare and enter data, set model assumptions, and run the network meta-analysis, with results being automatically displayed in an Excel spreadsheet. It also contains macros that use NetMetaXL's interface to generate evidence network diagrams, forest plots, league tables of pairwise comparisons, probability plots (rankograms), and inconsistency plots within Microsoft Excel. All figures generated are publication quality, thereby increasing the efficiency of knowledge transfer and manuscript preparation.

Results: We demonstrate the application of NetMetaXL using data from a network meta-analysis published previously which compares combined resynchronization and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction. We replicate results from the previous publication while demonstrating result summaries generated by the software.

¿Qué es NetMetaXL?

Es una herramienta basada en Excel para realizar NMAs Bayesianos

p.e. introducir los datos/analizar y crear diagramas, figuras y tablas para tus informes o manuscritos al click de un ratón.

¿Por qué necesitamos NetMetaXL?

- Los NMAs Bayesianos normalmente se realizan con **WinBugs**
- Software NO muy amigable y típicamente requiere de un estadístico
- Además precisa de **softwares externos** para obtener los gráficos y figuras
- Hace el NMA **menos accesible para la mayoría** y supone mucho **más tiempo de trabajo**

¿Qué necesitas para hacer funcionar NetMetaXL?

1. **Winbugs 1.4.3...** Disponible de manera gratuita:

Descargarla de:http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/software/bugs/the-bugsproject-winbugs/

Asegurate también de descargarte ***"the key and patch files"!!***.

2. **Microsoft Excel 2007 o posterior**
3. **Plantilla NetMetaXL**, descargable de: http://www.netmetaxl.com/

Resumen de la sesión

Datos a analizar: Tratamientos para minimizar la mortalidad en pacientes quirúrgicos cardíacos

Cómo usaremos NetMetaXL para:

1) Preparar los datos para el NMA
2) Generar figuras para estudiar la geometría de la red
3) Aplicar los modelos de efectos fijos y efectos aleatorios
4) Generar figuras con los resultados del NMA para su inclusión directa en informes, RS o manuscritos

Nuestro ejemplo

Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials

Simon K H Lam, MSc student,[1] Andrew Owen, consultant[2]

BMJ. 2007;335:925.

N

. 2007;335:925.

Combined res ibrillator therapy in left etwork meta-analysis

Simon K H Lam, MSc stu

Objective To review the evidence base from randomised controlled trials of combined cardiac resynchronisation therapy and implantable cardioverter defibrillator therapy in left ventricular impairment and symptomatic heart failure.

Design Bayesian network meta-analysis.

Data sources Medline, Embase, and Cochrane databases up to June 2006.

Review methods Two reviewers independently assessed trial eligibility and quality. Included trials compared cardiac resynchronisation therapy, implantable cardioverter defibrillator therapy, combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy, and medical therapy alone, in patients with impaired left ventricular systolic function. Bayesian random effects network models were used to examine overall number of deaths.

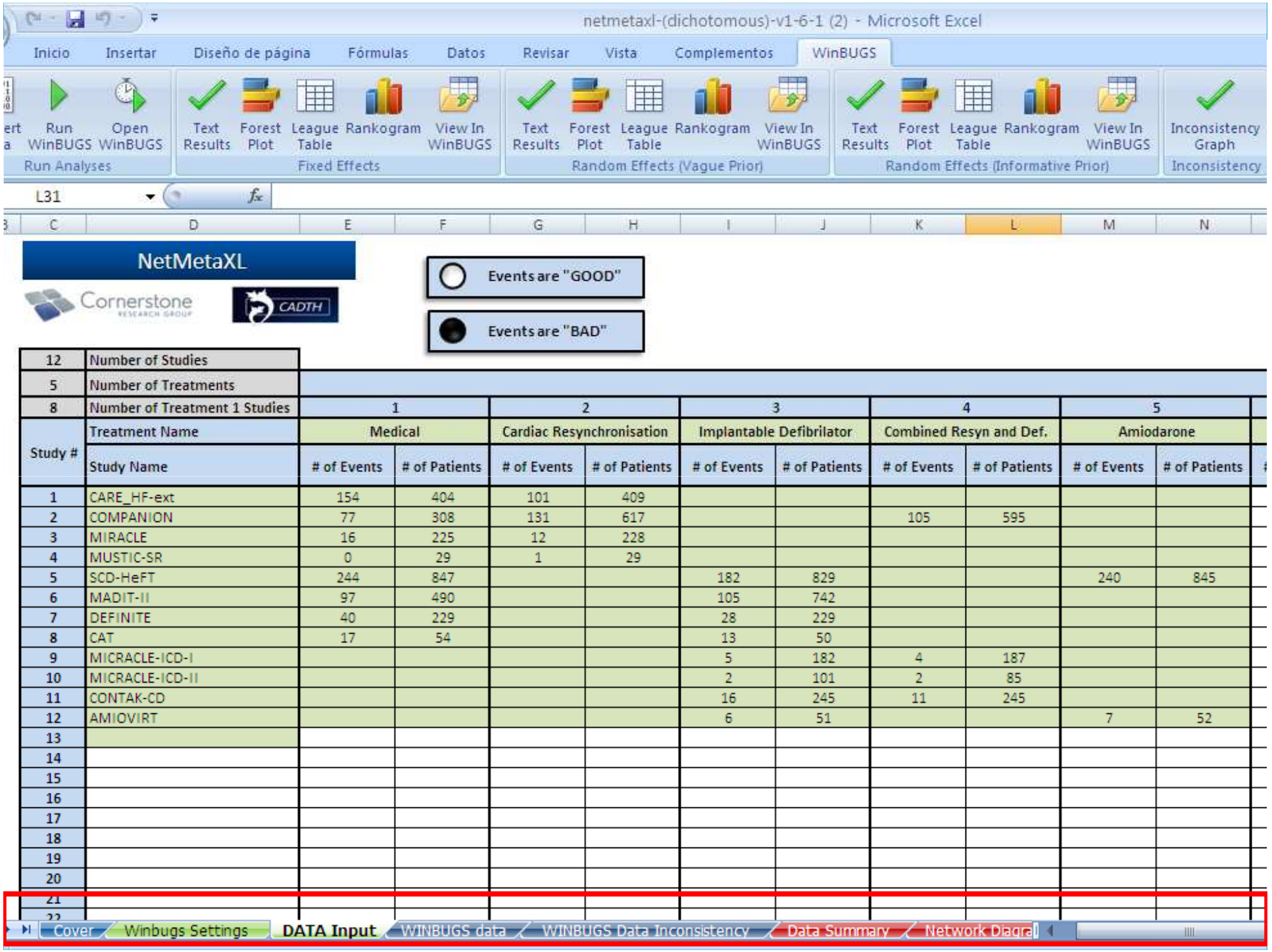
Results 12 studies including 1636 events in 8307 patients were identified. Combined cardiac resynchronisation and implantable cardioverter defibrillator therapy reduced the number of deaths by one third compared with medical therapy alone (odds ratio 0.57, 95% credible interval 0.40 to 0.80) but did not further improve survival when compared with implantable defibrillator therapy (0.82, 0.57 to 1.18) or resynchronisation (0.85, 0.60 to 1.22) therapy alone.

Conclusion Evidence from randomised controlled trials is insufficient to show the superiority of combined cardiac resynchronisation and implantable cardioverter defibrillator therapy over cardiac resynchronisation therapy alone in patients with left ventricular impairment.

Nuestro ejemplo

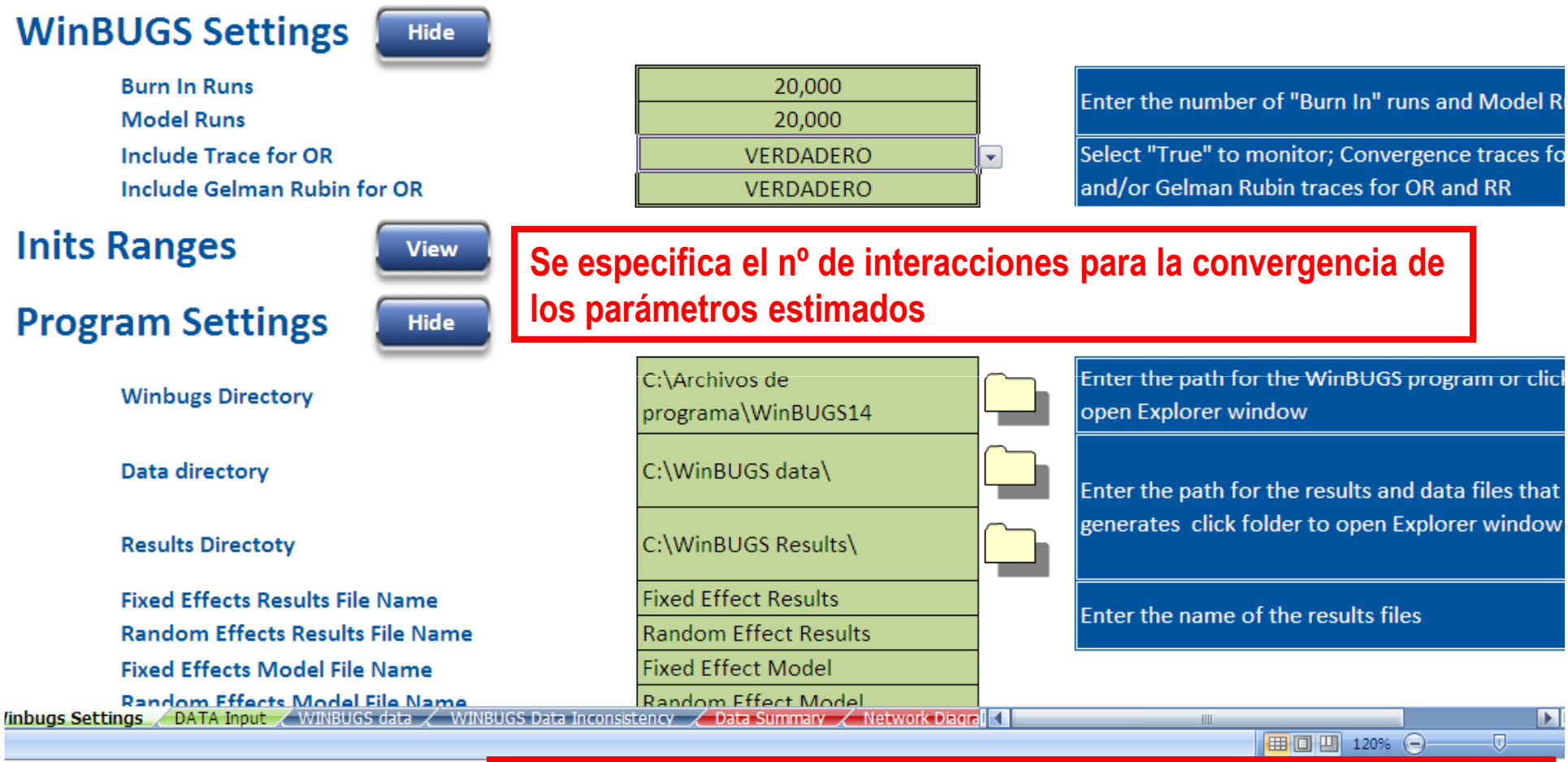
Tratamiento de referencia

Study #	Study Name	Medical		Cardiac Resynchronisation		Implantable Defibrilator		Combined Resyn and Def.		Amiodarone	
		# of Events	# of Patients	# of Events	# of Patients	# of Events	# of Patients	# of Events	# of Patients	# of Events	# of Patients
1	CARE_HF-ext	154	404	101	409						
2	COMPANION	77	308	131	617			105	595		
3	MIRACLE	16	225	12	228						
4	MUSTIC-SR	0	29	1	29						
5	SCD-HeFT	244	847			182	829			240	845
6	MADIT-II	97	490			105	742				
7	DEFINITE	40	229			28	229				
8	CAT	17	54			13	50				
9	MICRACLE-ICD-I					5	182	4	187		
10	MICRACLE-ICD-II					2	101	2	85		
11	CONTAK-CD					16	245	11	245		
12	AMIOVIRT					6	51			7	52



12	Number of Studies										
5	Number of Treatments										
8	Number of Treatment 1 Studies	1		2		3		4		5	
Study #	Treatment Name	Medical		Cardiac Resynchronisation		Implantable Defibrilator		Combined Resyn and Def.		Amiodarone	
	Study Name	# of Events	# of Patients	# of Events	# of Patients	# of Events	# of Patients	# of Events	# of Patients	# of Events	# of Patients
1	CARE_HF-ext	154	404	101	409						
2	COMPANION	77	308	131	617			105	595		
3	MIRACLE	16	225	12	228						
4	MUSTIC-SR	0	29	1	29						
5	SCD-HeFT	244	847			182	829			240	845
6	MADIT-II	97	490			105	742				
7	DEFINITE	40	229			28	229				
8	CAT	17	54			13	50				
9	MICRACLE-ICD-I					5	182	4	187		
10	MICRACLE-ICD-II					2	101	2	85		
11	CONTAK-CD					16	245	11	245		
12	AMIOVIRT					6	51			7	52
13											
14											
15											
16											
17											
18											
19											
20											
21											

Hoja de ajustes de Winbugs



Se especifica el nº de interacciones para la convergencia de los parámetros estimados

Lugar donde se le da a NetMetaXL algunas instrucciones: dónde encontrar Winbugs para hacer el análisis; dónde almacenar los datos y los archivos de resultado; como llamar a los archivos

Hoja de entrada de datos

NetMetaXL

Cornerstone RESEARCH GROUP

CADTH

Events are "GOOD"

Events are "BAD"

Especificar si la variable es "buena" (respuesta) o "mala" (muerte) afecta al ranking

12	Number of Studies
5	Number of Treatments
8	Number of Treatment 1 Studies

Study #		1		2		3		4		5	
	Treatment Name	Medical		Cardiac Resynchronisation		Implantable Defibrilator		Combined Resyn and Def.		Amiodarone	
	Study Name	# of Events	# of Patients	# of Events	# of Patients	# of Events	# of Patients	# of Events	# of Patients	# of Events	# of Patients
1	CARE_HF-ext	154	404	101	409						
2	COMPANION	77	308	131	617			105	595		
3	MIRACLE	16	225	12	228						
4	MUSTIC-SR	0	29	1	29						
5	SCD-HeFT	244	847			182	829			240	845
6	MADIT-II	97	490			105	742				
7	DEFINITE	40	229			28	229				
8	CAT	17	54			13	50				
9	MICRACLE-ICD-I					5	182	4	187		
10	MICRACLE-ICD-II					2	101	2	85		
11	CONTAK-CD					16	245	11	245		
12	AMIOVIRT					6	51			7	52
13											

Los nombres de referencia de cada estudio o nombre del autor, año, etc

Introduce los resultados de los datos de cada ECA:

1. Fila 5: encabezado; para indicar los nombres de cada grupo de tratamiento (p.e 'Medical', 'Cardiac resynchronisation', etc)

2. Cada grupo de tratamiento tiene dos columnas por completar; # eventos en cada estudio, y # pacientes en cada estudio. Rellenalo para todos los tratamientos y estudios.

3. Una vez completo, presiona el botón "Winbugs" y después presiona 'Convert Data' para transformar los datos para Winbugs para realizar el network meta-análisis.

Hoja de los datos de Winbugs

- ***No hay que modificar la información de estas hojas***
- ***¿Qué contienen*? Nuestros datos y los valores de inicio que necesita Winbugs para realizar el NMA**

Inits Random Effects (Vague)

list(d=c(NA,1.5,0.5,0,1.5), sd=1, mu=c(2,2,1.5,1,1.5,1.5,2,1.5,1,1.5,0,0.5))
list(d=c(NA,1,0.5,1.5,1.5), sd=2, mu=c(1.5,0.5,0,0.5,0.5,1.5,2,2,0,0,0,0))
list(d=c(NA,1,1.5,1.5,2), sd=1.5, mu=c(0,1,1,1,0.5,1,0.5,0.5,2,1,1.5,0.5))

Inits Random Effects (Informative)

list(d=c(NA,1,2,0.5,1.5), var=1.5, mu=c(0.5,1,1.5,2,1,1.5,0,1,1,1,0.5,1))
list(d=c(NA,0.5,1,0.5,1.5), var=1.5, mu=c(1,2,1,1.5,0,2,1,1.5,1,0.5,2,0.5))
list(d=c(NA,2,0.5,1.5,1.5), var=1, mu=c(0,0.5,0.5,1.5,1,1.5,2,1,0.5,0,0,1))

Inits Fixed Effects

list(d=c(NA,0.5,1.5,2,1), mu=c(1,1.5,0,0.5,1.5,0,1,1.5,0,1,0.5,0.5))
list(d=c(NA,1,1,1.5,0), mu=c(1.5,0,0,0,1,0.5,0.5,2,1.5,1,0,2))
list(d=c(NA,0.5,0.5,1,1.5), mu=c(1,0.5,0.5,1,1.5,1.5,0.5,1,1,0.5,1,0))

WinBUGs Data Table and List Statement

list(NS=12, NT=5)

Podemos usar esto para hacer el análisis en Winbugs, si queremos intentarlo.
******Un uso práctico de esta hoja es para usuarios intermedios/avanzados para modificar estos datos y llevar a cabo metaregresiones**

Study ID	Study Name	r[,1]	n[,1]	r[,2]	n[,2]	r[,3]	n[,3]	r[,4]	n[,4]	r[,5]	n[,5]	t[,1]	t[,2]	t[,3]	t[,4]	t[,5]	na[]
1	CARE_HF-ext	154	404	101	409	NA	1	NA	1	NA	1	1	2	NA	NA	NA	2
2	COMPANION	77	308	131	617	105	595	NA	1	NA	1	1	2	4	NA	NA	3
3	MIRACLE	16	225	12	228	NA	1	NA	1	NA	1	1	2	NA	NA	NA	2
4	MUSTIC-SR	0	29	1	29	NA	1	NA	1	NA	1	1	2	NA	NA	NA	2
5	SCD-HeFT	244	847	182	829	240	845	NA	1	NA	1	1	3	5	NA	NA	3
6	MADIT-II	97	490	105	742	NA	1	NA	1	NA	1	1	3	NA	NA	NA	2
7	DEFINITE	40	229	28	229	NA	1	NA	1	NA	1	1	3	NA	NA	NA	2
8	CAT	17	54	13	50	NA	1	NA	1	NA	1	1	3	NA	NA	NA	2
9	MICRACLE-ICD-I	5	182	4	187	NA	1	NA	1	NA	1	3	4	NA	NA	NA	2
10	MICRACLE-ICD-II	2	101	2	85	NA	1	NA	1	NA	1	3	4	NA	NA	NA	2
11	CONTAK-CD	16	245	11	245	NA	1	NA	1	NA	1	3	4	NA	NA	NA	2
12	AMIOVIRT	6	51	7	52	NA	1	NA	1	NA	1	3	5	NA	NA	NA	2
		END															

Hoja del resumen de los datos

Nos proporciona una instantánea importate de nuetros datos ;en términos de cantidad de evidencia, rango en la tasa de eventos de los tratamientos, número de comparaciones disponibles, etc

Network Characteristics

Characteristic	Number
Number of Interventions	5
Number of Studies	12
Total Number of Patients in Network	8,307
Total Number of Events in Network	1,616
Total Possible Pairwise Comparisons	10
Total Number Pairwise Comparisons With Direct Data	7
Number of Two-arm Studies	10
Number of Multi-Arms Studies	2
Number of Studies With No Zero Events	11
Number of Studies With At Least One Zero Event	1
Number of Studies with All Zero Events	0

Direct Comparison Characteristics

Comparison	# Studies	# Patients	# Events
Medical vs. Cardiac Resynchronisation	4	2,249	492
Medical vs. Combined Resyn and Def.	1	903	182
Cardiac Resynchronisation vs. Combined Resyn and Def.	1	1,212	236
Medical vs. Implantable Defibrilator	4	3,470	726
Medical vs. Amiodarone	1	1,692	484
Implantable Defibrilator vs. Amiodarone	2	1,777	435
Implantable Defibrilator vs. Combined Resyn and Def.	3	1,045	40

¿Cuántos tratamientos tenemos en total?
¿Cuántos pacientes en total?
¿Cuántas posibles comparaciones con datos?

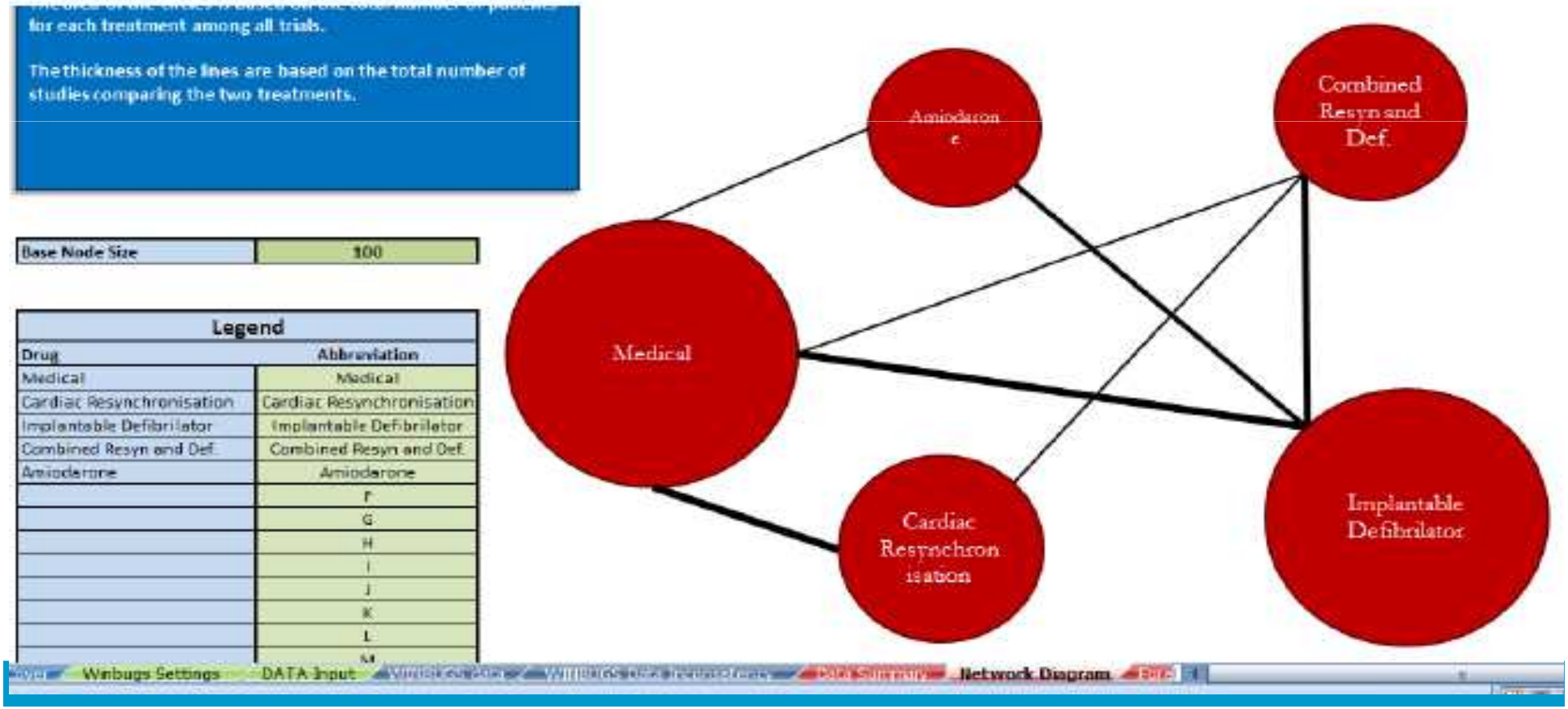
¿Qué comparaciones tienen datos directos disponibles?
¿Cuántos estudios y eventos en cada comparación directa?

Intervention Characteristics

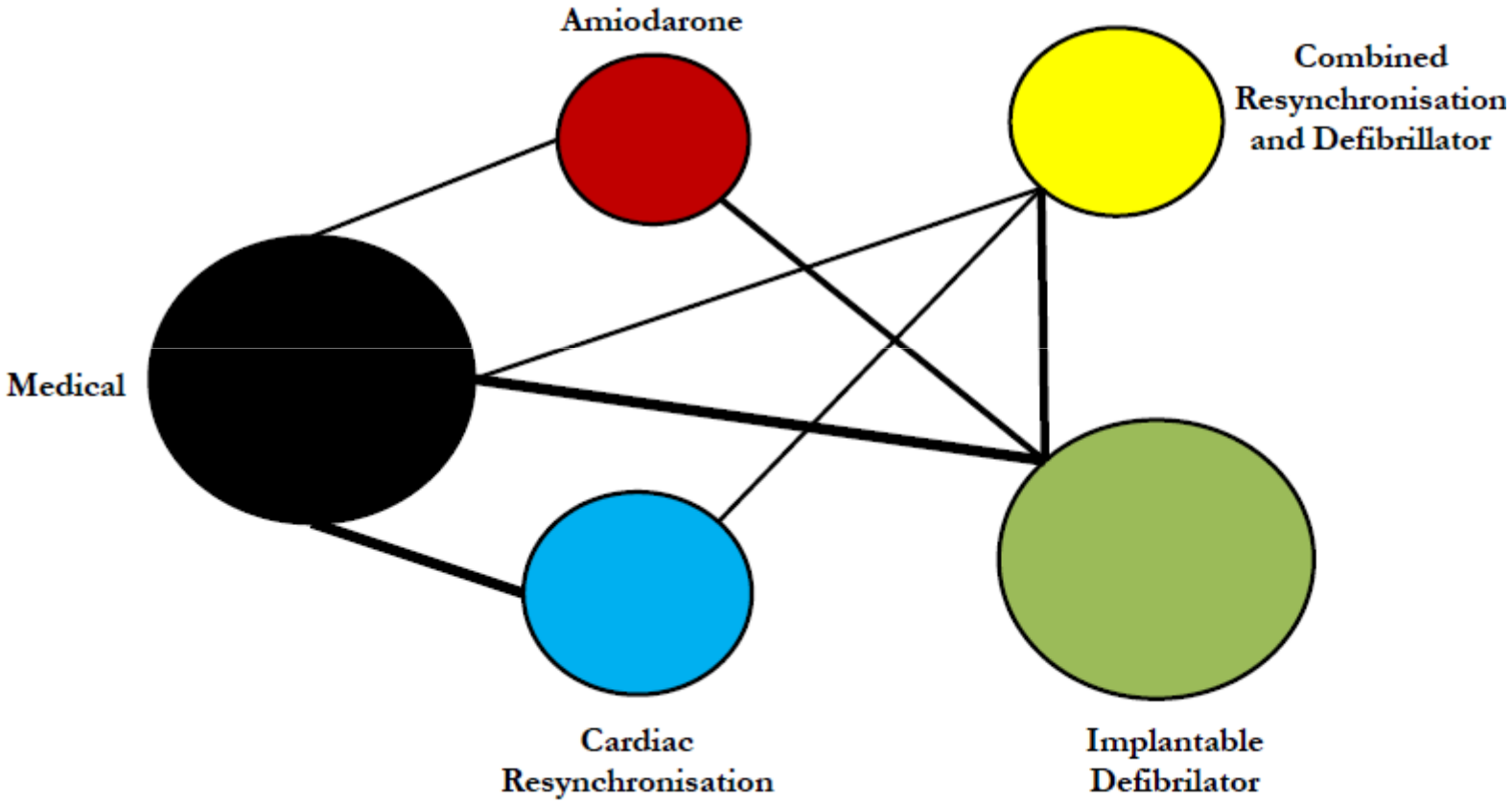
Treatment	# Studies	# Events	# Patients	Aggregate Rate	Min. Rate	Max. Rate
Medical	8	645	2586	0.2494	0.0711	0.3812
Cardiac Resynchronisation	4	245	1,283	0.1910	0.0345	0.2469
Implantable Defibrilator	8	357	2,429	0.1470	0.0198	0.2600
Combined Resyn and Def.	4	122	1112	0.1097	0.0214	0.1765
Amiodarone	2	247	897	0.2754	0.1346	0.2840

Hoja del diagrama del NMA

- ❑ Una vez presionado el botón ‘convert data’, completa la Legenda de los tratamientos en la hoja ‘Network diagram’
- ❑ Después desde el menu de WinBUGS, presiona el botón ‘Generate diagram’
- ❑ Una vez que tenemos la figura , se pueden mover los diferentes nodos para reconfigurarla como se quiera. Presiona ‘re-generate connections’ para devolverlo a la forma original en caso de que la figura haya tomado una forma demasiado estraña



❑**Una limitación:** los nombres de los tratamiento deben encajar dentro de los nodos, de lo contrario se cortaran. Podemos cambiar el tamaño del nodo para tratar de solucionar esto.
❑**Otra opción:** copiar y pegar la figura en Powerpoint. A continuación, podemos colocar las etiquetas como queramos, cambiar los nodos de color, etc.

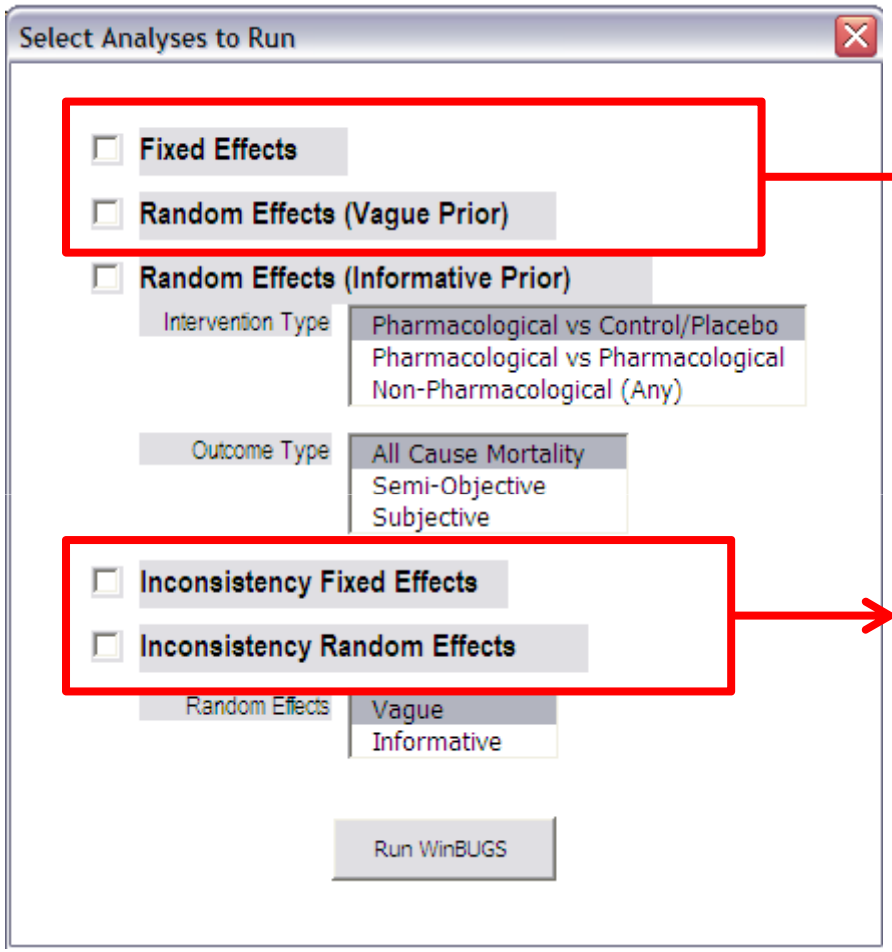


Hasta ahora hemos……

1) Introducido los parámetros para llevar a cabo la simulación y hemos especificado dónde almacenar los datos y resultados
2) Introducido nuestros datos y los hemos preparado para se analizados por Winbugs
3) Comentado nuestra red de tratamiento y hemos analizado sus características

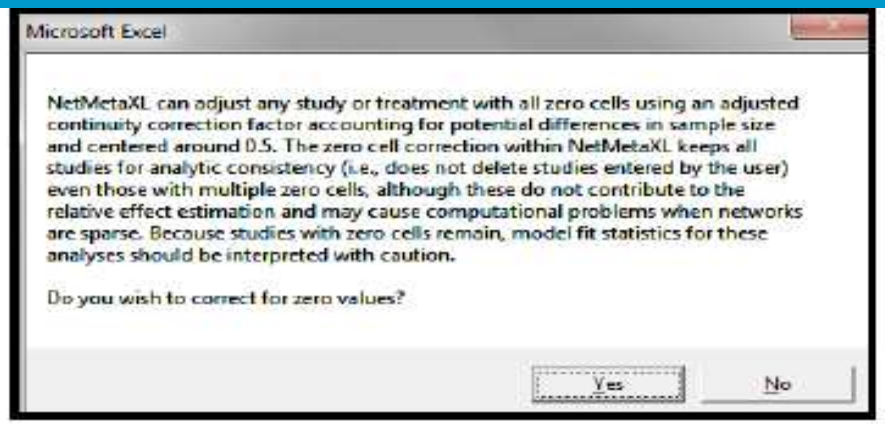
¡¡EMPECEMOS CON EL ANÁLISIS!!!*****

En el menu de Winbugs presiona

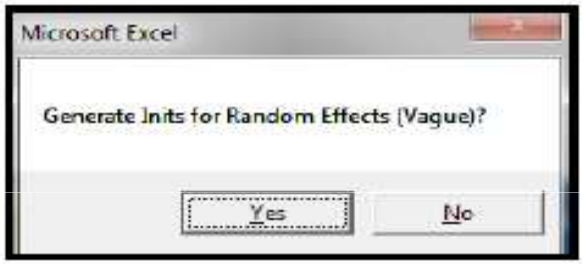


Vamos a evaluar tanto el **modelo de efectos fijos**, como el de **efectos aleatorios** (vagos); mas tarde elegiremos el modelo más apropiado en base al criterio DIC (desvío del criterio de información), mejor modelo cuanto menor es DIC

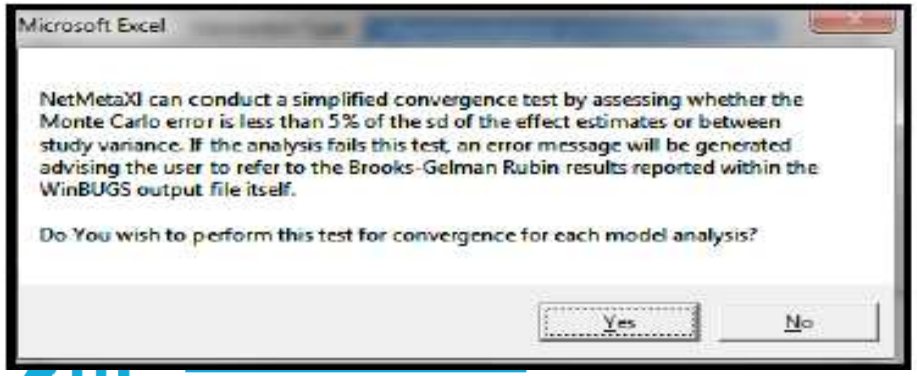
- Tenemos **bucles cerrados** en nuestro NMA, por lo que también comprobaremos el **modelo de inconsistencia** para ver si existen signos de desacuerdo entre la evidencia directa e indirecta.
- Volveremos a utilizar el estadístico **DIC** (así como la inspección de los residuales de los **diagramas de dispersión** de nuestros modelos de consistencia e inconsistencia



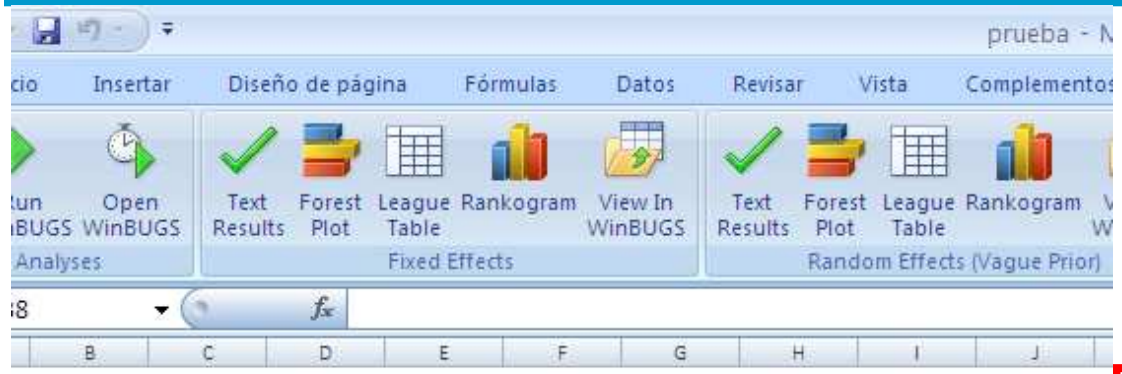
Durante la conversión de los datos, NetMetaXL hace ajustes de los valores cero para evitar cuestiones de computación derivadas de la presencia de tratamientos con 0 eventos



Durante la conversión de los datos, responde "Sí" para cada modelo especificado para que NetMetaXL genere los valores iniciales necesarios para ejecutar el NMA en Winbugs



Para tener estimaciones fiables, debemos asegurar que el análisis converge. Una forma de hacerlo es responder "sí" para que NetMetaXL compruebe el error de Monte Carlo en las estimaciones de nuestros parametros.



stics

node	mean	sd	MC error	2.50%	median	97.50%	start	sample
OR[1,2]	0.67	0.111	0.001734	0.4982	0.6608	0.8948	20001	60000
OR[1,3]	0.703	0.08899	0.001311	0.5508	0.697	0.8914	20001	60000
OR[1,4]	0.5654	0.1145	0.001809	0.3909	0.5556	0.8017	20001	60000
OR[1,5]	0.9875	0.1801	0.002221	0.6753	0.9756	1.38	20001	60000
OR[2,3]	1.072	0.2013	0.003333	0.725	1.054	1.516	20001	60000
OR[2,4]	0.8556	0.185	0.002418	0.5744	0.8393	1.229	20001	60000
OR[2,5]	1.507	0.3548	0.005	0.9116	1.481	2.278	20001	60000
OR[3,4]	0.8126	0.1734	0.003124	0.5416	0.7965	1.182	20001	60000
OR[3,5]	1.414	0.2494	0.002754	0.9692	1.4	1.951	20001	60000
OR[4,5]	1.801	0.4501	0.006787	1.057	1.76	2.788	20001	60000
SUCRA[1]	0.1129	0.1303	0.001928	0	0	0.25	20001	60000
SUCRA[2]	0.6816	0.1881	0.002709	0.25	0.75	1	20001	60000
SUCRA[3]	0.6123	0.1684	0.002889	0.5	0.5	1	20001	60000
SUCRA[4]	0.928	0.1531	0.002174	0.5	1	1	20001	60000
SUCRA[5]	0.1653	0.1739	0.002372	0	0.25	0.5	20001	60000

totresdev 22.02 6.012 0.05151 12.23

dic.stats()

DIC

Dbar = post.mean of -2logL; Dhat = -2LogL at post.mean of stochastic nodes

	Dbar	Dhat	pD	DIC
r	144.004	126.243	17.761	161.765
total	144.004	126.243	17.761	161.765

gr(OR)

- Después de que se completen los análisis en Winbugs, las salidas se importan de nuevo a NetMetaXL como se ve aquí.

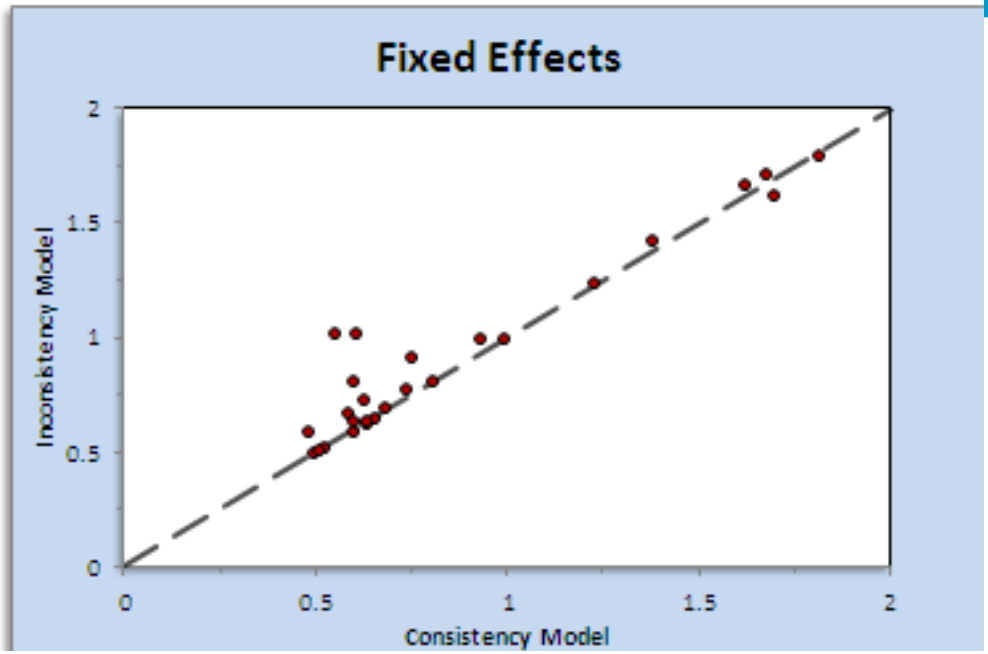
- Esta información se utiliza para generar figuras y tablas clave, y también incluye las medidas de ajuste del modelo

Una vez que el análisis se completa, se exporta de Winbugs a NetMetaXL...

- Las hojas 'FE results', ' RE(vague) results" FE inconsistency results', 'y' 'RE inconsistency results' tienen la salida para nuestros modelos.

- La salida Winbugs para cada modelo incluye el estadístico DIC y desviación residual posterior, que necesitamos para comparar los modelos y comprobar el ajuste del modelo.

Modelo	Puntos	Desvio Residual	DIC
Consistency Models			
Fixed	26	22.3	160.1
Random (vague)	26	22	161.8
Inconsistency Models			
Fixed	26	24.1	
Random (vague)	26	23.6	



Fixed Effects Odds Ratios			
	Treatment Comparisons	Consistency Model	InConsistency Model
OR[1,2]	Cardiac Resynchronisation versus Medical	0.6538	0.6571
OR[1,3]	Implantable Defibrilator versus Medical	0.6905	0.6846
OR[1,4]	Combined Resyn and Def. versus Medical	0.5541	0.5630
OR[1,5]	Amiodarone versus Medical	0.9722	0.9732
OR[2,3]	Implantable Defibrilator versus Cardiac Resynchronisation	1.056	N/A
OR[2,4]	Combined Resyn and Def. versus Cardiac Resynchronisation	0.848	N/A
OR[2,5]	Amiodarone versus Cardiac Resynchronisation	1.487	N/A
OR[3,4]	Combined Resyn and Def. versus Implantable Defibrilator	0.8029	0.7340
OR[3,5]	Amiodarone versus Implantable Defibrilator	1.408	1.1794
OR[4,5]	Amiodarone versus Combined Resyn and Def.	1.754	N/A

- Además de comparar el ajuste de los modelos de consistencia e inconsistencia:

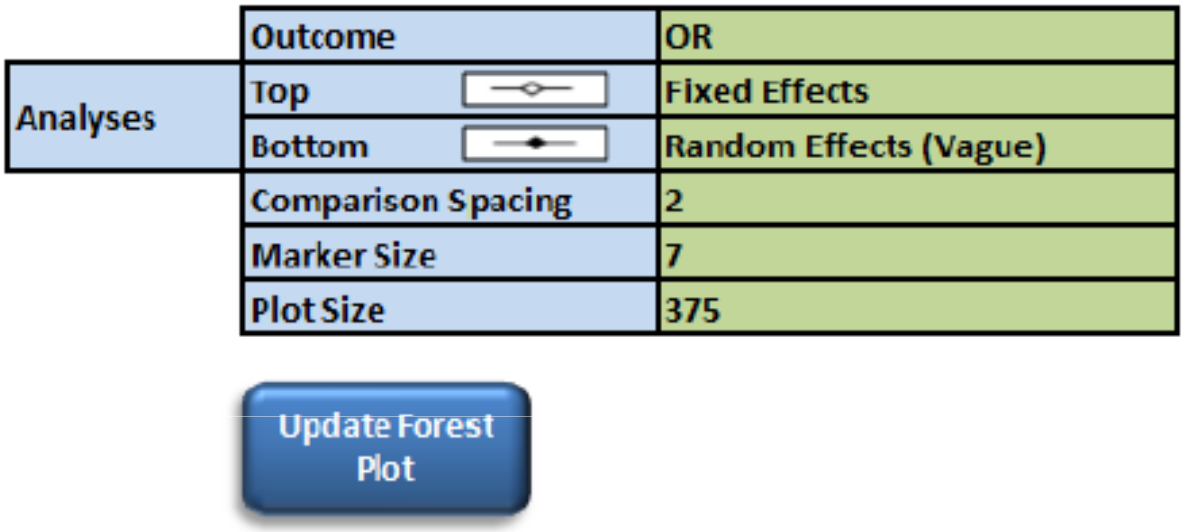
- Se puede mirar también a los **resultados de inconsistencia**

- Presentar **diagramas de dispersión de los residuales** de los modelos de consistencia / inconsistencia
(donde la ausencia de inconsistencia implica que los puntos están alrededor de la línea discontinua)

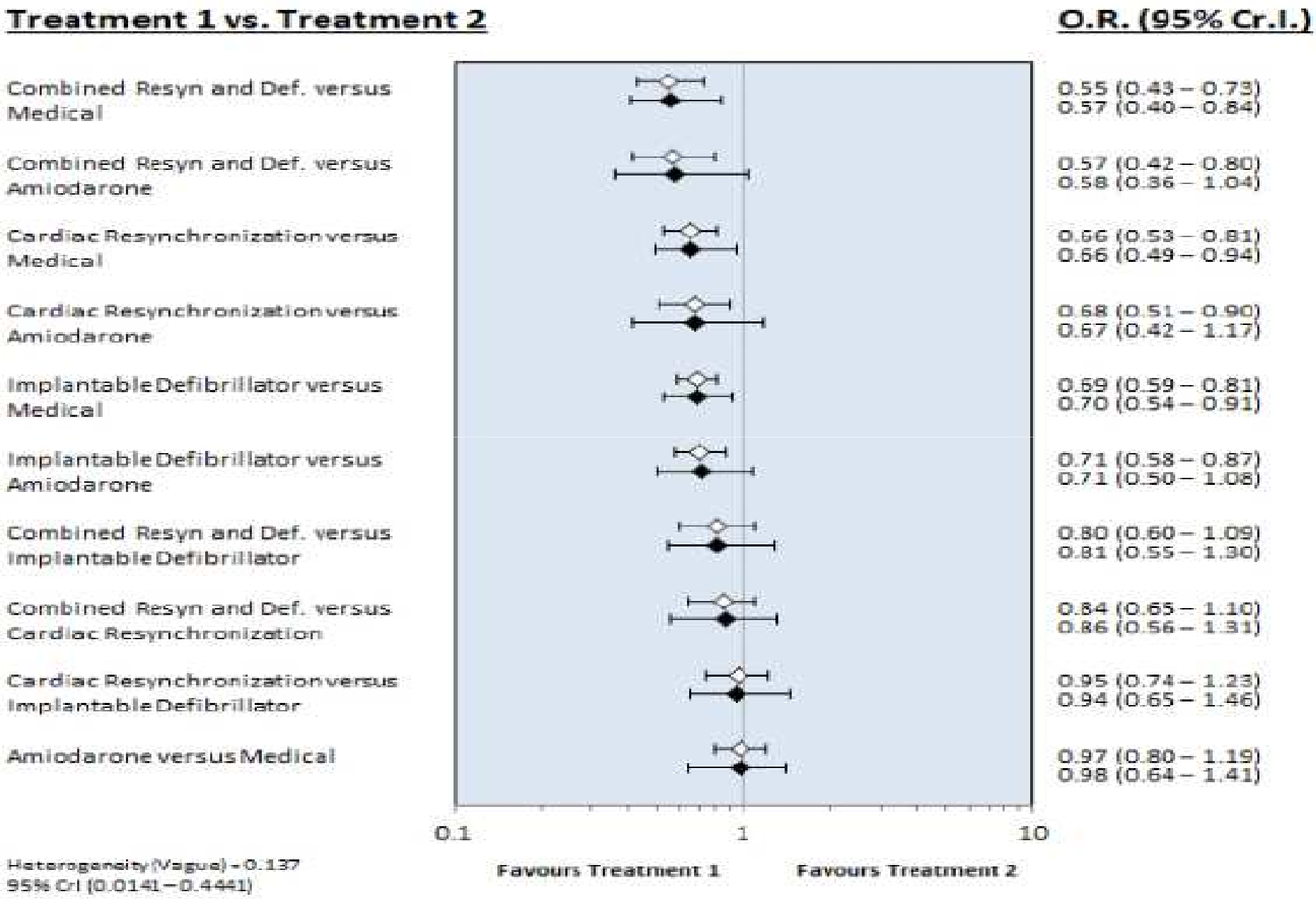
- Así como un **resumen de comparaciones por pares de ambos modelos** (donde
diferencias entre los modelos son problemáticos).

Generemos algunas tablas y figuras para explorar los hallazgos de nuestros resultados.....

En la pestaña “Forest Plot” puedes hacer justo los que esperabas!!!!!!



- **Crear un diagrama de bosque de todas las comparaciones** en base a un único modelo, o especificando en “Top “ and “Bottom” los modelos FE y RE, para poder compararlos
- Puedes utilizar otros controles para **modificar la apariencia** del diagrama (marcador de tamaño, etc)
- El orden de las comparaciones es **de mayor a menor efecto**


Treatment 1 vs. Treatment 2
O.R. (95% Cr.I.)
Combined Resyn and Def. versus Medical
0.55 (0.43 – 0.73)
0.57 (0.40 – 0.84)
Combined Resyn and Def. versus Amiodarone
0.57 (0.42 – 0.80)
0.58 (0.36 – 1.04)
Cardiac Resynchronization versus Medical
0.66 (0.53 – 0.81)
0.66 (0.49 – 0.94)
Cardiac Resynchronization versus Amiodarone
0.68 (0.51 – 0.90)
0.67 (0.42 – 1.17)
Implantable Defibrillator versus Medical
0.69 (0.59 – 0.81)
0.70 (0.54 – 0.91)
Implantable Defibrillator versus Amiodarone
0.71 (0.58 – 0.87)
0.71 (0.50 – 1.08)
Combined Resyn and Def. versus Implantable Defibrillator
0.80 (0.60 – 1.09)
0.81 (0.55 – 1.30)
Combined Resyn and Def. versus Cardiac Resynchronization
0.84 (0.65 – 1.10)
0.86 (0.56 – 1.31)
Cardiac Resynchronization versus Implantable Defibrillator
0.95 (0.74 – 1.23)
0.94 (0.65 – 1.46)
Amiodarone versus Medical
0.97 (0.80 – 1.19)
0.98 (0.64 – 1.41)
0.1
1
10
Favours Treatment 1
Favours Treatment 2
Heterogeneity (Vague) – 0.137
95% CrI (0.0141 – 0.4441)

Similar para la “tabla Ligue”…..

Outcome	OR
Analysis	Fixed Effects

Draw Step Plot

Please note, the results of the plot are read from top to bottom and left to right.

Combined Resyn and Def.				
0.84 (0.65 – 1.10)	Cardiac Resynchronization			
0.80 (0.60 – 1.09)	0.95 (0.74 – 1.23)	Implantable Defibrillator		
0.57 (0.42 – 0.80)	0.68 (0.51 – 0.90)	0.71 (0.58 – 0.87)	Amiodarone	
0.55 (0.43 – 0.73)	0.66 (0.53 – 0.81)	0.69 (0.59 – 0.81)	0.97 (0.80 – 1.19)	Medical

- Selecciona el modelo a partir del cual quieres generar la tabla ligue y, a continuación, haz clic en el botón “Draw Step Plot”

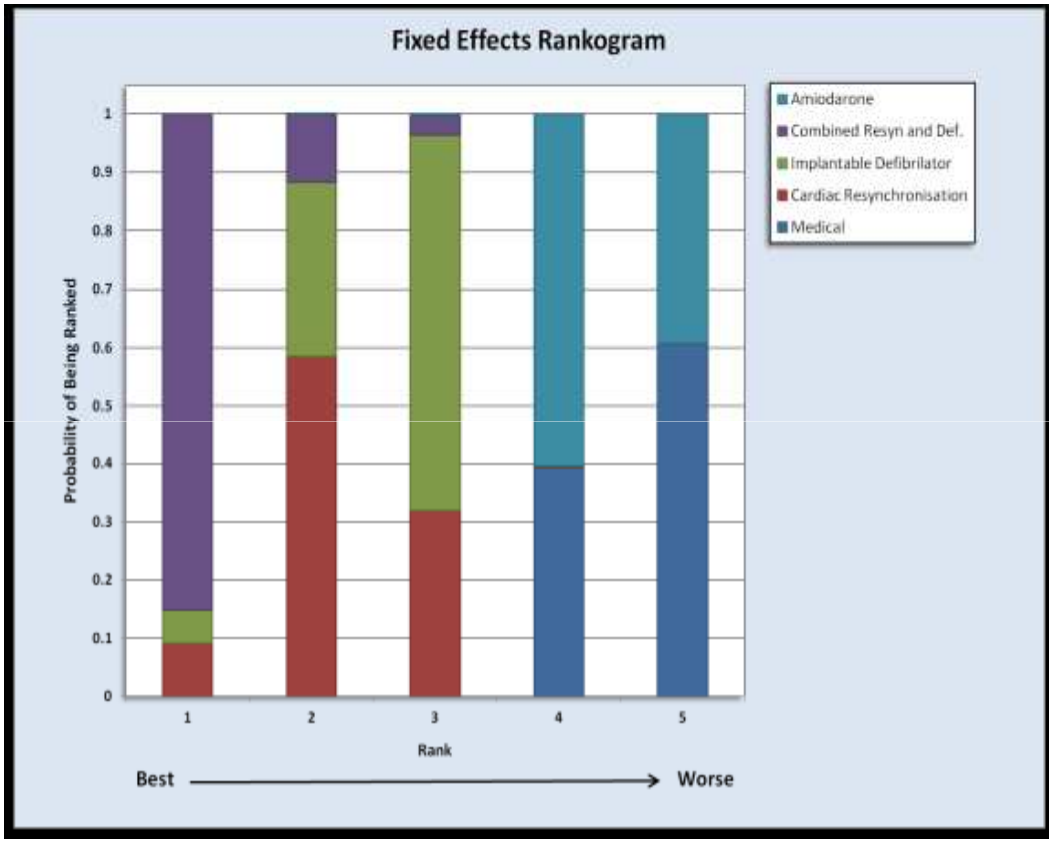
- La estimaciones presentan OR e intervalo de credibilidad 95% de cada comparación por pares.
- Los tratamientos se ordenan de menor a mayor efecto

Y finalmente los “rankogramas”..

Analysis	Fixed Effects
Chart Type	Stacked Bar Chart (All Treatments)

Draw Rankogram

Update Rankogram



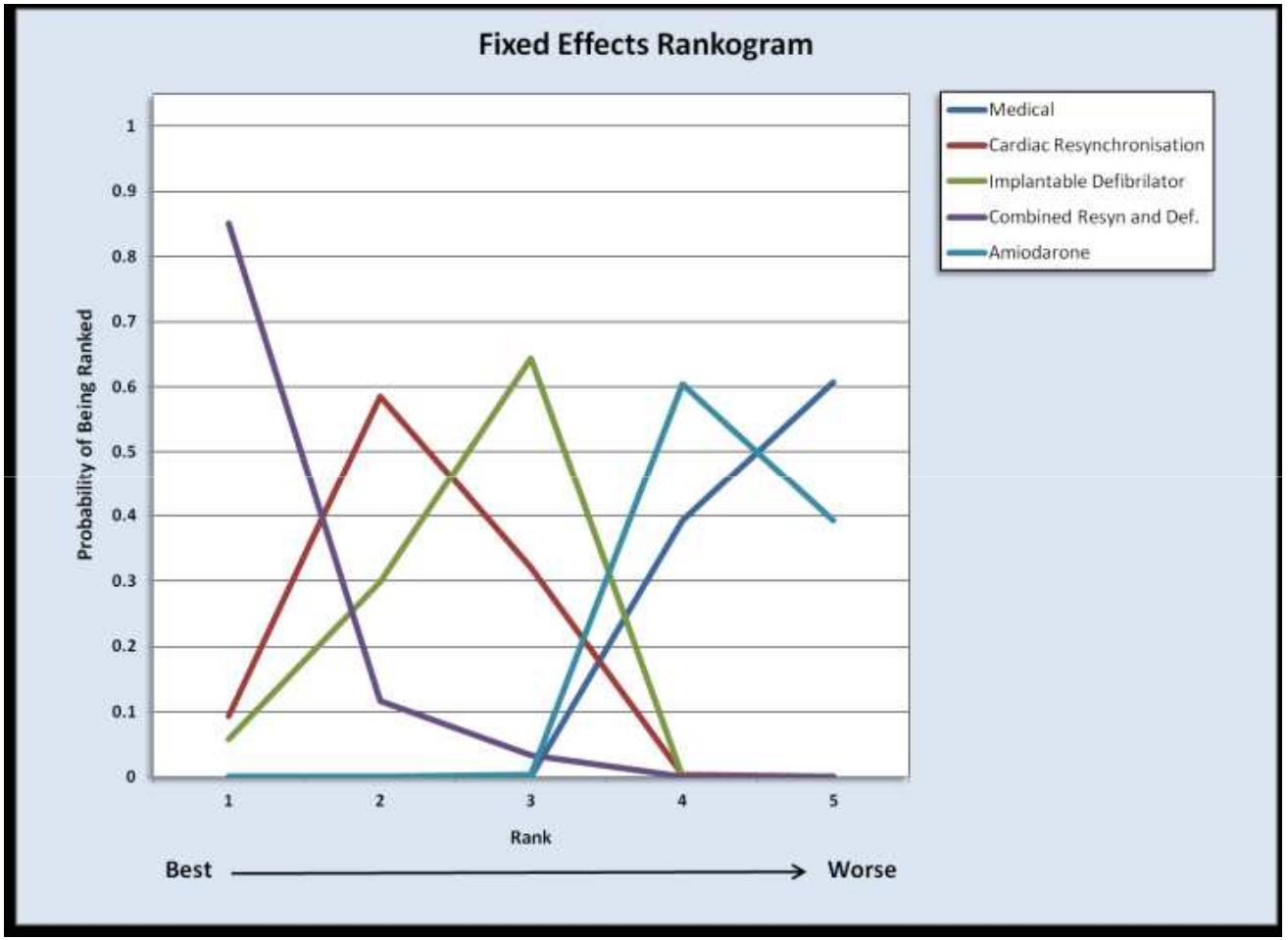
Treatment	SUCRA
Combined Resyn and Def.	0.9542
Cardiac Resynchronisation	0.6919
Implantable Defibrilator	0.6031
Amiodarone	0.1527
Medical	0.09817

Curso selección de medicamentos

Mayo 2015
12 al 15 Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

Selecciona el modelo del que quieres obtener el ranking/probabilidades y valores SUCRA y después presiona ‘Draw Rankogram’. Se generarán tanto la figura como la tabla

Y finalmente los “rankogramas”..



Si prefieres un rankogram de líneas, puedes cambiar el tipo de gráfico desde el menu

En pocas palabras….

- NetMetaXL nos permite llevar a cabo NMAs bayesianos sin tener que lidiar con todos los problemas de Winbugs, y nos permite generar rápidamente cifras para compartir / usar en manuscritos

- Lo que todavía no hace (pero hará en un futuro próximo):
  - Análsisis de Network meta-regression (pero nos ayuda a preparar los datos para hacerlo en Winbugs)
  - Analizar otros tipos de variables (contínuas, supervivencia)