**Aproximaciones locales: análisis de supervivencia en pacientes con COVID-19**

En general, se consideran los siguientes estudios:

1. La investigación de **Tafur et al. (2020)** propone una descripción sobre las características y desenlaces clínicos de pacientes con COVID-19 en Cali, Valle del Cauca. En términos metodológicos, se estiman curvas de supervivencia no-paramétricas (Kaplan-Meier) diferenciadas según las escalas de severidad (tales como APACHE II y qSOFA). Además, se consideran covariables adicionales tales como el sexo, la edad y comorbilidades. Se verifica que la grave de la enfermedad y su desenlace está asociado a factores tales como el sexo (masculino, en este caso), la grave del cuadro clínico de ingreso y la presencia de comorbilidades tales como hipertensión y diabetes.
2. **Rodríguez et al. (2020)** determinan la supervivencia de pacientes de COVID-19 en Bogotá, Colombia. En términos metodológicos, se considera una estimación no-paramétrica de Kaplan-Meier y un análisis de covariables mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Las estimaciones de las curvas de supervivencia aparecen diferenciadas según sexo, edad y si hubo o no hospitalización. Se concluye que el sexo, la edad y la hospitalización son factores de riesgo.
3. El estudio de **Pérez-Zepeda et al. (2021)** pretende describir la mortalidad en adultos mayores durante la primera ola de COVID-19 en Colombia y México. El estudio hace hincapié en el efecto de la edad y las diferentes aproximaciones de los países a la hora de enfrentar la pandemia. En términos metodológicos, se presenta un análisis de supervivencia según la metodología de Kaplan-Meier. Una regresión multivariada de Cox para examinar la relación entre edad y mortalidad. La evidencia sugiere que la mortalidad puede disminuir cuando las políticas públicas apropiadas son implementadas con énfasis en los adultos mayores.
4. La investigación de **Díaz et al. (2021)** se propone dos objetivos generales: **primero**, se ajusta la distribución, entre otras cosas, estancia en UCI. Se consideran instancias de la familia gamma generalizada (lognormal, Weibull y gamma); y **segundo,** el cálculo de la probabilidad de requerir cuidados intensivos mediante el método de Kaplan-Meier. Además, se estima la probabilidad de muerte (Case Fatality Ratio) siguiendo la metodología propuesta por Ghani et al. (2005). ¿Cómo es el procedimiento de Ghani et al. (2005)? Estimación del CFR con base en un procedimiento de supervivencia de Kaplan-Meier para dos desenlaces (muerte y recuperación).

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, Díaz et al. (2021) 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[[1]](#footnote-1). En contraste, para el caso de Bogotá, Rodríguez et al. (2020) 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 multivariada de Cox. Métodos idénticos son adoptados por Pérez-Zepeda et al. (2021) para examinar la supervivencia en la población de adultos mayores. Para el caso de Cali, Tafur et al. (2021) 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.

1. **Vacío en la literatura: estancia prolongada en UCI**

La estructura se divide en dos párrafos:

**Primer párrafo:**

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 asignación 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 en UCI. Algunos estudios relacionados consideran que una estancia es prolongada cuando es mayor o igual a dos semanas consecutivos [4] – [5]; otros estudios, cuando es superior a 21 días consecutivos [6] – [8]. 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 [9] – [11] y [15]. Todavía más, a pesar de que los pacientes con estancia prolongada representan una proporción pequeña de las admisiones en UCI ---3% según [10], 4% según [13], 6% según [12] u 11% según [11]---, pueden consumir entre el 42% y 45.1% de los días totales de UCI utilizadas [11] – [12].

**Segundo párrafo:**

Los estudios recientes de Roedl et al. [13] y Han et al. [14] constituyen notables excepciones. A partir de una cohorte de pacientes críticos de COVID-19 en UCI, Roedl et al. [13] 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 crónicos críticos (28%) es inferior a la mortalidad a 90 días pacientes críticos (50%) [14]. Más recientemente, por medio de modelos de regresión logística, Han et al. [13] identifican los factores de pronóstico asociados con la estancia prologada en UCI de pacientes graves de COVID-19. Existe, sin embargo, una ausencia de estudios similares en Colombia y, en general, en América Latina.

1. **Propuesta del artículo con base en el vacío en la literatura**

Con el propósito de subsanar el vacío señalado en la literatura, este estudio desarrolla, para el caso de Cali, Valle del Cauca, un análisis de supervivencia sobre el tiempo de estancia en UCI de pacientes de COVID-19 para identificar factores demográficos de riesgo asociados a la estancia prolongada en UCI. En general, el análisis de supervivencia opera según las tres aproximaciones señaladas más arriba: primero, un modelo paramétrico; segundo, una aproximación no-paramétrica fundamentada en el estimador de Kaplan-Meier; tercera, una aproximación semi-paramétrica, más precisamente, un modelo de riesgos proporcionales de Cox

Para tal propósito, se propone la implementación de un modelo paramétrico, un modelo no-paramétrico de Kaplan-Meier y un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

1. **Datos e información**

**Primer párrafo [Descripción general de la base de datos]**

La información sobre los pacientes de COVID-19 en UCI es extraída de los reportes diarios oficiales preparados por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia [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---.

**Segundo párrafo [Descripción de los datos empleados]:**

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 1 980 pacientes adultos de COVID-19 admitidos en UCI. 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, de ser el caso, expresa si el paciente registra una estancia prolongada en UCI. A efectos del análisis, la edad es examinada según los siguientes intervalos: [18, 30), [30, 60) y [60, ∞). Por último, siguiendo a Maguire et al. (2003) y Roedl et al. (2022), 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.

1. **Análisis estadístico**

**Primer párrafo (Análisis descriptivo)**

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 según la prueba no-paramétrica de Mann-Whitney; para variables categóricas, según la prueba Chi-2 o la prueba exacta de Fisher.

**Segundo párrafo (Análisis de supervivencia)**

Considérese dos grupos de pacientes: uno, pacientes críticos 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 [1]. El análisis de supervivencia opera de conformidad con las siguientes tres aproximaciones:

1. Si bien el análisis ha contribuido a constituir una aproximación a la escasez de recursos de cuidados intensivos, existe un fenómeno de especial interés que ha sido desatendido: [Estancia prolongada de pacientes con COVID-19 en UCI].
2. Los pacientes con una enfermedad crítica crónica ni se recuperan ni mueren y dependen de tratamientos de cuidados intensivos gracias a su persistent organ dysfunction. (Maguire et al., 2013. Strategies to combat chronic critical illness).
3. Nótese que la terapia prolongada en UCI puede ser comúnmente observada en pacientes que requieren ventilación mecánica. (Roedl et al. (2020). Mechanical ventilation and mortality among 223 critcally ill patients with COVID-19).
4. Estos pacientes reciben el nombre de "chronically critcally ill" (Kahn et al., 2015. The Epidemiology of Chronic Critical Illness in the US; Nelson et al., 1985. Chronic Critical Illness: To save or let die?).
5. Como señalan Roedl et al. (2022), en virtud de la heterogeneidad de los pacientes con Chronic Critical Illness (CCI), no existe un umbral definitivo. No obstante, muchos estudios emplean un umbral de 21 días (v.gr.: Maguire et al., 2013. Strategies to combat chronic critical illness; Han et al. (2021) consideran dos semanas o más).
6. El asunto de los recursos limitados se torna controversial cuando se consideran pacientes con estancias prolongadas en UCI (Nelson et al. (supra), Marchioni et al., 2013. Chronic Critical Illness: The price of survival; Valentin, 2017. Intensive care medicine-survival; Roedl et al., 2019. The Chronic ICU patient: is intensive care worthwhile for prolonged ICU-stay?).
7. "the population of patients with a very prolonged stay at the ICU is consuming a high number of ICU resources and bed capacity".
8. **Rmk 1:**

**Segundo párrafo:** en el contexto global, existen estudios que se han aproximado, mediante metodologías análogas a las descritas más arribas, al problema de la estancia prolongada en UCI. [Descripción de artículos]. No existe, sin embargo, un ejercicio análogo ni en Latinoamérica ni para el caso colombiano.

1. En el contexto de la epidemia de SARS en Hong Kong durante el 2003, Ghani et al. (2005) 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. (2021) 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. [↑](#footnote-ref-1)