**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.

**Primer conjunto:**

**Segundo conjunto:**

**Tercer conjunto:**