

# Estancia prolongada en unidades de cuidados intensivos: análisis de supervivencia para pacientes críticos crónicos con COVID-19

Autor 1 <sup>\*</sup>, Autor 2 <sup>†</sup>, Sergio A. Barona M. <sup>‡</sup>

<sup>\*</sup> Departamento de Ciencias Naturales y Matemáticas, Pontificia Universidad Javeriana — Cali

<sup>†</sup> Departamento de Ciencias Naturales y Matemáticas, Pontificia Universidad Javeriana — Cali

<sup>‡</sup> Departamento de Economía, Pontificia Universidad Javeriana — Cali

Resumen—Texto de prueba: Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Etiam lobortis facilisis sem. Nullam nec mi et neque pharetra sollicitudin. Praesent imperdiet mi nec ante. Donec ullamcorper, felis non sodales commodo, lectus velit ultrices augue, a dignissim nibh lectus placerat pede. Vivamus nunc nunc, molestie ut, ultricies vel, semper in, velit. Ut porttitor. Praesent in sapien. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Duis fringilla tristique neque. Sed interdum libero ut metus. Pellentesque placerat. Nam rutrum augue a leo. Morbi sed elit sit amet ante lobortis sollicitudin. Praesent blandit blandit mauris. Praesent lectus tellus, aliquet aliquam, luctus a, egestas a, turpis. Mauris lacinia lorem sit amet ipsum. Nunc quis urna dictum turpis accumsan semper.

## I. Introducción

En Colombia, el primer caso de COVID-19 se reportó en Bogotá el 6 de marzo de 2020, procedente de Milán, Italia. Dos semanas más tarde, el 21 de marzo del 2020, el Ministerio de Salud y Protección Social confirmaría la primera muerte por COVID-19 en Colombia, más precisamente, en Cartagena. El proceso de inmunización inició el 17 de febrero de 2021 a través de un plan de vacunación de dos fases y cinco etapas [1]. Para esa fecha, se había reportado 2 207 701 casos, de los cuales 58 134 correspondía a personas fallecidas; y 43 339 a casos activos. A la fecha en que se escribe este artículo<sup>1</sup>, se reportan 6 349 971 casos confirmados en Colombia, de los cuales 6 484 corresponden a casos activos; y 142 259, a muertes confirmadas por COVID-19 [2]. Alrededor del 70,8 % de la población total de Colombia ha recibido los esquemas completos de vacunación y el 25,2 % ha recibido dosis de refuerzo; no obstante, la tasa de letalidad<sup>2</sup> por COVID-19 en Colombia se calcula en 2,24 %, un dato superior a la tasa de letalidad global calculada en 1,01 %.

<sup>1</sup>Fecha actual: 09 de enero de 2023

<sup>2</sup>El estimador simple de la tasa de letalidad corresponde a la razón entre el número de muertes y el número de casos. Esto implica, entre otras cosas, que el estimador simple de la tasa de letalidad no considera el hecho de que existen pacientes cuyo estado final está indeterminado. En contraste, un estimador que considera la censura descrita estaría definido por la razón entre el número de muertes y la suma entre el número de muertes y el número de pacientes recuperados.

Los sistemas de salud han enfrentado una presión extrema a consecuencia de la pandemia de COVID-19. A medida que el número de casos incrementaba, los sistemas de salud padecieron la escasez de recursos disponibles que no sólo se circunscribía a la escasez de pruebas de detección, equipos de protección y personal médico; sino, además, a la escasez de recursos de cuidados intensivos, en especial, tecnología para el soporte ventilatorio prolongado en pacientes con fallas respiratorias severas y camas disponibles en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) [3–7]. La presión sobre la disponibilidad de recursos de cuidados intensivos fue subsanada por medio de la adopción de, al menos, dos tipos de medidas: primero, el control del crecimiento exponencial de los casos de COVID-19 [8]; y segundo, la expansión de la capacidad de cuidados intensivos y la asignación de los recursos escasos según medidas de priorización y racionamiento, ya sea mediante el triaje médico fundamentado en la severidad de la enfermedad, ya sea mediante la selección a priori basada en la probabilidad de eficacia del tratamiento [9, 10].

La priorización según la selección a priori se fundamenta en factores de riesgo tales como la edad del paciente. En efecto, estudios anteriores han verificado que los pacientes de COVID-19 con edad avanzada (> 65 años) muestran un mayor riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda y, en general, registran una tasa superior de mortalidad en UCI [11, 12]. De manera similar, se ha verificado que los pacientes en UCI por COVID-19 de sexo masculino muestran una peor evolución de la enfermedad [13–16]. Los pacientes de sexo masculino no sólo presentan una mayor mortalidad; sino que, en comparación con una cohorte de pacientes de sexo femenino con características similares, muestran un mayor riesgo de hospitalización, de ser ingresados en UCI y de requerir ventilación mecánica [17, 18]. Todavía más, mediante un metaanálisis de casos globales, se verificó que, aun cuando no exista una diferencia significativa en la proporción de casos confirmados, los resultados anteriores se conservan [19, 20].

Respecto del análisis de mortalidad en UCI para pacientes de COVID-19, se han considerado, además de la

Cuadro I: Categorical variables and non-Gaussian continuous variables

	All	$T \geq 21$	$T < 21$
Age, median (IQR)	64 (53, 74)	61 (49, 5, 71)	67 (57, 76)
Sex, n (%)			
Female	698 (35,89 %)	342 (35,74 %)	356 (36,03 %)
Male	1247 (64,11 %)	615 (64,26 %)	632 (63,97 %)
ICU LoS, median (IQR)	19 (5, 74)	75 (38, 106)	5 (1, 11)
Outcome, n (%)			
Died from COVID-19	516 (26,53 %)	85 (8,88 %)	431 (43,62 %)
Discharged alive	1358 (69,82 %)	850 (88,82 %)	508 (51,42 %)
Censored	71 (3,65 %)	22 (2,30 %)	49 (4,96 %)
Time from SO to ICU, median (IQR)	15 (10, 24)	15 (10, 25)	16 (10, 24)

T = Days from ICU admission to discharge. ICU LoS = Intensive Care Unit Length of Stay. Time from SO to ICU = Time from Symptoms Onset to ICU admission. IQR = Interquartile Range.

edad y el sexo, otras covariables de interés: comorbilidades (v.gr.: obesidad, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares preexistentes, etc.) [15, 21–25], tabaquismo [26–28], el puntaje según sistemas de clasificación de severidad de enfermedad en UCI (v.gr.: puntajes SAPS II, APACHE II y SOFA) [27, 29], la aplicación de terapias anti-infecciosas y anti-inflamatorias [13, 30], etc.

A partir de la identificación de las características clínicas y demográficas de interés en pacientes de COVID-19, la relación entre los factores de riesgo y la supervivencia en UCI ha sido analizada, principalmente, mediante tres metodologías: primero, la implementación de modelos paramétricos; segundo, la estimación no-paramétrica de curvas de supervivencia, en especial, mediante el método de Kaplan-Meier; y tercero, la implementación de modelos semi-paramétricos tales como el modelo de riesgos proporcionales de Cox [31].

Las aproximaciones paramétricas aceptan la hipótesis general según la cual el tiempo de permanencia en UCI sigue una distribución positivamente asimétrica [32]. Lo mismo valdría, mutatis mutandis, para el caso del tiempo de estancia en UCI de pacientes con COVID-19. En consecuencia, los modelos paramétricos suponen que la variable aleatoria sigue una distribución de la familia gamma generalizada —v.gr.: lognormal, gamma o Weibull—, cuyos parámetros son estimados según el principio de máxima verosimilitud [33–35]. Considerando una distribución de Weibull, se han desarrollado extensiones que, o bien estiman los parámetros de la distribución a partir de datos derivados de un método de remuestreo [36], o bien presuponen una corrección de la función de verosimilitud para incorporar el sesgo de truncamiento [37].

En una línea similar, con el propósito de considerar la presencia de observaciones censuradas, se ha propuesto la implementación de modelos paramétricos de análisis de supervivencia con riesgos en competencia derivados,

principalmente, a partir de una distribución de Weibull [36]. Conservando el supuesto de riesgos en competencia, Vekaria et al. [37] proponen dos extensiones alternativas: primero, la implementación de modelos de tiempo de fallo acelerado, en los cuales la función de riesgo está determinada por un término de perturbación que sigue también una distribución de Weibull; y segundo, un modelo de estados múltiples que permite modelar desenlaces múltiples —o eventos de interés múltiples— de manera tal que cada transición corresponde a un modelo de tiempo de fallo acelerado derivado de una distribución de Weibull.

A diferencia de las aproximaciones paramétricas, los métodos no-paramétricos prescinden del supuesto según el cual el tiempo de permanencia en UCI se ajusta a un modelo definido por la distribución de probabilidad subyacente. En virtud de su simplicidad, el estimador de Kaplan-Meier constituye un método no-paramétrico ampliamente difundido en el análisis de supervivencia [38]. Para el caso de los pacientes ingresados en UCI por COVID-19, las aplicaciones generales del método de Kaplan-Meier son, por lo menos, dos: primero, la estimación, respecto del tiempo transcurrido desde la admisión del paciente en UCI, de la mortalidad a diversos plazos —v.gr.: mortalidad a 28, 60, 90 y 180 días— [11, 16, 27, 39, 40]; y segundo, la estimación de la probabilidad de permanecer en UCI o, en algunos casos, la probabilidad de alcanzar un desenlace específico (muerte, ser dado de alta o ser transferido a planta) [13, 35, 41, 42]. Idénticas aplicaciones han sido desarrolladas para numerosas subpoblaciones definidas según la edad, la severidad del síndrome de dificultad respiratoria aguda, la necesidad de ventilación mecánica invasiva, la edad, el diagnóstico de neumonía nosocomial bacteriana, tratamiento con hidroxycloroquina, etc. Para cada subpoblación, las diferencias entre las curvas de supervivencia son verificadas mediante la prueba Log-rank (Mantel-Cox) [43, 44].

A pesar de su amplia difusión, el método de Kaplan-

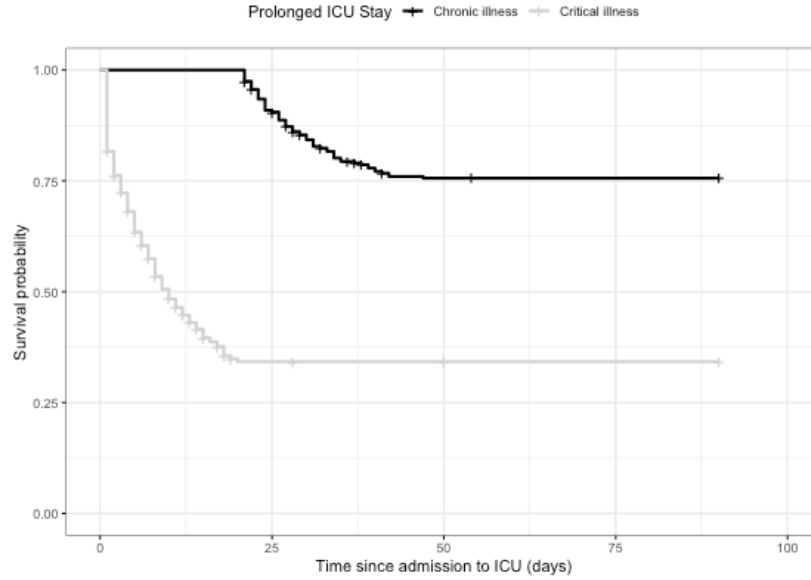


Figura 1: Kaplan-Meier survival curves of critically ill patients with COVID-19. Cumulative survival rate at 90 days for patients with chronic critical illness (ICU LoS  $\geq 21$  days) and without chronic critical illness (ICU LoS  $< 21$  days). Log-rank test:  $p = 0.000$ . Tick marks indicate censored data.

Meier se compromete con un supuesto fundamental: todos los pacientes sin desenlaces determinadas experimentarían al final el evento de interés. La adopción del supuesto resulta, no obstante, dudoso si la variable de interés corresponde al tiempo de permanencia en UCI hasta la ocurrencia de un evento específico (ser dado de alta, por ejemplo [41]). Es de suyo evidente que, si un paciente no registra la ocurrencia del evento de interés, nada garantiza que al final sea dado de alta. Esto explica, entre otras cosas, que estudios posteriores postulen la implementación de métodos no-paramétricos alternativos que, como los modelos no-paramétricos de curación del tipo mixtura, consideran dos tipos de pacientes en UCI con COVID-19: por un lado, los pacientes que han experimentado el evento de interés (muerte, ser dado de alta o transferido a planta); y, por otro lado, los pacientes que, al momento de finalizar el estudio, no registran la ocurrencia del evento [31].

Si bien los métodos no-paramétricos de análisis de supervivencia resultan útiles para establecer comparaciones entre una o más subpoblaciones, no permiten determinar un conjunto de factores de riesgo que contribuyan a explicar la ocurrencia del evento de interés. Así, la utilidad de las aproximaciones semi-paramétricas radica en la posibilidad de analizar un conjunto de variables explicativas mediante métodos cercanos a las técnicas ordinarias de regresión [45]. En términos generales, el modelo de riesgos proporcionales —o riesgos multiplicativos— de Cox corresponde a la aproximación semi-paramétrica más difundida [46]. En el caso del análisis de los factores de riesgo para pacientes en UCI por COVID-19, se ha propuesto la implementa-

ción de modelos multivariados de riesgos proporcionales, así como la estimación de razones de riesgo (ajustadas y no-ajustadas), para variables explicativas asociadas a características demográficas, antropométricas, síntomas registrados, comorbilidades, etc. [15, 24, 39, 47, 48]. Extensiones alternativas han propuesto la implementación de modelos de estados múltiples que, a fin de considerar múltiples desenlaces de paciente, combinan modelos de riesgos proporcionales [41].

En el contexto de Colombia, idénticas metodologías han sido aplicadas para examinar la supervivencia en UCI de pacientes con COVID-19. Con base en información pública de casos de COVID-19 en Colombia, reportada por el INS [2], Díaz et al. [49] proponen un modelo paramétrico según el cual el tiempo de permanencia en UCI es una variable aleatoria continua que sigue una distribución de la familia gamma generalizada<sup>3</sup>. En contraste, para el caso de Bogotá, Rodríguez et al. [51] presentan un análisis de supervivencia en pacientes de COVID-19 según dos métodos: uno, la estimación no-paramétrica de Kaplan-Meier sobre las curvas de supervivencia diferenciadas por edad, sexo y necesidad de hospitalización; dos, una aproximación semi-paramétrica fundamentada en una regresión

<sup>3</sup>En el contexto de la epidemia de SARS en Hong Kong durante el 2003, Ghani et al. [50] proponen la estimación de la tasa de letalidad (i.e.: Case Fatality Rate), que constituye un límite superior de la tasa de mortalidad específica (i.e.: Infection Fatality Rate), por medio de un procedimiento de supervivencia de Kaplan-Meier con dos eventos de interés, a saber, la muerte y recuperación del paciente. En el caso de Colombia, adoptando un método no-paramétrico idéntico, Díaz et al. [49] estiman la probabilidad de muerte en pacientes de COVID-19, diferenciada según sexo y grupos de edad, a través de la estimación de la tasa de mortalidad específica.

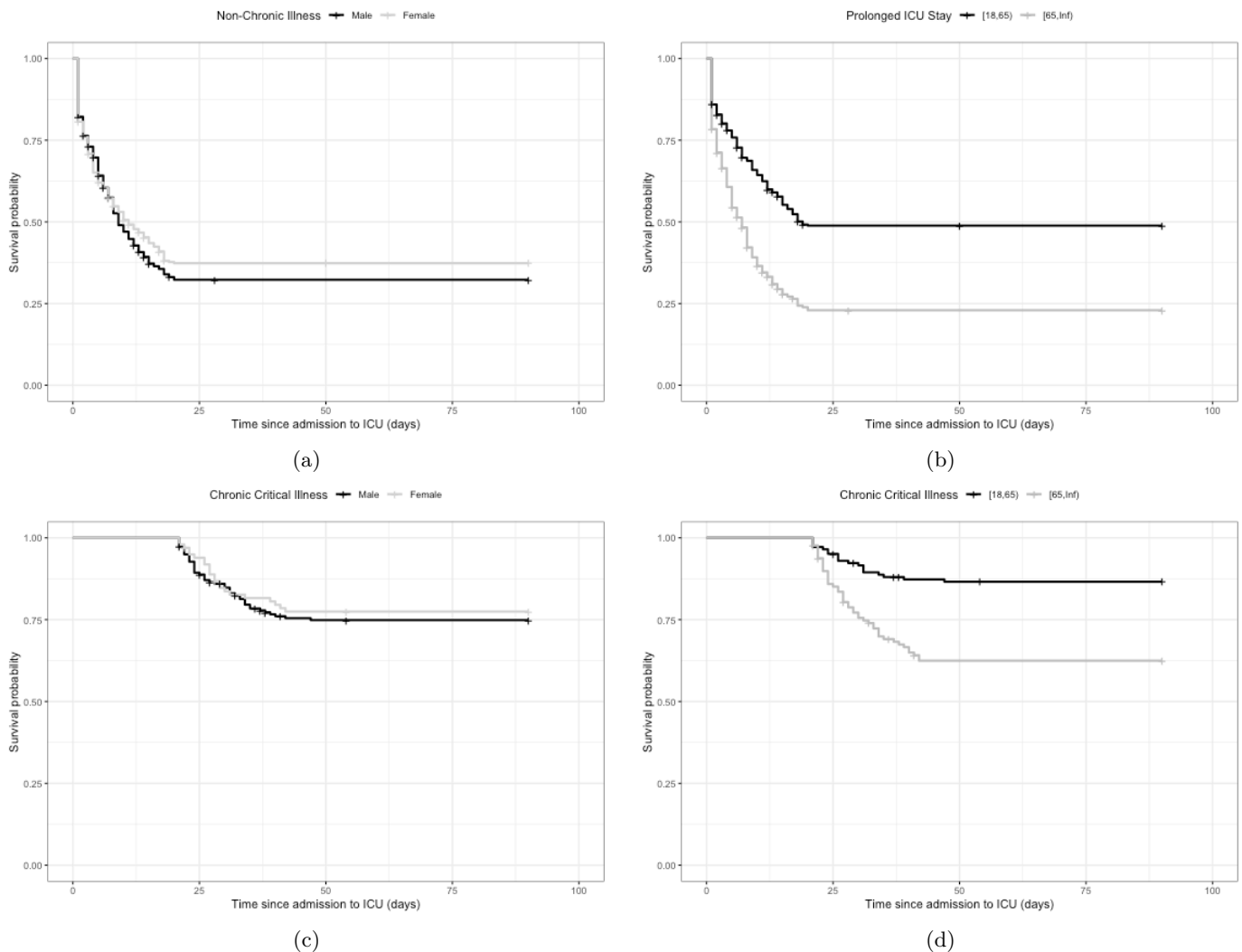


Figura 2: Kaplan-Meier survival curves of critically ill patients with COVID-19. Cumulative survival rate at 90 days for patients without chronic critical illness (ICU LoS < 21 days), according to (a) sex (log-rank test:  $p = 0.22$ ) and (b) age (log-rank test:  $p = 0.00$ ). Cumulative survival rate at 90 days for patients with chronic critical illness (ICU LoS  $\geq 21$  days), according to (c) sex (log-rank test:  $p = 0.04$ ) and (d) age (log-rank test:  $p = 0.00$ ). Tick marks indicated censored data.

multivariada de Cox. Métodos idénticos son adoptados por Pérez-Zepeda et al. [52] para examinar la supervivencia en la población de adultos mayores. Para el caso de Cali, Tafur et al. [53] proponen, siguiendo una aproximación no-paramétrica análoga, la estimación de curvas de supervivencia diferenciadas según escalas de clasificación de severidad de enfermedad en UCI —APACHE II y qSOFA, principalmente—. El estudio verifica que la gravedad de la enfermedad y su desenlace están asociados a factores tales como el sexo, la gravedad del cuadro clínico de ingreso y la presencia de comorbilidades, en especial, hipertensión y diabetes [53].

El análisis sobre el tiempo de estancia en UCI para pacientes de COVID-19, así como la identificación de factores de riesgo asociados, proporciona información útil

para la distribución eficiente de recursos de cuidados intensivos. La literatura descrita ha omitido, sin embargo, un grupo específico: los pacientes críticos de COVID-19 con estancia prolongada en UCI. No existe, de hecho, un acuerdo general alrededor del umbral que determina una estancia prolongada. Algunos estudios relacionados consideran que una estancia es prolongada cuando es mayor o igual a dos semanas consecutivas [54–58]; otros estudios, cuando es mayor o igual a 21 días consecutivos [59, 60]. Aun cuando la definición puede variar ligeramente, estudios retrospectivos han evidenciado que, en general, la población de pacientes con estancia prolongada muestra un mayor riesgo de resultados desfavorables y consumen una proporción significativa de los recursos de cuidados intensivos [57, 58, 61, 62].

Los estudios recientes de Roedl et al. [60] y Han et al. [55] constituyen notables excepciones. A partir de una cohorte de pacientes críticos de COVID-19 en UCI, Roedl et al. [60] proporcionan dos resultados generales: primero, siguiendo el estimador de Kaplan-Meier, la mortalidad a 90 días diferenciada según pacientes críticos y pacientes críticos crónicos —i.e.: pacientes críticos con estancia prolongada en UCI—; segundo, una regresión multivariada de Cox para evaluar los factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes críticos crónicos. El estudio verifica, entre otras cosas, que la mortalidad a 90 días en pacientes críticos crónicos (28 %) es inferior a la mortalidad a 90 días pacientes críticos (50 %) [60]. Más recientemente, por medio de modelos de regresión logística, Han et al. [55] identifican los factores de pronóstico asociados con la estancia prolongada en UCI de pacientes graves de COVID-19. Existe, sin embargo, una ausencia de estudios similares en Colombia y, en general, en América Latina.

Con el propósito de subsanar el vacío señalado en la literatura, nuestro estudio desarrolla un análisis de supervivencia sobre el tiempo de permanencia en UCI de pacientes de COVID-19 para el caso de Cali, Valle del Cauca, a fin de identificar factores demográficos de riesgo asociados a la estancia prolongada en UCI. Nuestra aproximación opera según los tres métodos generales otrora señalados: (1) un modelo paramétrico derivado a una distribución de la familia gamma generalizada; (2) una aproximación no-paramétrica fundamentada en el estimador de Kaplan-Meier; (3) una aproximación semi-paramétrica, más precisamente, un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

## II. Datos

La información sobre los pacientes de COVID-19 en UCI es extraída de los reportes diarios elaborados por el Ministerio de Salud y Protección Social [1] y publicados por el Instituto Nacional de Salud [2]. Los reportes oficiales proporcionan la evolución, actualizada diariamente, de los pacientes de COVID-19 con infección confirmada en laboratorios autorizados. Para cada caso confirmado, los reportes registran los siguientes datos: edad, sexo, municipio, departamento, tipo de contagio, ubicación (hospital, casa, UCI, etc.), estado, fecha de aparición de síntomas, fecha de diagnóstico, fecha de muerte y fecha de recuperación [3]. Así, el cálculo del tiempo de permanencia en UCI de un paciente corresponde a la diferencia entre la fecha de ingreso a UCI y la fecha de descarga —esto es, la fecha en que el paciente es dado de alta o muere—.

Nuestro estudio considera los pacientes adultos admitidos en UCI por COVID-19 en la ciudad de Cali, Colombia, desde el 20 de abril de 2020 hasta el 30 de octubre de 2021. El estudio considera la evolución diaria de 1

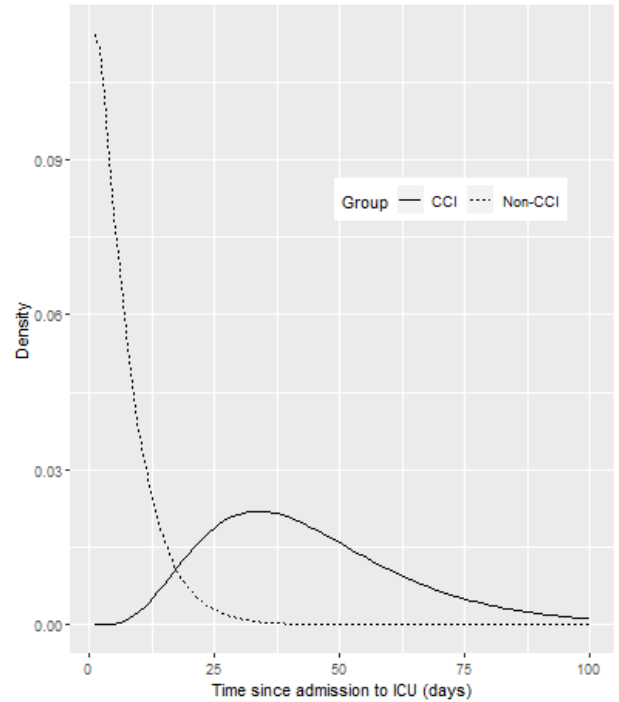


Figura 3: Probability density of ICU length of stay (days) for patients with Chronic Critical Illness (CCI) and without chronic critical illness (Non-CCI). Kolmogorov-Smirnov test:  $p < 0,01$ .

945 pacientes adultos de COVID-19 admitidos en UCI<sup>4</sup>. Para cada paciente considerado, se registran las siguientes variables: edad, sexo, tiempo de permanencia en UCI (en días), desenlace (fallecido, recuperado o en desarrollo) y una variable dicotómica que identifica si el paciente registra una estancia prolongada en UCI. A efectos del análisis, siguiendo a Maguire et al. [59] y Roedl et al. [60], se considera que un paciente registra una estancia prolongada en UCI —o, lo que es lo mismo, es un paciente crítico crónico— cuando el tiempo de permanencia es mayor o igual a 21 días consecutivos.

## III. Análisis estadístico

En general, se presenta un análisis descriptivo diferenciado según el tipo de variable. Si la variable continua sigue una distribución normal, se presenta la media y la desviación estándar; pero, si la variable continua es no-gaussiana, se presenta la mediana y el rango intercuartílico. La normalidad univariada es verificada mediante la prueba de Shapiro-Wilk. En contraste, para el caso de las variables categóricas, se presenta simplemente el conteo y la proporción. De manera análoga, se presentan comparaciones entre grupos diferenciadas según el tipo de variable: para variables continuas, la comparación opera

<sup>4</sup>Nótese que, a efectos del análisis, el estudio omite la evolución diaria de los pacientes que registran dos —o más— admisiones en UCI.



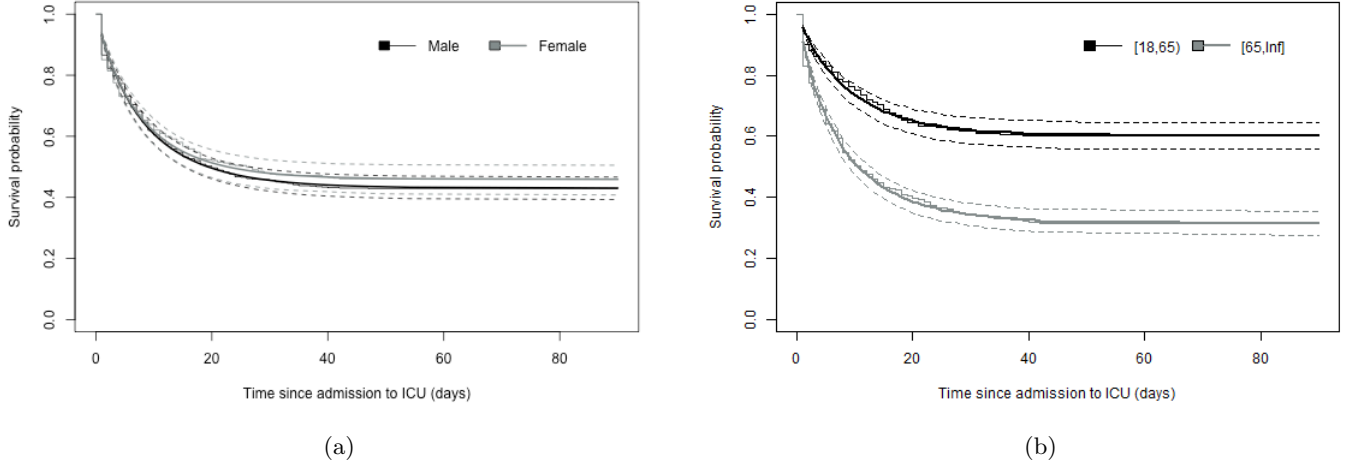


Figura 4: Estimated survival curves from the Gompertz model. Cumulative survival rate at 90 days for critically ill patients with COVID-19, according to (a) sex and (b) age. Dashed lines represent confidence intervals at the 95 % confidence level. The step function corresponds to the Kaplan-Meier non-parametric estimator.

según la prueba no-paramétrica de Mann-Whitney; para variables categóricas, según la prueba  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher.

Considérese dos grupos de pacientes: uno, pacientes crónicos crónicos, esto es, pacientes cuya estancia en UCI es igual o superior a 21 días consecutivos; dos, pacientes críticos, esto es, pacientes cuya estancia es inferior a 21 días. El estudio desarrolla un análisis de supervivencia no sólo diferenciado según factores demográficos —i.e.: sexo y edad—; sino, además, diferenciado según pacientes críticos y pacientes críticos crónicos. La variable de interés corresponde al tiempo de estancia en UCI para los pacientes de COVID-19; y el evento de interés, a la fecha de descarga, a saber, la fecha en que el paciente muere o es dado de alta. Puesto que, al final del período de estudio, existen pacientes que no han alcanzado el evento de interés, se considera la censura por derecha en dos casos: uno, si el paciente permanece en UCI hasta la fecha en que el estudio concluye; y dos, si el paciente muere en UCI en virtud de una causa distinta al COVID-19 [45]. El análisis de supervivencia considera las siguientes tres aproximaciones:

### III-A. Aproximación no-paramétrica

Sea  $T \in [0, \infty) \subseteq \mathbb{R}^+$  el tiempo de permanencia en UCI. Cualquiera que sea  $t \in [0, \infty) \subseteq \mathbb{R}^+$ , la función de supervivencia,  $S(t)$ , se define como

$$S(t) = P(T > t), \quad (1)$$

la cual es una función no-creciente ( $\partial S(t)/\partial t \leq 0$ ) que satisface que  $S(0) = 1$  y  $S(\infty) = 0$ . El método de Kaplan-Meier [38] proporciona una estimación no-paramétrica de la función de supervivencia a partir del

producto de probabilidades condicionales estimadas [63]. Dado el tiempo de falla  $t_f \in [0, \infty) \subseteq \mathbb{R}^+$ , el estimador de Kaplan-Meier —o estimador de producto límite— viene dado por

$$\hat{S}(t_f) = \prod_{i=1}^f \hat{P}(T > t_i \mid T \geq t_i) \quad (2)$$

En una línea similar, la estimación no-paramétrica de la función de riesgo acumulado,  $H(t)$ , corresponde al estimador de Nelson-Aalen [64–67], el cual se define como

$$\hat{H}(t) = \sum_{t_f \leq t} \frac{m_f}{n_f}, \quad (3)$$

donde  $m_f \in \mathbb{Z}^+$  es el número de pacientes que, hasta el tiempo de supervivencia  $t_f \in \mathbb{R}^+$ , alcanzaron el evento de interés; y  $n_f \in \mathbb{Z}^+$ , la cardinalidad del conjunto de riesgo en  $t_f \in \mathbb{R}^+$ . Finalmente, para las subpoblaciones definidas, las diferencias estadísticas entre las curvas de supervivencia estimadas son verificadas mediante la prueba Log-rank [44].

### III-B. Aproximación paramétrica

Supóngase que  $T \in (0, \infty) \subset \mathbb{R}^+$  es una variable aleatoria continua con función de distribución acumulada  $F_T(t)$ . En virtud de (1), para todo  $t \in (0, \infty) \subseteq \mathbb{R}^+$ , la función de supervivencia,  $S(t)$ , se puede expresar como

$$S(t) = 1 - P(T \leq t) = 1 - F_T(t) \quad (4)$$

Considérese, en términos generales, cuatro modelos paramétricos derivados de cuatro distribuciones de probabilidad continuas: la distribución gamma, la distribución de Weibull, la distribución log-normal y la distribución de

Gompertz. No obstante, según observan Lee & Wang [68], las tres primeras distribuciones no son sino casos especiales de la función de distribución gamma generalizada. En consecuencia, los modelos paramétricos considerados se reducen a dos: un modelo derivado de una distribución gamma generalizada; y otro, derivado de una distribución de Gompertz.

En primer lugar, supóngase que el tiempo de supervivencia en UCI,  $T \in (0, \infty) \subset \mathbb{R}^+$ , sigue una distribución gamma generalizada con parámetros  $\lambda, \gamma, \alpha > 0$ . A partir de (4), se deduce que

$$S_1(t) = 1 - \frac{\gamma[(\lambda t)^\alpha, \gamma]}{\Gamma(\gamma)}, \quad (5)$$

Nótese que, para  $\gamma > 0$ ,  $\Gamma(\gamma)$  expresa la función gamma definida como  $\Gamma(\gamma) = \int_0^\infty x^{\gamma-1} e^{-x} dx$ ; y  $\gamma[(\lambda t)^\alpha, \gamma]$ , la función gamma incompleta de la forma  $\gamma[(\lambda t)^\alpha, \gamma] = \int_0^{(\lambda t)^\alpha} x^{\gamma-1} e^{-x} dx$ .

En segundo lugar, supóngase que  $T \in (0, \infty) \subset \mathbb{R}^+$  sigue una distribución de Gompertz con parámetros  $\theta$  y  $\delta$ . De manera análoga, la función de supervivencia viene dada por

$$S_2(t) = 1 - \exp \left\{ \frac{\theta}{\delta} (1 - e^{\delta t}) \right\} \quad (6)$$

En ambos casos, cualquiera que sea  $t \in (0, \infty) \subset \mathbb{R}^+$ , defínase la función de riesgo  $h_j(t)$ , para  $j \in \{1, 2\}$ , mediante la siguiente identidad:  $h_j(t) = -\partial \text{Ln}[S_j(t)] / \partial t$ . Por definición, la función de riesgo acumulado  $H_j(t)$  corresponde a la integral de la función de riesgo hasta el tiempo  $t \in \mathbb{R}^+$  [45]. Así, para  $j \in \{1, 2\}$ ,

$$H_j(t) = \int_0^t h_j(u) du = -\text{Ln}[S_j(t)] \quad (7)$$

El modelo paramétrico adecuado es seleccionado por medio de criterios de información —más precisamente, el criterio de información de Akaike (AIC) [69] y el criterio de información bayesiano (BIC) [70]— y la prueba de razón de verosimilitud (LR).

### III-C. Aproximación semi-paramétrica

Por último, se considera un modelo de tasas de riesgo: el modelo de riesgos proporcionales de Cox [46]. Sea  $\vec{X} = (X_1, \dots, X_p) \in \mathbb{R}^+$  un  $p$ -vector de covariables independientes del tiempo. Dado el  $p$ -vector de parámetros  $\vec{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p) \in \mathbb{R}^+$ , un modelo básico de tasa de riesgo se define, en general, como

$$h(t, \vec{X}) = h_0(t)g(\vec{\beta}'\vec{X}) \quad (8)$$

Nótese que  $g(\vec{\beta}'\vec{X})$  es una función no-negativa sobre el vector de covariables; y  $h_0(t)$ , la función de riesgo base tal que  $h_0(t) = h(t, \vec{X} = \vec{0})$ . El modelo de riesgos proporcionales de Cox [46] es un tipo de modelo básico de tasa de riesgo con  $g(\vec{\beta}'\vec{X}) = \exp \{ \vec{\beta}'\vec{X} \}$  [45].

Cualquiera que sea  $i \in \mathbb{N}$ , sea  $\vec{X}_i = (X_{1i}, \dots, X_{pi}) \in \mathbb{R}^+$  el  $p$ -vector de covariables asociado al  $i$ -ésimo paciente. Así, cualesquiera que sean  $i, j \in \mathbb{N}$ , la razón de riesgo estimada ( $\hat{H}R$ ), viene dada por

$$\hat{H}R = \frac{\hat{h}(t, \vec{X}_i)}{\hat{h}(t, \vec{X}_j)} = \exp \left\{ \sum_{k=1}^p \hat{\beta}_k (X_{ki} - X_{kj}) \right\}, \quad (9)$$

donde  $\hat{h}(t, \vec{X}_i) > \hat{h}(t, \vec{X}_j)$ . Según observan Kleinbaum & Klein [63], el modelo de riesgos proporcionales de Cox constituye un modelo semi-paramétrico robusto en el sentido en que, aun cuando no supone una distribución de probabilidad sobre la función de riesgo base, el modelo se aproxima al modelo paramétrico correcto. Nuestro estudio considera dos especificaciones del modelo de riesgos proporcionales expresado en (8): el primer modelo considera la edad como covariable de interés; el segundo, agrega el sexo como covariable e incorpora un término de interacción.

Nótese que la definición del modelo de Cox [46] implica la adopción de dos supuestos fundamentales: primero, el supuesto de riesgos proporcionales, es decir, las razones de riesgo no dependen del tiempo (véase ecuación (9)); segundo, el supuesto de linealidad y adición de las variables explicativas con respecto al logaritmo de la función de riesgo [71, p. 478]. El primer supuesto es verificado mediante los residuos de Schoenfeld [72, 73]; el segundo, mediante los residuales Martingala [74].

## IV. Resultados

Durante el período de estudio, se verificó que el 25,14 % ( $n = 276$ ) de los pacientes admitidos en UCI por COVID-19 en Cali, Colombia, corresponden a pacientes críticos crónicos; y el 74,86 % ( $n = 822$ ), a pacientes con un tiempo de estancia en UCI inferior a 21 días consecutivos. El Cuadro I muestra que, si bien la distribución según el sexo es similar en ambos grupos, la tasa de mortalidad en UCI es superior en pacientes críticos (63,99 %,  $n = 526$ ) que en pacientes críticos crónicos (23,91 %,  $n = 66$ ). La prueba  $\chi^2$  de independencia verifica los resultados anteriores (véase Cuadro S3). Se verifica, por un lado, una relación significativa entre la condición crónica del paciente y el desenlace de la enfermedad ( $p < 0,01$ ); y, por otro lado, la independencia de la condición crónica respecto del sexo ( $p = 0,8232$ ).

La prueba de normalidad de Shapiro-Wilk sugiere que las variables continuas consideradas no siguen una distribución gaussiana (Cuadro S2). El Cuadro I muestra que la edad mediana es mayor en pacientes críticos que en pacientes críticos crónicos (68 [57 - 76] vs. 63,5 [53 - 73]). Para el grupo de pacientes críticos crónicos de COVID-19, el tiempo mediano de estancia en UCI es 37 (26,25–53) días; para el grupo de pacientes críticos, 5 (111) días. Ambos grupos muestran, empero, una distribución similar sobre el tiempo transcurrido desde la aparición de síntomas hasta

Cuadro II: Multivariate Cox model for risk factors associated with ICU mortality of critically ill patients with COVID-19

	All		CCI		Non-CCI	
	HR (95 % CI)	p-value	HR (95 % CI)	p-value	HR (95 % CI)	p-value
Sex (Male vs. Female)	1.10 (0.92 - 1.29)	0.3659	1.19 (0.72 - 1.99)	0.4976	1.08 (0.90 - 1.29)	0.3924
Age group ( $\geq 65$ vs. $< 65$ )	2.25 (1.89 - 2.68)	$< 0,001^{***}$	3.25 (1.91 - 5.55)	$< 0,001^{***}$	2.04 (1.70 - 2.46)	$< 0,001^{***}$

HR = Hazard Ratio. 95 % CI = Confidence Intervals at the 95 % confidence level. CCI = Patients with Chronic Critical Illness. P-value = P-value of Wald's test statistics.  $^{***}p - value < 0,01$ ,  $^{**}p - value < 0,05$ ,  $^{*}p - value < 0,1$

la admisión en UCI. Ciertamente, la prueba U de Mann-Whitney no sólo muestra que una diferencia entre la edad ( $p < 0,01$ ) y el tiempo de permanencia en UCI ( $p < 0,01$ ) de pacientes críticos y pacientes críticos crónicos; sino, además, que no existe una diferencia significativa en el tiempo de permanencia en UCI de pacientes de sexo femenino y masculino ( $p = 0,6618$ ) (Cuadro S1).

#### IV-A. Estimador no-paramétrico de Kaplan-Meier

De acuerdo con la estimación no-paramétrica de Kaplan-Meier, la tasa de supervivencia en UCI a los 30 días fue de 47,03 % (95 % IC: 44,49-99). Se verifica que la tasa de supervivencia en UCI es superior en pacientes mayores de 65 años (log-rank test:  $p < 0,01$ ) (Figura S1). Lo mismo valdría decir sobre los pacientes críticos crónicos: la tasa de supervivencia en UCI a los 30 días en pacientes críticos crónicos es mayor que en pacientes críticos (84,26 % [95 % IC: 77,59 – 89,09] vs. 34,21 % [95 % IC: 29,88 – 38,58], log-rank test:  $p < 0,01$ ) (Figura 4). Por último, nótese que no existe una diferencia significativa entre las curvas de supervivencia estimada para pacientes de sexo femenino y masculino (log-rank test:  $p = 0,12$ ) (Figura S1).

En términos generales, la tasa de supervivencia acumulada en UCI es menor en pacientes de sexo masculino; sin embargo, no existe evidencia —ni en pacientes críticos crónicos (log-rank test:  $p = 0,62$ ) ni en pacientes críticos (log-rank test:  $p = 0,28$ )— de una diferencia significativa entre las curvas de supervivencia estimadas según el sexo (Figuras 2c y 2a). Se conserva la diferencia según grupos etarios: dado el grupo de pacientes críticos, la tasa de supervivencia en UCI a los 30 días es menor en personas mayores de 65 años (22,95 % [18,1 – 28,2] vs. 48,85 % [41,5 – 55,8], log-rank test:  $p < 0,01$ ) (Figura 2b). Lo mismo valdría decir sobre el grupo de pacientes críticos crónicos (75,55 % [64 – 83,8] vs. 91,58 % [83,1 – 95,9], log-rank test:  $p < 0,01$ ) (Figura 2d).

#### IV-B. Modelo paramétrico

Siguiendo la parametrización original de Stacy [75], el tiempo de permanencia en UCI para pacientes de COVID-19 se ajusta a una distribución gamma generalizada con los

siguientes parámetros<sup>5</sup>:  $b = 0,3065$  (0,0118),  $a = 0,0251$  (0,0114) y  $k = 6,2027$  (0,4504). El tiempo mediano de permanencia estimado es 8,09 (3,14 – 19,22). En consonancia con las observaciones anteriores, la estimación del tiempo mediano de permanencia en UCI es inferior en personas mayores de 65 años (9,99 [3,74 – 23,89] vs. 6,87 [2,79 – 15,82],  $p < 0,01$ ). Por último, se verifica que el tiempo mediano de permanencia en UCI, para el grupo de pacientes críticos crónicos, se estima en 40,63 (29,03 – 55,49); mientras que, para el grupo de pacientes críticos, se estima en 4,97 (2,32 – 9,19) (véase Figura 3).

En virtud de las razones ya aducidas, se ajustaron dos distribuciones de probabilidad continuas —i.e.: una distribución gamma generalizada y una distribución de Gompertz— al tiempo de supervivencia. (Como ejercicio complementario, se verificó que los modelos paramétricos derivados de una distribución gamma generalizada, una distribución de Weibull o una distribución log-logística muestran desempeños similares [véase Figura S2 y Tabla S4]). Recurriendo a los criterios de información de Akaike [69] y Schwarz [70], se concluye que el tiempo transcurrido hasta la ocurrencia del evento de interés se ajusta adecuadamente a una distribución de Gompertz con los siguientes parámetros:  $\delta = -0,0924$  (95 % IC:  $-0,1010 - -0,0839$ ) y  $\theta = 0,0743$  (95 % IC:  $0,0666 - 0,0828$ ) (Tabla S4). Esto significa, inter alia, que la función de riesgo es creciente tal que, para todo  $t \in (0, \infty) \subseteq \mathbb{R}^+$ ,  $h(t) = \theta \exp\{\delta t\}$  para  $\delta < 0$  (para la función de riesgo acumulado, véase Figura S3).

Según el modelo paramétrico seleccionado, la tasa de supervivencia en UCI a los 30 días fue de 47,08 % (95 % IC: 44,43 – 49,94). En general, los resultados derivados del estimador no-paramétrico de Kaplan-Meier se mantienen: uno, si bien la tasa de supervivencia en UCI a los 30 días es mayor en pacientes críticos de sexo femenino, la diferencia no es significativa según el sexo (47,88 % [95 % IC: 42,82 – 52,20] vs. 45,59 % [95 % IC: 42,16 – 49,24]) (Figura 4a);

<sup>5</sup>El valor entre paréntesis corresponde a la desviación estándar. Nótese que, de acuerdo con la parametrización de la distribución gamma generalizada empleada en (5), los vectores de parámetros  $(\lambda, \gamma, \alpha) \in \mathbb{R}_{++}^3$  y  $(a, b, k) \in \mathbb{R}_{++}^3$  conservan las siguientes relaciones:  $\alpha = b$ ,  $\beta = k$  y  $\lambda = 1/a^b$ .



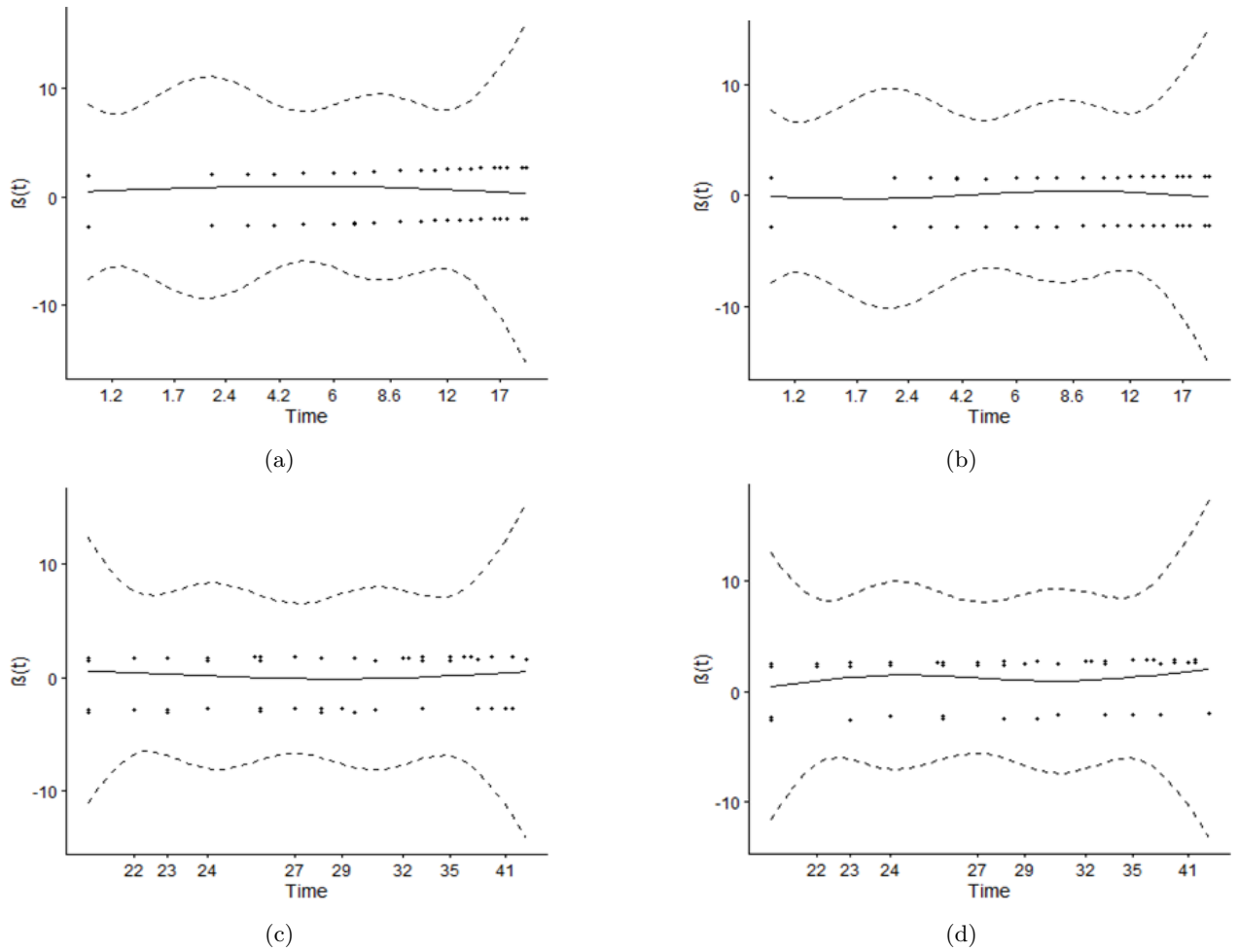


Figura 5: Scaled Schoenfeld residuals against transformed time for multivariate Cox models. Testing proportional hazard assumption for risk factors associated with ICU mortality of patients without chronic critical illness, according to (a) sex ( $p = 0,1323$ ) and (b) age group ( $p = 0,5812$ ) (Global test:  $p = 0,2758$ ). Testing proportional hazard assumption for risk factors associated with ICU mortality of patients with chronic critical illness, according to (c) sex ( $p = 0,7013$ ) and (d) age group ( $p = 0,4266$ ) (Global test:  $p = 0,6883$ ).

y dos, la tasa de supervivencia en UCI a los 30 días es menor en pacientes mayores de 65 años (34,32% [95% IC: 30,71 – 37,93] vs. 62,07% [95% IC: 57,47 – 65,97]) (Figura 4b).

#### IV-C. Modelos de riesgos proporcionales de Cox

Los factores de riesgo asociados al tiempo transcurrido hasta la ocurrencia del evento de interés —i.e., la muerte en UCI como consecuencia del COVID-19— son evaluados mediante un análisis de regresión de Cox multivariante. Dado el grupo de pacientes críticos crónicos y el grupo de pacientes críticos, las covariables fijas consideradas son dos: sexo y grupos etarios. En lo sucesivo, se reportan las estimaciones de las razones de riesgo (HR) y el intervalo de confianza al 95% (95% IC).

El análisis multivariante permite identificar la edad

del paciente como covariable de interés<sup>6</sup>. En consonancia con los resultados derivados del modelo paramétrico de Gompertz y el estimador no-paramétrico de Kaplan-Meier, se verifica que el sexo del paciente no constituye un factor de riesgo significativo (para los resultados de la prueba de Wald, véase Cuadro II). Adicionalmente, a partir de los residuos de Schoenfeld escalados [72, 73], se verifica que las covariables de interés cumplen el supuesto de riesgos proporcionales (véase Figura 5).

En términos generales, el análisis de regresión de Cox

<sup>6</sup>Nótese que el análisis de regresión multivariante de Cox, expresado en el Cuadro II, considera la edad como una variable categórica de dos niveles: uno, pacientes críticos de COVID-19 con 65 años o menos; y dos, pacientes críticos de COVID-19 mayores de 65 años. Como ejercicio complementario, se implementa un análisis de regresión multivariante de Cox que considera, en general, la edad como una variable continua. Manteniendo idénticas las demás características, la razón de riesgo estimada considera dos grupos de pacientes cuya edad difiere en un año (véase Cuadro S5 y Cuadro S6).

multivariante verifica que, para el grupo de pacientes críticos crónicos de COVID-19, una edad superior a 65 años (HR: 3,2516 [95 % IC: 1,9055 – 5,5485], Wald's test:  $p < 0,001$ ) constituye un factor de riesgo asociado significativamente con la mortalidad en UCI. Lo mismo valdría decir sobre el grupo de pacientes críticos no-crónicos (HR: 2,0435 [95 % IC: 1,6981 – 2,4590], Wald's test:  $p < 0,001$ ) (Cuadro II).

## V. Discusión de resultados

En términos generales, tanto en la aplicación del estimador no-paramétrico de Kaplan-Meier como en el modelo paramétrico de Gompertz, nuestro estudio muestra una tasa de mortalidad a las 30 días relativamente alta para pacientes críticos de COVID-19 (52.97 % [95 % IC: 50.01 – 56] y 52.92 % [95 % IC: 50.06 – 55.57], respectivamente). Con base en un metaanálisis y una revisión sistemática sobre 24 estudios implementados en Asia, Europa y Norteamérica, el análisis cuantitativo de Armstrong et al. [76] proporciona una tasa de mortalidad para pacientes en UCI por COVID-19 de 41.6 % (95 % CI: 34 – 49.7). Para un estudio sobre una cohorte de pacientes en UCI por neumonía SARS-CoV-2 en Wuhan, China, se reportó una tasa de mortalidad a los 28 días del 61.5 % [11]; mientras que, para un estudio multicéntrico sobre pacientes críticos admitidos en UCI en Francia, Bélgica y Suiza, se registró una tasa del 31 % [27]. Hallazgos coincidentes han sido, no obstante, documentados en países de la región. En un estudio multicéntrico en Argentina sobre una cohorte de pacientes en UCI con ventilación mecánica invasiva en Argentina, se reporta una tasa de mortalidad a los 28 días del 57 % [77].

Nótese que, en general, las tres metodologías consideradas —a saber, el estimador no-paramétrico de Kaplan-Meier, el modelo paramétrico de Gompertz y el modelo de riesgos proporcionales de Cox— coinciden en las siguientes conclusiones: (1) si bien la tasa de mortalidad en UCI es superior en pacientes críticos de sexo masculino, no existe una diferencia significativa según el sexo; (2) se verifica que la edad es un factor de riesgo en el sentido en que la tasa de mortalidad en UCI es superior en pacientes críticos de COVID-19 mayores de 65 años; (3) el grupo de pacientes críticos no-crónicos, en comparación con el grupo de pacientes críticos crónicos, registra una tasa de mortalidad en UCI superior.

### V-A. Sexo masculino como factor de riesgo

Nuestro estudio verifica un fenómeno documentado en estudios anteriores [27, 35, 78, 79] y revisiones sistemáticas [19, 76]: la relación entre el sexo masculino y el desenlace desfavorable de pacientes en UCI por COVID-19. Existen dos explicaciones ampliamente difundidas: primero, se ha argüido que la patofisiología de la infección difiere según el sexo del paciente. Los pacientes de sexo femenino y masculino muestran diferencias en la susceptibilidad y respuesta a infecciones virales [80], de donde se desprende

la diferencia en la prevalencia, la respuesta inmune, la severidad y el desenlace de la infección<sup>7</sup>. En segundo lugar, investigaciones tempranas arguyeron que el desenlace desfavorable de los pacientes en UCI por COVID-19 está relacionado con comorbilidades —v.gr.: hipertensión, enfermedades cardiovasculares y pulmonares— u otros factores de riesgo asociados —v.gr.: tabaquismo—, cuya prevalencia es superior en hombres [85, 86]. La investigación reciente de Meijs et al. [13] proporciona, no obstante, evidencia en favor de la primera tesis.

La razón entre pacientes en UCI por COVID-19 de sexo masculino y femenino registrada en nuestro estudio es comparable con estudios anteriores ( $n_m/n_f = 1,7865$ ) [15, 28, 87]. Adicionalmente, el análisis de regresión multivariada de Cox muestra que el riesgo relativo de un paciente de sexo masculino en comparación con un paciente de sexo femenino es 1,10 (95 % IC: 0,92, 1,29). La diferencia, en términos generales, no es significativa. El resultado se puede explicar, no obstante, en las diferencias de la prevalencia de otros factores de riesgo que no han sido considerados (v.gr.: sistemas de clasificación de severidad de la enfermedad en UCI, tabaquismo, comorbilidades, etc.).

La razón de riesgo estimada coincide, en general, con los resultados reportados en investigaciones anteriores. A partir de un estudio retrospectivo sobre una cohorte de pacientes en UCI por COVID-19 admitidos en el Hospital Universitario Nacional de Colombia, se documentó un riesgo relativo de 1.05 (95 % CI: 0.72 – 1.53) [88]. Resultados similares han sido también reportados en países fuera de la región. En un estudio temprano de cohorte retrospectivo para pacientes en UCI por COVID-19 en la región Lombardía, Italia, se registró un riesgo relativo de 1.57 (95 % CI: 1.31 – 1.88) [14]. Un resultado similar (1.57 [95 % CI: 1.31 – 1.83]) es documentado en un estudio sobre pacientes con neumonía SARS-CoV-2 admitidos, durante la primera ola de la pandemia, en siete UCI de una región entre Bélgica, Holanda y Alemania [13] (véase también [15, 24]).

### V-B. Edad avanzada como factor de riesgo

Nuestro estudio documenta una tasa relativamente alta de mortalidad a los 30 días para pacientes en UCI por COVID-19 mayores de 65 años (65.68 % [95 % CI: 62.07 % - 69.29%], según el modelo paramétrico de Gompertz; y

<sup>7</sup>Para una discusión detallada sobre los mecanismos específicos de cada sexo (v.gr.: la respuesta inmune innata y adaptativa modulada por las hormonas sexuales) y las condiciones (v.gr.: conductas de salud y características socioeconómicas) que delimitan la evolución de los pacientes en UCI por COVID-19, véase Gebhard et al. [20]. Para una revisión sistemática de estudios sobre la respuesta —diferenciada según el sexo del paciente— ante tratamientos farmacológicos contra el COVID-19, véase Schiffer et al. [81]. Y para una revisión sistemática sobre los estudios que evalúan la relación de los mecanismos moleculares y patofisiológicos con el desenlace de la enfermedad diferenciado según el sexo del paciente, véase Pivonello et al. [82]. (En una línea similar, véase Pradhan & Olsson [83] y Scully et al. [84]).

65.73 % [95 % CI: 60.67 % - 70.74 %], según el estimador de Kaplan-Meier). El resultado es significativamente superior a la tasa de mortalidad documentada en un amplio estudio sobre una cohorte internacional de pacientes de COVID-19 mayores de 70 años (46 %), la cual aumenta en pacientes mayores de 80 años (67 %) [89].

Los hallazgos de nuestro estudio son, no obstante, cercanos a resultados reportados en un estudio retrospectivo multicéntrico en Brasil sobre una cohorte de 55,563 pacientes críticos de COVID-19. El estudio documenta una la tasa de mortalidad a los 15 días de 55 % para pacientes de entre 65 y 74 años; 63 %, para pacientes de entre 75 y 84 años; y 71 % para pacientes mayores de 85 años [47]. Para una edad media comparable con nuestro estudio ( $66 \pm 10$ ), una tasa de mortalidad a largo plazo similar es documenta en un estudio retrospectivo multicéntrico para 16 UCI de España (60 % en pacientes críticos mayores de 70 años) [40].

Lo mismo valdría decir sobre la razón de riesgo documentada para un paciente crítico mayor de 65 años en comparación con un paciente crítico menor de 65 años (HR: 2.25 [95 % IC: 1.89 - 2.68]). Dada una cohorte de pacientes en UCI por COVID-19 con edad mediana de 68 años (9 - 75), un estudio en Dinamarca documentó un resultado similar considerando, como grupo de referencia, a los pacientes de entre 60 y 69 (HR: 1.91 [95 % CI: 1.19 - 3.05], para pacientes de 70 a 79 años; y HR: 2.64 [95 % CI: 1.49 - 4.68], para mayores de 80 años) [15] (cf. [14] y [48]). Si la edad es incorporada como una variable continua, nuestros hallazgos coinciden con los resultados del estudio multicéntrico sobre pacientes críticos en Francia, Bélgica y Suiza (HR: 1.05 [95 % CI: 1.04 - 1.05]) [27] (Cuadro S5). Hallazgos similares han sido documentados en países de la región. Para el caso de Argentina, se reporta un riesgo relativo de 1.02 [95 % IC: 1.01 - 1.03] [77]; análogamente, para el caso colombiano, se documenta un riesgo relativo de 1.04 (95 % CI: 1.01-1.08) [88].

Con el propósito de gestionar la escasez de recursos de cuidados intensivos, los hallazgos anteriores han motivado la priorización según la edad del paciente y han reaparecido, en consecuencia, numerosas discusiones éticas: por un lado, se ha señalado su carácter inapropiado, pues el criterio podría clasificar a los adultos mayores como ciudadanos de segunda categoría [90]; y, por otro lado, se ha argüido en favor del criterio aduciendo principios tales como el fair innings [91, 92]. En contraste con la asignación priorizada, los hallazgos anteriores han sugerido una relación entre la implementación de políticas públicas focalizadas en adultos mayores y la disminución de la presión sobre la escasez de recursos de cuidados intensivos. Un estudio comparativo para el caso colombiano verificó que políticas públicas semejantes —tales como el aislamiento preventivo de personas mayores de 70 años [93]— contribuyeron al estancamiento de la curva de supervivencia para la población de adultos mayores[52].

V-C. Tiempo de permanencia en UCI y pacientes críticos crónicos de COVID-19

El tiempo de permanencia en UCI para pacientes de COVID-19 sigue una distribución gamma, lo cual verifica la hipótesis según la cual la variable continua sigue una distribución sesgada hacia la derecha. El tiempo de permanencia en UCI reportado en nuestro estudio coincide con estudios globales tempranos (19 días [4, 74]). Mediante la generación de distribuciones con base resúmenes descriptivos, una revisión sistemática documenta que el tiempo de permanencia mediano en UCI oscila entre 5 días (2 - 9) y 19 días (IQR no reportado)[33]. Para el caso de Colombia, un ejercicio similar es realizado a partir de los reportes diarios del Ministerio de Salud y Protección Social [1]. El estudio verifica que el tiempo en UCI para pacientes de COVID-19 muestra una distribución bimodal y una media estimada de 15.21 días [49].

Siguiendo investigaciones anteriores [59] - [60], consideramos que un paciente crítico crónico es aquel cuya estancia en UCI es superior o igual a 21 días consecutivos. Nuestro estudio contradice la afirmación según la cual, si bien los pacientes con estancia prolongada representan una proporción pequeña de las admisiones en UCI — 3 % según [61], 4 % según [54], 6 % según [56] u 11 % según [58]—, pueden consumir entre el 42 % y 45.1 % de los días totales de UCI utilizadas. En efecto, verificamos que el 49.20 % de los pacientes corresponden a pacientes críticos crónicos con edad mediana de 61 (49.5 - 71). Una distribución similar es documento en una cohorte de pacientes críticos en UCI por COVID-19 en Hamburgo, Alemania: el 55 % de los pacientes corresponde a pacientes críticos crónicos con edad mediana de 61 (52 - 69.5) [60]. La proporción cambia ligeramente si el umbral se define en 14 días consecutivos. (Para una cohorte de pacientes críticos con terapia de alto flujo de oxígeno por canula nasal, el 23.96 % de los pacientes registraron un tiempo de permanencia prolongado en UCI con edad media de  $65 \pm 10$  [55]).

Para una extensa cohorte de pacientes con COVID-19 admitidos en UCI (55 563 admisiones) en Brasil, se afirma que los pacientes con una estancia superior a 14 días tienen menos del 50 % de probabilidad de sobrevivir [47]. Nuestro hallazgo contradice, empero, la observación anterior: la tasa de mortalidad en UCI a los 30 días es, de hecho, menor en pacientes críticos crónicos (15.74 % vs. 65.79 %). En la misma línea, según un estudio retrospectivo de Wuhan, China, sobre pacientes con neumonía SARS-CoV-2 admitidos en UCI, se muestra que el tiempo de supervivencia de los pacientes muertos es registrado, con mayor probabilidad, en la primera y segunda semana después de la admisión en UCI [11]. Todavía más, el estudio de Roedl et al. [60] verifica que la mortalidad en UCI a los 90 días es inferior en pacientes críticos crónicos de COVID-19 (28 % vs. 50 %,  $p < 0.001$ ). La diferencia en la estancia mediana en UCI para pacientes críticos (7 [3

– 13]) y pacientes críticos crónicos (33 [23 – 50]) puede explicar la discrepancia en el resultado general [60].

Nótese que, tanto en pacientes críticos como en pacientes críticos crónicos con COVID-19, la edad avanzada y el sexo masculino se conservan como factores de riesgo asociados a la mortalidad en UCI. La investigación no considera, sin embargo, otros factores de riesgo asociados a la estancia prolongada en UCI de pacientes críticos con COVID-19: los sistemas de clasificación de severidad de enfermedad en UCI tales como SAPS II, APACHE II y SOFA [58]; la categoría del síndrome de dificultad respiratoria aguda (leve, medio o grave) [60]; y la implementación de ventilación mecánica y terapia de oxigenación por membrana extracorpórea [55].

#### Referencias

- [1] M. de Salud y Protección Social (MinSalud), Plan nacional de vacunación contra el covid-19 (2021).
- [2] I. N. de Salud (INS), Coronavirus (covid-19) en colombia, accessed: 2022-01-09.
- [3] J. A. Al-Tawfiq, S. S. Al-Yami, D. Rigamonti, Changes in healthcare managing covid and non-covid-19 patients during the pandemic: striking the balance, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 98 (2020) 1–3.
- [4] M. P. Kerlin, D. K. Costa, B. S. Davis, A. J. Admon, K. C. Vranas, J. M. Kahn, Actions taken by us hospitals to prepare for increased demand for intensive care during the first wave of covid-19: A national survey, *Critical Care: Original Research* 160 (2) (2021) 519–528.
- [5] W. T. Siow, M. F. Liew, B. R. Shrestha, F. Muchtar, K. C. See, Managing covid-19 in resource-limited settings: critical care considerations, *Critical Care* 24 (167) (2020).
- [6] M. Vergano, G. Bertolini, A. Giannini, G. R. Gristina, S. Livigni, G. Mistraletti, L. Riccioni, F. Pretini, Clinical ethics recommendations for the allocation of intensive care treatments in exceptional, resource-limited circumstances: the italian perspective during the covid-19 epidemic, *Critical Care* 24 (165) (2020).
- [7] S. M. Bagshaw, A. Abbott, S. Beesoon, D. J. Zuege, T. Wasylak, B. Manns, T. X. Nguyen, Avoidable intensive care unit resource use and costs of unvaccinated patients with covid-19: a historical population-based cohort study, *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* 69 (2022) 1399–1404.
- [8] F. Verelst, E. Kuylen, P. Beutels, Indications for healthcare surge capacity in european countries facing an exponential increase in coronavirus disease (covid-19) cases, march 2020, *Eurosurveillance* 25 (13) (2020) 2000323.
- [9] E. J. Emanuel, G. Persad, R. Upshur, B. Thome, M. Parker, A. Glickman, C. Zhang, C. Boyle, M. Smith, J. P. Phillips, Fair allocation of scarce medical resources in the time of covid-19, *The New England Journal of Medicine* 382 (21) (2020) 2049–2055.
- [10] A. Sekulić, R. Likić, M. Matas, How to allocate intensive care resources during the covid-19 pandemic: medical triage or a priori selection?, *Croatian medical journal* 61 (3) (2020) 276–278.
- [11] X. Yang, Y. Yu, J. Xu, H. Shu, J. Xia, H. Liu, Y. Wu, L. Zhang, Z. Yu, M. Fang, T. Yu, Y. Wang, S. Pan, X. Zou, S. Yuan, Y. Shang, Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study, *The Lancet Respiratory Medicine* 8 (5) (2020) 475–481.
- [12] E. C. G. e. Silva, A. C. B. Schmitt, C. G. de Godoy, A. C. Gambeta, C. R. F. de Carvalho, C. Fu, C. Tanaka, C. T. Junior, C. R. R. de Carvalho, J. E. Pompeu, Ambulation capacity, age, immunosuppression, and mechanical ventilation are risk factors of in-hospital death in severe COVID-19: a cohort study, *Clinics* 77 (2022) 0–5.
- [13] D. A. Meijs, B. C. van Bussel, B. Stessel, J. Mehagnoul-Schipper, A. Hana, C. I. Scheeren, S. A. Peters, W. N. van Mook, I. C. van der Horst, G. Marx, D. Mesotten, C. Ghossein-Doha, N. F. Heijnen, J. Bickenbach, M. C. van der Woude, A. Raafs, S. M. van Kuijk, L. J. Smits, E. B. Janssen, N. Pierlet, B. Goethuys, J. Bruggen, G. Vermeiren, H. Vervloessem, M. M. Mulder, M. Koelmann, J. L. Bels, L. Bormans-Russell, M. C. Florack, W. Boer, M. Vander Laenen, Better COVID-19 Intensive Care Unit survival in females, independent of age, disease severity, comorbidities, and treatment, *Scientific Reports* 12 (1) (2022) 1–9.
- [14] G. Grasselli, M. Greco, A. Zanella, G. Albano, M. Antonelli, G. Bellani, E. Bonanomi, L. Cabrini, E. Carlesso, G. Castelli, S. Cattaneo, D. Cereda, S. Colombo, A. Coluccello, G. Crescini, A. Forastieri Molinari, G. Foti, R. Fumagalli, G. A. Iotti, T. Langer, N. Latronico, F. L. Lorini, F. Mojoli, G. Natalini, C. M. Pessina, V. M. Ranieri, R. Rech, L. Scudeller, A. Rosano, E. Storti, B. T. Thompson, M. Tirani, P. G. Villani, A. Pesenti, M. Cecconi, Risk Factors Associated with Mortality among Patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy, *JAMA Internal Medicine* 180 (10) (2020) 1345–1355.
- [15] N. Haase, R. Plovsing, S. Christensen, L. M. Poulsen, A. C. Brøchner, B. S. Rasmussen, M. Helleberg, J. U. S. Jensen, L. P. K. Andersen, H. Siegel, M. Ibsen, V. Jørgensen, R. Winding, S. Iversen, H. P. Pedersen, J. Madsen, C. Sølling, R. S. Garcia, J. Michelsen, T. Mohr, A. Mannering, U. S. Espelund, H. Bundgaard, L. Kirkegaard, M. Smitt, D. L. Buck, N. E. Ribergaard, H. S. Pedersen, B. V. Christensen, A. Perner, Characteristics, interventions, and

- longer term outcomes of COVID-19 ICU patients in Denmark—A nationwide, observational study, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 65 (1) (2021) 68–75.
- [16] M. Cour, C. Amaz, J. Bohé, T. Rimmelé, M. Ovide, L. Argaud, Day-90 survival in critically-ill patients with COVID-19 and hydroxychloroquine: a propensity analysis, *Annals of Translational Medicine* 9 (7) (2021) 524–524.
  - [17] C. Penna, V. Mercurio, C. G. Tocchetti, P. Pagliaro, Sex-related differences in COVID-19 lethality, *British Journal of Pharmacology* 177 (19) (2020) 4375–4385.
  - [18] S. Singh, M. Chowdhry, A. Chatterjee, A. Khan, Gender-based disparities in COVID-19 patient outcomes, *medRxiv* (2020).
  - [19] H. Peckham, N. M. de Gruijter, C. Raine, A. Radziszewska, C. Ciurtin, L. R. Wedderburn, E. C. Rosser, K. Webb, C. T. Deakin, Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission, *Nature Communications* 11 (2020).
  - [20] C. Gebhard, V. Regitz-Zagrosek, H. K. Neuhauser, R. Morgan, S. L. Klein, Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe, *Biology of Sex Differences* 11 (1) (2020) 1–13.
  - [21] S. Richardson, J. S. Hirsch, M. Narasimhan, J. M. Crawford, T. McGinn, K. W. Davidson, D. P. Barnaby, L. B. Becker, J. D. Chelico, S. L. Cohen, J. Cookingham, K. Coppa, M. A. Diefenbach, A. J. Dominello, J. Duer-Hefe, L. Falzon, J. Gitlin, N. Hajizadeh, T. G. Harvin, D. A. Hirschwerk, E. J. Kim, Z. M. Kozel, L. M. Marrast, J. N. Mogavero, G. A. Osorio, M. Qiu, T. P. Zanos, Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area, *JAMA - Journal of the American Medical Association* 323 (20) (2020) 2052–2059.
  - [22] G. Grasselli, A. Zangrillo, A. Zanella, M. Antonelli, L. Cabrini, A. Castelli, D. Cereda, A. Coluccello, G. Foti, R. Fumagalli, G. Iotti, N. Latronico, L. Lorini, S. Merler, G. Natalini, A. Piatti, M. V. Ranieri, A. M. Scandroglio, E. Storti, M. Cecconi, A. Pesenti, Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy, *JAMA - Journal of the American Medical Association* 323 (16) (2020) 1574–1581.
  - [23] S. Seid, H. Adane, G. Mekete, Patterns of presentation, prevalence and associated factors of mortality in ICU among adult patients during the pandemic of COVID 19: A retrospective cross-sectional study, *Annals of Medicine and Surgery* 77 (April) (2022) 103618.
  - [24] M. J. Cummings, M. R. Baldwin, D. Abrams, S. D. Jacobson, B. J. Meyer, E. M. Balough, J. G. Aaron, J. Claassen, L. R. E. Rabbani, J. Hastie, B. R. Hochman, J. Salazar-Schicchi, N. H. Yip, D. Brodie, M. R. O'Donnell, Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study, *The Lancet* 395 (10239) (2020) 1763–1770.
  - [25] S. Zhou, Y. Yang, X. Zhang, Z. Li, X. Liu, C. Hu, C. Chen, D. Wang, Z. Peng, Clinical Course of 195 Critically Ill COVID-19 Patients: A Retrospective Multicenter Study, *Shock (Augusta, Ga.)* 54 (5) (2020) 644–651.
  - [26] H. Barrasa, J. Rello, S. Tejada, A. Martín, G. Balziskueta, C. Vinuesa, B. Fernández-Miret, A. Villagra, A. Vallejo, A. San Sebastián, S. Cabañes, S. Iribarren, F. Fonseca, J. Maynar, SARS-CoV-2 in Spanish Intensive Care Units: Early experience with 15-day survival in Vitoria, *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine* 39 (5) (2020) 553–561.
  - [27] M. Schmidt, C.-I. G. o. b. o. t. R. N. Investigators, the COVID-ICU, Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study, *Intensive Care Medicine* 47 (1) (2021) 60–73.
  - [28] D. Wang, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, B. Wang, H. Xiang, Z. Cheng, Y. Xiong, Y. Zhao, Y. Li, X. Wang, Z. Peng, Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China, *JAMA - Journal of the American Medical Association* 323 (11) (2020) 1061–1069.
  - [29] K. A. Al Sulaiman, O. Aljuhani, K. Eljaaly, A. A. Alharbi, A. M. Al Shabasy, A. S. Alsaeedi, M. Al Mutairi, H. A. Badreldin, S. A. Al Harbi, H. A. Al Haji, O. I. Al Zumai, R. K. Vishwakarma, A. Alkatheri, Clinical features and outcomes of critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter cohort study, *International Journal of Infectious Diseases* 105 (2021) 180–187.
  - [30] M. Al-Otaiby, K. M. Almutairi, J. M. Vinluan, A. Al Seraihi, W. B. Alonazi, M. H. Qahtani, T. Aljeri, M. A. Alhumud, N. Alobaidi, S. A. Alhurishi, Demographic Characteristics, Comorbidities, and Length of Stay of COVID-19 Patients Admitted Into Intensive Care Units in Saudi Arabia: A Nationwide Retrospective Study, *Frontiers in Medicine* 9 (July) (2022).
  - [31] A. López-Cheda, M. A. Jácome, R. Cao, P. M. De Salazar, Estimating lengths-of-stay of hospitalized COVID-19 patients using a non-parametric model: A case study in Galicia (Spain), *Epidemiology and Infection* 148 (e102) (2021) 1–8.
  - [32] A. Marazzi, F. Paccaud, C. Ruffieux, C. Beguin, Fitting the distributions of length of stay by parametric models, *Medical Care* 36 (6) (1998) 915–927.
  - [33] E. M. Rees, E. S. Nightingale, Y. Jafari, N. R. Waterlow, S. Clifford, C. A. Carl, C. W. Group, T. Jombart, S. R. Procter, G. M. Knight, COVID-19 length of hospital stay: A systematic review and data synthesis, *BMC Medicine* 18 (1) (sep 2020).



- [34] J. Zhang, M. Litvinova, W. Wang, Y. Wang, X. Deng, X. Chen, M. Li, W. Zheng, L. Yi, X. Chen, Q. Wu, Y. Liang, X. Wang, J. Yang, K. Sun, I. M. Longini, M. E. Halloran, P. Wu, B. J. Cowling, S. Merler, C. Viboud, A. Vespignani, M. Ajelli, H. Yu, Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study, *The Lancet Infectious Diseases* 20 (7) (2020) 793–802.
- [35] N. Lapidus, X. Zhou, F. Carrat, B. Riou, Y. Zhao, G. Hejblum, Biased and unbiased estimation of the average length of stay in intensive care units in the Covid-19 pandemic, *Annals of Intensive Care* 10 (1) (2020).
- [36] J. A. Lewnard, V. X. Liu, M. L. Jackson, M. A. Schmidt, B. L. Jewell, J. P. Flores, C. Jentz, G. R. Northrup, A. Mahmud, A. L. Reingold, M. Petersen, N. P. Jewell, S. Young, J. Bellows, Incidence, clinical outcomes, and transmission dynamics of severe coronavirus disease 2019 in California and Washington: Prospective cohort study, *The BMJ* 369 (9) (2020).
- [37] B. Vekaria, C. Overton, A. Wiśniowski, S. Ahmad, A. Aparicio-Castro, J. Curran-Sebastian, J. Eddleston, N. A. Hanley, T. House, J. Kim, W. Olsen, M. Pampaka, L. Pellis, D. P. Ruiz, J. Schofield, N. Shryane, M. J. Elliot, Hospital length of stay for COVID-19 patients: Data-driven methods for forward planning, *BMC Infectious Diseases* 21 (1) (2021).
- [38] E. L. Kaplan, P. Meier, Nonparametric Estimation from Incomplete Observation, *Journal of the American Statistical Association* 53 (282) (1958).
- [39] R. L. Socolovitch, R. R. L. Fumis, B. M. Tomazini, L. Pastore, F. R. B. G. Galas, L. C. P. de Azevedo, E. L. V. Costa, Epidemiology, outcomes, and the use of intensive care unit resources of critically ill patients diagnosed with COVID-19 in Sao Paulo, Brazil: A cohort study, *PLoS ONE* 15 (12 December) (2020) 1–13.
- [40] O. Peñuelas, L. del Campo-Albendea, A. L. G. de Aledo, J. M. Añón, C. Rodríguez-Solís, J. Mancebo, P. Vera, D. Ballesteros, J. Jiménez, E. Maseda, J. C. Figueira, N. Franco, Á. Algaba, J. P. Avilés, R. Díaz, B. Abad, A. Canabal, A. Abella, F. Gordo, J. García, J. G. Suarez, J. Cedeño, B. Martínez-Palacios, E. Manteiga, Ó. Martínez, R. Blancas, T. Bardi, D. Pestaña, J. Á. Lorente, A. Muriel, A. Esteban, F. Frutos-Vivar, Long-term survival of mechanically ventilated patients with severe COVID-19: an observational cohort study, *Annals of Intensive Care* 11 (1) (2021).
- [41] A. Rozman, B. Rituper, M. Kačar, P. Kopač, M. Zidarn, M. Pohar Perme, Length of hospital stay and survival of hospitalized COVID-19 patients during the second wave of the pandemic: A single centre retrospective study from Slovenia, *Zdravstveno Varstvo* 61 (4) (2022) 201–208.
- [42] M. T. Alam, A. Mehdi, Y. Timsaal, M. Rehan, A. Kumar, I. S. Shaikh, F. Yasmin, G. M. Memon, N. Ahmed, M. S. Asghar, The clinical course, biochemical markers, and clinical outcomes of COVID-19 positive patients from the third wave in Pakistan: A retrospective cohort study, *Annals of Medicine and Surgery* 77 (April) (2022) 103599.
- [43] N. Mantel, Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration, *Cancer Chemother Rep.* 50 (1966) 163–170.
- [44] R. Peto, J. Peto, Asymptotically Efficient Rank Invariant Test Procedures, *Journal of the Royal Statistical Society* 132 (1) (1972) 185–207.
- [45] J. Klein, M. Moeschberger, *Survival Analysis Techniques for Censored and Truncated Data*, Springer-Verlag, New York, 2003.
- [46] D. R. Cox, Regression Models and Life-Tables, *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 34 (2) (1972) 187–202.
- [47] M. F. F. Sobral, A. Roazzi, A. I. G. da Penha Sobral, B. R. B. de Oliveira, G. B. Duarte, J. F. da Silva, R. M. T. B. L. Nogueira, A retrospective cohort study of 238,000 COVID-19 hospitalizations and deaths in Brazil, *Scientific Reports* (1) (2022) 1–11.
- [48] A. Kukoč, A. Mihelčić, I. Miko, A. Romić, M. Pražetina, D. Tipura, Ž. Drmić, M. Čučković, M. Čurčić, V. Blagaj, H. Lasić, E. Dolenc, S. Hleb, H. Almahariq, J. Peršec, A. Šribar, Clinical and laboratory predictors at ICU admission affecting course of illness and mortality rates in a tertiary COVID-19 center, *Heart and Lung* 53 (March 2020) (2022) 1–10.
- [49] H. Diaz, G. España, N. Castañeda, L. Rodriguez, F. de la Hoz-Restrepo, Dynamical characteristics of the COVID-19 epidemic: Estimation from cases in Colombia, *International Journal of Infectious Diseases* 105 (2021) 26–31.
- [50] A. C. Ghani, C. A. Donnelly, D. R. Cox, J. T. Griffin, C. Fraser, T. H. Lam, Methods for estimating the case fatality ratio for a novel, *Emerging Infectious Diseases* (162) (2005) 479 – 486.
- [51] C. S. E. Rodriguez, A. R. L. Tovar, G. A. U. Jaramillo, E. A. B. Rodríguez, E. A. I. Pinilla, J. N. M. Rojas, Supervivencia y mortalidad por COVID-19 en Bogotá, Colombia durante marzo y julio de 2020, *Research, Society and Development* 9 (11) (2020) e81291110049.
- [52] M. U. Pérez-Zepeda, S. Campos-Fajardo, C. Cano-Gutierrez, Covid-19 related mortality in older adults: analysis of the first wave in colombia and mexico, *Pan American Journal of Public Health* 45 (2021) 1–6.
- [53] L. A. Tafur, A. S. Rosero, S. A. Remolina, M. d. M. Millán, M. Arévalo, E. Lema, A. Zorrilla, V. H. Ruíz, C. Ceballos, E. Castañeda, J. F. Huertas, J. Quintero, *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 22 (2020) S36 – S45.
- [54] K. B. Laupland, A. W. Kirkpatrick, J. B. Kortbeek,

- D. J. Zuege, Long-term mortality outcome associated with prolonged admission to the ICU, *Chest* 129 (4) (2006) 954–959.
- [55] W. H. Han, J. H. Lee, J. Y. Chun, Y. J. Choi, Y. Kim, M. Han, J. H. Kim, Predicting factors associated with prolonged intensive care unit stay of patients with COVID-19, *Acute and Critical Care* 38 (1) (2023) 41–48.
- [56] F. G. Zampieri, J. P. Ladeira, M. Park, D. Haib, C. L. Pastore, C. M. Santoro, F. Colombari, Admission factors associated with prolonged (>14 days) intensive care unit stay, *Journal of Critical Care* 29 (1) (2014) 60–65.
- [57] D. K. Heyland, E. Konopad, T. W. Noseworthy, R. Johnston, A. Gafni, Is it 'worthwhile' to continue treating patients with a prolonged stay (>14 days) in the ICU? An economic evaluation 114 (1) (1998) 192–198.
- [58] Y. Arabi, S. Venkatesh, S. Haddad, A. Al Shimemeri, S. Al Malik, A prospective study of prolonged stay in the intensive care unit: Predictors and impact on resource utilization, *International Journal for Quality in Health Care* 14 (5) (2002) 403–410.
- [59] J. M. Maguire, S. S. Carson, Strategies to combat chronic critical illness, *Current Opinion in Critical Care* 19 (5) (2013) 480–487.
- [60] K. Roedl, D. Jarczak, O. Boenisch, G. de Heer, C. Burdelski, D. Frings, B. Sensen, A. Nierhaus, S. Kluge, D. Wichmann, Chronic Critical Illness in Patients with COVID-19: Characteristics and Outcome of Prolonged Intensive Care Therapy, *Journal of Clinical Medicine* 11 (4) (2022).
- [61] G. J. Becker, G. O. Strauch, H. J. Saranchak, Outcome and Cost of Prolonged Stay in the Surgical Intensive Care Unit, *Archives of Surgery* 119 (11) (1984) 1338–1342.
- [62] A. Marchioni, R. Fantini, F. Antenora, E. Clini, L. Fabbri, Chronic critical illness: The price of survival, *European Journal of Clinical Investigation* 45 (12) (2015) 1341–1349.
- [63] D. Kleinbaum, M. Klein, *Survival Analysis: A Self-Learning Text* (Third Edition), Springer-Verlag, New York, 2012.
- [64] B. Altshuler, Theory for the measurement of competing risks in animal experiments, *Mathematical Biosciences* 6 (1970) 1–11.
- [65] W. Nelson, Theory and Applications of Hazard Plotting for Censored Failure Data, *Technometrics* 14 (4) (1972) 945–966.
- [66] O. Aalen, Nonparametric Inference for a Family of Counting Processes, *The Annals of Statistics* 6 (4) (1978) 701 – 726.
- [67] Ø. Borgan, Nelson-Aalen Estimator, *Encyclopedia of Biostatistics* 2 (2005).
- [68] E. Lee, J. Wang, *Statistical Methods for Survival Data Analysis*, John Wiley Sons, New Jersey, 2003.
- [69] H. Akaike, Information theory and an extension of the maximum likelihood principle, *Proc. 2nd Int. Symp. Information Theory, Supp. to Problems of Control and Information Theory* (1972) 267–281.
- [70] G. Schwarz, Estimating the Dimension of a Model, *The Annals of Statistics* 6 (2) (1978) 461–464.
- [71] F. E. Harrell Jr., *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis* (Second Edition), Springer, New York, 2015.
- [72] D. Schoenfeld, Partial residuals for the proportional hazards regression model, *Biometrika* 69 (1) (1982) 239–241.
- [73] P. M. Grambsch, T. M. Therneau, Proportional hazard tests and diagnostics based on weighted residuals, *Biometrika* 81 (3) (1994) 515–526.
- [74] T. M. Therneau, P. M. Grambsch, T. R. Fleming, Martingale-based residuals for survival models, *Biometrika* 77 (1) (1990) 147–160.
- [75] E. W. Stacy, A Generalization of the Gamma Distribution, *The Annals of Mathematical Statistics* 33 (3) (1962) 147–160.
- [76] R. A. Armstrong, A. D. Kane, T. M. Cook, Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies, *Anaesthesia* 75 (10) (2020) 1340–1349.
- [77] E. Estenssoro, C. I. Loudet, F. G. Ríos, V. S. K. Edul, G. Plotnikow, M. Andrian, I. Romero, Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina ( SATICOVID ): a prospective , multicentre cohort study 9 (2021) 989–998.
- [78] N. Zappella, C. Dirani, B. Lortat Jacob, S. Tanaka, E. Kantor, A. El Kalai, Y. Rkik, A. Gouel Cheron, A. Tran Dinh, P. Montravers, Temporary ICUs during the COVID-19 pandemic first wave: description of the cohort at a French centre, *BMC Anesthesiology* 22 (1) (2022) 1–10.
- [79] Z. Zhan, X. Yang, H. Du, C. Zhang, Y. Song, X. Ran, A. Zhang, M. Yang, Early improvement of acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19 in the intensive care unit: retrospective analysis, *JMIR Public Health and Surveillance* 7 (3) (2021) 1–12.
- [80] S. Klein, S. Huber, *Sex Hormones and Immunity to Infection*, Springer-Verlag., Berlin, 2009, Ch. Sex differences in susceptibility to viral infection.
- [81] V. M. Schiffer, E. B. Janssen, B. C. van Bussel, L. L. Jorissen, J. Tas, J. W. E. Sels, D. C. Bergmans, T. H. Dinh, S. M. van Kuijk, A. Hana, J. Mehagnoul-Schipper, C. I. Scheeren, D. Mesotten, B. Stessel, G. Marx, A. W. . Hof, M. E. Spaanderman, W. N. van Mook, I. C. van der Horst, C. Ghossein-Doha, The “sex gap” in COVID-19 trials: a scoping review, *EClinicalMedicine* 29-30 (2020) 100652.
- [82] R. Pivonello, R. S. Auriemma, C. Pivonello, A. M.

- 
- Isidori, G. Corona, A. Colao, R. P. Millar, Sex Disparities in COVID-19 Severity and Outcome: Are Men Weaker or Women Stronger?, *Neuroendocrinology* 111 (11) (2021) 1066–1085.
- [83] A. Pradhan, P. E. Olsson, Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable?, *Biology of Sex Differences* 11 (1) (2020) 1–11.
- [84] E. P. Scully, J. Haverfield, R. L. Ursin, C. Tannenbaum, S. L. Klein, Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes, *Nature Reviews Immunology* 20 (7) (2020) 442–447.
- [85] The Lancet, The gendered dimensions of COVID-19, *The Lancet* 395 (10231) (2020) 1168.
- [86] H. Cai, Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19, *Lancet Respir Med.* 8 (4) (2020) e20.
- [87] B. PK, G. BJ, N. M, K. R, J. KR, N. AK, G. AL, P. S, W. MM, E. L, K. PA, W. TE, L. A, G. A, D. CR, G. JD, O. S, M. C., Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series, *N Engl J Med.* 382 (21) (2020) 2012–2022.
- [88] J. A. Cortes, M. C. Valderrama-Rios, L. C. Nocua-Báez, L. M. Quitián, F. A. Lozada, G. Buitrago, Effect of bloodstream infection on survival in COVID-19 patients admitted to an intensive care unit in Colombia: a matched cohort analysis, *Infection Prevention in Practice* 5 (2) (2023) 1–7.
- [89] D. M, H. D, L. S, K. A, P. T, B. G, C. A, M. A, G. B, D. A, S. M, C.-I. investigators, Characteristics, management, and prognosis of elderly patients with COVID-19 admitted in the ICU during the first wave: insights from the COVID-ICU study : Prognosis of COVID-19 elderly critically ill patients in the ICU, *Ann Intensive Care* 11 (1) (2021) 2012–2022.
- [90] D. Archard, A. Caplan, Is it wrong to prioritise younger patients with covid-19?, *BMJ* 369 (1509) (2020) 1–2.
- [91] J. Harris, *The Value of Life: An Introduction to Medical Ethics*, Routledge, London, 2001.
- [92] A. McGuire, P. C. McConnell, Resource allocation in icu: ethical considerations, *Current Opinion in Anaesthesiology* 32 (2) (2019) 190–194.
- [93] M. de Salud y Protección Social (MinSalud), Resolución número 464 del 18 de marzo de 2020 (2020).