**PRIMERA PARTE: Análisis de supervivencia para pacientes con COVID-19 en unidades de cuidados intensivos para Cali, Valle del Cauca**

1. **Tafur, L. A., Rosero, A. S., Remolina, S. A., Millán, M. del M., Arévalo, M., Lema, E., Zorrilla, A., Ruíz, V. H., Ceballos, C., Castañeda, E., Huertas, J. F., & Quintero, J. (2020). Características y desenlaces clínicos de los pacientes con COVID-19 en la primera ola en Cali, Colombia. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo, 22, S36–S45.**
2. **Contexto:** En términos globales, los primeros casos de COVID-19 se reportaron en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China. A finales de marzo de 2020, se había reportado más de 660.000 casos y 30.000 muertes, de donde se desprendió la emergencia sanitaria mundial declarada por la OMS.

Para el caso de Colombia, el primer caso de reportó el 6 de marzo de 2020, importado de Italia. Se verificó que, en el Valle del Cauca, ciudades como Buenaventura y Cali alcanzaron una tasa de letalidad del 6.38% y 4.44%, respectivamente. Si bien numerosos estudios han reportados características epidemiológicas globales, poco se sabe sobre los desenlaces clínicos en ciudades como Cali.

1. **Objetivo:** El propósito de la investigación es "describir las características y los desenlaces clínicos de pacientes con COVID-19 en 2 instituciones de alta complejidad en Cali, Valle del Cauca" (p. S37)
2. **Datos:** La información corresponde a los registros electrónicos clínicos de pacientes con COVID-19 en servicios de atención (urgencias, hospitalización o UCI) en dos instituciones de alta complejidad en Cali (2.428 con síntomas indicativos; y 1.247 con COVID-19). La muestra considera el período entre el 23 de marzo y el 31 de agosto de 2020. (Nótese que sólo fueron considerados pacientes con evolución hospitalaria completa, es decir, "los pacientes que fueron dados de alta o fallecieron en el hospital durante el período de estudio" (p. S38)).

Se consideraron características demográficas (sexo y edad) y **comorbilidades** como covariables de interés. Adicionalmente, se consideraron escalas de gravedad y pronóstico[[1]](#footnote-1), el requerimiento de intubación, la duración de la estancia en el hospital y el estado del egreso.

1. **Metodología: Primero**, se presenta un análisis descriptivo. Para las variables continuas, se verifica la normalidad; y para las variables discretas, se presenta la proporción. **Segundo**, se compara el valor de las escalas de severidad mediante el análisis *receiver operating characteristics*. Se seleccionan las escalas de severidad con mayor área bajo la curva (APACHE II y qSOFA). Con base en los valores de corte de las escalas, se determinan dos grupos: (1) pacientes con puntuación igual o superior al punto de corte; y (2) pacientes con puntuación inferior al punto de corte. Tercero, a partir de la división entre grupos (1) y (2), se estima la curva de supervivencia según la metodología de Kaplan-Meier y se verifica la comparación entre grupos mediante la prueba log-rank.
2. **Resultados:** En primer lugar, se presentan las siguientes observaciones descriptivas:

* De los 1.247 con COVID-19, el 44.19% requirieron hospitalización en piso; el 12.91% fueron ingresados en UCI; y el 42.9% fueron atendidos de manera ambulatoria.
* La mortalidad general fue del 22.9% (en la clínica A fue del 30.7%; en la clínica B, del 15.4%).
* La mediana de edad fue de 74 años en UCI, 68 años en hospitalización y 46 años en pacientes ambulatorios. De los 161 pacientes en UCI, el 73.29% requirieron soporte ventilatorio.
* **La mediana de estancia hospitalaria en UCI fue de 10 días; y para hospitalización, de 6 días. La mortalidad en UCI fue del 92.55%; en hospitalización del 18.33%.**
* En general, la gravedad de la enfermedad y el desenlace están asociados a factores como el sexo masculino, la gravedad del cuadro clínico de ingreso, la edad y la presencia de comorbilidad (hipertensión y diabetes). (Nótese que ningún paciente sin comorbilidad requirió ingreso en UCI).

Finalmente, respecto de los resultados de la estimación no-paramétrica, presenta las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia estratificados según las escalas qSOFA y APACHE II. Se verifica el valor que tiene la condición de ingreso para predecir el desenlace del paciente

1. **Observaciones finales:**

* Nótese que estudios como el de Bonanad et al. (2020) verifican que la mortalidad en pacientes menores de 50 años es cercana al 1%. La mortalidad incrementa de manera exponencial con la edad, llegando a ser hasta del 21.7% (en el estudio de Tafur et al) en pacientes de 80 años.
* El estudio de Berenguer (2020) verifica que los pacientes mayores de 65 años tienen 3.5 veces más probabilidad de morir que los menores de 65 años.

1. **Rodriguez, C. S. E., Tovar, A. R. L., Jaramillo, G. A. U., Rodríguez, E. A. B., Pinilla, E. A. I., & Rojas, J. N. M. (2020). Supervivencia y mortalidad por COVID-19 en Bogotá, Colombia durante marzo y julio de 2020. *Research, Society and Development*, *9*(11), e81291110049.**
2. **Contexto:** en Colombia, el primer caso reportado fue el 6 de marzo de 2020, procedente de Milán, Italia. El 21 de marzo se confirma el primer fallecido por coronavirus en Colombia. En Bogotá, se han reportado (hasta la fecha del estudio) 192.654 casos confirmados, de los cuales 61.827 están activos; 125.529, recuperados; y 5.008, fallecidos. De los casos activos, 51.919 están en casa, 6.305, hospitalizados; y 603, en UCI. La tasa de mortalidad en hombres es de 109.2 por 100.000 habitantes; y en mujeres, 54.5 por cada 100.000 habitantes.
3. **Objetivo:** determinar la supervivencia de COVID-19 en Bogotá para 03-20:07-20.
4. **Datos:** la información corresponde a pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 en Bogotá. La muestra es del período entre el 6 de marzo y 8 de julio de 2020 (n = 40.737). Los casos fueron notificados en SIVIGILA. La fuente corresponde a una base de datos anonimizada con información sobre datos clínicos, resultado de prueba, ficha epidemiológica, información sociodemográfica, etc. (i.e. INS).
5. **Metodología:** se recurre al método actuarial para el análisis de supervivencia, más precisamente, una estimación no-paramétrica del tipo Kaplan-Meier. La diferencia entre grupos es verificada mediante una prueba Log-Rank. Adicionalmente, la interacción es analizada mediante la regresión de Cox. Las estimaciones de las curvas de supervivencia aparecen diferenciadas por sexo, edad y si hubo o no hospitalización.
6. **Resultados:** los resultados generales fueron los siguientes:

* Para los días 1, 10, 20 y 30, se verificó que la supervivencia fue del 100%, 99%, 98% y 96%, respectivamente.
* Se verifica una variación en la supervivencia según el grupo etario. Para el día 30, los mayores de 80 años presentaron una supervivencia del 63%; mientras que las personas entre 70 y 79 años, una supervivencia del 79%.
* Se encontraron diferencias significativas entre sexo y supervivencia (p = 0.00).
* La supervivencia a los 30 días para los no-hospitalizados fue del 100%; para los hospitalizados, del 76%. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa (valor-p= 0.00)

Se concluye que el sexo, la edad y la hospitalización son factores de riesgo. Primero, se encuentra que el riesgo de mortalidad aumenta de manera exponencial en la medida en que la edad aumenta[[2]](#footnote-2); segundo, los hombres presentan un mayor riesgo de mortalidad, lo cual coincide con otras investigaciones; y tercero, la hospitalización es un factor significativo de riesgo (los hospitalizados presentan 31 veces más riesgo de mortalidad en el estudio).

1. **Pérez-Zepeda, M. U., Campos-Fajardo, S., & Cano-Gutierrez, C. (2021). COVID-19 related mortality in older adults: Analysis of the first wave in Colombia and Mexico. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, *45*, 1–6.**
2. **Contexto:** La mortalidad en los adultos mayores durante la pandemia de COVID-19 ha mostrado un prejuicio común: el prejuicio basado en la edad de las personas. Este prejuicio es usualmente empleado para negar ciertos tratamientos escasos. Cuando se comparan las tasas de mortalidad entre países, América Latina presenta las tasas más altas.

Applegate et al. (2021) ---en su COVID-19 Presents High Risk to Older Persons--- verificó que no sólo los adultos mayores tienen mayores riesgos de contagio; sino, además, mayor riesgo de morir a causa de la enfermedad (el mismo resultado fue verificado por Onder et al. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy).

1. **Objetivo:** El propósito del estudio es describir la mortalidad en los adultos mayores durante la primera ola de COVID-19 en Colombia y México. El énfasis radica en el impacto de la edad y las diferencias entre las aproximaciones de los países a la hora de enfrentar la pandemia.
2. **Datos:** Para el caso de México y Colombia, se emplea la información pública de los ministerios de salud sobre individuos sospechosos por COVID-19. La muestra corresponde a 216 días (desde febrero hasta el 30 septiembre). Nótese que la muestra seleccionada corresponde a la primera ola de la pandemia en ambos países. La muestra total corresponde a 1.779.877 individuos, de los cuales 744.137 son colombianos; y 1.035.740, mexicanos.
3. **Metodología:** en términos generales, la metodología es triple: **Primero**, estadísticas descriptivas usando frecuencias absolutas y relativas. **Segundo**, el análisis de supervivencia con los individuos que sobrevivieron hasta el examen final o murieron. La estimación opera según la metodología de Kaplan-Meier y las diferencias entre variables es evaluada según la prueba log-rank. **Tercero**, una regresión multivariada de Cox para examinar la relación entre la edad y la mortalidad. (La regresión de Cox es estratificada por países y ajustada por sexo).Nótese que la segunda metodología implica una estimación diferenciada según dos grupos: (1) adultos y (2) adultos mayores.
4. **Resultados:** Los resultados principales fueron los siguientes:

* **Descriptivo: l**a mortalidad en México es superior (9.1%) que en Colombia (3.1 %).
* **Kaplan-Meier: l**a mortalidad para adultos mayores es mayor en México (35.1%) que en Colombia (19.2%). Hay mayores tasas de mortalidad en hombres y adultos mayores. En general, se verifica que el tiempo de supervivencia para adultos mayores es inferior en comparación con los adultos. Detalles adicionales: para el caso de México, existe una tendencia continua; para el caso de Colombia, existe un número alto de muertes al inicio, pero la curva se estanca (Figura 1). Se verifica que las curvas entre grupos son estadísticamente diferentes (p < 0.001).  
    
  El análisis de supervivencia muestra que la mortalidad de adultos mayores, para Colombia, desciende en el día 50. La explicación: la mortalidad se detiene abruptamente en Colombia gracias a las medidas implementadas en las fases iniciales de la pandemia. El objetivo de la Resolución 464 del 18 de marzo, por ejemplo, era el aislamiento preventivo para adultos mayores de 70 años. En el caso de México, no existió una política pública enfocada a la protección de los adultos mayores.
* **Modelo de Cox:** los adultos mayores muestran una alta asociación con la mortalidad (incluso cuando la regresión es ajustada según sexo). Para Colombia, la razón de riesgo es 18.18 (IC 95%: 17.68, 18.69); para el caso de México, 6.26 (iC 95%: 6.18, 6.34). Se verifica que, en ambos casos, los hombres muestran una razón de riesgo mayor.

1. **Observaciones finales:**

* Es bien conocido que la edad es uno de los principales riesgos de mortalidad. La evidencia sugiere que la mortalidad puede disminuir cuando las políticas públicas apropiadas son implementadas con énfasis en los adultos mayores.
* La desigualdad ha sido uno de los factores que explican la alta mortalidad en la población de adultos mayores ---v.gr.: la clasificación de individuos con mayores probabilidades de sobrevivir---. Se ha verificado, sin embargo, que la estratificación clásica de pacientes no funciona apropiadamente en pacientes de COVID-19 (Wynants et al., 2020).
* La evidencia sugiere que el factor definitivo son las comorbilidades, mas no la edad. Hasta la publicación del estudio, no se ha verificado, sin embargo, los efectos diferenciales de las comorbilidades según la edad del paciente.
* La distribución de recursos escasos bajo un enfoque costo-eficiente parece ser una decisión cimentada en la evidencia; pero, en el caso de la pandemia por COVID-19, resulta evidente que la distribución encuentra su fundamente en un prejuicio (véase Montero-Odasso et al., 2020. Age alone is not adequate to determine healthcare resource allocation during the COVID-19 pandemic). ¿Cuál es el prejuicio? La edad es el único factor para la mortalidad, en especial, en caso de cuidado intensivo. Como verifican Huntley et al. (2012), la morbilidad múltiple es tanto más importante.

1. **Diaz, H., España, G., Castañeda, N., Rodriguez, L., & de la Hoz-Restrepo, F. (2021). Dynamical characteristics of the COVID-19 epidemic: Estimation from cases in Colombia. *International Journal of Infectious Diseases*, *105*, 26–31.**
2. **Contexto:** en el momento en que se escribe el artículo, ha habido 44.95 muertes y 1405 casos por 100.000 personas. En algunos casos ---en ciudades de Amazonas y Putumayo--- con una capacidad modesta de UCI, algunos pacientes eran transferidos a otras ciudades, principalmente, Bogotá.
3. **Objetivo:** usando información oficial públicamente dispnible, modelos de variable aleatoria son empleados para representar la distribución de las siguientes variables: **(1)** el tiempo desde la aparición de síntomas hasta la muerte; **(2)** el tiempo desde la aparición de síntomas hasta el ingreso al hospital; **(3)** el tiempo desde la aparición de síntomas hasta el ingreso a UCI. Además, se presenta elcálculo de la probabilidad de los pacientes de requerir **(1)\*** hospitalización, **(2)\*** cuidados intensivos y **(3)\*** la probabilidad de morir. (Es decir, estudia las probabilidad del paso de un estadio a otro)  
     
   Nótese que **(3)\*** corresponde al **Case Fatality Ratio (CFR)** que a su vez constituye un límite superior de la **Infection** **Fatality Rate (IFR)**. Esta última mide la probabilidad de que el paciente registrado muera En este caso, se emplea el método de Kaplan-Meier.
4. **Datos:** la fuente es la información pública del Ministerio de Salud registrada en el INS. La muestra considerada corresponde al período 03-abril-2020:25-agosto-2020. La ifnromación acumulada en el tiempo sobre cada paciente es empleada para reconstruir su historia. Los datos sobre la edad del paciente son tratados según una escala discreta en intervalos etarios. Se considera el caso nacional.
5. **Metodología:** en primer lugar, se calcula la duración en cada estado del paciente con base en una secuencia de cambios de estado para cada paciente.   
     
   En segundo lugar, para identificar las distribuciones de probabilidad más cercanas, se analizaron numerosas distribuciones. Para el tiempo desde TSO al hospital y TSO a la muerte, se analizaron las siguientes distribuciones: lognormal, Weibull y gamma (es decir, instancias de la gamma generalizada); y en términos discretos, se analizó la zero inflated negative binomial distribution. Las estimaciones fueron comparadas con base en dos métodos: uno, los criterios de información (WAIC) y el método LOO (Leave one out cross validation). Finalmente, para la estimación de probabilidades, se emplea un modelo de supervivencia de Kaplan-Meier (Ghani et al., 2005)**.**
6. **Resultados:** los resultados fueron los siguientes:
7. **Distribución de probabilidad de los tiempos**

* **Tiempo desde aparición de síntomas hasta la muerte:** el parámetro es empleado para la estimación del CFR e IFR. Verifican que 90% de las muertes ocurren entre los 3 y 35 días. La distribución no muestra diferencias según el sexo. El modelo que se ajusta es un modelo con una función de verosimilitud gamma con media 15.43 y shape parameter 2.03.
* **Tiempo desde la aparición de síntomas hasta el hospital:** la medida del tiempo de hospitalización fue de 14.27 días; y la mediana, 13 días. No hay diferencias significativas según el sexo. La distribución gamma es la que mejor se ajusta con media 15.43 y shape parameter 2.03.
* **Tiempo desde la aparición de síntomas hasta la UCI:** el tiempo medio de ingreso a UCI fue 21.53 días. La distribución lognormal se ajusta mejor con mu=18.106 y sigma=0.599.
* **Estancia en el hospital:** la función de densidad de la estancia en hospital está diferenciada según el desenlace de la enfermadad (muerto o no). La media para todos los pacientes fue de 15.43 días; la media para los pacientes que murieton, 7.69 días; y la media para los supervivientes, 36.23 días.El tiempo de estancia en el hospital muestra también una distribución multimodal, lo cual sugiere el uso de una mezcla de modelos paramétricos. Se consideran dos subpoblaciones (muertes y supervivientes). La distribución para los pacientes muertos se ajusta a una lognormal con mu=3.58 y sigma = 1.13; y la distribución para los superviventes, a una gamma con mu = 36.22 y shape = 2.0016.
* **Estancia en UCI:** la siguiente observación coincide con el resultado de nuestro estudio: "la distribución del tiempo de permanencia en UCI muestra una respuesta multimodal con dos máximos locales. Esto sugiere la existencia de al menos dos subpoblaciones con diferentes respuestas o evolución de la enfermedad. No fueron observadas diferencias significativas según el sexo" (p. 29). La estancia media en UCI para todos los pacientes fue de 15.42 días; la media para los pacientes que murieron, 6.64 días; y la media para los pacientes supervivientes, 24.4 días.

1. **Cálculo de probabilidad[[3]](#footnote-3)**

* **Probabilidad de muerte:** el cálculo de la CFR (la fracción de casos muertos) según sexo es estimado a partir del método de Kaplan-Meier. El resultado: 3.83% para la población; 2.82% para mujeres; y 4.79% para hombres. Se verifican diferencias significativas según grupos de edades. El CFR para hombres es 1.7 el CFR para mujeres.

* **Probabilidad de hospitalización:** el porcentaje de pacientes hospitalizados ingresados en UCI fue de 11.22%; pero, de acuerdo con la aplicación del método de Kaplan-Meier, se calcula una razón de 16.53. La razón de pacientes que necesitaron hospitalización fue 8.14%; y, según las estimaciones de Kaplan-Meier, fue de 8.44%.
* **Probabilidad de ingreso a UCI en pacientes hospitalizados:** el porcentaje de pacientes hospitalizados que ingresaron a UCI fue 13.87% (la diferencia con el cálculo anterior: en este caso se consideran como supervivientes los individuos que no necesitaron atención en UCI; en el caso anterior, los supervivientes son los individuos que no necesitaron hospitalización). El método de Kaplan-Meier sugiere 14.31%.

1. **Ghani, A. C., Donnelly, C. A., Cox, D. R., Griffin, J.T., Fraser, C., Lam, T. H., Ho, L. M., Chan, W. S., Anderson, R. M., Hedley, A. J., & Leung, G. M. (2021). Methods for Estimating the Case Fatality Ratio for a Novel, Emerging Infectious Disease. *American Journal of Epidemiology*, *162*, 5, 479 – 486.**
2. **Contexto:** dada la aparición de una epidemia, el cálculo del Case Fatality Rate (CFR) —i.e.: la proporción de casos que mueren por la enfermedad— es una medida de la mayor relevancia. De manera usual, la razón es estimada de manera naif: para todo momento t, CFR (t) corresponde a la razón D(t)/C(t) donde D(t) y C(t) se definen como el número de muertos y casos acumulados hasta el tiempo t respectivamente.

Se ha demostrado, sin embargo, que emplear estimadores simples del CFR puede ser inapropiado cuando existe una proporción significativa de pacientes cuyo desenlace es desconocido. Los estimadores simples del CFR eran inferiores a las estimaciones proporcionadas por técnicas estadísticas apropiadas.

1. **Objetivo:** la investigación propone un novedoso método para la estimación del CFR con base en un procedimiento de supervivencia de Kaplan-Meier considerando dos desenlaces (muerte y recuperación). La utilidad del método es evaluada a partir de los datos de la epidemia de SARS en Hong Kong durante el 2003.
2. **Metodología:** en términos generales, Ghani et al. (2005) describen tres metodologías para la estimación del CFR:
3. **Estimadores simples:** cualquiera que sea el momento t, sean D(t), R(t) y C(t) el número total de muertos, recuperados y casos acumulados hasta el momento t. Se proponen dos estimadores simples: (1) e1(t) = D(t)/C(t); y (2) e2(t) = D(t) = {R(t) + C(t)}. Nótese que e1(t) no considera la existencia de observaciones censuradas, es decir, observaciones tales que, al momento t, no se conoce su desenlace (i.e.: censura por derecha)[[4]](#footnote-4).
4. **Modelo mixto paramétrico:** el modelo paramétrico considerada es mixto en la medida en que se considera un modelo paramétrico para dos subpoblaciones: **(1)** los individuos que mueren en el momento t y **(2)** los individuos que se recuperan en el momento t.

En términos generales, considérese la probabilidad de morir (p1) y de recuperarse (p2) tal que p1 + p2 = 1. Por definición, f(t | i) corresponde a la densidad condicional de que el individuo alcance el estado i en el tiempo t para i = 1, 2. Así, la densidad condicional se puede modelar a partir de un modelo paramétrico —esto es, suponiendo una distribución de probabilidad—. Los parámetros pueden ser estimados mediante máxima verosimilitud.

1. **Extensión del método de Kaplan-Meier para dos desenlaces (muerte y recuperación):** se consideran dos estados terminales: la muerte y la recuperación cuyas funciones de riesgo vienen dadas por hm(t) y hr(t) con funciones de supervivencia asociadas Sm(t) y Sr(t) respectivamente. Nótese que, para i = m, r, hi(t)Si(t) = fi(t) donde fi(t) es la función de densidad.

Sea el tiempo máximo de supervivencia registrado en s. Así, la probabilidad de muerte en t, , y la probabilidad de recuperarse en t, , se definen como

donde es la función de supervivencia si ambos puntos máximos son tratados como un único punto. Nótese que CFR estimado es igual a Pm(t) si la epidemia es completa, es decir, si Pm(t) + Pr(t) = 1. Pero, como no es el caso, se sugiere el siguiente estimador en el momento s:

1. **COVID-19 persistente y estancia en cuidados intensivos**
2. Según observan Chudzik *et al.* (2022), los siguientes hallazgos verifican el fenómeno de COVID-19 persistente —o *Long COVID*—: para el caso de 143 pacientes en Italia, Ganesh et al. (2022) verifican que, después de la hospitalización a causa de COVID-19, más del 87% de los pacientes registraron los siguientes síntomas persistentes: fatiga (53%), disnea (43%), dolor conjunto (27%) y dolor en el pecho (22%) que duran por lo menos 60 días desde la aparición de síntomas iniciales. Para el caso de 1733 pacientes en China, el 63% de los pacientes reportan fatiga y debilidad muscular; el 26%, problemas de sueño; y el 23%, ansiedad y depresión. (Nótese que los síntomas pueden aparecer en cualquier sistema, esto es, sistema cardiovascular, respiratorio, digestivo, nervioso y muscular. Adicionalmente, se pueden presentar problemas psiquiátricos, dolor generalizado o fiebre persistente). El resultado general indica que, aproximadamente, entre el 10% y 30% de los pacientes que se han recuperado de COVID-19 presentan síntomas en meses posteriores. El fenómeno del COVID-19 persistente se presenta tanto en casos leves y graves de COVID-19, y depende de la severidad de los síntomas en la fase aguda de la enfermedad.
3. De acuerdo con Soriano et al (2021), el COVID-19 persistente ocurre en pacientes con historia de infección por SARS-CoV-2, en especial, tres meses después de la aparición de la enfermedad. La duración de los síntomas es aproximadamente de ocho semanas y, en general, no son explicados por un diagnóstico alternativo[[5]](#footnote-5). Los síntomas pueden aparecer después de la recuperación inicial o persistir durante la enfermedad.
4. La definición de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) es análoga, pero sugiere una duración de cuatro semanas[[6]](#footnote-6); en contraste, de acuerdo con Instituto Nacional para la Calidad de la Sanidad y la Asistencia, define el COVID-19 persistente como la presencia de nuevos síntomas o síntomas continuos cuatro semanas o más después del inicio de la enfermedad[[7]](#footnote-7). Nótese que, en términos generales, esto significa que existen dos formas según las cuales se presenta el COVID-19 persistente: primero, síntomas continuos de COVID-19 desde uno a tres meses después de la aparición de los primeros síntomas; y segundo, síntomas nuevos —o post-COVID-19— que persistente desde uno a tres meses después de la aparición de los primeros síntomas. El primero se refiere a una evolución extensa de la enfermedad (*Long COVID*); el segundo, a los efectos persistentes de la enfermedad[[8]](#footnote-8).
5. El objetivo general de la investigación de Chudzik et al. (2022) es el siguiente: evaluar las variables que puedan explicar los síntomas persistentes en pacientes de COVID-19 sin comorbilidades. El estudio considera 701 pacientes, entre los cuales 488 completaron tres meses de seguimiento. Verifican que una evolución severa de COVID-19, el índice de masa corporal y el dolor en las articulaciones están independientemente asociados con el riesgo de COVID-19 persistente en individuos sanos (i.e.: pacientes sin comorbilidades).
6. **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.**
7. **Contexto:** la observación general es la siguiente: los pacientes de COVID-19 muestran una tasa de admisión en UCI y una evolución más grave en hombres. Pero existe un vacío general en la literatura: no hay un análisis comprensivo de la supervivencia en UCI para hombres y mujeres diferenciado según comorbilidades, factores de riesgo, tipo de terapia (*anti-infection/inflammatory therapy*).

Nótese que Leung (2020), en su *Clinical features of deaths in the novel coronavirus epidemic*, identificó los siguientes factores de riesgo: edad, cualidad de fumador, comorbilidades pulmonares y cardiovasculares. Además, se ha documentado efectivamente que, si bien la tasa de incidencia de la enfermedad es similar según sexos, las tasas de fatalidad por casos son menores en mujeres que en hombres (Gebhard et al. (2020). Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes; Launer (2020). Burnout in the age of COVID-19).[[9]](#footnote-9)

Bischof et al. (2020) en su Towards precisión medicine: inclusión of sex and gender aspects in COVID-19, así como Schiffer et al. (2020) en su The sex gap in COVID-19 trials, verificó que las diferencias según sexo afectan la susceptibilidad del virus, respuesta al virus, evolución de la enfermedad y efectos colaterales de la terapia inicial, enfatizando según el sexo.

Numerosos estudios han verificado que la tasa de mortalidad superior en pacientes de sexo masculino (Penna et al., 2020. Sex related differences in COVID-19 lethality; Ahrenfeldt et al., 2020. Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe). Estos estudios han sido realizados en población heterogénea con diversidad clínica, tales como un rango amplio de evoluciones de la enfermedad (desde síntomas leves hasta la admisión de UCI) (Barbateskovic et al., 2021. A new tool to assess clinical diversity in meta-analyses (CDIM) of interventions).

1. **Objetivo:** En este contexto, la investigación asocia el sexo y la supervivencia en UCI según las variables señaladas (comorbilidades, factores de riesgo y tipo de terapia). Es un *multicenter observational cohort study* que considera pacientes admitidos por neumonía por COVID-19 en siete unidades de cuidados intensivo en una región a través de Bélgica[[10]](#footnote-10), Holanda y Alemania. Los pacientes requirieron soporte ventilatorio durante la primera ola de la pandemia.

El objetivo general de la investigación es el siguiente: se investiga la asociación entre el sexo y el análisis de supervivencia en UCI en pacientes infectados por COVID-19, ajustado según la edad, la severidad de la enfermedad, la obesidad, la cualidad de fumador, comorbilidades y terapias (*anti-infection/inflammatory therapy*).

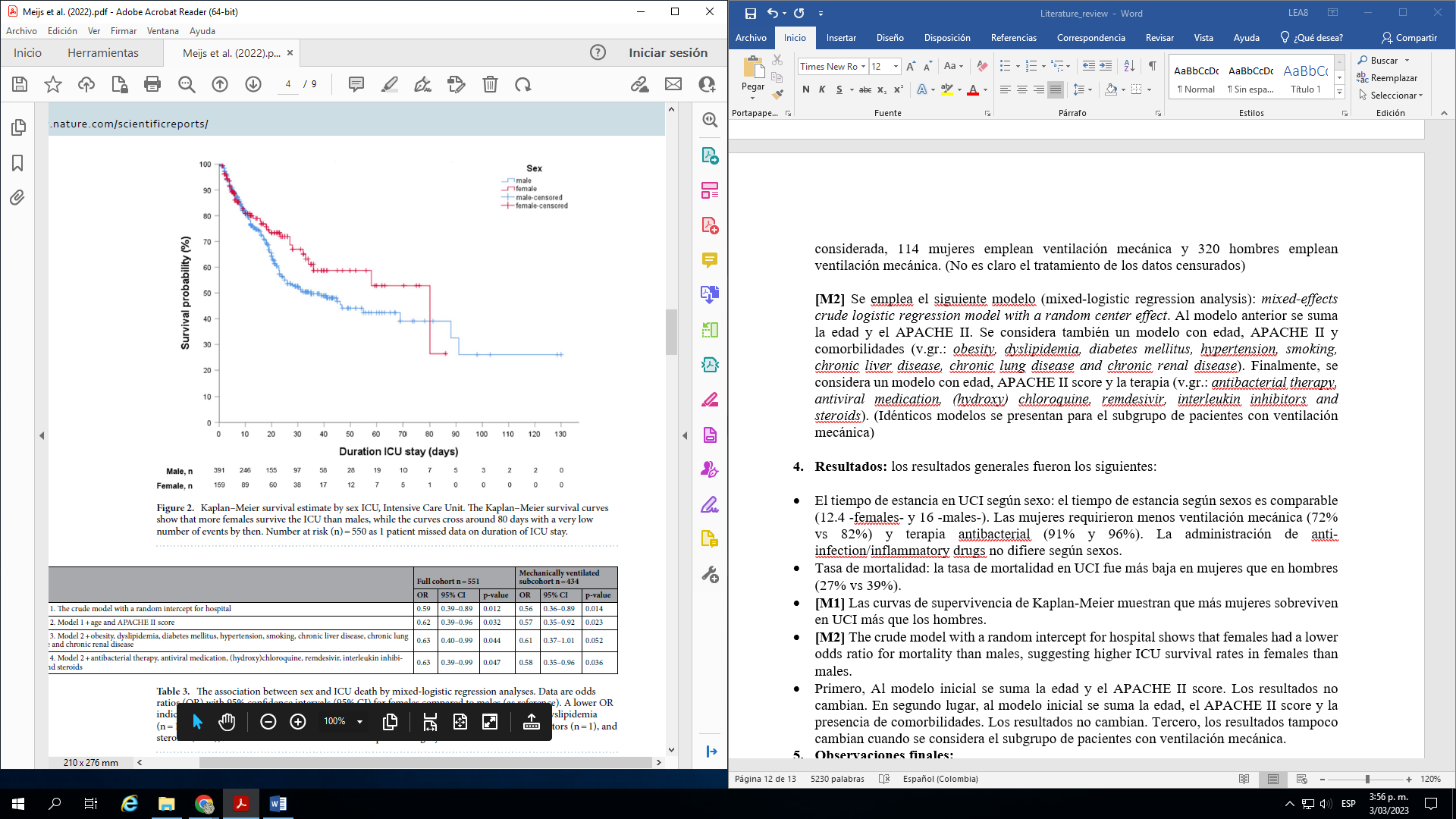
1. **Metodología:** el método seleccionado es el siguiente: la muestra considera pacientes de COVID-19 con neumonía y fallas respiratorias admitidos en UCI en siete hospitales. La muestra consideró 551 pacientes con COVID-19 que fueron admitidos en siete UCI en Europa Oriental, de los cuales 434 recibieron ventilación mecánica. Los pacientes estaban diferenciados según las siguientes variables: si recibió o no ventilación mecánica, sexo, presencia de comorbilidades (dyslipidemia, diabetes mellitus, hypertension, chronic liver disease, chronic lung disease, and chronic renal disease, obesity), cualidad de fumador, Chronic Health Evalution II (APACHE II). La metodología es múltipe:

**[M1]** Se presenta el siguiente análisis: *Kaplan-Meier survival estimate by sex ICU, Intensive Care Unit. The Kaplan-Meier survival curves show that more females survive the ICU than males, while the curves cross around 80 days with a very low number of events by then. Number at risk (n) = 550 as 1 patient missed data on duration of ICU stay.* El evento de interés es el siguiente: Duración en UCI (días). Nótese que, de conformidad con la Tabla 2, el número de pacientes de 551, entre los cuales 43 mujeres murieron y 153 hombres murieron en UCI. Se presenta la estancia mediana en UCI. Para la muestra considerada, 114 mujeres emplean ventilación mecánica y 320 hombres emplean ventilación mecánica. (No es claro el tratamiento de los datos censurados)

**[M2]** Se emplea el siguiente modelo (mixed-logistic regression analysis): *mixed-effects crude logistic regression model with a random center effect*. Al modelo anterior se suma la edad y el APACHE II. Se considera también un modelo con edad, APACHE II y comorbilidades (v.gr.: *obesity, dyslipidemia, diabetes mellitus, hypertension, smoking, chronic liver disease, chronic lung disease and chronic renal disease*). Finalmente, se considera un modelo con edad, APACHE II score y la terapia (v.gr.: *antibacterial therapy, antiviral medication, (hydroxy) chloroquine, remdesivir, interleukin inhibitors and steroids*). (Idénticos modelos se presentan para el subgrupo de pacientes con ventilación mecánica)

1. **Resultados:** los resultados generales fueron los siguientes:

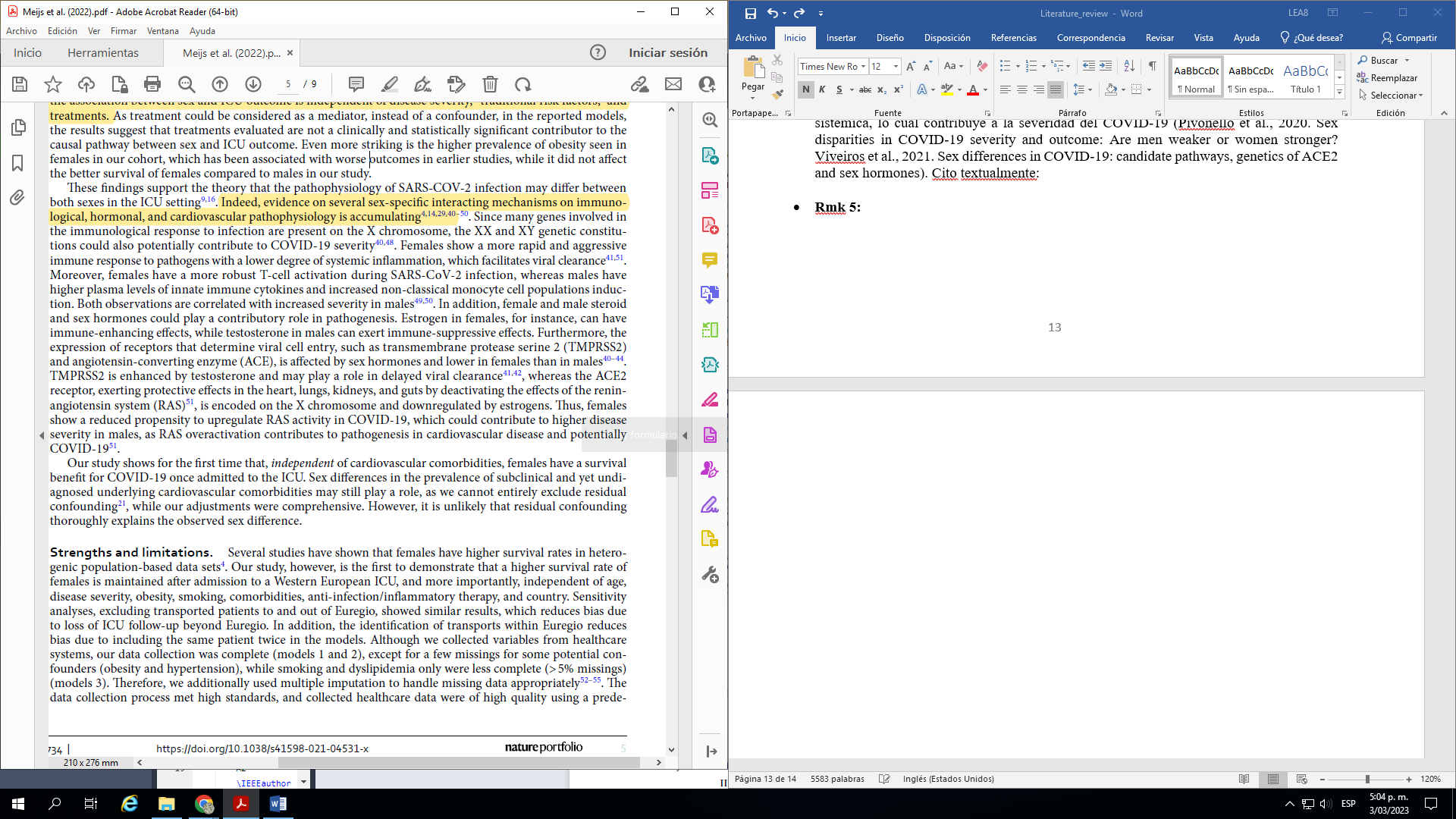
* El tiempo de estancia en UCI según sexo: el tiempo de estancia según sexos es comparable (12.4 -females- y 16 -males-). Las mujeres requirieron menos ventilación mecánica (72% vs 82%) y terapia antibacterial (91% y 96%). La administración de anti-infection/inflammatory drugs no difiere según sexos.
* Tasa de mortalidad: la tasa de mortalidad en UCI fue más baja en mujeres que en hombres (27% vs 39%).
* **[M1]** Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier muestran que más mujeres sobreviven en UCI más que los hombres.



* **[M2]** The crude model with a random intercept for hospital shows thatfemales had a lower odds ratio for mortality than males, suggesting higher ICU survival rates in females than males.
* Primero, Al modelo inicial se suma la edad y el APACHE II score. Los resultados no cambian. En segundo lugar, al modelo inicial se suma la edad, el APACHE II score y la presencia de comorbilidades. Los resultados no cambian. Tercero, los resultados tampoco cambian cuando se considera el subgrupo de pacientes con ventilación mecánica.

1. **Observaciones finales:**

* **Rmk 1:** las mujeres mostraron 40% de mayor chance de sobrevivir en UCI que los hombres con independencia de la edad, la severidad de la enfermedad, la obesidad, cualidad de fumador, comorbilidades, terapia administrada y país. Los resultados son similares para el subgrupo de pacientes con ventilación mecánica.
* **Rmk 2:** their study shows a higher odd of mortality for males, but is distinctive since results are independent of age, smoking, obesity, comorbidities, APACHE II scores (i.e., the classification system used to assess disease severity), anti-infection/inflammatory therapy, and country, indicating that sex might be associated with ICU outcome independently of disease severity at ICU admission.
* **Rmk 3:** nótese que, de acuerdo con *The gendered dimesions of COVID-19* de The Lancet, la diferencia de respuesta según sexo estriba en comorbilidades tales como las tasas superiores de fumadores y comorbilidades en hombres. La investigación muestra el siguiente resultado de interés: LA ASOCIACIÓN ENTRE SEXO Y EL RESULTADO DE LA UCI ES INDEPENDIENTE DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD. LOS DEMÁS FACTORES DE RIESGO NO SON COFOUNDER; SINO, MÁS BIEN, MEDIATOR.
* **Rmk 4: ¿cuál es la implicación de Rmk 3?** Los hallazgos presentan evidencia en favor de la teoría según la cual la pato-fisiología de la infección por COVID-19 pueden diferir entre sexos en la permanencia en UCI. (Idénticos resultados fueron verificados por [9] y [16]). Una explicación: **since many genes involved in the immunological response to infection are present on the X chromosome, the XX and XY genetic constitution could also potentially contribute to COVID-19 severity. (**Pradhan & Olsson, 2020. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: Are males more vulnerable? Scully et al., 2020. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes**).** Esto implica que las pacientes de sexo femenino responden inmunológicamente de manera más rápida y agresiva a los patógenos con un menor grado inflamación sistémica, lo cual contribuye a la severidad del COVID-19 (Pivonello et al., 2020. Sex disparities in COVID-19 severity and outcome: Are men weaker or women stronger? Viveiros et al., 2021. Sex differences in COVID-19: candidate pathways, genetics of ACE2 and sex hormones). Cito textualmente:



1. **Ventajas y limitaciones de la investigación:**

La ventaja principal es la siguiente:

* Es el primer estudio en demostrar que la tasa de supervivencia superior en mujeres se mantiene después de la admisión a las UCI de Europa Oriental, y todavía más importante, con independencia de la edad, severidad de la enfermedad, obesidad, cualidad de fumador, comorbilidades, anti-infection/inflammatory therapy y país.

Las limitaciones principales son dos:

* Puesto que los pacientes pueden morir después de la salida en UCI o el transporte, un análisis de supervivencia que incluyera el tiempo no puede ser realizado y presentaría resultados inválidos. Por ello, ninguna conclusión se puede hacer sobre la progresión del COVID-19 en UCI.
* La admisión en UCI es el resultado de un proceso de selección. Depende de muchos factores, incluyendo el riesgo potencial asociado con el sexo, lo cual causa posiblemente un sesgo (i.e. *An index-event bias*). Todavía más, los resultados pueden ser explicados no tanto por la teoría de la pato-fisiología de la enfermedad, sino en la decisión de los médicos sobre la admisión en UCI.

**ANEXO 1: Observaciones generales sobre la investigación “Análisis de supervivencia sobre el tiempo de permanencia en UCI para pacientes con COVID-19 en Cali, Valle del Cauca”**

1. Se consideran las siguientes variables: Id del paciente, Edad, Sexo, Fecha de detección (fecha en que el test fue positivo), Fecha de ingreso hospitalario, Fecha de alta hospitalaria, Fecha de ingreso en UCI, fecha de alta en UCI. Nótese que la información del INS no considera una clasificación según comorbilidades y, en consecuencia, no constituye una covariable.
2. Se define la siguiente variable de interés: tiempo transcurrido desde el ingreso en UCI hasta el alta, es decir, el tiempo de permanencia en UCI. Naturalmente el alta puede ser, o bien por muerte del paciente, o bien por el traslado a planta. Esto significa que el interés no es el pronóstico, es decir, si el paciente se recuperó o murió. ¿Cuál sería el resultado de interés? El nivel de ocupación en UCI. (El evento de interés es haber sido dado de alta).
3. Los pacientes censurados son los siguientes: Si, a la fecha en que finaliza el estudio, el paciente permanece en UCI, el dato es censurado. Adicionalmente, si el paciente en virtud de causas distintas al COVID-19, el dato también aparece censurado. En general, únicamente se considera la censura por derecha.
4. A partir del test de Logrank se examina las diferencias entre las curvas de supervivencia estimadas según las covariables de interés (sexo y edad). Para el caso del sexo, se debe considerar la incidencia de cada sexo entre los pacientes ingresados a UCI. Lo mismo valdría para el caso de la edad.

1. Escala APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health), CURB-65 (Severity Score for Community-Acquired Pneumonia), NEWS2 (National Early Warning Score 2) y qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment) [↑](#footnote-ref-1)
2. Véase Zhou et al. (2020) para un resultado análogo en Wuhan; Mikami et al. (2020), para Nueva York; y Escobar et al. (2020), para Lima. [↑](#footnote-ref-2)
3. Para la estimación del CFR, Díaz et al. (2021) recurren al método de estimación de Ghani et al. (2005) cuyo fundamento radica en la metodología de Kaplan-Meier. El ejercicio de Ghani et al. (2005) es aplicado al caso de la epidemia de SARS en Hong Kong en el 2003. (Para un resumen del estudio de Ghani et al. (2005), véase Sección V). [↑](#footnote-ref-3)
4. Nótese que, como observa Ghani et al. (2005), el estimador e2(t) resulta apropiado si, dado el tiempo de supervivencia t, el riesgo de muerte y de recuperación son, en ambos casos, proporcionales (Ghani et al., 2005, p. 480). Si con proporcionalidad se entiende el supuesto de riesgos proporcionales en el sentido de Cox, lo anterior implica que e2(t) es apropiado cuando la razón de riesgo no depende del tiempo para ambos eventos. [↑](#footnote-ref-4)
5. Véase Soriano et al. (2021). WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect. Dis., 22*, pp. e102 – e107. [↑](#footnote-ref-5)
6. Véase CDC (2020). COVID-19 and Your Health. Centers for Disease Control and Prevention. [↑](#footnote-ref-6)
7. Véase National Institute for Health and Care Excellence (2020). COVID-19 Rapid Guideline: Managing in Long-Term Effects of COVID-19. London, UK. [↑](#footnote-ref-7)
8. Ídem. [↑](#footnote-ref-8)
9. De hecho, hubo un estudio sistemático y meta-análisis que verificó, entre otras cosas, que los odds ratios de requerir un ingreso a UCI, así como la mortalidad en general, es superior en pacientes de sexo masculino (Peckham et al., 2020. Male sex identified by global COVID-19 meta-análisis como un factor de riesgo de muerte e ingreso en UCI). [↑](#footnote-ref-9)
10. [↑](#footnote-ref-10)