**Estructura: preparación del artículo *Análisis de supervivencia sobre pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) por COVID-19 en Cali, Valle del Cauca***

1. **Introducción (6 párrafos)**
2. **Contexto nacional [I]**

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 contra el COVID-19 inició el 17 de febrero de 2021 a través de un plan de vacunación de dos fases y cinco etapas (MinSalud, 2022). 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\footnote{Fecha actual: 09 de enero de 2023}, 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 (INS, 2022). 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 por COVID-19 en Colombia se calcula en 2.24%, un dato superior a la tasa de letalidad global calculada en 1.01%.

1. **Introducción de la pregunta central: ocupación de UCI y recursos [II]**

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 de Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) [1, 2]. 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 y muertes [3]; 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 [4,5][[1]](#footnote-1).

1. **En el caso colombiano [III]**

La priorización según la selección *a priori* se ha fundamentado en criterios tales como la edad del paciente y han reaparecido, en consecuencia, numerosas discusiones éticas: por un lado, se ha señalado su carácter inapropiado en la medida en que el criterio podría clasificar a las personas mayores como ciudadanos de segunda categoría [6]; y, por otro lado, se ha argüido en favor del criterio aduciendo principios tales como el *fair innings* [7]. En el contexto de la pandemia por COVID-19, si bien la selección *a priori* se fundamenta en la evidencia según la cual los adultos mayores muestran una mortalidad superior, algunos estudios han verificado que la morbilidad múltiple parece ser realmente el factor definitivo [8]. En la fase inicial de la pandemia, Colombia, aunque no constituya el caso común en América Latina, se propuso disminuir la presión sobre el sistema de salud ---en especial, sobre la escasez de los recursos de cuidados intensivos--- mediante la implementación de políticas públicas que priorizaran a los adultos mayores\footnote{La Resolución 464 del 18 de marzo de 2020 estableció, por ejemplo, el aislamiento preventivo para personas mayores de 70 años. En una línea similar, se estableció el aislamiento preventivo para adultos mayores en centro de retiro y el cese parcial de las actividades comunitarias [9]}. Estudios comparativos han verificado un estancamiento de la curva de supervivencia para la población de adultos mayores en Colombia [10][[2]](#footnote-2).

1. **Otra covariable de interés: el sexo del paciente. Además, se introducen las tres metodologías principales [IV]**

En una línea similar, se ha verificado que, en el caso del COVID-19, los pacientes de sexo masculino muestran una peor evolución de la enfermedad. Se ha registrado una mayor mortalidad en pacientes de sexo masculino y, en comparación con una cohorte de pacientes de sexo femenino con características similares, un mayor riesgo de hospitalización, de ser ingresados en unidades de cuidados intensivos y de requerir ventilación mecánica [17 - 18, 21]. De hecho, mediante un metaanálisis de casos globales, se verificó que, aun cuando no existe una diferencia significativa en la proporción de casos confirmados según el sexo, los resultados anteriores se conservan [19, 20]. Lo mismo valdría para la probabilidad de supervivencia de pacientes de COVID-19 en unidades de cuidados intensivos. Se ha verificado que, con independencia de la severidad de la enfermedad, la obesidad, la terapia administrada y el país del caso, los pacientes de COVID-19 con sexo masculino registran una menor probabilidad de sobrevivir en unidades de cuidados intensivos [21][[3]](#footnote-3).

1. **Párrafo breve: las tres vías metodológicas [V]**

Respecto del análisis sobre el tiempo de permanencia en UCI para pacientes de COVID-19, se han considerado, además de la edad y el sexo, otras covariables de interés: comorbilidades (v.gr.: obesidad, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares preexistentes, etc.) [27 – 32], tabaquismo [33 – 35], el puntaje según sistemas de clasificación de severidad de enfermedad en UCI (en especial, puntajes SAPS II, APACHE II y SOFA) [34, 36, 37], la aplicación de terapias anti-infecciosas y anti-inflamatorias [21, 38], 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 es 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 [39].

**¿Cuáles han sido las otras covariables de interés?**

* Obesidad (Comorbilidad) [Barrasa et al. (2020), ]
* Arterial Hypertension (Comorbilidad) [Barrasa et al. (2020), ]
* Chronic Lung Disease (Comorbilidad) [Barrasa et al. (2020), ]
* **﻿**Chronic obstructive pulmonary disease(Comorbilidad) [Barrasa et al. (2020), ]
* Heart disease (Comorbilidad) [Barrasa et al. (2020), ]
* Diabetes mellitus (Comorbilidad) [Barrasa et al. (2020), ]
* Hipotiroidismo (Comorbilidad) [Barrasa et al. (2020), ]
* Immunosuppression (Comorbilidad) [Barrasa et al. (2020), ]
* Sistemas de clasificación para la severidad de la enfermedad
* Tabaquismo [Barrasa et al. (2020) ]
* Pertenencia étnica

Las covariables de interés son las siguientes (Schmidt et al., 2021):

* Active smoking
* Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II
* Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)
* Immunodficiency (No comorbilidad)
* Clinical frailty scale

Richardson et al. (2020). Presenting characteristics, comorbidities and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19: hipertensión, obesidad y diabetes.

Wang et al. (2020). Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: pre-existing cardiovascular disease, diabeter, asthma and chronic ling disease

Grasselli et al. (2020). Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-COV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy: cardiovascular disease, hypertension and obesity.

Las siguientes son covariables de interés (Al-Otaiby et al., 2022):

* Tratamientos (Invasive Mechanical Ventilation and Kidney Replacement Therapy).
* Alguna de las siguientes comorbilidades: asthma, chronic kidney disease, chronic lung disease, chronic cardiovascular disease, diabetes, hypertension, hemoglobin disorder or liver disease).

Las covariables de interés en Seid et al. (2022) son los siguientes:

* - Cardiovascular diseases
* - Endocrine diseases

Sulaiman et al. (2021) considera las siguientes covariables de interés:

* Chronic Health Evaluation (APACHE) II
* SOFA
* Nutrition Risk in Critically Ill (NUTRIC) scores
* Diabetes mellitus
* Hypertension (Cummings et al., 2020. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with covid-19 in New York City. Zhou et al. 2020. Clinical course of 195 critically ill COVID-19 patients).
* Dyslipidemia

Han et al. (2023) considera las siguientes covariables de interés:

* Smoking
* Underlying disease
* APACHE II Score
* SOFA Score
* Therapy

Haase et al. (2021) consideran las siguientes covariables: (También observan que el sexo masculino es un factor de riesgo. Agregar la referencia).

* Hypertension
* Diabetes
* Chronic Pulmonary disease
* Ischemic heart disease

1. **Investigaciones que emplean modelos paramétricos [VII – VIII]**

Las aproximaciones paramétricas aceptan la hipótesis general según la cual el tiempo de permanencia en UCI sigue una distribución positivamente asimétrica **[40]**. 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 [41 – 43]. 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 [44], o bien presuponen una corrección de la función de verosimilitud para incorporar el sesgo de truncamiento [45].

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 **[44]**. Conservando el supuesto de riesgos en competencia, Vekaria et al. **[45]** proponen dos extensiones alternativas: primero, la implementación de modelos AFT, 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 AFT de Weibull.

1. **Investigaciones que emplean métodos no-paramétricos (vgr.: estimador de Kaplan-Meier) [IX]**

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 [1]. 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--- [2 – 7]; 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--- [8 – 11]. 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 hidroxicloroquina, etc. Para cada subpoblación, las diferencias entre las curvas de supervivencia son verificadas mediante la prueba Log-rank (Mantel-Cox) [12 – 13].

A pesar de su amplia difusión, el método de Kaplan-Meier se compromete con un supuesto fundamental: todos los pacientes sin desenlaces determinadas experimentarían al final el evento de interés [14]. 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) [15]. 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 la estimación no-paramétricos en modelos 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 alto o transferencia a planta); y, por otro lado, los pacientes que, al momento de finalizar el estudio, no registran la ocurrencia del evento [16].

* **Introducción a la aproximación no-paramétrica:** A diferencia de las aproximaciones paramétricas, los métodos no-paramétricos no se comprometen con el supuesto según el cual el tiempo de permanencia en UCI se ajusta a un modelo fijo predefinido. En general, el estimador de Kaplan-Meier constituye, en virtud de su simplicidad, el método no-paramétrico empleado con mayor frecuencia (Kaplan-Meier et al. (1954)).

* **Kaplan-Meier Set 1:**

Estimar, respecto del tiempo transcurrido desde la admisión del pacientes en UCI por COVID-19, la mortalidad a distintos plazos: 28 días, 60 días, 90 días y 180 días [Socolovithc et al. [XXII], Peñuelas et al. [XXIII], Schmidt et al. [XXIV], Yang [XXVII], Cummings [XXV], Cour [XXX]],

* **Kaplan-Meier Set 2:** el objetivo de la segunda colección de estudios es el siguiente: estimar la probabilidad de permanecer en UCI o la probabilidad de estar en cierto estado (muerte o ser dado de alta) [Rozman[XXVIII], Lapidus[XIX], Meijs [XXVI], Alam [XXIX]]

* **Subpoblaciones:** en general, se consideran las siguientes subpoblaciones cuyas diferencias son verificadas mediante la prueba de Mantel-Cox (log-rank test): HAP/VAP, pacientes críticos de COVID-19 y pacientes críticos con enfermedades respiratorias sin COVID-19, edad, severidad de la ARDS con ventilación invasiva o no; severidad de la ARDS; sexo; pacientes críticos de COVID-19 con neumonía; diabetes o no; BiPAP/CPAP o no; grados de fiebre; hydroxychroloquine o no.
* **Desventaja del método de Kaplan-Meier:** El método de Kaplan-Meier se compromete con el siguiente supuesto general: todos los pacientes con resultados (desenlace) faltante experimentarían el evento al final. Esto constituye, no obstante, un supuesto dudoso si la variable de interés corresponde al tiempo de permanencia hasta que cierto evento específico ocurra (por ejemplo, muerte, ser dado de alta, ingreso a planta, etc.) en la medida en que nada asegura que, si un paciente no ha registrado el evento, el evento ocurriera al final del período de estudio.
* **Propuesta de los modelos no-paramétricos de curación tipo mixtura:** De ahí se sigue que estudios más recientes postulen métodos no-paramétricos para estimar modelos de curación de tipo mixtura, cuyo objetivo es estimar el tiempo de permanencia hasta el suceso de un evento específico mediante la división de los pacientes en dos: primero, pacientes que han experimentado el evento de interés; segundo, pacientes que no han experimentado el evento de interés.

1. **Investigaciones que emplean modelos semi-paramétricos (modelos de Cox) [VIII]**

* **Introducción:** los métodos no-paramétricos son ampliamente empleados si el propósito es comparar uno o más subpoblaciones. No obstante, si los individuos en las subpoblaciones presentan características adicionales que resultan relevantes para la ocurrencia del evento de interés (por ejemplo: edad, sexo, estatus socioeconómicos, actividad física), puede resultar inadecuada. En contraste, las variables pueden ser consideradas como variables explicativas, esto es, en el sentido en que explican la variable dependiente. Así, la comparación de los tiempos de supervivencia entre grupos debería estar menos sesgada que una simple comparación entre grupos [1].

El interés es, por tanto, predecir los factores de riesgo para el evento de interés. Las estrategias estadísticas, en este caso, implica la aplicación de técnicas de regresión en aproximaciones semiparamétricas tales como el modelo de riesgos proporcionales de Cox [2]

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 [1]. En términos generales, el modelo de riesgos proporcionales —o riesgos multiplicativos— de Cox [2] corresponde a la aproximación semi-paramétrica más difundida. En el caso del análisis de los factores de riesgo para pacientes en UCI por COVID-19, se ha propuesto la implementación 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. [3 – 7]. 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 [8].

[1] Klein

[2] Cox

[3] Sobral

[4] Cummings

**[5] Socolovithc**

**[6]** Kukoc

[7] **Haase**

**[8] Rozman**

1. **Investigaciones para el caso local:**
2. **Vacío en la literatura:**
3. **Propuesta del artículo [VII]:**

El objetivo del artículo es presentar un análisis de supervivencia para pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) por COVID-19 según tres metodologías distintas: **(1)** una estimación no-paramétrica según la metodología de Kaplan-Meier; **(2)** un modelo paramétrico; y **(3)** un modelo semiparamétrico, a saber, un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

1. **El artículo está organizado como sigue:**

El artículo está organizado como sigue: la Sección 2 presenta las fuentes de información empleadas en el análisis de supervivencia; la Sección 3, una descripción general de la implementación de las tres metodologías otrora señaladas; la Sección 4 está dedicada a los resultados diferenciados según cada metodología; y la Sección 5 corresponde a la discusión de los resultados.

1. **Materiales (1 párrafo)**

* Definir la fuente de información (INS) y la muestra considerada. Si es posible, y si existe una diferenciación según olas de la pandemia, se debería especificar en este punto.
* Describir cómo funciona la muestra del INS: ¿cómo son seleccionados los individuos? ¿Se reduce a casos positivos o casos sospechosos? ¿Qué pruebas consideran?, etc.

1. **Métodos**
2. **Resultados**
3. **Discusión**

1. [1] (Al-Tawfit, 2020; Prasad et al., 2021); [2] ) (Siow et al., 2020, Vergano et al., 2020, Bagshaw et al., 2020); [3] (Veralst et al., 2020); [4] (Ezekiel et al., 2019) ; [5] (Sekulic et al., 2020). [↑](#footnote-ref-1)
2. [6] (Achard et al., 2020); [7] (Harris, 2005; McGuire and McConell, 2019; Wensch et al., 2012); [8] (Huntley et al., 2020); [9] Pérez-Zepeda et al. (2021). [↑](#footnote-ref-2)
3. Nótese que, en general, este resultado constituye una objeción en contra de la tesis según la cual las diferencias de riesgos según el sexo son una consecuencia de las diferencias entre la tasa de incidencia para hombres y mujeres de comorbilidades y otros factores de riesgo [22]. El resultado, en cambio, arguye en favor de la tesis según la cual, en el caso de la estancia en UCI, la pato-fisiología de la infección por COVID-19 puede diferir según el sexo del paciente [23]. Considérese el siguiente argumento aducido en [24-26]:

   Since many genes involved in the immunological response to infection are present on the X chromosome, the XX and XY genetic constitutions could also potentially contribute to COVID-19 severity. Females show a more rapid and aggressive immune response to pathogens with a lower degree of systemic inflammation, which facilitates viral clearance [21].

   Para una discusión detallada, veáse Meijs et al. (2021). Better COVID-19 Intensive Care Unit survival in females, independent of age, disease severity, comorbidities, and treatment. *Scientific Reports 12,* 734. [↑](#footnote-ref-3)