

Análisis de dos grupos etarios con Covid-19 para evaluar supervivencia utilizando las pruebas Kaplan-Meier

Analysis of two age groups with Covid-19 to assess survival using the Kaplan-Meier tests

Edmundo Velásquez-García⁽¹⁾.

1. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala, Guatemala.

Autor corresponsal: Dr. Edmundo Velásquez García edmundovg@yahoo.com

DOI: <https://doi.org/10.36109/rmg.v160i2.367>

Recibido: 26 de Abril 2021 **Aceptado:** 17 de Julio 2021

Resumen

Se pretende con este artículo, colaborar con el clínico del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), para el estudio de sus casos en enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares, problemas renales, etc. pero principalmente en esta emergencia del Covid-19 en donde los tratamientos efectuados son evaluados al tenor de la mortalidad. También el análisis de supervivencia, es utilizado en Actuarial, por lo que se podría aplicar esta técnica a los grandes datos que maneja el IGSS, en relación a las tendencias de supervivencia de sus afiliados. En la presente investigación, los grupos seleccionados fueron dos, uno de 20 a 30 años de edad (n=1903) y el segundo de 50 a 60 años(n=1244). Cada grupo se ordenó por días de estancia en el hospital y se comparó con la frecuencia de supervivientes y fallecidos en cada categoría. En el grupo de personas mayores la menor estancia hospitalaria fue menos de 24 horas y la mayor fue de 94 días, las pérdidas observadas fueron 210. De los 1903 pacientes del rango entre 20 y 30 años, fallecieron 14, la menor estancia hospitalaria fue menos de 24 horas y la mayor fue de 119 días. El tratamiento no paramétrico de los datos a las pérdidas reportadas en el grupo de personas mayores es 19.51 en tanto que en menores de 11.48. Se obtuvo la supervivencia de cada paciente. Se realizaron las curvas de supervivencia (no mostradas) y los análisis de log-rank (tabla 1). Luego se trataron los datos de ambos grupos con la prueba de Chi cuadrado para evaluar la hipótesis nula de pertenencia a un solo grupo o aceptar la hipótesis alterna que demostró significativamente la diferencia entre un grupo y otro. Los grupos generados, permitieron a su vez realizar una estimación de riesgo (OR). Los pacientes con edades comprendidas entre 20 y 30 años sobreviven 8.83 veces más que los pacientes con edades entre 50 y 60 años.

Palabras clave: Supervivencia, Kaplan-Meier, covid-19.

Abstract

It is intended with this article, to collaborate with the clinician of the Guatemalan Social Security Institute (IGSS), for the study of their cases in chronic diseases such as diabetes, hypertension and cardiovascular diseases, kidney problems, etc. but mainly in this Covid-19 emergency where the treatments carried out are evaluated according to mortality. Survival analysis is also used in Actuarial, so this technique could be applied to large data handled by the IGSS, in relation to the survival trends of its members. In the present investigation, the selected groups were two, one aged 20-30 years (n = 1903) and the second aged 50-60 years (n = 1244). Each group was ordered by days of hospital stay and the frequency of survivors and deaths in each category was compared. In the group of elderly people, the shortest hospital stay was less than 24 hours and the longest was 94 days, the losses observed were 210. Of the 1903 patients in the range between 20 and 30 years, 14 died, the shortest hospital stay was less 24 hours and the longest was 119 days. The non-parametric treatment of the data for the losses reported in the group of older people is 19.51, while in those under 11.48. The survival of each patient was obtained. Survival curves (not shown) and log-rank analyzes (Table 1) were performed. The data from both groups were then treated with the Chi-square test to evaluate the null hypothesis of belonging to a single group or accept the alternative hypothesis that significantly demonstrated the difference between one group and another. The groups generated, in turn, allowed a risk estimate (OR) to be made. Patients aged between 20 and 30 years survive 8.83 times longer than patients aged between 50 and 60 years.

Keywords: Survival, Kaplan-Meier, covid-19.

Introducción

La pandemia del Covid-19 ha repercutido a nivel mundial, al momento de escribir este artículo existen 110 millones 192 mil personas afectadas por coronavirus y alrededor de 2.42 millones de fallecidos en todo el mundo [1]. El Covid-19 en promedio de muertes supera al fallecimiento por neumonías cuya etiología es de otras causas [2]. En este estudio realizamos pruebas de supervivencia para evaluar la estancia hospitalaria de dos grupos de pacientes. Las pruebas de supervivencia se iniciaron con los casos de neoplasias, cuando se tuvieron los primeros diagnósticos de cáncer, la pregunta más frecuente de los pacientes era: ¿Cuánto me queda de vida? Los cirujanos iniciaron erradicando el tumor pero necesitaban responder a esa pregunta, por lo que se iniciaron las pruebas estadísticas de supervivencia luego del evento, cáncer, y la variable principal que se estudia es el tiempo que transcurre desde el diagnóstico o desde la operación practicada hasta un suceso definido por el investigador. Este suceso no necesariamente tiene que ser la defunción, puede ser la recidiva, la reaparición de los síntomas, el tiempo transcurrido luego del acto quirúrgico, uno, dos o cinco años después del mismo, tiempo que dura la eficacia de una intervención, tiempo de un aprendizaje determinado, etc. Ese tiempo se le denomina supervivencia [3]. La prueba de supervivencia no sigue una distribución normal, es decir no podemos aplicar métodos paramétricos, ni distribución de Z ni t-student, que son muy favorecidas por los estudios clínicos. Ante este inconveniente, surgen las pruebas para comparar la supervivencia, como las curvas y modelos más complejos basados en la regresión que permiten valorar el efecto de un conjunto de datos pronósticos.

Estos análisis se iniciaron en ingeniería, cuando estudiaban la duración y fiabilidad de los elementos que forman una máquina. La segunda guerra mundial aceleró el desarrollo de estas técnicas [4-6]. Se pretende con este artículo, colaborar con el médico clínico, para el estudio de sus casos, en enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares, problemas renales, pero principalmente en esta emergencia del Covid-19 en donde los tratamientos efectuados son evaluados al tenor de la mortalidad. También el análisis de supervivencia, es utilizado en Actuarial, por lo que se podría aplicar este estudio a los grandes datos que maneja el IGSS, en relación al tema actuarial y las tendencias de supervivencia de sus afiliados. En medicina, se iniciaron a utilizar en los años setenta, debido al auge de las pruebas dicotómicas, muy populares (sí/no; fallecido/vivo, enfermo/sano, en las cuales se utilizaba la variable tiempo de seguimiento, o sea, se inicia un estudio y luego se mide el tiempo que transcurre entre el inicio de la prueba y la variable respuesta. Como cada ser humano es distinto, la duración del período de observación puede ser variable, (seis meses, un año, cinco años) [6].

Material y métodos

El presente estudio se realizó con la entrega de datos por el del departamento Actuarial y Estadístico de Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. El tiempo de estudio abarca desde el 01/07/2000 al 30/09/2020, tres meses, en los cuales se seleccionó los diagnósticos de Covid-19. El IGSS ha atendido en hospitalizaciones en el período de investigación, un total de 20,029 pacientes. De estos los diagnosticados por Covid-19 son 8206. En el estudio se depuró las estancias con errores de captura. Los pacientes sujetos a la investigación fueron dos grupos elegidos por conveniencia, siendo todos los infectados por Covid-19 en el período de estudio. No se registra en la base de datos, si el diagnóstico es por clínica, prueba rápida o PCR. Los grupos seleccionados fueron los de 20 a 30 años de edad y los de 50 a 60 años con el objetivo de evaluar su supervivencia hospitalaria relacionándolos con pruebas estadísticas, para una mayor confiabilidad y evitar el azar. Cada grupo se ordenó por días de estancia en el hospital y se comparó con la frecuencia de supervivientes y fallecidos en cada categoría. Luego sendos grupos se trataron con la prueba no paramétrica de Kaplan-Meier [7-11], obteniendo la supervivencia de cada paciente (no mostradas). Se realizaron las curvas de supervivencia (no mostradas por razones de espacio). Luego se trataron los datos de ambos grupos con la prueba de Chi cuadrado para evaluar la hipótesis nula de pertenencia a un solo grupo o aceptar la hipótesis alterna con el objeto de demostrar la diferencia entre un grupo y otro. Los grupos generados, permitieron a su vez realizar una estimación de riesgo.

Resultados

De los 1244 pacientes de este rango entre 50 y 60 años, fallecieron 210. La menor estancia hospitalaria fue menor a 24 horas y la mayor fue de 94 días. De los 1903 pacientes de este rango entre 20 y 30 años, fallecieron 14. La menor estancia hospitalaria fue menor a 24 horas y la mayor fue de 119 días. Al analizar la mortalidad se aprecia una curva sesgada en los primeros 10 días, es decir para el grupo de 50-60 en este período de tiempo se presentaron 149 defunciones, en tanto que en los jóvenes de 20 a 30 años, únicamente se registran 10 fallecidos. Luego ambas curvas son similares. Se calcularon los totales para pérdidas observadas y esperadas y el test de chi cuadrado con un grado de libertad, se utilizó para probar la hipótesis nula de que las distribuciones de supervivencia son iguales en los dos grupos.

Tabla 1. Test de log-rank para comprobar la probabilidad de supervivencia entre grupos									
días del evento	pacientes en riesgo			pérdidas observadas			pérdidas esperadas		
	Tratamiento			tratamiento			tratamiento		
	50-60 años de edad	20-30 años de edad	total	50-60 años de edad	20-30 años de edad	total	50-60 años de edad	20-30 años de edad	total
0	60	201	261	11	0	11	0.22988506	0.77011494	1
1	99	142	241	17	2	19	0.41078838	0.58921162	1
2	81	94	175	22	2	24	0.46285714	0.53714286	1
3	69	89	158	18	0	18	0.43670886	0.56329114	1
4	37	57	94	8	1	9	0.39361702	0.60638298	1
5	42	59	101	11	0	11	0.41584158	0.58415842	1
6	46	84	130	15	1	16	0.35384615	0.64615385	1
7	62	117	179	12	0	12	0.34636872	0.65363128	1
8	78	263	341	15	2	17	0.228739	0.771261	1
9	120	243	363	9	2	11	0.33057851	0.66942149	1
10	110	219	329	11	1	12	0.3343465	0.6656535	1
11	95	131	226	8	1	9	0.42035398	0.57964602	1
12	62	59	121	10	0	10	0.51239669	0.48760331	1
13	47	60	107	8	0	8	0.43925234	0.56074766	1
14	14	26	40	4	0	4	0.35	0.65	1
15	36	21	57	3	1	4	0.63157895	0.36842105	1
16	35	12	47	4	0	4	0.74468085	0.25531915	1
17	23	8	31	5	0	5	0.74193548	0.25806452	1
18	23	3	26	2	0	2	0.88461538	0.11538462	1
19	16	3	19	3	0	3	0.84210526	0.15789474	1
20	14	4	18	2	1	3	0.77777778	0.22222222	1
21	13	1	14	3	0	3	0.92857143	0.07142857	1
22	13	2	15	1	0	1	0.86666667	0.13333333	1
23	5	0	5	0	0	0	1	0	1
24	7	0	7	1	0	1	1	0	1
25	11	2	13	0	0	0	0.84615385	0.15384615	1
26	5	0	5	1	0	1	1	0	1
27	6	2	8	3	0	3	0.75	0.25	1
28	6	0	6	2	0	2	1	0	1
29	5	1	6	1	0	1	0.83333333	0.16666667	1
30	4	0	4	0	0	0	1	0	1
	1244	1903	3147	210	14	224	19.5129989	11.4870011	

Base de Datos del Departamento Actuarial y Estadístico del IGSS proporcionados por Elmer Meléndez.

$$\chi^2 = \frac{(O_1 - E_1)^2}{(E_1)} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{(E_2)}$$

$$\frac{(210 - 19.51)^2}{(19.51)} + \frac{(14 - 11.48)^2}{(11.48)}$$

$$= 1,859.88 + 0.55$$

$$= 1,859.55$$

Consultando las tablas de una distribución χ^2 con un grado de libertad se concluye que la diferencia es significativa. Por lo tanto, se asume que hay una diferencia entre ambas curvas de supervivencia.

Los datos generados permiten a su vez realizar una estimación del riesgo (OR)

$$OR = \frac{(O_1/E_1)}{(O_2/E_2)} = \frac{(210/19.51)}{(14/11.48)} = \frac{10.76}{1.22} = 8.82$$

Por lo tanto, los pacientes con edades comprendidas entre 20 y 30 años sobreviven 8.83 veces más que los pacientes con edades entre 50 y 60 años.

Discusión

Los pacientes con edades comprendidas entre 20 y 30 años hospitalizados por Covid-19 en el IGSS, sobreviven 8.82 veces más que los pacientes con edades entre 50 y 60 años. Este dato replica la experiencia obtenida en otras latitudes [12]. sugiriendo que el virus Sars-Cov19 presenta características clínicas similares en Guatemala, lo que lo hace susceptible a tratamientos o vacunas probadas en otros lugares del planeta, obviando otras determinantes de salud como sexo, condición socioeconómica, hábitat del virus, estilo de vida, etc. Por otro lado, plantea la información sobre la respuesta inmune, si es diferente en ciertas edades, de tal manera que el ataque del Sars-Cov-19 sea mejor tolerado cuando el individuo presenta una edad del considerado adulto joven [13]. Nuestra casuística no tuvo la oportunidad de depurar las comorbilidades, lo que podría ser un sesgo en los hallazgos, tampoco analizamos los sexos, ni el estado de ingreso del paciente. Un dato importante es la mortalidad en los primeros 10 días, para los mayores fue de 149 registros, en tanto que para los jóvenes fue de únicamente 10 fallecidos, lo que podría indicar el estado en que llegan los de mayor edad o que no soportan el tratamiento intensivo. Uno de los aportes de esta investigación es para evidenciar la utilización de métodos estadísticos avanzados como los análisis de supervivencia, tomando en cuenta que en los reportes por las autoridades rectoras de la salud en Guatemala, no lo han empleado, y se evidencia la importancia de aprovechar este recurso para una mejor comprensión de la dinámica de la pandemia por COVID-19. Esta prueba de supervivencia, se puede aplicar a varias enfermedades y respondernos a preguntas esenciales: ¿Cuánto tarda un paciente de Hipertensión Arterial bajo tratamiento en el IGSS? Y se puede realizar el trabajo con todas las enfermedades que el Seguro Social maneja. Una aplicación importante es la supervivencia del IGSS de sus adultos mayores y cuánto tiempo se invierte en cada patología. También se puede utilizar esta prueba para compararnos con otras instituciones y evaluar distintos tratamientos para aumentar la supervivencia. Las publicaciones en revistas con consejo académico, requieren que los tratamientos de datos tengan una base estadística y el análisis de supervivencia es utilizado en muchas de ellas. Una de estas pruebas es la de Kaplan-Maier, por lo que reviste importancia la propuesta de la utilización de esta prueba en los análisis de supervivencia por covid-19 luego de la aplicación del plasma convaleciente [14].

Referencias bibliográficas / References

1. Google Noticias. Available from <https://news.google.com/covid19/map?hl=es-419&gl=US&ceid=US%3Aes-419>
2. Datos oficiales del 4 de noviembre 2020 del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala.
3. Rebase, P. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. Available from <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-pdf-13079636> recuperado el 8 de junio 2020.
4. Llopis Pérez, Juami. Available from <https://jllosperez.com/2013/01/07/tema-21> analisis-de-supervivencia/ recuperado el 11 de Junio 2020.
5. Clèries, Ramón; Josepa Ribes, Víctor Moreno, Laura Esteban, Laura Pareja, Jordi Gálvez, et al. Cálculo de la supervivencia relativa. Comparación de métodos de estimación de la supervivencia esperada. Gac Sanit vol.20 no.4 Barcelona jul./ago. 2006.
6. Fernández, Pita. Análisis de Supervivencia. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario-Universitario Juan Canalejo. A Coruña (España). Cad Aten Primaria 1995; 2: 130-135. Actualización 29/04/01.
7. Martínez, Carlos, Ramírez, Guillermo y Vásquez, Maura: Pruebas estadísticas para comparar curvas de supervivencia de k grupos con eventos recurrentes. Statistical tests to compare survival curves of k groups with recurrent events, Ingeniería Industrial. Actualidad y Nuevas Tendencias Año 4, Vol. II, N° 6
8. Available from: https://es.wikipedia.org/wiki/Estimador_de_Kaplan-Meier - recuperado el 11/11/2020.
9. Ramón Clèriesa, Josepa Ribesa, Víctor Morenoa, Laura Estebana, Laura Parejaa Jordi Gálveza, et al. Cálculo de la supervivencia relativa. Comparación de métodos de estimación de la supervivencia esperada. Borrasc a Servei d'Epidemiologia 2005, i Registre del Càncer, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. bUnitat de Recerca en Salut . Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer. Institut Català d'Oncologia. Gran Via, s/n, km 2,7. 08907
10. Arribalzaga, Eduardo B.: Interpretación de las curvas de supervivencia. Interpretation of survival curves. Revista Chilena de Cirugía. Vol 59 No 1. Febrero 2007.
11. Estimación de la función de supervivencia (método de Kaplan-Meier). Available From http://www.hrc.es/bioest/Supervivencia_3.html Hospital Universitario Ramón y Cajal. Recuperado el 18 de noviembre 2020.
12. OPS, Las personas mayores de 60 años han sido las más afectadas por la COVID-19 en las Américas, 30 sept 2020. Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/30-9-2020-personas-mayores-60-anos-han-sido-mas-afectadas-por-covid-19-americas> - Recuperado el 18 nov 2020.
13. Mayo Clinics, Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-who-is-at-risk/art-20483301>
14. Michael J. Joyner¹, Katelyn A. Bruno, Stephen A. Klass et al. COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Patients. Mayo Clinic Proceedings 1 © 2020 Mayo Foundation for Medical Education and Research. Mayo Clin Proc. 2020;95(x):xx-xx. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients.