**Obsevaciones generales**

Considérese las siguientes observaciones generales en relación con la discusión de resultados para el artículo “Análisis de supervivencia en UCI para pacientes críticos y críticos crónicos de COVID-19 (Cali, Colombia)”:

**Primera observación [Tres resultados generales comunes]:**

En términos generales, 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 generales: **primero**, si bien los pacientes críticos de sexo masculino presentan una tasa de mortalidad en UCI superior, la diferencia según el sexo no es estadísticamente significativa; **segundo,** la edad es un factor de riesgo en el sentido en quelos pacientes críticos mayores de 65 años muestran una tasa de mortalidad en UCI superior; y **tercero**, dados los grupos de pacientes críticos y pacientes críticos crónicos, se verifica que la tasa de mortalidad en UCI para los primeros es superior a la tasa de mortalidad en UCI para los segundos.

(Nota: puesto que el párrafo recoge los resultados generales de la sección anterior, se prescinde de referencias)

**Segunda observación [El sexo no es factor de riesgo]:**

En consonancia con estudios anteriores [17 - 18] y revisiones sistemáticas [19], se ha verificado que los pacientes de sexo masculino muestran una menor probabilidad de sobrevivir en UCI. Existen dos tesis ampliamente difundidas que explican, en general, la relación entre el sexo y un desenlace desfavorable en UCI: primero, se ha argüido que la pato-fisiología de la infección por COVID-19 puede diferir según el sexo del paciente. Estudios anteriores sostienen que, en general, las mujeres y los hombres difieren en su susceptibilidad y respuesta a las infecciones virales, lo cual conduce a diferencias en la prevalencia, la respuesta inmune, la severidad y el desenlace de la enfermedad (Klein and Huber (2009). Nota al pie de página). En segundo lugar, estudios tempranos arguyeron que los desenlaces desfavorables de pacientes de COVID-19 podrían estar relacionados con comorbilidad (a saber, hipertensión, enfermedad cardiovascular y enfermedad pulmonres---, las cuales son, en general, más prevalentes en los hombres [CITA]. Una observación similar valdría decirse sobre los comportamientos como el fumar y beber (CITA). No obstante, una investigación podría proporcionar argumentos en favor de la primera hipótesis en la medida en que verifican que, con independencia de la severidad de la enfermedad, la obesidad, la terapia administrada y el país del caso, la asociación entre el sexo y el desenlace de la UCI se conserva.

Explican que los desenlaces adversos del COVID-19 están relacionados con comorbilidad ---incluyendo hipertensión, enfermedad cardiovascular y enfermedad pulmonar---, condiciones que son, en general, más prevalentes en hombres. Smoking and drinking rates are higher among men than women worldwide. Such behaviors are associated with the risk of developing comorbidities [16]..

Dos explicaciones plausibles a la brecha de sexo:

* **Explicación pato-fisiológica:** una explicación alternativa radica en la tesis según la cual la pato-fisiología de la infección por COVID-19 puede diferir según el sexo del paciente. Se arguye que, puesto que varios genes involucrados en la respuesta inmunológica de la infección están en el cromosoma X, la constitución genética XX y XY puede contribuir potencialmente a la severidad del COVID-19. Las mujeres muestran una respuesta inmune más rápida y agresiva con un menor grado de inflamación sistémica, lo cual facilita la eliminación del virus. “Females and males differ in their susceptibility and re- sponse to viral infections, leading to sex differences in incidence and disease severity” (Klein SL, Huber S. Sex differences in susceptibility to viral infection. In: Klein SL, Roberts CW, editors. Sex Hormones and Immunity to Infection. Berlin: Springer-Verlag; 2009; También se debería citar el texto de Gebhard: “sex differences in adverse reactions, immune responses)
* **Explicación temprana:** en su editorial de abril de 2020, The Lancet explica que, si bien no es claro si los hombres o las mujeres son más propensos a la infección, se ha verificado que más hombres mueren por COVID-19. Explican que los desenlaces adversos del COVID-19 están relacionados con comorbilidad ---incluyendo hipertensión, enfermedad cardiovascular y enfermedad pulmonar---, condiciones que son, en general, más prevalentes en hombres. Smoking and drinking rates are higher among men than women worldwide. Such behaviors are associated with the risk of developing comorbidities [16]. (The Lancet [22]; Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990- 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. Lancet 2018;392(10159):1789-1858). ¿Cómo se refuta esto? La observación de Meijs: se ha verifica que, con independencia de la severidad de la enfermedad, la obesidad, la terapia administrada y el país del caso, la asociación entre el sexo y el desenlace de la UCI se conserva. (Véase también esto: Cai (2020). Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19).

Estudios recientes arguyen en favor de la segunda tesis en la medida en que verifican que, con independencia de las demás variables, el sesgo del sexo se mantiene.

1. Nuestro estudio muestra, sin embargo, que la diferencia de la tasa de mortalidad en UCI según el sexo no es estadísticamente significativa. La explicación de la diferencia poco significativa es la siguiente: el tamaño de la diferencia podría explicarse en una diferencia significativa de la prevalencia de otros factores de riesgo (tales como X, Y, Z) que, por la limitación de la información, no fueron considerados según el sexo.

Nuestro estudio trabaja con las siguientes proporciones: mujeres en UCI (35.89%); hombres en UCI (64.11%). Esta es una distribución comparable con estudios globales --- para mujeres, va desde X% hasta Y%; y, para hombres, desde X% hasta Y%---. (Esto resultados tiene más sentido en términos de razón hombres-mujeres en UCI). Véase la siguiente tabla (nótese que la prevalencia de hombres (o mujeres) es similar):

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Male | Female | Ratio (Male/Female) |
| Meijs et al. (2022) | 398 | 159 | 2,5031 |
| Nuestro estudio | 1247 | 698 | 1.7865 |
| Graselli et al. (2020) | 71.9 | 28.1 | 2.5587 |
| Wang et al. (2020) | 61.1 | 38.9 | 1.5707 |
| Zappella et al. (2022) | 69.5 | 30.5 | 2.2787 |
| Haase et al. (2021) | 239 | 132 | 1.81 |
| Peñuelas et al. (2021) | 72 | 28 | 2.57 |
| Zhan et al. (2021) | 36 | 39 | 0.9231 |
| Cour et al. (2021) | 73.4 | 26.6 | 2.7594 |
| Anesi et al. (2021) | 57.7 | 42.3 | 1.3641 |
| Bhatraju et al. (2020) | 63 | 37 | 1.7027 |
| Brasil: Sobral et al. (2022) | 58.7 | 41.9 | 1.4 |
| Schmidt et al. (2021) | 74 | 26 | 2.8462 |
| Seid et al. (2022) | 58 | 42 | 1.38095 |
| Han et al. (2023) | 54 | 42 | 1.2857 |
| Islam et al. (2021) | 74.1 | 25.9 | 2.8910 |
| Lapidus et al. (2020) |  |  |  |
| Sun et al. (2022) | 76.7 | 23.3 | 3.2918 |

(Nota: los artículos resaltados en amarillo corresponden a los artículos que, seguramente, reportan información sobre tasas de mortalidad en UCI diferenciadas según sexo y edad. Los artículos son insumos para las tablas posteriores. **ESTO NO ES UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**)

Nuestro estudio estima las siguientes tasas de mortalidad a 30 días: muestran una diferencia del 40% en la tasa de mortalidad (Gebhard et al., 2020). “The ICU mortality rate was 12% lower in females than males (27% vs 39%) (Meijs, 2022).

**Estudios globales**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Mortalidad según sexo | Male | Female |
| Meijs et al. (2022) | 39% | 27% |
| Nuestro estudio | 48.93% | 45.95% |
| Graselli et al. (2020) | 71.9 | 28.1 |
| Zappella et al. (2022) | 69.5 | 30.5 |
| Haase et al. (2021) | 239 | 132 |
| Peñuelas et al. (2021) | 72 | 28 |
| Zhan et al. (2021) | 36 | 39 |
| Cour et al. (2021) | 73.4 | 26.6 |
| Schmidt et al. (2021) | 74 | 26 |
| Islam et al. (2021) | 74.1 | 25.9 |
| Lapidus et al. (2020) |  |  |
| Sun et al. (2022) | 76.7 | 23.3 |

**Estudios de la región (riesgo relativo)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| HR por sexo | País | HR | IC |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

Nuestra explicación es la siguiente: (Esta es la explicación a la pregunta sobre por qué la diferencia no es estadísticamente significativa)

**Tercera observación [La edad es factor de riesgo]:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Distribución por edad** | **Mediana** | **IQR** |
| Meijs et al. (2022) | F: 64.1; M: 66 | F: +/- 12.6:  M +/- 10.5 |
| Nuestro estudio | 64 | 53 – 74 |
| Zappella et al. (2022) | 56 | 48 – 63.5 |
| Haase et al. (2021) | 68 | 59 - 75 |
| Zhan et al. (2021) | 57 | 25 – 75 |
| Cour et al. (2021) | 64 | 53 – 70 |
| Graselli et al. (2020) | 63 | 56 – 70 |
| Anesi et al. (2021) | 65 | 54 – 74 |
| Bhatraju et al. (2020) | 64 | 46 – 82 |
| Schmidt et al. (2021) | 63 | 54 – 71 |
| Seid et al. (2022) | 60 | +/- 34.6 |
| Islam et al. (2021) | 65 | 57 – 70 |
| Lapidus et al. (2020) | 62 | 52 – 70 |
| Sun et al. (2022) | 67.5 | 60.5 – 74 |

**Cuarta observación [Los pacientes críticos crónicos muestran una mayor supervivencia]:**

**Quinta observación [Comparación de tasas de mortalidad estimadas]**

**La idea es reportar el resultado general y, en un párrafo, compararlo con los valores de otros estudios, principalmente, el estudio de Peckham.**

**Referencias para usar: Peckham**

**Arentz**

**Graselli**

**Huang**

**Sexta observación [Comportamiento del tiempo de permanencia en UCI]**

Para una revisión sistemática y una compilación de información, véase Rees et al. (2020). La revisión sistemática, demuestra que Median stay in ICU ranged from 5 (IQR 2–9) to 19 (no IQR reported) days. There

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ICU length** | **Mediana** | **IQR** |
| Meijs et al. (2022) | 12.4 | 5 – 28 |
| Nuestro estudio | 19 | 5 – 74 |
| Zappella et al. (2022) | 15 | 8 – 28 |
| Haase et al. (2021) | 13 | 6 - 22 |
| Rozman et al. (2022) | 7 | 4 – 11 |
| Peñuelas et al. (2021) | 17 | 10 – 34 |
| Silva et al. (2022) | 11 | 6 – 20.25 |
| Zhan et al. (2021) | 13 | 9 – 19 |
| Graselli et al. (2021) | 9 | 6 – 13 |
| Anesi et al. (2021) | 8 | 3 – 17 |
| Kukoc et al. (2022) | 9 | 4 - 14 |
| Schmidt et al. (2021) | 23 | 12 – 39 |
| Seid et al. (2022) | 14 | 8 – 20 |
| Schallner et al. (2022) | 16 | 12 – 34 |
| Lapidus et al. (2020) | 16 | Estimador KM |
| Sun et al. (2022) |  |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ICU length** | **Mediana** | **IQR** |
| Diaz et al. (2021) | Mean: 15.42 |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

**NOTA: SE CONCLUYE CON LOS PÁRRAFOS DE LIMITACIONES.**

**[1] La información es pública. Uno puede dudar de las fechas de registro. The data derived from the INS based database is susceptible to errors in coding or data entry.**

**[2] Se deberían incluir otras covariables de interés. De nuevo, la información es limitada.**