

6. Chua A, Cleven K, Appel D. Chylothorax and PAH After Treatment With Dasatinib: A Case Report. *Chest*. 2016;150:571A, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.660>.
7. Baloch ZQ, Abbas SA, Bhatti H, Braver Y, Ali SK. Dasatinib-induced Chylothorax in Chronic Myeloid Leukemia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017;30:71-3, <http://dx.doi.org/10.1080/08998280.2017.11929535>.
8. Al-Abcha A, Iftikhar MH, Abu Rous F, Laird-Fick H. Chylothorax: Complication Attributed to Dasatinib Use. *BMJ Case Rep*. 2019;12:e231653, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2019-231653>.
9. Hickman K, Diaz E, Graham R, Adams R, Ngwube A. Dasatinib-induced Chylothorax in Chronic Myelogenous Leukemia in Pediatric Patient: Report of a Case and Review of Literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0000000000001619>.
10. Sie M, den Dunnen WFA, Lourens HJ, Meeuwse-de Boer TGJ, Scherpen FJG, Zomerma WW, et al. Growth-factor-driven Rescue to Receptor Tyrosine Kinase (RTK) Inhibitors Through Akt and Erk Phosphorylation in Pediatric Low Grade Astrocytoma and Ependymoma. *PLoS One*. 2015;10:e0122555, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0122555>.
11. Cao R, Björndahl MA, Religa P, Clasper S, Garvin S, Galter D, et al. PDGF-BB Induces Intratumoral Lymphangiogenesis and Promotes Lymphatic Metastasis. *Cancer Cell*. 2004;6:333-45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2004.08.034>.
12. Bergeron A, Réa D, Levy V, Picard C, Meignin F V., Tamburini J, et al. Lung Abnormalities After Dasatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia: A Case Series. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:814-8, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200705-715CR>.
13. Phan C, Jutant EM, Tu L, Thuillet R, Seferian A, Montani D, et al. Dasatinib Increases Endothelial Permeability Leading to Pleural Effusion. *Eur Respir J*. 2018;51:1701096, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01096-2017>.
14. Hillerdall G. Effusions from lymphatic disruptions. En: Light RW, Gary Lee YC, editores. *Textbook of pleural diseases*. New York: Oxford University Press; 2003.
15. Yang L, Lu N, Jing Y, Yu L. [Chylothorax Related with Dasatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia: Report of 3 Cases]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2016;24:1348-53, <http://dx.doi.org/10.7534/j.issn.1009-2137.2016.05.012>.

Virginia Molina, Sandra Vañes, Carmen Castelló y Eusebi Chiner*

Servicio de Neumología, Hospital Universitario San Juan de Alicante, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: echinervives@gmail.com (E. Chiner).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.05.001>

0300-2896/ © 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Modelado estadístico y matemático en la epidemia del coronavirus: algunas consideraciones para minimizar los sesgos en los resultados



Statistical and Mathematical Modeling in the Coronavirus Epidemic: Some Considerations to Minimize Biases in the Results

Estimado Director:

El nuevo coronavirus (2019-nCoV)^{1,2} ha evidenciado el elevado impacto que puede tener una epidemia a nivel global tanto desde la perspectiva sanitaria como económica y social. Ante pandemias de estas características, los gobiernos y las distintas autoridades sanitarias deben actuar rápidamente³ e impulsar políticas de actuación que tengan como propósitos: limitar la transmisión del virus, evitar el colapso del sistema sanitario, reducir la morbimortalidad asociada al virus y, todo ello, condicionado por la necesidad de priorizar recursos en un contexto donde son escasos. En este sentido, el apoyo a la toma de decisiones mediante el uso de modelos matemáticos puede ser un punto clave. Explicar y predecir la velocidad y la forma de propagación del virus, apoyar la planificación sanitaria, identificar y estratificar el riesgo de los pacientes, así como establecer su pronóstico a partir de los registros electrónicos son algunas de las aplicaciones potenciales de estas herramientas.

Un aspecto crucial a tener en cuenta en la modelización matemática es que, en la mayoría de las ocasiones, los datos recogidos son de naturaleza observacional. Esto puede conllevar sesgos importantes en los resultados obtenidos con la aplicación sistemática de las técnicas estadísticas clásicas⁴. Otro aspecto importante es la presencia de información incompleta⁵, como datos censurados y perdidos. En muchos pacientes no se realizan test diagnósticos y se desconoce si están contagiados o no. Además, el tiempo de recuperación o de muerte todavía no ha ocurrido a lo largo del estudio. Adicionalmente, los pacientes sin síntomas o con una sintomatología leve son los que menos probabilidades tienen de visitar a un médico o incluso de hacerse la prueba diagnóstica. De nuevo, obviar el mecanismo de datos faltantes o censurados puede incurrir en importantes sesgos en las conclusiones alcanzadas⁵.

Desde el punto de vista estadístico, el diseño del estudio puede ser más importante que la cantidad de datos recogidos. Sin embargo, en una emergencia sanitaria, los gobiernos pueden verse desbordados y únicamente registran la información de los casos

graves. Para conocer el alcance real de la pandemia es necesario realizar muestreos aleatorios entre la población. Una clara excepción en esta crisis del 2019-nCoV es el caso de Corea del Sur y Singapur, donde sí se realizaron test de forma sistemática en toda la población, lo que permitió aislar más rápidamente el foco de contagio y, de este modo, los efectos del virus se diluyeron de forma más rápida que en otros países.

Desde el punto de vista epidemiológico, es importante resaltar la necesidad de buscar variables que indiquen el riesgo y el pronóstico de los pacientes. El indicador más popular seguramente sea el riesgo de fatalidad, que mide la probabilidad de que un paciente fallezca si padece la enfermedad. Su estimación precisa no es sencilla, y tal como se indicó anteriormente, dada la naturaleza observacional de los datos registrados, la presencia de sesgos es algo habitual. Siguiendo a Lipsitch et al.⁶, los sesgos ocurren por un retraso en el registro de la información o porque de forma preferencial los pacientes con mayor riesgo están más representados en la base de datos. En los análisis, la estratificación de los pacientes en distintos grupos con base en su gravedad y pronóstico es una solución potencial para limitar este problema. Además, es recomendable usar técnicas específicas de inferencia causal o de datos incompletos, como el Propensity Score o las aproximaciones doblemente consistentes⁷. De este modo, se puede mejorar la inferencia estadística que se realiza sobre los pacientes pertenecientes a cada estrato.

Las grandes discrepancias encontradas en el 2019-nCoV sobre la proporción de pacientes sintomáticos y el riesgo de fatalidad indican la necesidad de adoptar estos enfoques. El porcentaje de pacientes asintomáticos reportado el día 5 de marzo por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades fue del 80%⁸. Sin embargo, en un estudio realizado con pacientes del crucero Diamond Princess esta cifra se reduce al 20%⁹. En este último caso, la muestra analizada está compuesta por pacientes de avanzada edad en mayor proporción, lo cual incrementa la probabilidad de presentar síntomas y dificulta la extrapolación de las conclusiones alcanzadas a nivel poblacional. Igualmente, en la tasa de fatalidad hay importantes oscilaciones (las variaciones van del 0,4-15%¹⁰) y en parte están motivadas por los problemas mencionados. Caracterizar estas variables con precisión, con base en los perfiles epidemiológicos de la población, se convierte en un problema fundamental para conocer los mecanismos de transmisión del virus¹¹ y predecir las demandas asistenciales futuras.

Una crítica esencial hacia la forma de ajustar los modelos de propagación de epidemias es que de manera frecuente se ajustan los parámetros de acuerdo con las estadísticas de infectados proporcionadas por los gobiernos. Sin embargo, en pocos países existe una evidencia clara de que estas cifras reflejen la realidad debido al desconocimiento acerca del porcentaje de pacientes asintomáticos y la falta de realización de test de forma general entre la población. De hecho, los pacientes asintomáticos quizás sean los principales transmisores del virus¹¹.

Los modelos matemáticos pueden ser una importante herramienta para anticiparse al futuro y apoyar la toma de decisiones. Sin embargo, sin datos precisos ni el uso de técnicas específicas que corrijan la naturaleza observacional de los datos registrados, las conclusiones alcanzadas pueden estar sesgadas. En este sentido, las distintas instituciones deberían hacer un esfuerzo y proporcionar datos de gran calidad, en abierto¹², para que los científicos encuentren las soluciones más beneficiosas para la sociedad. Al mismo tiempo, en la era actual del Big Data¹³, una actitud colaborativa entre los distintos niveles organizativos (gestión, asistencial, investigación, etc.) es fundamental. Esto último facilitaría la construcción de modelos más complejos, capaces de aprovechar toda la información almacenada de la monitorización individual de los pacientes¹⁴ y, de este modo, dar respuestas más eficaces a las epidemias actuales¹⁵.

Financiación

This work has received financial support from the Consellería de Cultura, Educación e Ordenación Universitaria (accreditation 2019-2022 ED431G-2019/04) and the European Regional Development Fund (ERDF), which acknowledges the CiTIUS-Research Center in Intelligent Technologies of the University of Santiago de Compostela as a Research Center of the Galician University System.

Conflicto de intereses

Los 2 primeros autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Francisco-Javier Gonzalez-Barcala recibe honorarios por asesoramiento, proyectos o ponencias de Chiesi, Menarini, Rovi, Bial, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Teva, Gebro Pharma, ALK, Roxall, Stallergenes-Greer, Boehringer Ingelheim, Mundipharma y Novartis.

Bibliografía

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33.

- Kickbusch I, Leung G. Response to the emerging novel coronavirus outbreak. *BMJ*. 2020;368:m406.
- Greenland G. Multiple-bias modelling for analysis of observational data. *J R Stat Soc Ser A Stat Soci*. 2005;168:267-306.
- Tsiatis A. Semiparametric theory and missing data. Switzerland: Springer Science & Business Media; 2007.
- Lipsitch M, Donnelly C, Fraser C, Blake I, Cori A, Dorigatti I, et al. Potential biases in estimating absolute and relative case-fatality risks during outbreaks. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:e0003846.
- Bang H, Robins JM. Doubly robust estimation in missing data and causal inference models. *Biometrics*. 2005;61:962-73.
- Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet*. 2020;395:931-4.
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020;25, pii: 2000180.
- Rajgor DD, Lee MH, Archuleta S, Bagdasarian N, Quek SC. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. *Lancet Infect Dis*. 2020. En prensa.
- Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020. En prensa.
- Layne SP, Hyman JM, Morens DM, Taubenberger JK. New coronavirus outbreak: Framing questions for pandemic prevention. *Sci Transl Med*. 2020;12, pii: eabb1469.
- Reich NG, Brooks LC, Fox SJ, Kandula S, McGowan CJ, Moore E, et al. A collaborative multiyear, multimodel assessment of seasonal influenza forecasting in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116:3146-54.
- Li X, Dunn J, Salins D, Zhou G, Zhou W, Schüssler-Fiorenza Rose SM, et al. Digital health: Tracking physiomes and activity using wearable biosensors reveals useful health-related information. *PLoS Biol*. 2017;15:e2001402.
- Viboud C, Vespignani A. The future of influenza forecasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116:2802-4.

Marcos Matabuena^{a,*}, Oscar Hernan Madrid Padilla^b
y Francisco-Javier Gonzalez-Barcala^{c,d,e,f}

^a Centro Singular de Investigación en Tecnoloxías Intelixentes (CiTIUS), Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Department of Statistics, University of California, Los Angeles, Estados Unidos de América

^c Department of Medicine, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

^e Department of Respiratory Medicine, University Hospital of Santiago de Compostela (CHUS), Santiago de Compostela, A Coruña, España

^f Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, A Coruña, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marcos.matabuena@usc.es (M. Matabuena).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.04.022>

0300-2896/ © 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pacientes con carcinoma broncogénico en lista de espera en plena crisis del COVID-19: ¿y ahora qué hacemos?



Lung Cancer Patients on the Waiting List in the Midst of the COVID-19 Crisis: What Do We Do Now?

Estimado Director,

La pandemia producida por el coronavirus y su consecuente infección, denominada COVID-19, ha causado un gran impacto en todos los ámbitos de la sanidad pública española. A pesar del distanciamiento social y el confinamiento (llevado a cabo de manera dispar a nivel mundial), estamos sufriendo sus consecuencias y las sufriremos a lo largo del resto del año.

Cada centro hospitalario enfrenta la pandemia a distintos niveles. Los centros de referencia, con mayor número de casos, se han visto en la necesidad de desalojo de plantas de hospitalización y cuidados intensivos para ingresar a pacientes infectados por el coronavirus; la imposibilidad de realizar traslados en pacientes quirúrgicos de hospitales comarcales que requieren de atención terciaria especializada y la demora en la lista de espera quirúrgica producida por la suspensión de los quirófanos planificados tienen un impacto en pacientes con carcinoma broncogénico (CB) no infectados por este virus, que vamos a enfrentar a la vuelta de la esquina.

Recientemente, el Colegio Americano de Cirujanos¹ publicó unas pautas para el manejo de cirugía electiva en pacientes de cirugía torácica que dividía, en primer lugar, la situación global del centro hospitalario en 3 fases según el número de casos de COVID-