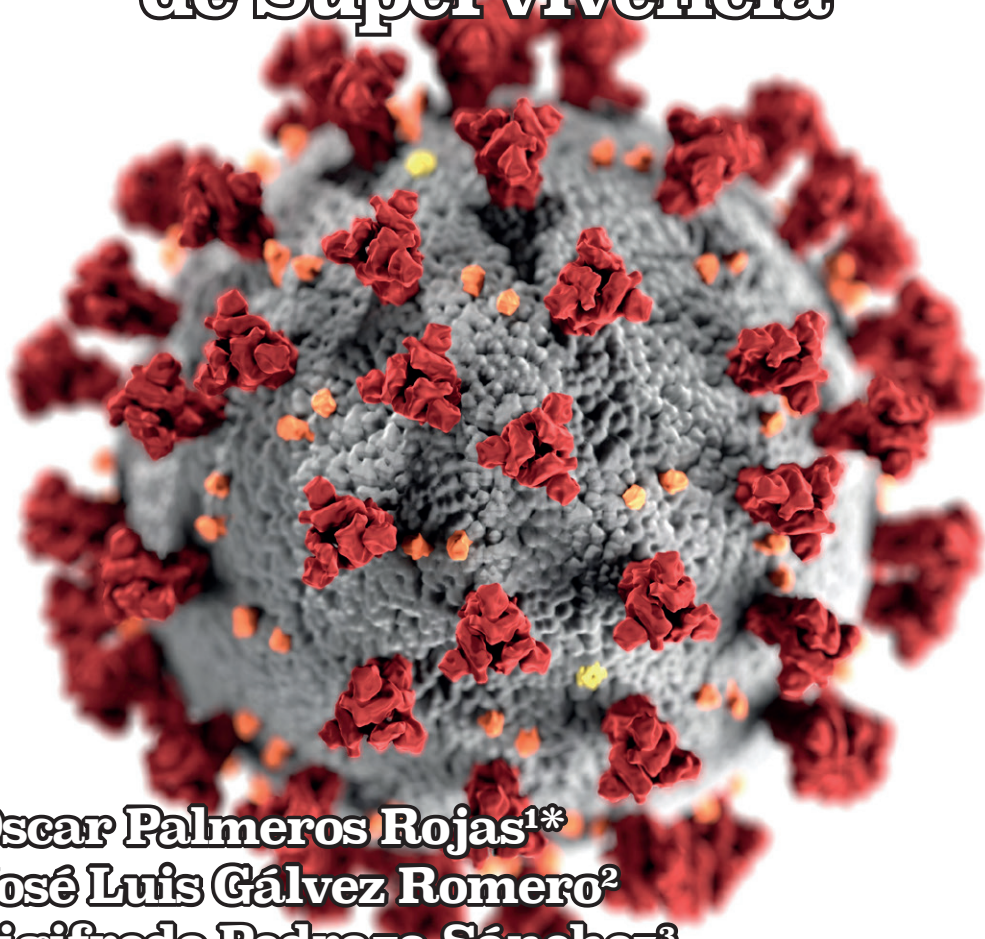


Identificando factores clínico-epidemiológicos asociados a la mortalidad por COVID-19 utilizando Análisis de Supervivencia



Dr. Oscar Palmeros Rojas^{1*}

Dr. José Luis Gálvez Romero²

Dr. Sigifredo Pedraza Sánchez³

Dra. Blanca Isabel Sánchez Toledano⁴

¹ Área de Matemáticas, Departamento de Preparatoria Agrícola, Universidad Autónoma Chapingo, Texcoco;

² Departamento de investigación, Hospital Regional, ISSSTE, Puebla;

³ Unidad de Bioquímica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

⁴ Campo Experimental Zacatecas-INIFAP, Apartado Postal Núm. 18, Calera de Víctor Rosales, Zacatecas 98500, México

***Autor de correspondencia: opalmerosr@chapingo.mxra**

Resumen

La enfermedad COVID-19 es causada por un nuevo y contagioso coronavirus del cual, falta mucho por conocer. El objetivo del trabajo consiste en brindar un panorama general de como el Análisis de Supervivencia se ha convertido en un aliado para las investigadoras y los investigadores de todo el mundo, el cual, les permite conocer características de la enfermedad e identificar factores de riesgo asociados con el coronavirus SARS-CoV-2.

Palabras clave: COVID-19, Ciclosporina A, Estimador de Nelson-Aalen, Modelo de riesgo proporcional de COX

Abstract

COVID-19 is caused by a new and contagious coronavirus, about which much remains to be known. The objective of this work is to provide a general overview on the way survival analysis has become an ally to researchers worldwide, allowing them to know characteristics and risk factors related to the SARS-CoV-2 coronavirus.

Keywords: COVID-19, Cyclosporine A, Nelson-Aalen estimator, Cox proportional hazard model

1. Introducción

En diciembre de 2019 apareció una nueva enfermedad provocada por el virus SARS-COV2, un nuevo integrante de la familia de los coronavirus. Los primeros casos reportados provenían de la ciudad de Wuhan provincia de Hubei China. Posteriormente y a una gran velocidad, esta enfermedad se extendió a otras provincias de China y después, a todo el mundo (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>).

En México, el 28 de febrero de 2020, la secretaria de Salud confirmó el primer caso

de COVID-19. Un joven de 35 años que estuvo de viaje en Italia. A partir de esta fecha, se inició la propagación de la enfermedad a lo largo del país.

Como se trataba de un nuevo virus y una nueva enfermedad, entonces, en ese momento se desconocía el tratamiento específico, debido a esto, se asumió que todas las personas éramos susceptibles al virus. En las primeras semanas de contingencia, se fue conociendo el comportamiento de la enfermedad (principales síntomas). Los primeros trabajos reportados (la mayoría provenientes de China) describían las características clínicas. Conforme la pandemia se extendía alrededor del mundo, nuevos investigadores daban a conocer sus descubrimientos.

En los primeros meses de 2020 se presentó en la comunidad científica un auge en las publicaciones sobre esta enfermedad. En los trabajos publicados, se podía encontrar desde posibles tratamientos, cuadros clínicos, estudios de laboratorio y hasta la situación de salud mental de los médicos, enfermeras y del personal de apoyo.

México no fue la excepción, por estas fechas, diferentes institutos e instituciones del país, literalmente se transformaron para atender a personas infectadas. Así mismo, médicos, investigadoras e investigadores comenzaron a estudiar, documentar y reportar los hallazgos de los casos atendidos en sus centros de trabajo. El reto principal consistía (sigue vigente) en comprender, analizar y responder de la mejor manera, a todos y cada uno de los frentes de la pandemia.

Adicional a esto, algunas instituciones se dieron a la tarea de recopilar y difundir información importante relacionada con

el tema, <https://covid19.ciga.unam.mx/>, <https://salud.conacyt.mx/coronavirus/>, <https://www.uv.mx/investigacion-covid-19/>, <https://www.uaemex.mx/covid-19-articulos-cientificos.html>.

Dentro de las instituciones mexicanas dedicadas a las actividades antes mencionadas, se encuentra, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

El departamento de investigación del Hospital de Alta Especialidad ISSSTE de Puebla, cuenta con registro ante la Comisión Nacional de Bioética, CONBIOÉTICA (21-CEI-001-20180314) y ante COFEPRIS (17CI21114147). El objetivo de las doctoras investigadoras y los doctores investigadores consiste en impulsar el conocimiento y generar nuevas herramientas que les permitan hacer frente a las necesidades específicas de sus derechohabientes.

En el ISSSTE de Puebla, ante los comités de Investigación y Ética en Investigación, el 13 de abril de 2020, se sometió a evaluación un protocolo de investigación que buscaba, entre otras cosas, identificar factores de riesgo en los pacientes contagiados (obesidad, diabetes, hipertensión, etc.), así mismo, determinar si un medicamento podía ayudar a tratar a pacientes con neumonía COVID-19.

El nombre oficial del protocolo fue: *Factores clínico-epidemiológicos asociados a la morbimortalidad y utilidad de dosis bajas de corticosteroides y ciclosporina A (CsA) combinado con enoxaparina, en pacientes con progresión de neumonía por COVID-19 del Hospital Regional ISSSTE, Puebla*. Algunos de sus objetivos fueron:

a) Identificar factores clínico-epidemioló-

gicos asociados a la mortalidad de COVID-19,

- b) Determinar la utilidad del indicador SCORE CALL (una calificación que se asigna a los pacientes contagiados, su construcción toma en cuenta ciertas características del paciente) y de la TAC de tórax (tomografía computarizada del tórax), como pruebas pronósticas para determinar la progresión de la enfermedad, y
- c) Conocer la utilidad de, corticosteroides a dosis desinflamatorias y Ciclosporina A, como terapia complementaria en pacientes hospitalizados por neumonía por COVID. El Dr. José Luis Gálvez Romero sería el encargado de liderar la investigación.

Después de que el proyecto fue discutido y avalado por los comités en cuestión (*protocolo número 135.2020*), se inició con la investigación.

Para realizar la investigación, se consideraron los principios éticos internacionales en materia de investigación, así como los considerados en la Ley General de Salud para estudios de investigación en seres humanos. Así mismo, el reclutamiento de los pacientes se hizo a través de invitación, mediante un consentimiento informado, vigilando en todo momento la confidencialidad de sus datos personales y dando a conocer el aviso de privacidad.

Entre los criterios que debían cumplir las personas para ser incluidos al estudio están: pacientes confirmados con neumonía COVID-19 (prueba PCR positiva), hombres y mujeres mayores de edad, con saturación de oxígeno menor a 90%, frecuencia respiratoria mayor o igual a 30 por minu-

to, fiebre durante los últimos siete días, acompañado de cefalea, tos seca, mialgias y/o artralgias y con datos clínicos de compromiso respiratorio.

Por esos días, el equipo de investigadoras e investigadores y personal de apoyo literalmente estaba en una carrera contra el tiempo, pues los contagios a nivel local y nacional se incrementaban y aún se desconocían muchas de las características de la enfermedad, incluyendo un tratamiento específico. Lo que ocurría en México, también se observaba en otras partes del mundo. Debido a esto, las instituciones de salud a través de sus investigadoras e investigadores diseñaban e implementaban protocolos que les permitieran enfrentar de la mejor manera la enfermedad COVID-19.

Antes de implementar alguna estrategia clínica, se debe tener evidencia científica que respalde la validez de esta. Es aquí donde los métodos estadísticos intervienen, la implementación de estos, permiten validar la hipótesis de investigación. En el caso concreto de las investigaciones relacionadas con el virus SARS-COV2, la mayoría de los trabajos publicados utilizaban técnicas estadísticas clásicas. La investigación del ISSSTE de Puebla, no es la excepción, sin embargo, además de las técnicas clásicas, y debido a los objetivos antes mencionados, se optó por utilizar análisis de supervivencia.

Mi incorporación al equipo de trabajo fue a través de una invitación y ocurrió en la segunda mitad del mes de abril de 2020. Vale la pena resaltar que todas las reuniones de trabajo, sostenidas con el equipo principal se realizaron de manera virtual. En estas sesiones, se discutían los avances, se aclaraban dudas, y se presentaban los hallazgos. Es importante mencionar que, en

ningún momento a lo largo de la investigación, nos reunimos de manera presencial, aun así, el trabajo concluyó con la publicación de la investigación en una revista de prestigio, pero lo más importante es que, el hallazgo llegó a muchas doctoras y doctores que adoptaron el tratamiento para ayudar a sus pacientes. El aprendizaje de esta colaboración fue enorme y gratificante, destaco la incorporación y acoplamiento de diferentes áreas del conocimiento, todas trabajando para alcanzar un fin específico, contribuir con la mitigación del impacto de esta terrible enfermedad.

La población objetivo estaba formada por pacientes adultos del ISSSTE de Puebla, que asistieron a consulta entre el 15 de abril y el 31 de mayo de 2020, con síntomas compatibles con neumonía por COVID-19 y cumplieran con los criterios de inclusión.

La variable analizada sería, el tiempo transcurrido (medido en días) desde el ingreso del paciente al hospital y hasta que fue dado de alta (alta por mejoría clínica o la muerte del paciente). Como la variable de estudio fue de tipo longitudinal, esto originó que en la muestra existiera información incompleta o censurada (algunos pacientes no se recuperaron). Así mismo, debido a la naturaleza de los contagios, la población de estudio resultó ser heterogénea (pacientes hombres y mujeres de entre 18 y 85 años, con o sin obesidad, con o sin diabetes, con o sin hipertensión, etc.).

El objetivo del presente trabajo consiste difundir al *análisis de supervivencia*, pretendemos mostrar cómo aplicar esta herramienta y el impacto que su uso puede tener en el área clínica. Para esto, describiremos los hallazgos obtenidos en la investigación titulada *Cyclosporine A plus low-dose steroid treatment in COVID-19*

improves clinical outcomes in patients with moderate to severe disease: A pilot study, la cual ha sido publicada en la revista *Journal of Internal Medicine* (doi: 10.1111/joim.13223). Además de esto, buscar resaltar el acoplamiento, la colaboración y complementación de las diferentes áreas del conocimiento involucradas (medicina, biología, matemáticas, estadística), derivando en una aportación para atender un problema prioritario a nivel mundial. Para tal propósito, estructuramos el trabajo de la siguiente manera.

En la sección 2, presentamos una breve descripción de las herramientas del análisis de supervivencia. En la sección 3, se presentan los resultados de la investigación del ISSSTE de Puebla. Así mismo, mencionamos algunos trabajos que han estudiado la enfermedad COVID-19 y emplearon esta herramienta estadística. En la sección 4 se presentan las conclusiones. En la sección 5, damos una breve discusión general.

2. Marco metodológico

Conocer el tiempo de vida de un paciente tras el diagnóstico de una enfermedad, comparar diferentes tratamientos médicos para averiguar cuál produce mejores beneficios, conocer el momento en el que un estudiante decide abandonar sus estudios y los factores que influyen en esta decisión, precisar el tiempo que le toma a un agricultor adoptar la innovación tecnológica, determinar el tiempo hasta que se produce el impago de un crédito, son algunas situaciones que aparecen en diferentes áreas del conocimiento (bioestadística, medicina, economía, biología, agricultura, psicológicos, educación) y que llevaron al desarrollo de las técnicas estadísticas conocidas como, Análisis de Supervivencia.

Entre las principales razones para emplear estas herramientas, se encuentran las siguientes:

- a) Los tiempos de ocurrencia (fallas) no siguen una distribución Normal (los tiempos de muerte o de recuperación, no se agrupan alrededor de un cierto tiempo);
- c) En los datos encontramos información incompleta o censurada (no todos los pacientes se recuperan o no todos mueren);
- d) La ocurrencia del evento de interés depende de factores externos (edad, género, tratamiento, comorbilidades, etc.).

Observamos que, en este tipo de fenómenos, el interés se centra en estudiar *el tiempo transcurrido desde un cierto origen y hasta que se produce un evento final, o hasta que acaba el seguimiento si no ocurre el evento*. A este tiempo, se le llama **tiempo de supervivencia o tiempo de falla**.

El Análisis de Supervivencia dispone de diferentes herramientas que brindan la oportunidad de conocer aspectos de la población a estudiar (desde pruebas que permiten observar cómo cambia la supervivencia de los individuos, hasta modelos más complejos que determinan el efecto de variables pronósticos en la ocurrencia del evento de interés). En este apartado, se mencionan algunos de los conceptos que se utilizaron en la investigación del hospital ISSSTE de Puebla, los detalles de estos y otros conceptos se pueden revisar en la bibliografía básica (Klein, 2003; Lee, 2002).

Entre los conceptos fundamentales del análisis de supervivencia, destacamos las

funciones de: densidad, de supervivencia, de riesgo y de riesgo acumulado.

La función de supervivencia, denotada por $S(t)$, proporciona la probabilidad de que un individuo sobreviva desde la fecha de entrada al estudio y hasta un determinado tiempo t .

Sin importar la forma que tenga su gráfica (representación visual de cómo la probabilidad de experimentar la falla va cambiando a lo largo del tiempo), esta función tiene las mismas propiedades: al inicio del estudio vale uno ($S(0)=1$) y disminuye conforme avanza el tiempo, hasta que, para valores “grandes” de t , vale cero ($S(\infty)=0$).

La función de riesgo o tasa de mortalidad denota por $h(t)$, es otro elemento fundamental. Esta función proporciona la probabilidad de que un individuo que está siendo observado en un instante t , experimente el evento de interés en ese preciso momento. Su gráfica tiene diferentes formas y depende del fenómeno que se esté analizando (ver figura 1), la única condición que se le pide es que sea no negativa ($h(t) \geq 0$).

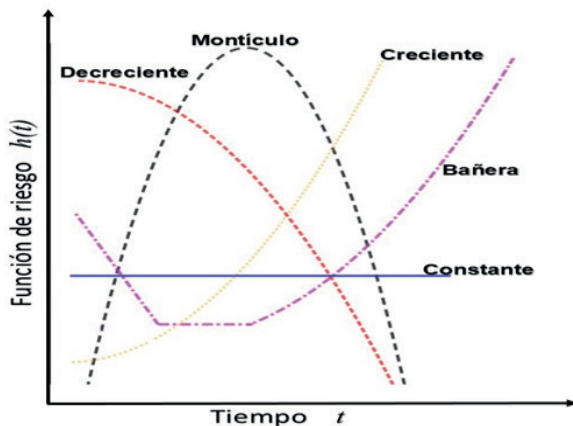


Figura 1. Tipos de riesgo

Note que las funciones de supervivencia y riesgo son distintas. La primera se cen-

tra en determinar la probabilidad de “no ocurrencia”, mientras que la segunda proporciona la probabilidad de que el evento ocurra.

Es importante señalar que existen diferentes resultados que relacionan estos elementos, por ejemplo, es posible demostrar que las funciones son matemáticamente equivalentes, es decir, si se conoce una de ellas, se puede determinar cualquiera de las otras (Klein, 2003).

Otro elemento importante es el estimador de la función de supervivencia de Kaplan y Meier, conocido como *estimador Límite Producto* (Kaplan, 1958), figura 2.

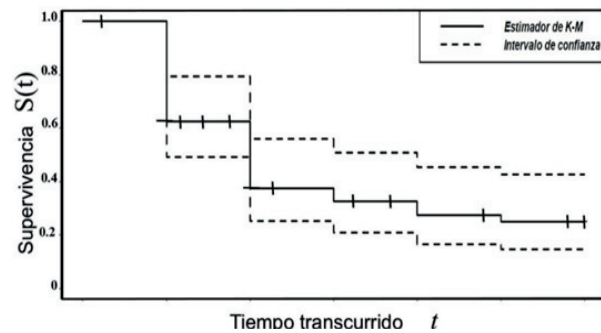


Figura 2. Estimador de K-M. La gráfica muestra cómo cambia la supervivencia a través del tiempo. En este gráfico, los tiempos censurados son representados con el símbolo +. Diferentes softwares estadísticos proporcionan el estimador junto con su intervalo de confianza.

Este es un estimador no paramétrico, es decir, no supone que los datos siguen una distribución teórica, ni se basa en utilizar parámetros de resumen como la media. Puede calcularse aun cuando el tamaño de muestra es pequeños, o medianos, e incluso grandes (incluso hasta miles). Dentro de sus principales usos destacamos la posibilidad de comparar la supervivencia de dos o más grupos (identificar si existe diferencia en la supervivencia de los gru-

pos), también se utiliza como herramienta auxiliar para determinar si los datos pueden ser ajustados por algún modelo probabilístico particular.

Además del estimador de Kaplan-Meier, existen otros métodos no paramétricos que nos permiten conocer diferentes características de la población, entre ellos, el de Tablas de Vida (estimador para la función de supervivencia) y el de Nelson-Aalen (estimador para la función de riesgo acumulado). La información completa de estos métodos se encuentra en (Klein, 2003).

Una ventaja adicional de las técnicas del análisis de supervivencia es que, a través de los modelos de regresión, se puede saber si el evento de interés está condicionado por factores externos (la supervivencia puede no solo depender del tratamiento, sino también de otras variables como, la gravedad de la afección, edad del paciente, nivel de actividad física, etc.).

Para determinar el impacto de los factores externos sobre el tiempo de falla, el modelo más utilizado es el de Riesgo Proporcional de Cox (PH Cox), creado y publicado en 1972 por David R. Cox, como una alternativa al método de Kaplan-Meier (Cox, 1972). Este modelo se ha convertido en una herramienta muy potente que permite generalizar el uso de las técnicas del análisis de supervivencia, ya que brinda la opción de trabajar con poblaciones heterogéneas.

El modelo es aplicable aun cuando en los datos existe algún tipo de censura, y permite analizar la influencia de diferentes tipos de factores externos, entre los cuales se incluyen, predictores cuantitativos (temperatura del paciente, edad, peso, estatura, presión sanguínea, número de hec-

táreas, distancia de la casa a la parcela, kilogramos o toneladas de fertilizante empleado por hectárea de cultivo, etc.), predictores cualitativos (género, tratamiento, estatus de enfermedad, variedad del cultivo, nivel de educación, tipo de capacitación, etc.) y/o predictores dependientes del tiempo, es decir, que sus valores cambian a través del tiempo (estatus de enfermedad, mediciones continuas de la presión sanguínea, etc.). Una característica adicional es que, el modelo no supone forma paramétrica conocida. Los detalles teóricos, la interpretación, supuestos generales, método de estimación, etc., se encuentran en Cox y Oakes (Cox, 1984).

3. Análisis de supervivencia y neumonía COVID-19

En esta sección se mencionan algunos trabajos en los que, la herramienta estadística utilizada para probar la hipótesis de investigación fue, el análisis de supervivencia. Resaltamos que existen más trabajos de los que aquí se presentan, en los que utilizaron metodologías estadísticas diferentes (la metodología a utilizar depende fuertemente de la hipótesis de investigación, así como de los objetivos de esta). Más aún, hay investigaciones que utilizan otro tipo de matemáticas (Du, 2020).

3.1. “Cyclosporine A plus low-dose steroid treatment in COVID-19 improves clinical outcomes in patients with moderate to severe disease: A pilot study”

Gálvez y sus colaboradores (Galvez, 2021), realizaron un estudio piloto no aleatorizado, en el que se incluyó a pacientes con síntomas compatibles con infección SARS-COV2, la muestra se tomó de aquellos pacientes que asistieron al hospital regional ISSSTE de Puebla, entre el 15 de abril y el 31 de mayo de 2020, a quienes se les confirmó neumonía COVID-19 (prueba PCR

positiva), firmaron el consentimiento informado y que cumplieran con los criterios de inclusión. El estudio se condujo respetando los principios éticos internacionales en materia de investigación, así como los considerados en la Ley General de Salud para estudios de investigación en seres humanos.

El objetivo principal de la investigación consistió en *determinar si la Ciclosporina A*, podría contribuir en el tratamiento contra COVID-19. Se formaron dos grupos, *el grupo de intervención* con 105 pacientes a quienes (además del tratamiento estándar del hospital) *se les administró Ciclosporina A más dosis bajas de esteroides*, y *el grupo control* con 104 pacientes a los que se les administró (además del tratamiento estándar del hospital) *solo dosis bajas de esteroides*.

Se realizó análisis estadístico descriptivo e inferencial. Las variables numéricas que cumplieron el supuesto de Normalidad fueron estudiadas a través de su media (la hipótesis de igualdad de medias para los grupos se probó con el estadístico t de Student, por ejemplo, se investigó si la edad promedio en ambos grupos era o no la misma). Las variables que no cumplieron Normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov) fueron analizadas en término de la mediana y el rango, la hipótesis de igualdad se probó con el estadístico de Mann –Whitney. Finalmente, la prueba de Pearson se utilizó para probar hipótesis de igualdad en las variables cualitativas (por ejemplo, se comparó si la proporción de obesidad en ambos grupos era o no la misma). Estos análisis permitieron conocer características demográficas y clínicas de los grupos y determinar si los grupos eran o no homogéneos.

Para determinar la eficacia de la ciclosporina A, en el tratamiento de la neumonía

COVID-19, se estudió el tiempo de mejora clínica de ambos grupos (la mejora de los pacientes se establece a partir de ciertos criterios clínicos), esto se realizó a través del estimador de Nelson-Aalen y se validó con la prueba del log-rank.

Aunque el gráfico de Nelson-Aalen, mostraba una ligera mejora clínica en favor del grupo intervención, la prueba log-rank no respaldaba esto, es decir, estadísticamente los tratamientos eran iguales.

Sin embargo, en la práctica, se estaba observando que el grupo intervención (CsA más esteroides), requerían menor tiempo de hospitalización, había menos pacientes intubados, la mortalidad era más baja, en comparación con el grupo control.

Después de una revisión exhaustiva en el diseño del experimento, en los análisis estadísticos y en los expedientes clínicos, se descubrió que en el grupo intervención había más pacientes con enfermedad moderada y grave (este desbalance fue generado por diversas razones, por ejemplo, el estrés del equipo médico que atendía el área COVID del hospital, generado por ver que más la mitad de los enfermos atendidos eran colegas médicos, enfermeras y personal de salud).

Buscando balancear los grupos, los investigadores optaron por realizar un subanálisis en el que solamente incluyeron pacientes con enfermedad moderada y grave (la gravedad de la enfermedad se midió a través de una tomografía computarizada, pacientes leves, puntaje 1 a 5, moderados, 6 a 14 y graves, 15 a 25).

En este subanálisis, el grupo de intervención (Ciclosporina A más dosis bajas de esteroides) quedó formado por 96 pacientes,

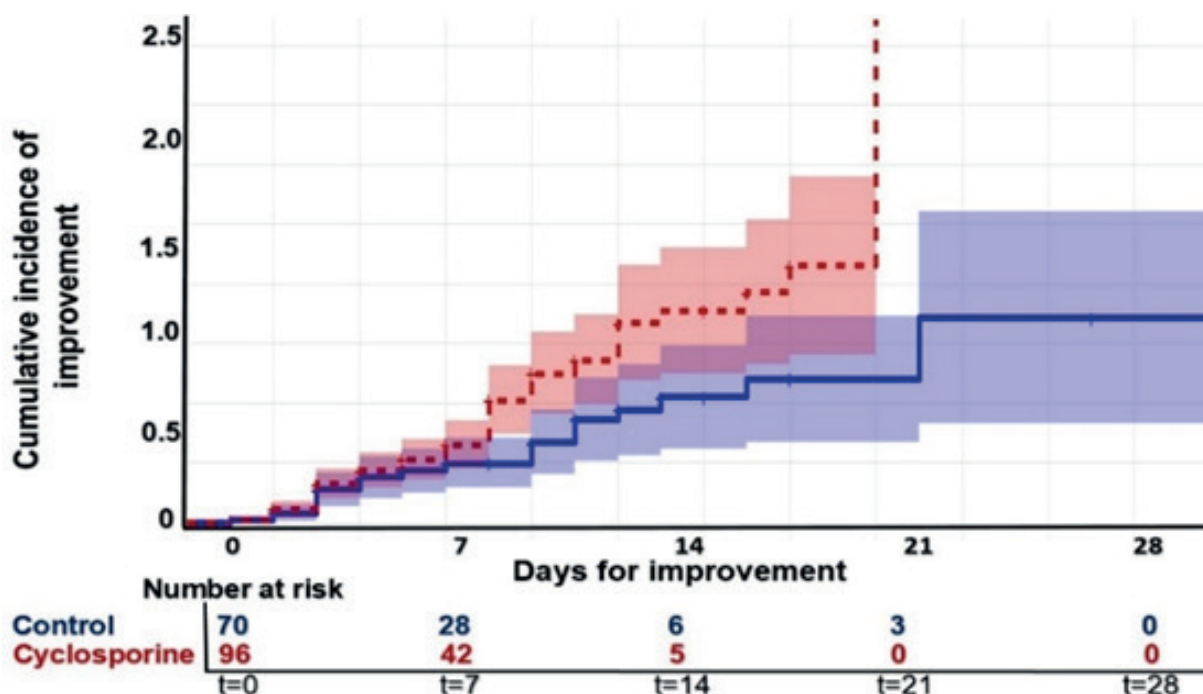


Figura 3. Curvas de Nelson-Aalen, comparación de la mejora clínica acumulada, pacientes moderados y graves, $p=0.001$, log-rank test. (Galvez, 2021)

mientras que el grupo control (solo dosis bajas de esteroides) contó con 70 pacientes.

En la figura 3 encontramos la comparación de la mejora clínica para ambos grupos (pacientes con enfermedad moderada y grave), en este gráfico observamos que, al día 10, la incidencia de mejora clínica acumulada era superior para el grupo ciclosporina en comparación del grupo control (1.51 vs 0.87, respectivamente, log-rank $p=0.001$). Estos resultados confirmaron lo que se estaba observando en la práctica, pacientes tratados con CSA más esteroides tenían un mejor pronóstico, recuperación mayor y, por ende, menor tiempo de hospitalización.

Para identificar factores clínico-epidemiológicos asociados a la mortalidad por CO-

VID-19, se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox. Inicialmente, se tenían 26 variables que se pensaba estaban asociadas con la neumonía COVID-19. Después de varias corridas y diferentes pruebas, el modelo identificó a seis variables como potenciales predictores (la validez del modelo final se estableció utilizando las pruebas de, log-rank, razón de verosimilitudes y la prueba de Wald).

Este análisis, permitió mostrar que los pacientes tratados con ciclosporina A más dosis bajas de esteroides tenían casi el doble de probabilidad alcanzar la mejora clínica en comparación con los pacientes a quienes solo se les administró esteroides (HR=1.95, IC95%= (1.35–2.83), $p = 0.0005$)*

* HR es el riesgo relativo a, en este caso, indica que el riesgo de recuperación del grupo CsA es 1.95 veces más alto que el de los pacientes del grupo control. IC95% denota un intervalo de confianza, el cual nos dice que, cada vez que se realice la estimación del HR (utilizando muestras diferentes), el 95% de las veces, la estimación estará en dicho intervalo. El valor p es una medida de decisión, se utiliza en prueba de hipótesis estadísticas, si el valor es muy pequeño, se rechaza la hipótesis nula.

Resultados

Un total de 209 pacientes participaron en el estudio, 105 recibieron ciclosporina más esteroides (el 69% fueron hombres, la edad promedio de este grupo fue de 55.3 años), 104 pacientes recibieron sólo esteroides (61% hombres y edad promedio del grupo, 54.06 años). La muerte de los pacientes se asoció con hipertensión (RR=3.5) y diabetes (RR=2.3). La mortalidad fue de 22 y 35% para el grupo CSA y control respectivamente ($p=0.002$) para todos los pacientes, y del 24 y 48.5 para pacientes con neumonía moderada y grave ($p=0.001$). En el subanálisis de pacientes con neumonía moderada y grave, se observó que la mejora clínica acumulada fue mayor para el grupo CSA (estimador de Nelson-Aalen, log rank test, $p=0.0005$). El análisis con el modelo de Cox identificó que, el valor del riesgo de mejora clínica para los pacientes CSA en comparación con los pacientes del grupo control es de 2.15 (1.39–3.34, 95%CI, $p = 0.0005$) al considerar pacientes moderados y graves y del 1.95 (1.35–2.83, 95%CI, $p= 0.0003$) cuando analizó a todos los pacientes.

3.2 Investigaciones relacionadas

El impacto de la pandemia causada por el virus SARS COV-2, generó un auge en la publicación de investigaciones relacionadas con este tema. La necesidad de conocer nuevos aspectos del virus hizo que la mayoría de las investigaciones centren su atención en cuestiones clínicas. Además de la investigación aquí descrita, podemos encontrar otras que estudian características clínicas de la enfermedad, o investigan nuevos tratamientos en el combate de los síntomas, (Grupo Recovery, 2021; Grein, 2020; Mendez, 2021; Guisado, 2020).

Las aplicaciones del análisis de supervivencia van más allá de las aplicaciones

médicas. En agricultura interesa conocer el tiempo que le toma a un agricultor adoptar las innovaciones tecnológicas (Sánchez, 2018). En economía, podríamos estudiar el tiempo que transcurre hasta el impago de un crédito o estimar la supervivencia de los clientes en un portafolio de seguros (Gómez, 2004; Vega, 2019). En educación interesa determinar el tiempo hasta que un estudiante decide abandonar sus estudios, así como los factores que influyen en esta decisión (Aroca, 2020).

El éxito del análisis de supervivencia se debe a la flexibilidad de sus métodos para resolver diversos problemas aplicados. Además de esto, un detonante importante ha sido el desarrollo de nuevas y más potentes computadoras, así como la creación de software estadístico que permiten implementar las técnicas de forma relativamente sencillas.

4. Conclusiones

El uso del análisis de supervivencia permitió, a las y los investigadores del área médica, identificar marcadores bioquímicos asociados con la progresión de la enfermedad, comparar tratamientos e identificar el más adecuado para brindar atención a la población de su región. Así mismo, pudieron identificar factores de riesgo (comorbilidades) asociados a la mortalidad de la enfermedad.

Las y los autores de las investigaciones aquí citadas, concluyen que, los hallazgos de sus respectivas investigaciones muestran la necesidad de seguir realizando investigaciones que den certeza a sus descubrimientos. Dicho de otra forma, la aplicación del análisis de supervivencia abre la posibilidad de seguir colaborando en la solución de problemas aplicados y en la toma de decisiones.

5. Discusión.

a) Cyclosporine A plus low-dose steroid treatment in COVID-19.

Desde el inicio de la pandemia, se han propuesto y estudiado diferentes aproximaciones terapéuticas, destinados a alcanzar distintos objetivos y etapas de la enfermedad. Además de los medicamentos antivirales o biológicos como remdesivir, favipiravir o plasma convaleciente, varios medicamentos han sido utilizados para moderar la respuesta inmune descontrolada, entre ellos, esteroides, anticuerpos anti IL-6 como tocilizumab o salirumab e inhibidores de la tirosina quinasa como imatinib o ruxolitinib (Wiersinga et. al., 2019).

El uso de corticoesteroides en etapas de hiper-inflamación como las que se observan en casos de sepsis o choque séptico, son aún controversiales (Russell y Millar, 2019, Shang, 2020). En el caso de Covid-19, el uso de corticoesteroides es también controversial. Algunos autores sugieren que el uso de corticoesteroides reduce el daño pulmonar causado por una respuesta inmune amplificada, su efecto inmunosupresor también puede provocar un rebote de la viremia (Wong and Yuen, 2008, Lee et. al., 2004).

En contraste, otros trabajos han demostrado que administrar esteroides en etapas tempranas de la enfermedad, puede mejorar la condición clínica de los pacientes con ARDS. El momento más oportuno para el uso de esteroides es a los ocho días del inicio de la enfermedad o cuando exista evidencia de que la hiper-inflamación está comenzando (Cruz AF, 2020).

Los resultados del estudio sugieren que agregar CSA al tratamiento estándar con esteroides, promueve beneficios adicionales en la recuperación del paciente, al mismo tiempo que reduce la mortalidad.

Aunque antes se había previsto el uso de CsA para el tratamiento de COVID-19 (Cour et. al., 2020), a la fecha, los autores de la investigación no conocen una investigación publicada en la que se informe de pacientes tratados con este fármaco. Se cree que el uso de dosis bajas de corticosteroides más CsA podría actuar en sinérgica para reducir tanto la inflamación como la viremia, ayudando a los pacientes a recuperarse. Esta hipótesis se ve respaldada por la reducción de la mortalidad que se observó en el estudio.

b) Análisis de supervivencia como herramienta principal.

La intención del presente trabajo consistió en presentar a las investigadoras, investigadores, profesoras y profesores, esta rama del conocimiento. Mostrar sus características, sus alcances, la aceptación y aplicación que esta tiene en diferentes áreas del conocimiento, tanto a nivel nacional como internacional.

A partir de lo antes discutido, se observa la necesidad de seguir trabajando en la sofisticación de las técnicas del análisis de supervivencia ya existentes, así como la creación de nuevas herramientas que permitan dar respuestas a los retos que enfrentamos actualmente, es decir, el análisis de supervivencia ofrece un área de estudio atractiva para quienes buscan tema de investigación para realizar su tesis (licenciatura, maestría o doctorado). Los temas pueden ser aplicados (solución de algún problema particular), teóricos (proporcionar propiedades de los modelos ya existentes, o de sus estimadores) y/o computacionales (programar o construir nuevas rutinas o mejorar las ya existentes para el uso de estas técnicas estadísticas).

6. Agradecimientos

En este apartado quiero expresar mi sincero reconocimiento y agradecimiento a

las y los colaboradores de esta investigación, así mismo a las y los pacientes que aceptaron ser parte del estudio.

Agradezco al Dr. José Luis Gálvez Romero, por invitarme a colaborar en la investigación, por los conocimientos compartidos, por las sugerencias, por sus comentarios, por las preguntas que me hizo, por el ejemplo de perseverancia, pero, sobre todo, por su amistad.

Agradezco al Dr. Sigifredo Pedraza Sánchez, por sus preguntas, por sus comentarios, por las sugerencias, por la paciencia en la explicación de conceptos de su área de formación, por su experiencia, entusiasmo, ejemplo y sobre todo por su amistad.

A la Dra. Blanca Isabel Sánchez Toledano, por sus valiosas sugerencias, comentarios y consejos, así como que permitieron mejorar este trabajo. Así mismo, la revisión final del trabajo.

7. Bibliografía

Aroca Pedroza, S.Y. Fonseca Gómez, L.R. y Borges Peña, R.E. 2020. Survival analysis applied to dropout in engineering students. *Noria Investigación Educativa*. 1, 7. 2020. doi.org/10.14483/25905791.17359.

Cour M, Ovize M, Argaud L. Cyclosporine A: a valid candidate to treat COVID-19 patients with acute respiratory failure? *Crit Care* 2020; 24: 276.

Cruz AF, Ruiz-Antorán B, Muñoz Rubio E et al. The right time for steroids in Covid-19. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa865. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa865>. Epub ahead of print.

Du SQ, Yuan W. Mathematical modeling of interaction between innate and adap-

tive immune responses in COVID-19 and implications for viral pathogenesis. *J Med Virol*. 2020 Sep; 92(9):1615-1628. doi: 10.1002/jmv.25866. Epub 2020 May 13. PMID: 32356908; PMCID: PMC7267673.

Gálvez-Romero JL, Palmeros-Rojas O, Real-Ramírez FA, et. al. Cyclosporine A plus low-dose steroid treatment in COVID-19 improves clinical outcomes in patients with moderate to severe disease: A pilot study. *J Intern Med*. 2021 Jun; 289(6):906-920. doi: 10.1111/joim.13223. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33274479; PMCID: PMC7753398.

Gómez-Villascuerna Jaime, Polo-Redondo Yolanda, Fuentelsaz-Lamata Lucio. Aplicaciones del análisis de supervivencia a la investigación en economía de la empresa. *Dialnet. Cuadernos de economía y dirección de la empresa*. 19. 81-114. 2004.

Grein, Jonathan and Ohmagari, Norio and Shin, Daniel and Diaz, et. al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 382. Vol. 24, pp 2327-2336. 2020. 10.1056/NEJMoa2007016.

Guisado-Vasco P. et al., Clinical characteristics and outcomes among hospitalized adults with severe COVID-19 admitted to a tertiary medical center and receiving antiviral, antimalarials, glucocorticoids, or immunomodulation with tocilizumab or cyclosporine: A retrospective observational study (COQUIMA cohort), *Eclinical-Medicine* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100591>.

Lee N, Allen Chan KC, Hui DS et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004; 31: 304–9.

Méndez -Flores, Priego-Ranero, Azamar-Llamas, et. al. Effect of polymerized type I collagen in hyperinflammation of adult outpatients with symptomatic COVID-19: a double blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2021.

RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 -preliminary report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2021436. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.

Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395: 473–5.

Sánchez Toledano, B, Kallas Z, Palmeros O, Gil J, 2018. Determinant factors of the adoption 16 of improved maize seeds in Southern Mexico: A survival analysis 17 approach. *Sustainability* 10(10): 3543. <https://doi.org/10.3390/su10103543>.

Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020; 395: 683–4.

Vega-Cauich, J. I. (2019). El análisis de supervivencia como técnica para la evaluación de la validez predictiva en la psicología jurídica. *Anuario de Psicología Jurídica*, 29, 1-10. <https://doi.org/10.5093/apj2018a11>.

Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology,

transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020; 32: 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.

Wong SS, Yuen KY. The management of coronavirus infections with particular reference to SARS. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 437–41.

8. Lecturas recomendadas

Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*. 1972; 34(2):187-220.

Cox D. R. and Oakes D., *Analysis of Survival Data*, Chapman and Hall, ISBN 0-412-24490-X, 1984.

Kaplan E. L. and Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*. Vol. 53, No. 282, pp. 457-481 (1958)

Klein, John P. and Moeschberger Melvin L. (2005). *Survival analysis: techniques for censored and truncated data*. Springer Science & Business Media. Second edition.

Lee Elisa T., Wang John Wenyu, *Statistical Methods for Survival Data Analysis Third Edition*, A JOHN WILEY & SONS, INC., PUBLICATION, 2003.