**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*).

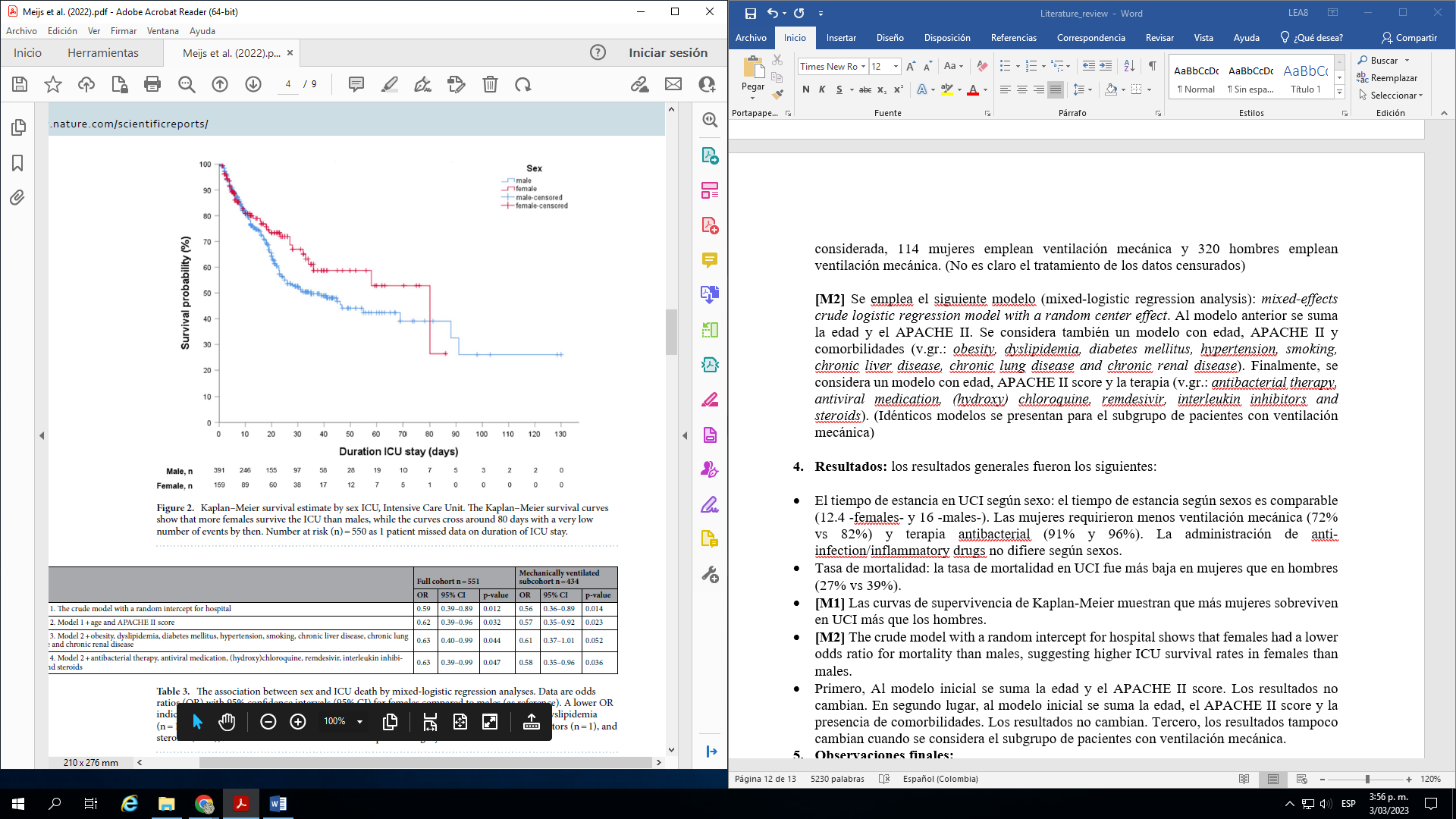
1. **Metodología:** el método seleccionado es el siguiente: la muestra considera pacientes de COVID-19 con neumonía y fallas respiratorias admitidos en UCI en siete hospitales. La muestra consideró 551 pacientes con COVID-19 que fueron admitidos en siete UCI en Europa Oriental, de los cuales 434 recibieron 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:

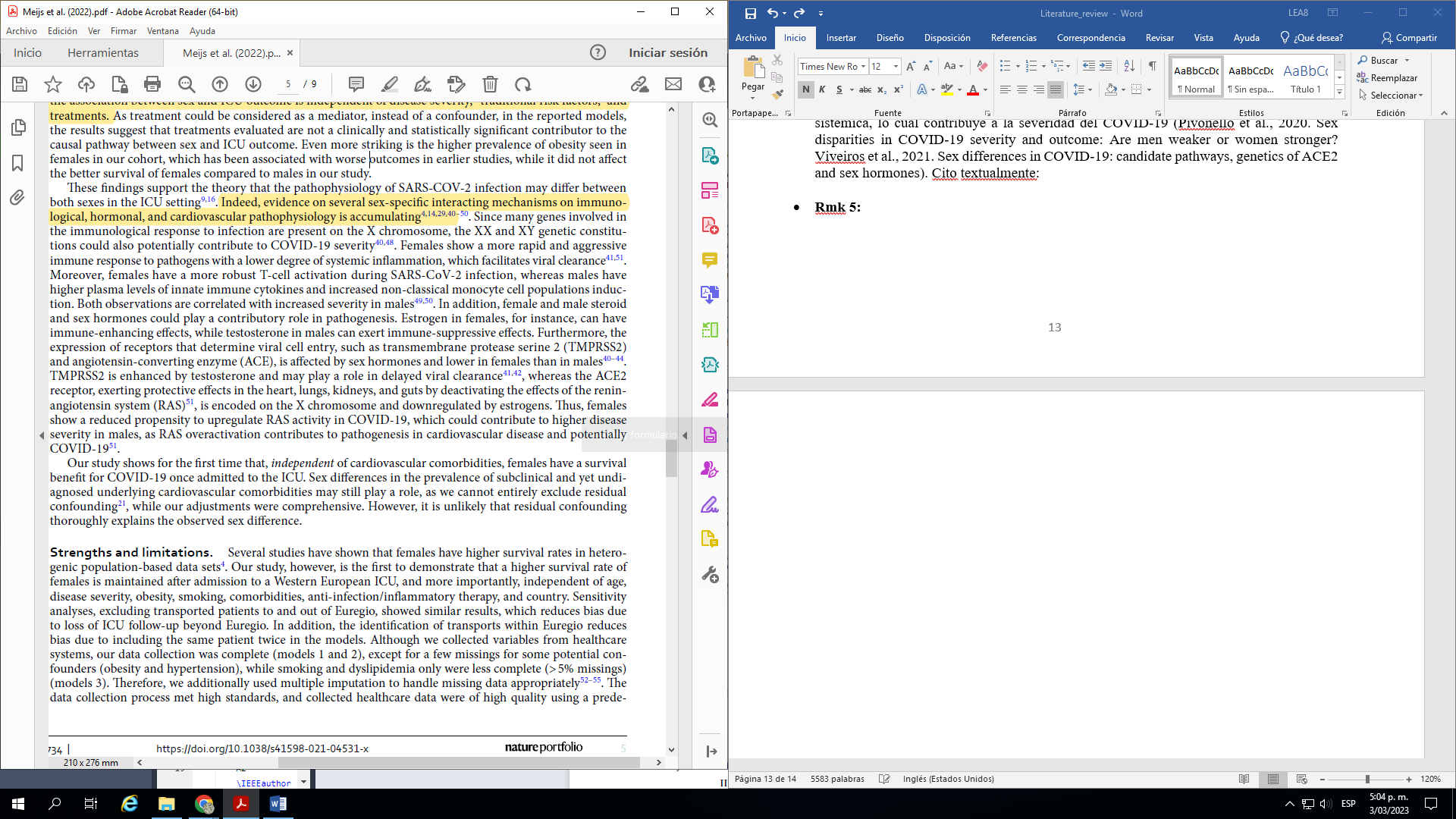
* El tiempo de estancia en UCI según sexo: el tiempo de estancia según sexos es comparable (12.4 -females- y 16 -males-). Las mujeres requirieron menos ventilación mecánica (72% vs 82%) y terapia antibacterial (91% y 96%). La administración de anti-infection/inflammatory drugs no difiere según sexos.
* 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.

1. **Roedl, K., Jarczak, D., Boenisch, O., de Heer, G., Burdelski, C., Frings, D., Sensen, B., Nierhaus, A., Kluge, S., & Wichmann, D. (2022). Chronic Critical Illness in Patients with COVID-19: Characteristics and Outcome of Prolonged Intensive Care Therapy. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(4). https://doi.org/10.3390/jcm11041049**

**1. Contexto:**

Si bien los avances en tecnología médica han contribuido a incrementar el nùmero de supervivientes a la enfermedad crítica, algunos pacientes requieren cuidados intensivos prolongados.  
  
El vacío es el siguiente: la información sobre el resultado de pacientes con enfermedades críticas crónicas es precaria.  
  
Wu et al. (2019) en su "Characteristics of and Important Lessons from the COVID-19" registra que más del 5% de los pacientees por COVID-19 requieren UCI.  
  
Nótese que la terapia prolongada en UCI puede ser comúnmente observada en pacientes que requieren ventilación mecánica. [2, 10]. Las siguientes investigaciones consideran las estancia prolongada en UCI:   
  
[2] Roedl et al. (2020). Mechanical ventilation and mortality among 223 critcally ill patients with COVID-19.  
[10] Gamberini et al. (2019). Factors influencing liberation from mechanical ventilation in COVID-19.  
  
El cuidado de pacientes enfermos críticos ha mejorado substancialmente durante las últimas décadas gracias al progreso de terapias y avances médicos, lo cual conduce a mejorar las tasas de supervivencia y un número creciente de pacientes que requieren UCI por un período prolongado de tiempo. Estos pacientes reciben el nombre de "chronically critcally ill" (Kahn et al., 2015. The Epidemiology of Chronic Critical Illness in the US; Nelson et al., 1985. Chronic Critical Illness: To save or let die?).  
  
Los pacientes con una enfermedad crítica crónica ni se recuperan ni mueren y dependen de tratamientos de cuidados intensivos gracias a su persistent organ dysfunction. (Maguire et al., 2013. Strategies to combat chronic critical illness).  
  
Como señalan Roedl et al. (2022), en virtud de la heterogeneidad de los pacientes con Chronic Critical Illness (CCI), no existe un umbral definitivo. No obstante, muchos estudios emplean un umbral de 21 días (v.gr.: Maguire et al., 2013. Strategies to combat chronic critical illness).  
  
El asunto de los recursos limitados se torna controversial cuando se consideran pacientes con estancias prolongadas en UCI (Nelson et al. (supra), Marchioni et al., 2013. Chronic Critical Illness: The price of survival; Valentin, 2017. Intensive care medicine-survival; Roedl et al., 2019. The Chronic ICU patient: is intensive care worthwhile for prolonged ICU-stay?) (véase. por ejemplo,   
  
**2. Objetivo:** investigar la ocurrencia, las características y resultados de pacientes con CCI (Chronic Critical Illness) y COVID-19 en UCI. **3. Información**El estudio considera un conjunto de adultos en estado crítica en el Departamento de Medicina de Cuidados Intensivos en la Universidad Hamburg-Eppendorf. El período de anñálisis es desde 1 marzo del 2020 hasta el 8 de agosto de 2021.  
  
Se consideran todos los pacientes mayores de 18 años con COVID-19 confirmados   
  
 **4. Metodología:**Se consideran los siguientes métodos:  
  
Primero, se define (siguiendo a Maguire) la Chronic Critical Illness (CCI) como una terapia continua de cuidado intensivo que supera los 21 días en una UCI. Adicionalmente, se consideran las siguientes covariables: la severidad de la Acute Respiratory Distress Syndrome según el índice de Horowitz; la severidad según el SOFA; el SAPS II score; y el Charlson Comorbidity Index.   
  
Las funciones de supervivencia fueron estimadas usando el método de Kaplan-Meier y fueron comparadas según el log-rank test. (Nótese que, a partir del método de Kaplan-Meier, se estima la mortallidad de 90 días).  
  
Se emplea un modelo de regresión de Cox para evaluar los factores asociados con la mortalidad en pacientes con Chronical Critical Illness (CCI). (La selección de variables de interés está hecha de conformidad con la significancia estadística de los estimadores)  
 **5. Resultados:**Considérese los siguientes resultados generales:  
  
**-** De los 300 pacientes considerados, el 55% permaneció más de 21 días en UCI y fueron definidos como CHRONIC CRITICAL ILLNESS; mientras que el 45% registraron un tiempo de permanencia en UCI menor a 21 días.   
  
**-** Sea A el grupo de estancia menor a 21 días; y sea B el grupo de estancia prolongada. Para los 137 pacientes en A, el 50% murieron en UCI y el 51% murieron dentro de los 90 días posteriores (90-day mortality); para el grupo B, el 28% murieron y también el 28% es la tasa de 90-day mortality.  
  
**-** La duración mediana en UCI fue de 17 días (IQR: 6 - 36). Para los pacientes con CCI, de 33 (IQR: 23 - 50); para los pacientes sin CCI, de 7 días (IQR: 3-13).  
  
**-** Las observaciones sobre factores de riesgo de la CCI son las siguientes: se presenta una regresión logística para los factores asociados con tres covariables: ARDS, referral from another ICU and Age. Con base en el valor-p, se verifica que los dos primeros son factores importantes.  
  
**-** Se evidenció una mortalidad del 38%. Sin embargo, en pacientes con CCI, la mortalidad fue de 28%; en pacientes sin CCI, del 50%. Según la metodología de Kaplan-Meier, la mortalidad a 90 días fue el 28% para pacientes con CCI; y 50%, para pacientes sin CCI.  
  
**-** Pacientes con CCI quienes sobrevivieron al UCI fueron descargados a planta en 60%, especializados en centro de rehabilitación pulmonar en 26%, otras UCI en 13% y cuidados de enfermería en 1%.  
  
**-** Este es el primer estudio que examina la frecuencia, las caravterísticas clínicas y los resultados de los pacientes con CCI en pacientes con COVID-19. Se verifica que más de la mitad de los pacientes registran CCI. (Esto contradice la observación de Nelson et al. (s.f.) según la cual el 5-10% de los pacientes en UCI registran CCI.  
  
- Claramente, "the population of patients with a very prolonged stay at the ICU is consuming a high number of ICU resources and bed capacity". (Weissman et al., 2000. Analyzing the impact of long-term patients on ICU bed; Zampieri et al., 2014- Admission factors associated with prolonged intensive care unit stay)  
  
- Chronic critical illness and prolonged mechanical ventilation are known to be associated with mortality rates of up to 50% (Kahn et al., 2015). Furthermore, they are associated with unfavourable long-term survival and quality of life (Carson et al., 1999. Outcomes after long-term acute care; Karth et al., 2006. Outcome and functional capacity after prolonged intensive care unit stay)

- They observed a mortality rate of 28% among patients with CCI in their cohort which was significantly lower than the mortality rate for COVID-19 patients without CCI (50%). This can be a consequence of differente factors: based on their cohort, the non-CCI group were critcally ill, and they observed similar SAPS II scores on admission.

1. **Anotaciones a Rozman, A., Rituper, B., Kačar, M., Kopač, P., Zidarn, M., & Pohar Perme, M. (2022). Length of hospital stay and survival of hospitalized COVID-19 patients during the second wave of the pandemic: A single centre retrospective study from Slovenia. *Zdravstveno Varstvo*, *61*(4), 201–208.** [**https://doi.org/10.2478/sjph-2022-0027**](https://doi.org/10.2478/sjph-2022-0027)

**Rmk 1:** el propósito de la investigación es estimar el tiempo de estancia promedio de pacientes eslovenos en el hospital y en UCI, entendiendo que depende de variables demográficas tales como el sexo y la edad.  
  
**Rmk 2:** los eventos de interés son dos: uno, el momento de admisión en UCI; y dos, el tiempo de alta o muerte. Los pacientes que se mantienen en el hospital hasta el final del estudio se consideran datos censurados.  
  
**Rmk 3:** la metodología de la investigación es la siguiente: la probabilidad de la duración de la estancia en UCI (length of stay) es estimada usando el método de Kaplan-Meier. La asociación entre el riesgo de los eventos y las covariables de interés es modelado a partir de un modelo de Cox. (El supuesto de riesgos proporcionales se prueba a partir del test de los residuos de Schoenfeld; y la linealidad del efecto de las covariables, a partir de splines).   
  
**Rmk 4:** nótese que, si la variable de interés es el tiempo en UCI, el resultado del análisis de Kaplan-Meier es el siguiente: probability of staying in ICU.  
  
**Rmk 5:** la figura 3 muestra dos resultados: uno, probability of being in a certain state (hospital ward, ICU, discharged or death) with respect to days since being admitted to the hospital; dos, probability of being in certain state with respect to days since being admitted to ICU.  
  
**Rmk 6:** con base en **Rmk 5**, se derivan los siguientes resultados:  
  
- La probabilidad de morir en los primeros 7 días es igual a 16%, y crece al 35.6% en los 21 días.   
- La probabilidad de ser dado de alta es menor (31.3%) en el día 21.  
- La probabilidad de permanecer en UCI por más de 21 días es 19.7%.  
  
**Rmk 7:** nótese que la investigación también considera un modelo de Cox con respecto del sexo y la edad con estados múltiples.

**Rmk 8:** se verifica que el tiempo de permanencia, así como las tasas de supervivencia, son sensibles a covariables como la edad y el sexo. "Male patients have almost three times the odds of requiring ICU admission and higher odds of death" (Peckham et al., 2020. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission). "Compared to females, males had a higher rate of inhospital mortality, a higher rate of intubation and a longer lenght of hospital stay (Nguyen et al., 2021. Male gender is a predictor of higher mortality in hospitalized adults with COVID-19).

1. **Anotaciones a** **Verity, R., Okell, L. C., Dorigatti, I., Winskill, P., Whittaker, C., Imai, N., Cuomo-Dannenburg, G., Thompson, H., Walker, P. G. T., Fu, H., Dighe, A., Griffin, J. T., Baguelin, M., Bhatia, S., Boonyasiri, A., Cori, A., Cucunubá, Z., FitzJohn, R., Gaythorpe, K., … Ferguson, N. M. (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, *20*(6), 669–677.** [**https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7**](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)

**Rmk 1:** la investigación emplea observaciones de casos individuales para estimar el tiempo entre la aparición de los síntomas y el desenlace (muerte o alta). Adicionalmente, se estiman razones de fatalidad de casos diferenciadas según edades.  
  
**Rmk 2:** considérese los siguientes resultados generales:  
  
\* Se estima que la duración media entre la aparición de síntomas y la muerte es de 17.8 días.  
  
\* Se estima que la duración media entre la aparición de síntomas y ser dado de alta es de 24.7 días.  
  
\* La razón fatalidad-casos cruda (ajustando datos censurados) es 3.67%. Mientras que, después de ajustar por variables demográficas, se calcula una mejor estimación del 1.38%. Se verifican razones mayores en grupos de edad mayores de 60 años (6.4%).  
  
**Rmk 3 [Parametric model]:** siguiendo la metodología de Ghani et al. (s.f.), se emplean métodos paramétricos para estimar el CFR.

En el caso de los modelos paramétricos, se consideran estimadores gamma-distribuidos del onset-to-death y onset-to-recovery-

**Rmk 4 [Non-parametric model]:** siguiendo a Ghani et al. (s.f.), se emplean métodos no-paramétricos para estimar CFR. Los datos cuyo resultado es desconocido corresponden a observaciones censuradas.

En el caso de los modelos no paramétricos, se presentan como estimadores de máxima verosimilitud siguiendo el método de Kaplan-Meier. **Rmk 5:** numerosos estudios han estimado la el case fatality ratio (ie.: el porcentaje de individuos con síntomas o enfermedad confirmada que mueren a causa de la infección) y también el infection fatality ratio (el porcentaje de todos los individuos infectados que mueren en virtud de la enfermedad).

1. **Anotaciones sobre Islam et al. (2021). Case fatality rate and survival functions of severe COVID-19 patients in intensive care unit of Bangabandhu**

**Rmk 1:** el objetivo de la investigación es el siguiente: identificar los factores de riesgos en los pacientes de COVID-19.

**Rmk 2:** considerando el tiempo de permanencia en cuidados intensivos, se estiman funciones de supervivencia, mediante un método no-paramétrico, diferenciadas según la edad y según comorbilidades

1. **Shailendra Singh, Monica Chowdhry, Arka Chatterjee, A. K. (n.d.). *Gender-based disparities in COVID-19 patient outcomes*.** [**https://doi.org/10.1136/jim-2020-001641**](https://doi.org/10.1136/jim-2020-001641)

**Rmk 1:** existe la siguiente evidencia general: higher mortality among males as compared to females. It remains unclear if this disparity is due to gender differences in high-risk characteristics. Their study, showed that males have a higher risk for mortality, hospitalization and mechanical ventilation even when compared to a matched cohort of females with similar age, high-risk behavior and comorbidities.   
  
**Rmk 2:** se emplean las curvas de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad supervivencia a 30 días. La variable de interés es "Days after index event". El evento de interés es el tiempo desde el diagnóstico hasta la ocurrencia de un desenlace. Así, el análisis de supervivencia pretende estimar the survival probability of each outcome at the end 30 days after the diagnosis of COVID-19.

1. **Anotaciones generales a Peckham, H., de Gruijter, N. M., Raine, C., Radziszewska, A., Ciurtin, C., Wedderburn, L. R., Rosser, E. C., Webb, K., & Deakin, C. T. (2020). Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nature Communications*, *11*(1), 1–10.** [**https://doi.org/10.1038/s41467-020-19741-6**](https://doi.org/10.1038/s41467-020-19741-6)

**Rmk 1:** el trabajo de Peckham et al. (2020), a partir de un meta-análisis de casos globales, verifica el siguiente resultado: "while there is no difference in the proportion of males and females with confirmed COVID-19, male patients have almost three times the odds of requiring intensive treatment unit admission and higher odds of death compared to females. Se verifica que el fenómeno constituye un fenómeno global.  
  
**Rmk 2 [Bibliografía adicional]:** de acuerdo con el estudio de Singh et al. (2020). Gender-based disparities in COVID-19, existe la siguiente evidencia general: higher mortality among males as compared to females. It remains unclear if this disparity is due to gender differences in high-risk characteristics. Their study showed that males have a higher risk for mortality, hospitalization and mechanical ventilation even when compared to a matched cohort of females with similar age, high-risk behavior and comorbidities.

1. **Anotaciones sobre Lewnard, J. A., Liu, V. X., Jackson, M. L., Schmidt, M. A., Jewell, B. L., Flores, J. P., Jentz, C., Northrup, G. R., Mahmud, A., Reingold, A. L., Petersen, M., Jewell, N. P., Young, S., & Bellows, J. (2020). Incidence, clinical outcomes, and transmission dynamics of severe coronavirus disease 2019 in California and Washington: Prospective cohort study. *The BMJ*, *369*(9).**

**Rmk 1:** el objetivo de la investigación es analizar los datos clínicos de todos las personas admitidas por COVID-19 en una cohorte de 9 596 321 pacientes.Se consideran las siguientes variables de interés: edad, raza y sexo."We analyzed clinical data captured from all Kaiser Permanente members who had been admitted to hospital within the northern California, southern California and Washington healthcare delivery systems with COVID-19 laboratory or clinical diagnoses at any recorded healthcare encounter by end of day on 22 april 2020".

**Rmk 2:** en términos metodológicos, se emplean métodos paramétricos de análisis de supervivencia de compentencia en riesgo (competing risk parametric survival methods to account for censoring of observations from currently admitted patients for all analyses).

**Rmk 3:** la metodología se divide en los siguientes momentos:

**[1] Duración de estancia en hospital y UCI:** se infieren distribuciones de la duración de estancia en UCI y la distribución de la duración de la estancia en UCI. Se emplean el paquete CFC de R para ajustar modelos de competencia en riesgo derivados de una distribución Weibull (to fit age adjusted Weibull competing risk models).

**[2] Inferencia insesgada:** para la inferencia insesgada de la duración de la estancia en UCI, se implementa un remuestreo a partir de las distribuciones condicionales de los participantes de la duración de estancia en UCI, dada su duración en el hospital, grupo de edad y estado de superviviente (o no). (For unbiased inference of the duration of ICU stay, we resampled observations from participants' conditional distribution of ICU lengths of stay given their duration of hospital admission, age group, and survivor or no-survivor status).

Se ajustan los parámetros de la distribución Weibull a los datos del remuestreo a través del principio de máximo verosimilitud para reconstruir las distribuciones insesgadas de la duración total de la estancia en UCI (We fitted Weibull distribution parameters to the resampled data through maximum likelihood to reconstruct unbiased distributions of the total duration of ICU stay)

**[3] Probabilidad de admisión:** empleando modelos lineales generalizados con función de enlace de Poisson, se estima la probabilidad condicional de cada resultado (i.e.: ser dado de alto o estar muerto) dada la duración de la estancia en el hospital, edad y sexo (Using generalized linear models with Poisson link function, we estimated the conditional probability of each outcome among those with completed hospital admissions given the duration of hospital stay, age, and sex)

1. **Anotaciones generales a Vekaria, B., Overton, C., Wiśniowski, A., Ahmad, S., Aparicio-Castro, A., Curran-Sebastian, J., Eddleston, J., Hanley, N. A., House, T., Kim, J., Olsen, W., Pampaka, M., Pellis, L., Ruiz, D. P., Schofield, J., Shryane, N., & Elliot, M. J. (2021). Hospital length of stay for COVID-19 patients: Data-driven methods for forward planning. *BMC Infectious Diseases*, *21*(1).**

**Rmk 1:** Vekaria et al. (2021) presentan tres métodos para estimar el tiempo de permanencia de pacientes con COVID-19:   
  
**[1]** The truncation corrected (TC) method corrects for the fact that observations are truncated at the day of reporting.  
  
**[2]** Accelerated failure time models (AFT) explicitly account for all observed length of stay including those censored by not having seen the outcome.  
  
**[3]** Multi-state (MS) approach analyses length of stay and takes into account dependence between outcomes such as discharge or death.  
  
**Rmk 2:** La muestra empleada corresponde a "patients with COVID-19 infection using both a nationally collected dataset and local data from a large inner city hospital Trust in the UK". Se consideran los siguientes tiempos de permanencia: primero, el tiempo de permanencia desde la entrada al hospital hasta la muerte o ser dado de alta; segundo, el tiempo de estancia desde la admisión en el hospital hasta el ingreso a UCI; y tercero, **el tiempo de estancia en UCI**.  
  
**Rmk 3:** el análisis de supevivencia puede suponer una distribución subyacente (underlying distribution) para el tiempo de estancia en cada estado. Generalmente, el tiempo de permanencia es asimétrico positivo, lo cual implica que se puede emplear una distribución asimétrica.   
  
Vekaria et al. (2021) suponen que el tiempo de permanencia supone una distribución de Weibull .  
  
**Rmk 4 [Accelerated failure time (AFT) model]:** el propósito es estimar el tiempo de permanencia en relación con un estado específico (por ejemplo, el tiempo desde la admisión en el hospital hasta la admisión en UCI). El modelo presentado sigue la forma Ln(t) = XB + E, donde X es un vector de variables explicativas.  
  
Se verifica que la función de riesgo está definida por la distribución del término de perturbación E. Por hipótesis, Vekaria et al. (2021) suponen que E sigue una distribución de Weibull. Se muestra qu, con base en la estructura de la función de riesgo, las variables predictivas pueden incrementar o disminuir el riesgo y, en consecuencia, acortar o alargar el tiempo del evento. (A esto se debe el nombre de Acceleratedf failure time)  
  
¿Cuál es la limitación principal del AFT model? Presupone la estimación del tiempo de permanencia hasta la ocurrencia de un evento, el evento de interés. Sin embargo, cuando el desenlace es doble: muerte o ser dado de alta, se deben correr dos modelos.   
  
¿Correr dos modelos es apropiado? Las estimaciones resultarían insesgadas si los riesgos en competencia son independientes. Sin embargo, en el caso de la estancia en UCI, esto no se cumple. En la medida en que aumenta el riesgo de muerte, disminuye el riesgo de ser dado de alta.  
  
¿Cómo solucionan la limitación? Aun cuando existen dos desenlaces, se considera un único evento de interés: estar muerto o ser dado de alta. (Para el tratamiento formal, véase los apuntes).  
  
Nótese que el modelo AFT considera riesgos en competencia en la misma línea sugerida por Lewnard et al. (2021).  
  
**Rmk 5 [Truncation Corrected Method]:** se supone que el tiempo de permanencia X es una variable aleatoria que sigue una distribución con función de densidad f(.) con un vector de parámetros θ. Por hipótesis, X sigue una distribución de Weibull. Los parámetros de la distribución se determinan, a partir de los datos observados, según el principio de máxima verosimilitud.

Puesto que el LoS no es observado en todos los casos, existen datos truncados. Así, X se define como E2 = E1 + X, donde E2 y E1 es el evento final y el evento inicial, respectivamente.

El sesgo de truncamiento (truncation bias) requiere una corrección en la función de verosomilitud. ¿Cómo? La función de verosimilitud, en este caso, se define como la probabilidad de que el segundo evento ocurra en la fecha observada, dado que el tiempo del primer y el segundo evento hubiera ocurrido antes de la fecha de truncamiento. (Para el tratamiento formal, véase los Apuntes).

**Rmk 6 [Multi-state model]:** el multi-state model permite modelar el tiempo con desenlaces múltiples en presencia de riesgos en competencia.

En cada una de las transiciones consideradas, se presenta un modelo de supervivencia (véase el diagrama de flujo). Para todas las transiciones, se supone un modelo AFT de Weibull. El razonamiento es elemental: para n(r) eventos en competencia para el estado r, si un paciente entra al estado r en t(r), entonces el evento en t+1(r) viene dado por el mínimo de los tiempos de supervivencia entre los eventos en competencia s1, s2, ..., sn(r).

Así, a partir de los datos, se construyen series de eventos en el tiempo y tiempos de permanencia, donde cada uno corresponde a un cambio de estado.

**Rmk 7**: nótese que la investigación de Vekaria et al. (2021) considera los siguientes tiempos de permanencia: desde la admisión hasta el desenlace (no UCI); desde la admisión al hospital hasta el desenlace (via UCI); desde la entrada a UCI hasta la salida de UCI; desde la admisión del hospital hasta la entrada en UCI. Esto valdría para los tres modelos presentados: TC, AFT and multistate model.

1. **Anotaciones generales sobre Lapidus, N., Zhou, X., Carrat, F., Riou, B., Zhao, Y., & Hejblum, G. (2020). Biased and unbiased estimation of the average length of stay in intensive care units in the Covid-19 pandemic. *Annals of Intensive Care*, *10*(1)**

**Rmk 1:** el tiempo de permanencia promedio en UCI (Average length of stay (ALOS) in ICU) es una estimación importante en relación con la estabilidad del sistema de salud en términos de ocupación de camas UCI.   
  
Por ejemplo, si el ALOS en UCI es de 10 días, la probabilidad de desocupar una cama es 1/10. Esto verifica que estimar el ALOS en UCI.  
  
**Rmk 2:** en este estudio, se presenta una examen detallada de la evolución el tiempo de la enfermedad en una cohorte de pacientes de COVID-19 admitidos en UCI en el hospital de Zhongnan de la Universidad de Wuhan (ZHWU). Se determinará el ALOS en UCI a partir de dos métodos de estimación.  
  
**Rmk 3:** en general, se examina cómo la estimación del ALOS en UCI varía en pacientes de COVID-19 según dos métodos principales:  
  
**[1] Discharged patients' estimation (DPE):** el primer método consiste en un cálculo simple: la estimación sólo considera pacientes cuya fecha de alta ocurrió antes o en la fecha en que el estudio finaliza. Esto quiere decir que no se consideró la censura. Por lo tanto, el tiempo de permanencia promedio en UCI corresponde simplemente a la media de los tiempos de permanencia de los pacientes. (También se reporta la mediana y la distribución en quintiles).  
  
**[2] Censored patients' estimation (CPE):** el método de estimación considera la censura. Los pacientes de COVID-19 son considerados aun cuando, para la fecha en que finaliza el estudio. Una distribución paramétrica (exponencial, gamma o weibull) es ajustada para el conjunto de datos.   
  
Se verifica que la distribución exponencial, la distribución gamma y la distribución de Weibull conduce a ajustes similares. Los resultados que reportan corresponden a los resultados de la distribución gamma.

1. **Anotaciones a Marazzi A, Paccaud F, Ruffieux C, Beguin C. Fitting the distributions of length of stay by parametric models. Med Care. 1998;36(6):915–27**

**Rmk 1:** generalmente, el tiempo de permanencia sigue una distribución asimétrica positiva (riight-skewed), puesto que la minoría de los pacientes requieren un período extenso de cuidados intensivos. Marazzi et al. (1998) examinan cuán adecuados son los tres modelos paramétricos ampliamente empleados (a saber, distribución lognormal, Weibull y Gamma).

Atienza et al. (2005) proponen que, en lugar de emplear un único modelo paramétrico, se recurra a un modelo mixto generado por la unión de dos familias de la distribución exponencial (la distribución gamma y la lognormal). (Referencia: Atienza et al. (2005). A New Condition of Identifiability of Finite Mixture Distributions. Metrika)

**Rmk 2**: nótese que los modelos paramétricos sugeridos por Marazzi et al. (1998) pertenecen, en términos generales, a la familia de la distribución gamma generalizada.

1. **Anotaciones a Rees, E. M., Nightingale, E. S., Jafari, Y., Waterlow, N. R., Clifford, S., Carl, C. A., Group, C. W., Jombart, T., Procter, S. R., & Knight, G. M. (2020). COVID-19 length of hospital stay: A systematic review and data synthesis. In *BMC Medicine* (Vol. 18, Issue 1). BioMed Central Ltd.**

**Rmk 1**: A medida que la pandemia avanza, determinar las necesidades de los recursos del sistema de salud (camas, equipo médico, equipamiento) se convierte en una prioridad para muchos países. Por ejemplo, se torna evidente la necesidad de proyectar la demanda futura y estimar el tiempo de permanencia de los pacientes de COVID-19 en distintos niveles de cuidado.  
  
En este contexto, Rees et al. (2020) realizan una revisión sistemática sobre la evidencia temprana del tiempo de permanencia en pacientes con COVID-19 en hospitales y UCI; luego desarrollan un método para proporcionar la distribuciones de la variables LoS que recurre a las metodologías reseñadas.  
  
**Rmk 2:** si bien Marazzi et al. (1998) propone emplear tres distribuciones (lognormal, gamma y weibull), Rees et al. (2020) afirman que, a causa de sus heavier tails, la distribución lognormal es la menos preferida.  
  
**Rmk 4:** la investigación desarrolla un método para generar las distrbuciones de la variable LoS mediante la combinación de las estadísticas de resumen reportadas en los múltiples estudios. (Nótese que las diferencias en los tamaños de muestra son consideradas).   
  
La idea es que cada uno de los estudios proporciona una muestra que puede ser empleada para aproximarnos, de una manera más apropiada, a la distribución subyacente. En este caso, al igual que los reseñados en **XIV - XVI**, los datos fueron ajustados a la distribución de Weibull.

1. **Anotaciones sobre Zhang, J., Litvinova, M., Wang, W., Wang, Y., Deng, X., Chen, X., Li, M., Zheng, W., Yi, L., Chen, X., Wu, Q., Liang, Y., Wang, X., Yang, J., Sun, K., Longini, I. M., Halloran, M. E., Wu, P., Cowling, B. J., … Yu, H. (2020). Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*, *20*(7), 793–802.**

**Rmk 1:** el objetivo del artículo es describir las características clínicas de la pandemia de COVID-19. También fueron estimados los intervalos para el tiempo del evento de interés y la reproducción del número de casos para evaluar si las medidas estrictas de control, adoptadas en China, han contribuido —o no— a disminuir la transmisión.

**Rmk 2:** el análisis se circunscribe a provincias, diferentes a Hubei, donde la mayoría de los registros individuales estuvieran disponibles. Se consideran dos períodos de la pandemia, de conformidad con las guías de recomendaciones: el primer período de emergencia (24 de diciembre a 27 de enero); y el segundo período (enero 28 a febrero 17).

Se estiman las distrbución para los eventos de interés en los pacientes de COVID-19, incluyendo el tiempo desde la aparición de síntomas hasta la consulta médica, la admisión en el hospital y el reporte oficial. Para el caso del período de incubación, se considera el tiempo desde la infección hasta la aparición de síntomas.

Se ajustaron 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.

**ESTIMACIONES NO-PARAMÉTRICAS**

1. **Segundas anotaciones a Lapidus, N., Zhou, X., Carrat, F., Riou, B., Zhao, Y., & Hejblum, G. (2020). Biased and unbiased estimation of the average length of stay in intensive care units in the Covid-19 pandemic. *Annals of Intensive Care*, *10*(1)**

**Rmk 4 [Estimador de Kaplan-Meier]:** la información sobre el tiempo de permanencia en UCI es representada de conformidad con el estimador de Kaplan-Meier. Se presenta la estimación de Kaplan-Meier para la probabilidad de descarga (muerte o dado de alta) de acuerdo con el tiempo de permanencia en UCI.

1. **Anotaciones generales sobre Sun, C. Y., Feng, J. Y., Huang, J. R., Shen, H. C., Chen, Y. M., Chen, W. C., & Yang, K. Y. (2022). Clinical Outcomes and Prolonged SARS-CoV-2 Viral Shedding in ICU Patients with Severe COVID-19 Infection and Nosocomial Bacterial Pneumonia: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(22).**

**Rmk 1:** el propósito del estudio es investigar las características de los pacientes que desarrollaron nosocomial bacterial pneumonia después de contraer COVID-19 y el impacto de la diseminación del virus.

**Rmk 2:** el estudio considera los pacientes de un centro médico en Taipei, Taiwán. El período de estudio corresponde a Mayo-2021:Septiembre-2021.

**Rmk 3:** el análisis estadístico del estudio es el siguiente: los resultados se presentan según medianas y rangos intercuartílicos (IQRs). Las variables que muestran diferencias significativas entre grupos son incoporadas en una regresión logísticas univariada y multivariada para determinar los factores que, independientemente, determinar la nosocomial bacterial pneumonia.

Odds ratios (ORs) and Confidence Intervals (CI) were calculated using logistic regression models. They used multivariate logistic regression models to evaluate ORs, and the forward selection method was employed to assess the associated factores with a p-value of <0.1.

La proporción de admisión de UCI, dependencia de ventilación mecánica y la duración de la diseminación del virus es evaluada mediante la curva de Kaplan-Meier y el test log-rank.

**Rmk 4:** se consideran dos tipos de neumonía: Hospital-acquired pneumonia (HAP) y ventilator-associated pneumonia (VAP), las cuales producen peores resultados clínicos y prolongan el uso de ventiladores. Así, se consideran dos subpoblaciones: (1) pacientes con HAP/VAP; (2) pacientes sin HAP/VAP.

En el análisis de supervivencia, los pacientes con nosocomial pneumonia (el grupo HAP/VAP) tienen una mayor duración de la diseminación del virus (longer duration for SARS-CoV-2 virus shedding). (La variable de interés es Days of symptoms onset, days; la salida del análisis es Proportion of SARS-CoV-2 shedding).

De acuerdo con el test log-rank, y también respecto del análisis de supervivencia, pacientes de la subpoblación de pacientes HAP/VAP muestra significativamente un tiempo de permanencia mayor en UCI. (En este caso, la variable de interés es "Days after ICU admission"; y la variable de la ordenada, "Proportion of ICU admission").

1. **Anotaciones sobre Zhou, S., Yang, Y., Zhang, X., Li, Z., Liu, X., Hu, C., Chen, C., Wang, D., & Peng, Z. (2020). Clinical Course of 195 Critically Ill COVID-19 Patients: A Retrospective Multicenter Study. *Shock (Augusta, Ga.)*, *54*(5), 644–651.**

**Rmk 1:** la comprensión de las enfermedades críticas de pacientes con COVID-19 es útil para identificar y priorizar pacientes en relación con el riesgo de muerte, la asignación racional sde recursos, evolución de la enfermedad crítica, experiencia de la terapia, etc.   
  
Así, el objetivo del artículo es analizar la evolución de los 195 pacientes de COVID-19 con enfermedades críticas durante la hospitalización.  
  
**Rmk 2:** la información corresponde a los registros médicos de los pacientes en un hospital de la Universidad de Wuhan. La información contiene la siguiente información clínica: datos demográficos, comorbilidades, síntomas y signos, hallazgos del laboratorio, hallazgos de radiología, variables de respiración mecánica, complicaciones, tratamientos, tiempo de evolución de la enfermedad, puntaje de severidad de la enfermedad (APACHE II o SOFA).   
  
**Rmk 3:** el análisis estadístico desarrollado es el siguiente: primero, las variables categóricas se presentan según frecuencias y porcentajas; segundo, las variables continuas se presentan según la media, la desviación estándar, mediana y rangos intercuartílicos.  
  
El método de Kaplan-Meier fue empleado para presentar la probabilidad de sobrevivir sobre la duración del seguimiento. La regresión logística multivariada es usada para identificar las variables explicativas de la mortalidad.

**Rmk 4:** entre los 195 pacientes críticos, 181 recibieron ventilación mecánica, los cuales incluyen 84 no invasivos y 97 invasivos. Entre los 26 muertos, 16 pacientes murieron a causa del número precario de camas UCI.

Mediante el método de Kaplan-Meier, se estima la curva de supervivencia para los 195 pacientes con enfermedades críticas. (Nótese que la variable de interés es "Time from Onset of Critical Illness (Days)"; y la variable de la ordenada, la probabilidad de supervivencia).

El 42.1% de los pacientes murieron dentro de 28 días, y la mayoría de muertes ocurren en las primeras dos semanas. La mortalidad de UCI se registró en 33%, y 16 de ellos murieron antes de la dmisión en UCI.

**Final remark**: nótese que, en este caso, la estimación no-paramétrica de la curva de supervivencia opera sobre la variable "Time from onset of critical illness". Esto significa, entre otras cosas, que el análisis de supervivencia no se circunscribe al tiempo de permanencia en UCI. La utilidad para nuestra investigación no es completamente clara.

1. **Anotaciones sobre Socolovithc, R. L., Fumis, R. R. L., Tomazini, B. M., Pastore, L., Galas, F. R. B. G., de Azevedo, L. C. P., & Costa, E. L. V. (2020). Epidemiology, outcomes, and the use of intensive care unit resources of critically ill patients diagnosed with COVID-19 in Sao Paulo, Brazil: A cohort study. *PLoS ONE*, *15*(12 December), 1–13.**

**Rmk 1:** el propósito del artículo es describir los desenlaces clínicos de los pacientes críticos de COVID-19, así como evaluar el impacto en el uso de recursos hospitalarios y compararlo con patientes en estados crítico sin COVID-19.  
  
**Rmk 2:** la información corresponde a los pacientes de COVID-19 admitidos en UCI durante el período 08/03/2020 - 30/06/2020. (Los pacientes menores de 18 años fueron excluidos de ambas cohortes, esto es, la cohorte de pacientes críticos de COVID-19 y pacientes sin COVID-19 en UCI con enfermedades respiratorias). Las características de interés son las siguientes: edad, género, comorbilidades, diagnóstico, presencia de infección, utilización de recursos clínicos, puntajes de severidad de la enfermedad y el desenlace de la enfermedad.  
  
La información contiene los datos competos para la mortalidad de 60 días. Esto implica que se censuran los pacientes con un seguimiento inferior a 60 días. Mediante un método de estimación no-paramétrica, se determinan las curvas de Kaplan-Meier y se aplica el test log-rank. Adicionalmente, se implementan la regresión de riesgos proporcionales de Cox para el ajuste multivariado de las variables asociadas con el COVID-19.  
  
**Rmk 3:** nótese que se consideran dos subpoblaciones en la estimación no-paramétrica de las curvas de supervivencia: (1) pacientes críticos de COVID-19 en UCI; (2) pacientes en UCI sin COVID-19 pero con enfermedades respiratorias.

**Rmk 4:** en relación con el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, se considera la variable de interés "Tiempo en días". El objetivo es estimar la probabilidad de supervivencia general hasta los 28 días.

El resultado es el siguiente: la supervivencia general es similar entre ambos grupos de pacientes (cohorte de COVID-19 y no-COVID-19). Más precisamente, el 85.4% de los pacientes viven en 28 días de la cohorte de no-COVID-19; y el 91% de los pacientes de COVID-19 viven hasta el día 28.

Un ejercicio análogo se implementa para estimar la probabilidad de supervivencia general hasta los 60 días. Además, un ejercicio análogo se implementa para los pacientes con ventilación, esto es, tanto la supervivencia general hasta los 28 días como la supervivencia general hasta los 60 días.

1. **Anotaciones sobre Peñuelas, O., del Campo-Albendea, L., de Aledo, A. L. G., Añón, J. M., Rodríguez-Solís, C., Mancebo, J., Vera, P., Ballesteros, D., Jiménez, J., Maseda, E., Figueira, J. C., Franco, N., Algaba, Á., Avilés, J. P., Díaz, R., Abad, B., Canabal, A., Abella, A., Gordo, F., … Frutos-Vivar, F. (2021). Long-term survival of mechanically ventilated patients with severe COVID-19: an observational cohort study. *Annals of Intensive Care*, *11*(1).**

**Rmk 1:** el objetivo de la investigación es el siguiente: se conduce un estudio de cohorte de centros múltiples para analizar la MORTALIDAD DE LARGO PLAZO de pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva para pacientes con neumonía severa. El propósito era determinar el impacto de las variables predictivas medidas durante la estancia en UCI para la mortalidad de largo-plazo.  
  
**Rmk 2:** para los pacientes de la cohorte, se registran las siguientes características: edad, sexo, talla, peso, puntaja de severidad de la enfermedad, comorbilidades, modo de soporte respiratorio, etc.   
  
Los pacientes fueron seguidos hasta 180 días después de la admisión en el hospital. Los pacientes que murieron fueron censurados para el análisis sobre el tiempo de descarga.  
  
**Rmk 3:** el principal resultado es la mortalidad a 180 días (mortality at 180 days). Los resultados secundarios son los siguientes: duración de la ventilación mecánica, la duración de la estancia en UCI, la estanca en el hospital, causa de la muerte y el destino en la descarga en el hospital.   
  
La supervivencia a 180 días (180-day survival outcomes) fueron calculados usando curvas de Kaplan-Meier en la cohorte con subgrupos definidos (edad categorizada en menores 70, mayores de 70; SAPS3 categorizados en menos de 50 y mayor de 50; razón PaO2/FiOs categorizada de acuerdo con acute respiratory distress syndrome). La diferencia de las curvas de supervivencia según grupos es evaluada mediante el log-rank test.

**Rmk 4:** las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier proporcionan, en este caso, la supervivencia general a los 180 días (Overall survival at 180 days). La variable de interés es "Time from ICU admission, days"; y la salida del análisis no-paramétrico de supervivencia es la probabilidad de supervivencia.

La supervivencia general a los 180 días (the overall 180-day survival) fue 59.5%. La curva de supervivencia de Kaplan-Meier no-ajustada por subgrupos muestra que las tasas de supervivencia a los 189 días (survival rates at 180 days of follow-up) fue inferior en pacientes mayores de 70 años.

1. **Anotaciones sobre Schmidt, M., & Investigators, C.-I. G. on behalf of the R. N. and the C.-I. (2021). Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*, *47*(1), 60–73.**

**Rmk 1:** el objetivo de Schmidt et al. (2021) es el siguiente: para describir la severidad del ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), el manejo de ventilación y los desenlaces de los pacientes en UCI con COVID-19. Adicionamente, se determina los factores de riesgo para la mortalidad de 90 días después de la admisión de UCI (90-day mortality). **Rmk 2:** 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  
  
**Rmk 3:** el análisis de supervivencia es el siguiente:las curvas de supervivencia hasta el día 90 son estimadas mediante el método de Kaplan-Meier. Las curvas según grupos son comparadas a partir del test log.rank. (El tiempo mediano de estancia en UCI es también calculado mediante el estimador de Kaplan-Meier para tener en consideración los pacientes que, al momento de finalizar el estudio, permanecen en UCI).  
  
**Rmk 4 [Regresión de Cox]:** los factores de riesgos de muerte a los 90 días son evaluados mediante una regresión univariada y una regresión multivariada de Cox. Las variable de base (obtenidas durante las primera 24 horas en UCI) son incluidas en el modelo multivariado y no se realiza ninguna selección de variables. Finalmente, el supuesto de riesgos proporcionales es verificado mediante los residuos de Shoenfeld. Un análisis de sensibilidad es implementado sobre un modelo estratificado de Cox. Además, las razones de riesgos y sus intérvalos de confianza son estimados.   
  
**Rmk 5 [Implementación de la metodología de Kaplan-Meier]:** a partir de la estimación no-paramétrica de Kaplan-Meier, se derivan los siguientes resultados:  
  
**[1]** Kaplan-Meier survival estimates during the 90 days following ICU admission according to Acute Respiratory Distress Syndrome Severity in patients on invasive mechanical ventilation or no-invasive ventilation at Day-1 (Mild ARDS, Moderate ARDS and Severe ARDS).  
  
**[2]** Kaplan-Meier survival estimates during the 90 days following ICU admission according to age categories.  
  
**[3]** Kaplan-Meier survival estimates during the 90 days following ICU admission according to ARDS severity progession within 7 dats in patients with mild ARDS at Day-1.  
  
**[4]** Kaplan-Meier survival estimates during the 90 days following ICU admission according to ARDS severity progression within 7 days in patients with moderate ARDS at Day-1.  
  
Nótese que, en este caso, la variable de interés es "Days following iCU admission"; y la variable en la ordenada, la probabilidad de supervivencia.

1. **Anotaciones sobre Cummings, M. J., Baldwin, M. R., Abrams, D., Jacobson, S. D., Meyer, B. J., Balough, E. M., Aaron, J. G., Claassen, J., Rabbani, L. R. E., Hastie, J., Hochman, B. R., Salazar-Schicchi, J., Yip, N. H., Brodie, D., & O’Donnell, M. R. (2020). Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*, *395*(10239), 1763–1770.**

**Rmk 1:** el objetivo de la investigación de Cummings et al. (2020) es el siguiente: se caracteriza la evolución clínica y los factores de riesgo de la mortalidad en el hospital para pacientes críticos con COVID-19 en dos hospitales de New York.  
  
**Rmk 2:** el resultado primario es la tasa de mortalidad en el hospital. El período de estudio finaliza el 28 de abril de 2020. Los resultados secundarios son los siguientes: la frecuencia y la duración de la ventilación mecánica invasiva, la frecuencia de terapia de reemplazo renal, el tiempo de deterioro en el hospital, etc.  
  
El análisis estadístico implica que se crean gráficos de incidencia según el método de Kaplan-Meier. Esto implica que la variable de interés es "Time since hospital admission (days)"; y la variable de la ordenada, "Cumulative incidence". El resultado es el siguiente: Kaplan-Meier cumulative incidence curve for in-hospital death among critcally ill patients with COVID-19.

1. **Segundas anotaciones generales a Meijs, D. A. M., van Bussel, B. C. T., Stessel, B., Mehagnoul-Schipper, J., Hana, A., Scheeren, C. I. E., Peters, S. A. E., van Mook, W. N. K. A., van der Horst, I. C. C., Marx, G., Mesotten, D., Ghossein-Doha, C., Heijnen, N. F. L., Bickenbach, J., van der Woude, M. C. E., Raafs, A., van Kuijk, S. M. J., Smits, L. J. M., Janssen, E. B. N. J., … Vander Laenen, M. (2022). Better COVID-19 Intensive Care Unit survival in females, independent of age, disease severity, comorbidities, and treatment. *Scientific Reports*, *12*(1), 1–9.**

**Rmk 1:** se presenta la siguiente implementación del método de Kaplan-Meier: la variable de interés corresponde a la duración en UCI (días); y la variable de la ordeanda, a la probabilidad de supervivencia (%). La descripción es la siguiente: Kaplan-Meier survival estimate by sex ICU. 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.

1. **Anotaciones sobre Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, *8*(5), 475–481.**

**Rmk 1:** el objetivo del artículo es el siguiente: con base en pacientes críticos de COVID-19 con neumonía, admitidos en el Wuhan Jin Yin-tan Hospital, se pretende describir la evolución y desenlace clínico de los pacientes críticos con neumonía SARS-CoV-2.  
  
**Rmk 2:** los resultados del análisis son los siguientes: mortalidad a 28 días después de la admisión en UCI (28-day mortality after ICU admission). Se emplea un gráfico de Kaplan-Meier.

El método de Kaplan-Meier es implementado para el siguiente resultado: survival of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Esto quiere decir que el método de Kaplan-Meier permite derivar la mortalidad a 28 días después de la admisión en COVID-19. Esto explica el hecho de que el resultado principal sea el siguiente: entre los 52 pacientes en estado crítico, el 61.5% murieron a los 28 días, y la mediana de la duración desde la admisión en UCI hasta la muerte fue de 7.

Nótese que la curva de supervivencia estimada es la siguiente: la variable de interés corresponde a "Time since admission to intensive care unit (days)"; y la variable de la ordenada, "Survival probability (%)".

1. **Anotaciones a Rozman, A., Rituper, B., Kačar, M., Kopač, P., Zidarn, M., & Pohar Perme, M. (2022). Length of hospital stay and survival of hospitalized COVID-19 patients during the second wave of the pandemic: A single centre retrospective study from Slovenia. *Zdravstveno Varstvo*, *61*(4), 201–208.**

**Rmk 1:** el propósito de la investigación es estimar el tiempo de estancia promedio de pacientes eslovenos en el hospital y en UCI, entendiendo que depende de variables demográficas tales como el sexo y la edad.  
  
**Rmk 2:** los eventos de interés son dos: uno, el momento de admisión en UCI; y dos, el tiempo de alta o muerte. Los pacientes que se mantienen en el hospital hasta el final del estudio se consideran datos censurados.  
  
**Rmk 3:** la metodología de la investigación es la siguiente: la probabilidad de la duración de la estancia en UCI (length of stay) es estimada usando el método de Kaplan-Meier. La asociación entre el riesgo de los eventos y las covariables de interés es modelado a partir de un modelo de Cox. (El supuesto de riesgos proporcionales se prueba a partir del test de los residuos de Schoenfeld; y la linealidad del efecto de las covariables, a partir de splines).   
  
**Rmk 4:** nótese que, si la variable de interés es el tiempo en UCI, el resultado del análisis de Kaplan-Meier es el siguiente: probability of staying in ICU.  
  
**Rmk 5:** la figura 3 muestra dos resultados: uno, probability of being in a certain state (hospital ward, ICU, discharged or death) with respect to days since being admitted to the hospital; dos, probability of being in certain state with respect to days since being admitted to ICU.  
  
**Rmk 6:** con base en **Rmk 5**, se derivan los siguientes resultados:  
  
- La probabilidad de morir en los primeros 7 días es igual a 16%, y crece al 35.6% en los 21 días.   
- La probabilidad de ser dado de alta es menor (31.3%) en el día 21.  
- La probabilidad de permanecer en UCI por más de 21 días es 19.7%.  
  
**Rmk 7:** nótese que la investigación también considera un modelo de Cox con respecto del sexo y la edad con estados múltiples.  
  
**Rmk 8:** se verifica que el tiempo de permanencia, así como las tasas de supervivencia, son sensibles a covariables como la edad y el sexo. "Male patients have almost three times the odds of requiring ICU admission and higher odds of death" (Peckham et al., 2020. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission). "Compared to females, males had a higher rate of inhospital mortality, a higher rate of intubation and a longer lenght of hospital stay (Nguyen et al., 2021. Male gender is a predictor of higher mortality in hospitalized adults with COVID-19).

1. **Anotaciones sobre Alam, M. T., Mehdi, A., Timsaal, Y., Rehan, M., Kumar, A., Shaikh, I. S., Yasmin, F., Memon, G. M., Ahmed, N., & Asghar, M. S. (2022). The clinical course, biochemical markers, and clinical outcomes of COVID-19 positive patients from the third wave in Pakistan: A retrospective cohort study. *Annals of Medicine and Surgery*, *77*(April), 103599.**

**Rmk 1:** la tercera ola de la pandemia de COVID-19 ha afectado numerosos países. El objetivo del estudio es el siguiente: comparar y contrastar las características clínicas significativas entre supervivientes y no-supervivientes durante la tercera ola de la pandemia de COVID-19 en Karachi, Pakistán, para evaluar la severidad y el desenlace de la enfermedad.

**Rmk 2:** el análisis estadístico es el siguiente: para las variables categóricas, se implementan regresiones univariadas y multivariadas para asociar su desenlace (muerte, principalmente). Las curvas de Kaplan-Meier son estimadas con el propósito de determinar la supervivencia acumulada (cumulative survival) diferenciada según las covariables de interés.

Se verifican los siguientes resultados: la hipertensión, BiPAP/CPAP, los pacientes con ventilación, la estancia en UCI, la fiebre alta y ARDS reducen la supervivencia acumulada.

**Rmk 3:** nótese que, en términos generales, el análisis de Kaplan-Meier es el siguiente: se presentan los siguientes ocho análisis de supervivencia (nótese que las diferencias entre grupos es verificada de conformidad con la prueba de log-rank (Mantel-Cox)): supervivencia acumulada (variable de la ordenada) y la estancia en el hospital (variable de interés), Las subpoblaciones consideradas son, en consecuencia, ocho: primero, los grupos etarios; segundo, tener o no diabetes; tercero, estuvo o no en UCI; cuarto, no o sí BiPAP/CPAP; quinto, grados de fiebre; sexto, tener o no hipertensión; séptimo, tener o no ARDS; y octavo, ventilación o no.

1. **Anotaciones sobre Cour, M., Amaz, C., Bohé, J., Rimmelé, T., Ovize, M., & Argaud, L. (2021). Day-90 survival in critically-ill patients with COVID-19 and hydroxychloroquine: a propensity analysis. *Annals of Translational Medicine*, *9*(7), 524–524.**

**Rmk 1:** existe información limitada en relación con el efecto de la hydroxychloroquine en resultados de mediano plazo en pacientes con COVID-19 que requieren UCI. El objetivo es el siguiente: evaluar los efectos de la hydroxychloroquine en la mortalidad a los 90 días (day 90 mortality) en la población específica,

**Rmk 2:** la metodología es la siguiente: se consideró la mortalidad a 28 días y 90 días (day-28 and day-90 mortality rate) para los 157 pacientes de la cohorte. Adicionalmente, se estimó la mortalidad a 90 días (90-day mortality) diferenciado según los pacientes que recibieren hydroxychloroquine y no los que no recibieron.

Nótese que, para verificar la asociación entre la terapia con hydroxychloroquine y la mortalidad, se emplea el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. El resultado es el siguiente: la estimación no-paramétrica de Kaplan-Meier muestra que no existe una asociación estadísticamente significativa entre la terapia con hydroxychloroquine (HCQ) y la mortalidad (log-rank o Mantel-Cox test con valor-p = 0.20).

**Rmk 3:** la curva de supervivencia estimada según el método de Kaplan-Meier es la siguiente: probabilidad de supervivencia (variable en la ordenada) y los días de seguimiento (variable de interés). El resultado es el siguiente: Kaplan-Meier survival curves of propensity score matched patients with COVID 19 treated or not with hydroxychloroquine. Kaplan-Meier curves are presented before (panel A) and after (panel B) matching patients receiving HCQ or standard of care (No HCQ). COVID-19, coronavirus disease 2019; HCQ, hydroxychloroquine

Nótese que esto implica, entre otras cosas, que:

Since patients were not randomly assigned to receive HCQ, propensity score matching (19) was used to compare similar patient population receiving or not HCQ. The sample size was determined by the number of eligible patients admitted to ICU during the study period. We compared groups by intention-to-treat analysis, regardless of the discontinuation of HCQ during follow-up. There was no imputation for missing data. Covariates presumed to be associated with both the decision of HCQ therapy and outcomes or unbalanced between groups were used to build the propensity score (i.e., age, sex, chronic renal and cardiac diseases, ARDS, duration of symptoms before admission and SOFA score). The nearest neighbor method with a caliper of 0.2 was applied to create a matched cohort of HCQ-treated and untreated patients

Survival curves among propensity-matched patients were constructed using Kaplan Meier estimates with comparison between curves based on the log-rank test

1. **López-Cheda A, Jácome M-A, Cao R, De Salazar PM (2021). Estimating lengths-of-stay of hospitalised COVID-19 patients using a non-parametric model: a case study in Galicia (Spain). Epidemiology and Infection 149, e102, 1–8. 1.**

**Contexto:** en la medida en que avanza la pandemia, las presiones negativas sobre los sistemas de salud han tenido consecuencias críticas sobre la mortalidad de la enfermedad. Por tanto, entender el tiempo de espera y la demanda de cuidados intensivos constituye uno de los principales componentes para tomar decisiones y adoptar planes contingentes. Existen datos censurados porque el estudio termina antes de que el paciente deje el hospital. Como señala López-Cheda, el tiempo de permanencia de pacientes por COVID-19 ha sido estudiado a partir de

1. **Modelos paramétricos**

b. Modelos semiparamétricos: Thai et al. (2020). Factors associated with the duration of hospitalization among COVID-19 patients in Vietnam: A Survival Analysis.

1. **Estimaciones no-paramétricas: Grasell et al. (2020). Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy. Wang et al. (2020). Survival Analysis of hospital length of stay of novel coronavirus.**

Nótese que el estimador de Kaplan-Meier es el estimador no-paramétrico usado con mayor frecuencia. Se supone que todos los pacientes con resultados faltantes experimentan el evento al final. El supuesto no funciona con el tiempo de permanencia de los pacientes en Hospital Ward hasta que algún resultado potencial (UCI o muerte) sea el caso. No funciona en la medida en que no todos los pacientes alcanzarán el evento específico. El estimador de Kaplan-Meier no se puede usar para estimar el tiempo de permanencia para este último caso. De manera alternativa, se proponen Mixture Cure Models (MCM), los cuales representan las situaciones en que una proporción de individuos no experimentan el evento que será analizado.

**Objetivo:** Se propone una estrategia no-paramétrica de Mixture Cure Models (MCM) para estimar el tiempo de permamencia hasta que un evento específico ocurra, un evento que no ha ocurido entre odos los pacientes. Se consideran los siguientes 5 tiempos de permanencia:

**a. Tiempo de permanencia en hospital ward hastVAPa UCI.**

**b. Tiempo de permamencia en HW hasta salida completa.**

**c. Tiempo de permanencia en HW hasta muerte en HW. d. Tiemp de permanencia en UCI hasta descarga e. Tiempo de permanencia en UCI hasta muerte**

**Metodología:** el método consiste en una estimación no-paramétrica de Mixture Cure Models (MCM) para estimar el tiempo de permamencia hasta que un evento específico ocurra, un evento que no ha ocurido entre todos los pacientes. Nótese que, entre los cinco tiempos de permanencia considerados, el estimador de Kaplan-Meier no será sesgado si la variable de interés es el tiempo de permanencia hasta la descarga si la descarga del paciente se considera como un evento compuesto (por ejemplo, si se considera la muerte o el ser dado de alto como un único evento). La utilidad de ese tiempo de permanencia radica en analizar la demanda de recursos de cuidados intensivos, pero los demás tiempos de permanencia podrían ser útiles para analizar la probabilidad conidiconal de que un paciente experiemente cada uno de los eventos de acuerdo con el tiempo de permanencia observado. (Esta es la utilidad del modelo NP-MCM) Así, la investigación compara el desempeño del estimador de Kaplan-Meier con el NP-MCM, así como el estimador empírico que descarta todas las observaciones que no han experimentado el evento durante las primeras semanas de la pandemia en España. (Para el tratamiento formal del modelo, véase los apuntes).

**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)