**3. Resultados**

**3.1. Análisis descriptivo:**

**Primer conjunto**

**[R1]** Durante el período de estudio de estudio, el 25.14% (n = 276) pacientes admitidos en UCI por COVID-19 en Cali, Valle del Cauca, corresponden a pacientes con estancia prolongada en UCI (con CCI, de ahora en adelante); mientras que el 74.86% (n = 822), corresponden a pacientes con un tiempo de permanencia en UCI inferior de 21 días consecutivos (sin CCI, de ahora en adelante).

**[R2]** Ambos grupos muestran una distribución similar según el sexo. Para el grupo de pacientes con CCI, la proporción de pacientes con sexo masculino y femenino es, respectivamente, 64.5%(n = 178) y 38.5% (n = 98); para el grupo de pacientes sin CCI, la proporción es 63.5%( n = 522) y 36.5% (n = 300), respectivamente.

**[R3]** Adicionalmente, se verifica que**,** el 71.74% (n = 198) de los pacientes con CCI fueron dados de alta; el 23.91% (n = 66), murieron en UCI; y el 4.35% (n = 12), o bien murieron por causas distintas a COVID-19, o bien permanecían en UCI al momento de terminar el estudio.

**[R4]** Para el caso de pacientes sin CCI, el 31.27% (n = 257) de los pacientes con CCI fueron dados de alta; el 63.99% (n = 526), murieron en UCI; y el 4.74% (n = 39), o bien murieron por causas distintas a COVID-19, o bien permanecían en UCI al momento de terminar el estudio.

Durante el período de estudio, se verificó que el 25.14% (n = 276) de los pacientes admitidos en UCI por COVID-19 en Cali, Valle del Cauca, 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 1 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). Las observaciones anteriores son verificadas mediante la prueba Chi-2 de independencia. Los resultados indican, por un lado, una relación significativa entre la condición crónica del paciente y el desenlace de la enfermedad (p < 0.01); y muestra, por otro lado, que la condición crónica es independiente del sexo de paciente (p = 0.8232).

**Segundo conjunto**

**[R4]** Por medio de la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, se verifica que las variables continuas consideradas no siguen una distribución gaussiana.

**[R5] V1:** Para el grupo de pacientes críticos crónicos, la edad mediana es $63.5$ $(53 - 73)$ años; para el grupo de pacientes críticos, $68$ $(57 - 76)$ años.

**[R6] V2:** El tiempo mediano de permanencia en UCI para pacientes críticos crónicos de COVID-19 se calcula en $37$ $(26.25 - 53)$ días; para pacientes críticos, el tiempo mediano de estancia en UCI es $5$ $(1 – 11)$ días.

**[R7] V3:** Nótese que, en contraste, ambos grupos muestran una distribución similar para el tiempo transcurrido desde la aparición de síntomas hasta la admisión en UCI (véase Cuadro 1).

**[R8] Mann-Whitney:** los resultados de la prueba no-paramétrica de Mann-Whitney confirma las observaciones anteriores: existe una diferencia significativa entre la edad (p < 0.01) y el tiempo de permanencia en UCI y la edad (p < 0.01) de pacientes críticos y pacientes críticos crónicos.

**[R9]** Adicionalmente, se verifica que no existe una diferencia significativa en el tiempo de permanencia en UCI de pacientes de sexo femenino y masculino (p = 0.6618).

La prueba de normalidad de Shapiro-Wilk sugiere que las variables continuas consideradas no siguen una distribución gaussiana. El Cuadro 1 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, $5$ $(1 – 11)$ días. Ambos grupos muestran, empero, una distribución similar sobre el tiempo transcurrido desde la aparición de síntomas hasta 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).

**3.2. Estimador 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). 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). 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).

**3.3. CCI vs. Non-CCI**

**[R1]** En términos generales, la tasa de supervivencia acumulada en UCI es menor en pacientes de sexo masculino; no obstante, 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 según el sexo.

**[R2]** La diferencia según edades se conserva: para pacientes críticos, la tasa de supervivencia en UCI a los 30 días es menor en pacientes mayores de 65 años (48.85% (41.5 – 55.8) vs. 22.95% (18.1 – 28.2), log-rank test: p < 0.01).

**[R3]** Lo mismo valdría decir sobre los pacientes críticos crónicos (91.58% (83.1 – 95.9) vs. 75.55% (64 – 83.8), log-rank test: p < 0.01).

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. 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). 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).

**3.3. Resultados de la estimación paramétrica**

**Primer conjunto: ajuste paramétrico al tiempo de permanencia en UCI**

Siguiendo la parametrización original de Stacy (1962), el tiempo de permanencia en UCI para pacientes de COVID-19 se ajusta a una distribución gamma generalizada con los siguientes parámetros: $b = 0.3065(0.0118)$, $a = 0.0251 (0.0114)$ 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 ??).

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 S1 y Tabla S1]). Recurriendo a los criterios de información de Akaike y Schwarz, 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: alpha = alpha (sd alpha) y delta (sd delta). Esto significa, \textit{inter alia}, que la función de riesgo es decreciente tal que, para todo $t$, $h(t) = \theta \exp\{\delta t\}$ para $ \delta < 0$ (véase Figura S2).

De acuerdo con 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: $42.16$ – $49.24$)); y dos, la tasa de supervivencia en UCI a los 30 días es menor en pacientes mayores de 65 años ( $34.30\%$ ($95\%$ IC: $30.71$ – $37.93$ vs. $62.07\%$ ($95\%$ IC: $57.47$ – $65.97$)).

**Anexo:**

Considérese las siguientes observaciones generales:

* Para la estimación, se reporta la mediana y el rango intercuartílico o la media y la desviación estándar.
* Se ajustaron (we fit three distributions (Weibull, gamma y log normal) to time-to-event data) tres distribuciones paramétricas (Weibull, gamma y lognormal) para los datos de tiempo del evento y, con base en el criterio de información de Akaike, se seleccionó el mejor modelo paramétrico.
* ﻿We analysed the time from exposure to illness onset for 49 cases with no travel history who were identified by prospective contact tracing. These cases represented 37 clusters. We estimated a mean incubation period of 5·2 days (95% CI 1·8–12·4), with the 95th percentile of the distribution at 10·5 days. The incubation period was well approximated by a lognormal distribution (appendix pp 17–19).
* ﻿We analysed the time between symptom onset in 35 secondary cases and 28 corresponding primary cases (appendix pp 19–22). One case who reported the onset of symptoms on the same day as the index case was removed from the analysis. The serial interval followed a gamma distribution with an estimated mean of 5·1 days (95% CI 1·3–11·6). A comparison of the distribution of the incubation period and the serial interval is reported in figure 2, and shows overlap between the two distributions. As we cannot exclude that a fraction of these secondary cases had a previous exposure to an unidentified infection source, we did a sensitivity analysis using different levels of data censoring; the resulting estimates were between 5·0 days (0·8–13·0) and 6·3 days (3·2–10·5; appendix p 22)
* ﻿A parametric distribution (e.g., exponential, gamma or Weibull) was fitted to the whole set of patients.
* Exponential, ﻿Weibull, and gamma distributions led to similar fits of the data—with a delayed convergence for the exponen- tial distribution—and we retained the gamma distribu- tion for reporting CPE.
* ﻿1 month after the first admission date, 11 (19%) patients had been dis- charged from the ICU and the corresponding estimate of ALOS with DPE was 18.0 days (95% CI 12.2–27.0), nearly twice that of DPE (sin censura) which was 10.0 days (95% CI 6.9–13.1). On March 8, 2 months after the first admis- sion date, 38 (64%) patients had been discharged and the estimate of ALOS issued from DPE (sin censura) and CPE (con censura) at that date was 13.0 days (95% CI 10.4–15.6) and 23.1 days (95% CI 18.1–29.7), respectively.
* ﻿The distribution of times to death did not show any difference by sex (see Supplementary Material). ﻿A population-level model with a gamma likelihood, with m = 15.4264 (95% credible interval (CrI) 15.29– 15.56) and shape parameter = 2.0325 (95% CrI 1.997–2.068), was found to adequately fit the data.
* ﻿The average time from onset to death was determined for all of the age groups. This time could be accurately modeled by a gamma distribution, with varying intercepts for different age groups, as presented in the Supplementary Material.

Hay dos opciones para la variable de interés: longitude de la estancia en UCI o el tiempo de supervivencia en UCI. La interpretación de la primera es evidente; la interpretación de la segunda, siguiendo a Kelin & Moescheberger, es la siguiente:

* We can see that white females have the best survival probability, white males

and black females are comparable in their survival probabilities, and black males have the worst survival

* The 1989 U.S. mortality hazard rates, by sex and race, are presented in Figure 2.6. One can see the decreasing hazard rates early in all four groups, followed, approximately, by, a constant hazard rate, eventually leading to an increasing hazard rate starting at different times for each group. (es decir, ¿cuál es la forma de la función de riesgo?).
* Though the three survival functions in Figure 2.1 have the same basic shape, one can see that the three hazard functions shown in Figure 2.5 are dramatically different.
* The mean and median lifetimes for an exponential life distribution are 1\_ \_ and (ln2)\_ \_ as determined from equations (2.4.2) and (2.4.5), respectively. Furthermore, the mean residual life for an exponential distribution is also 1\_ \_ from equation (2.4.1). Distributions with this property are said to exhibit lack of memory. The exponential distribution is the unique continuous distribution possessing this characteristic.
* Because the exponential distribution is a special case of both the Weibull and gamma distributions, considered in subsequent paragraphs, other properties will be implicit in the discussion of those distributions.

**3.4. Método semi-paramétrico (modelo de riesgos proporcionales de Cox)**

Observaciones útiles (Dos categorías: planteamientos y resultados):

* We estimated hazard ratios (HRs) for death using the Cox proportional hazards model. We measured time-to-event in days from the date of hospital admission to the date of in-hospital death. We included nine independent variables in our multi variable Cox model that we considered relevant to in-hospital mortality.
* We included specific comorbidity variables (hypertension, chronic cardiac and pulmonary disease, and diabetes) as these variables were significantly associated with mortality in univariable analyses.
* In the multivariable Cox model (table 4), older age (adjusted HR [aHR] 1·31 [95% CI 1·09–1·57] per 10-year increase), chronic cardiac disease (aHR 1·76 [1·08–2·86]), chronic pulmonary disease (aHR 2·94 1·48–5·84]), higher concentrations of IL-6 (aHR 1·11 [1·02–1·20] per decile increase), and higher concentra tions of D-dimer (aHR 1·10 [1·01–1·19] per decile increase) were indepen- dently associated with in-hospital mortality. The HRs generated in this model were consistent with those generated in a similar model adjusted for SOFA score.
* Of the 12 variables related to symptoms, SpO2 < 95%, loss of smell, and loss of taste were excluded for presenting p-values > 5%.
* Respiratory distress showed a positive correlation in the ICU and the presence of this symptom had an HR of 1.194 (95% CI 1.161–1.227). Abdominal pain (HR = 1.100; 95% CI 1.047–1.156), dyspnea (HR = 1.094; 95% CI 1.059–1.130), and vomiting (HR = 1.050; 95% CI 1.005–1.097) were also positively correlated. Due to negative correlations, fever, cough, respiratory distress, diarrhea, and fatigue are related to protective factors.
* Multivariate Cox regression models examined the association of age with mortality, stratified by country and adjusted for sex. Finally, in the Cox regression models, older adults have a higher strength of association with mortality, even when adjust- ing for sex (Table 2). For Colombia, the hazard ratio was 18.18 (95% confidence interval [CI] 17.68, 18.69; p < 0.001) and for Mexico 6.26 (95% CI 6.18, 6.34). Men had higher hazard ratio in both countries.
* Roedl: We assessed factors associated with the occurrence of CCI and used a cox-regression model to assess factors associated with mortality among patients with CCI. . Variables that caused a change in parameter estimates >10% or were statistically significant on a 0.05 level remained in the model. Multivariate regression analysis identified ARDS (OR 3.238, 95% CI 1.827–5.740, p < 0.001) and referral from another ICU (OR 2.097, 95% CI 1.203–3.654, p = 0.009) as factors significantly associated with new-onset of CCI (see Table 3).
* Finally, we assessed baseline risk factors for time to death using uni- and multivariate Cox regression analysis, where patients where censored at time of death or at last day of follow-up. Covariates were included in the multivariate model if the P value was less than 0.10 in the univariate analysis.
* Multivariate Cox regression survival analysis was performed to assess the adjusted and non-adjusted hazard ratio (and the 95% CI) of the aforementioned variables on ICU survival times.
* After subdividing the cohort into 4 age groups (< 45, 45?65. 65?75, >75), and multivariate Cox regression survival analysis, patients older than 75 years of age were identified at most risk com- pared to reference (45?65) with HR of 3.46, a result which is in gen- eral agreement with previously published data such as Grasseli et al.8 where non-survivors had a hazard ratio (HR) of 1.75 per every ten year increase in age, and Wu et al29 with a HR of 6.75 in group over 65 years of age compared to patients younger than 65 years.
* Sequential organ failure assessment (SOFA) score,45 which has become the golden standard in evaluating the severity of organ dam- age due to dysregulated immune system response to pathogens (i.e. sepsis) has in the studied cohort shown a statistically significant prognostic value in both logistic and Cox regression model (OR 1.6 and HR 1.1 per 1 point SOFA score increase, respectively), which is in concordance with previously published data.
* The association between the hazard of different events and the variables (sex, age, and the time-dependent covariate of having been in ICU) is modelled using a Cox model. The proportional hazards assumption is tested with Schoenfeld residuals, the linearity of the covariate effect is checked with splines.
* We used Cox proportional hazard regression for multivariable adjustment for the variables significantly associated with COVID-19. For this analysis, we reported hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI).
* Baseline risk factors of death at Day 90 were assessed within the whole cohort using univariate and multivari- ate cox regression. Baseline variables (i.e., obtained dur- ing the first 24 h in the ICU) included in the multivariate model were defined a priori, and no variable selection was performed (see the description of the statistical analysis plan in the Supplement). Hazard ratios and their 95% confidence inter- val were estimated. A p value < 0.05 was considered sta- tistically significant.
* Day-1 patients’ characteristics sig- nificantly associated with higher 90-day mortality identi- fied by the Cox regression model were older age, known diabetes, class 2 and extreme obesity, immunodeficiency, higher renal and cardiovascular components of the SOFA score, lower PaO2/FiO2, lower pH, and a shorter time between first symptoms and ICU admission (Table 4).

**Estructura general:**

**Párrafo 1 [Modelos propuestos y modelo final]:**

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 análisis de regresión de Cox univariante y multivariante. Los factores de riesgo incluidos en el análisis multivariante corresponden a las covariables fijas que, de acuerdo con el análisis univariante, son estadísticamente significativas (p < 0.05). En general, las covariables fijas consideradas son cuatro: sexo, grupos etarios, condición crónica del paciente y tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la admisión en UCI. En lo sucesivo, se reportan las estimaciones de las razones de riesgo (HR) y el intervalo de confianza al 95% (95% IC).

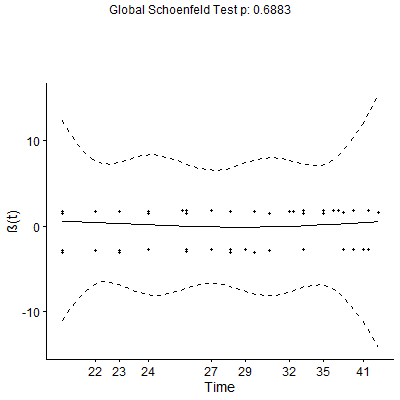
**Párrafo 2 [Resultados generales]:**

El análisis multivariante permite identificar dos covariables de interés: sexo y condición crónica del paciente\footnote{ Nótese que el análisis de regresión multivariante de Cox, expresado en el Cuadro 4, 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 SX).}. El análisis de regresión de Cox multivariante verifica que el sexo masculino (HR: 2.097 [95% IC: 1.203 – 3.654]), una edad superior a 65 años (HR: 2.097 [95% IC: 1.203 – 3.654]) y ser un paciente crítico no-crónico (HR: 2.097 [95% IC: 1.203 – 3.654]) son factores de riesgo asociados significativamente con la mortalidad en UCI (véase Cuadro X). Se verifica, entre otras cosas, que un paciente crítico crónico muestra una probabilidad de muerte 1.2 veces mayor que la de un paciente crítico (no-crónico) de igual sexo y edad.

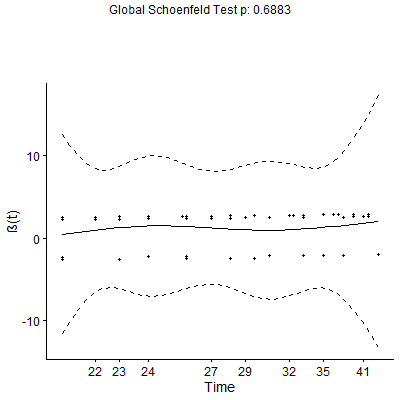
**Párrafo 3 [Pruebas: supuesto de proporcionalidad y supuesto de linealidad]:**

1. **CCI group**

**Sex**

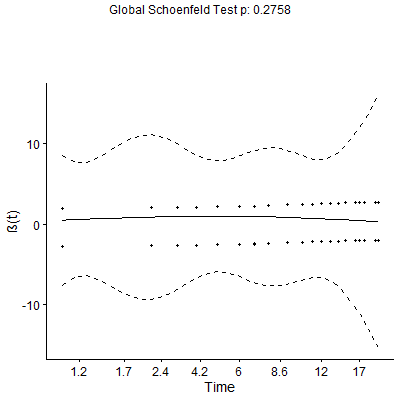
****

**Age**

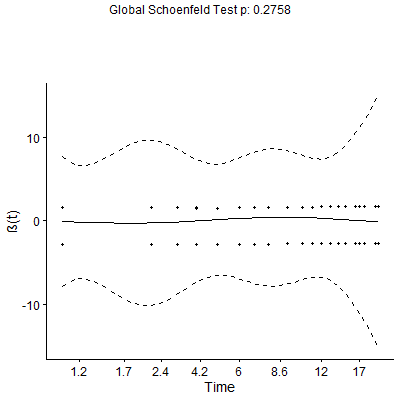
****

1. **Non-CCI group**

**Sex**

****

**Age**

****