Estancia prolongada en unidades de cuidados intensivos: análisis de supervivencia para pacientes críticos con COVID-19

Autor 1∗, Autor 2†, Sergio A. Barona M.‡

∗ Departamento de Ciencias Naturales y Matemáticas, Pontificia Universidad Javeriana — Cali

†Departamento de Ciencias Naturales y Matemáticas, Pontificia Universidad Javeriana — Cali

‡ Departamento de Economía, Pontificia Universidad Javeriana — Cali

**Resumen:**

1. **Introducción**

Los sistemas de salud enfrentaron una presión extrema a consecuencia de la emergencia sanitaria por la pandemia de COVID-19. A medida que el número de casos incrementaba, los sistemas de salud padecieron no sólo la escasez de pruebas de detección, equipos de protección y personal médico; sino, además, la escasez de recursos de cuidados intensivos, en especial, de tecnología para el soporte ventilatorio prolongado en pacientes con fallas respiratorias severas y de camas disponibles en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) (1–3). La presión sobre la disponibilidad de recursos de cuidados intensivos fue subsanada mediante dos tipos de medidas: primero, el control del crecimiento exponencial de los casos de COVID-19 (4); y segundo, la expansión de la capacidad y la asignación de los recursos escasos según medidas según medidas de priorización y racionamiento, ya sea mediante el triaje médico fundamentado en la severidad de la enfermedad, ya sea mediante la selección a priori basada en la probabilidad de eficacia del tratamiento (5).

La priorización según la selección *a priori* se ha fundamentado en la identificación de factores de riesgo. Estudios anteriores han mostrado que los pacientes de COVID-19 con edad avanzada muestran un mayor riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda y, en general, registran una tasa superior de mortalidad en UCI (6). De manera similar, se ha verificado que, en comparación con una cohorte de pacientes de sexo femenino con características similares, los pacientes de COVID-19 con sexo masculino muestran un mayor riesgo de hospitalización, de ser ingresados en UCI y de requerir ventilación mecánica (7). De hecho, un metaanálisis de casos globales muestra que, aun cuando existe una distribución similar de pacientes según el sexo, la conclusión anterior se conserva (8). Además de la edad avanzada y el sexo masculino, estudios previos han identificado otros factores de riesgo: comorbilidades (*v.gr.*: obesidad, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares preexistentes, etc.) (9–11), tabaquismo y el puntaje de los sistemas de clasificación de severidad de la enfermedad en UCI (*v.gr.:* puntajes SAPS II, APACHE II y SOFA) (12).

La relación entre los factores de riesgo y la supervivencia en UCI para pacientes de COVID-19 ha sido examinada mediante tres métodos fundamentales. **En primer lugar**, se han propuesto modelos paramétricos que conservan la hipótesis según la cual el tiempo de permanencia en UCI sigue una distribución positivamente asimétrica (13), más precisamente, una distribución de la familia gamma generalizada (lognormal, gamma o Weibull) (14,15)[[1]](#footnote-1). **En segundo lugar**, se han propuesto aproximaciones no-paramétricas, en especial, el método de Kaplan-Meier (16), para prescindir del supuesto según el cual la variable de interés se ajusta a un modelo definido por una distribución de probabilidad subyacente. Numerosos estudios han empleado la aproximación de Kaplan-Meier para estimar la tasa de mortalidad en UCI de subpoblaciones definidas según la edad, la severidad del síndrome de dificultad respiratoria aguda, la necesidad de ventilación mecánica, etc. (6,12,17). Y, **en tercer lugar**, con el propósito de determinar un conjunto de factores de riesgo que contribuyan a explicar la tasa de mortalidad en UCI, se han implementado aproximaciones semi-paramétricas mediante métodos cercanos a las técnicas de regresión ordinaria, en especial, el modelo de riesgos proporcionales de Cox (18) con variables explicativas asociadas a características demográfica, antropométricas, síntomas registrados, comorbilidades, etc. (19,20).

El análisis sobre el tiempo de estancia en UCI para pacientes de COVID-19, así como la identificación de factores de riesgo asociados, proporciona información útil para la distribución eficiente de recursos de cuidados intensivos. La literatura descrita ha omitido, sin embargo, un grupo específico de interés: los pacientes críticos de COVID-19 con estancia prolongada en UCI. No existe, de hecho, un acuerdo general alrededor del umbral que determina una estancia prolongada. Algunos estudios relacionados consideran que una estancia es prolongada cuando es mayor o igual a dos semanas consecutivas (21,22); otros estudios, cuando es mayor o igual a 21 días consecutivos (23,24). Aun cuando la definición puede variar ligeramente, estudios retrospectivos han evidenciado que, en general, la población de pacientes con estancia prolongada muestra un mayor riesgo de resultados desfavorables y consumen una proporción significativa de los recursos de cuidados intensivos (25).

Los estudios recientes de Roedl et al. (23) y Han et al. (21) constituyen notables excepciones. A partir de una cohorte de pacientes críticos de COVID-19 en UCI, Roedl et al. (23) proporcionan dos resultados generales: primero, siguiendo el estimador de Kaplan-Meier, la mortalidad a 90 días diferenciada según pacientes críticos y pacientes críticos crónicos —i.e.: pacientes críticos con estancia prolongada en UCI—; segundo, una regresión multivariada de Cox para evaluar los factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes críticos crónicos. El estudio verifica, entre otras cosas, que la mortalidad a 90 días para pacientes crónicos críticos (28%) es inferior a la mortalidad a 90 días pacientes críticos (50 %). Más recientemente, por medio de modelos de regresión logística, Han et al. (21) identifican los factores de pronóstico asociados con la estancia prologada en UCI de pacientes graves de COVID-19. Existe, sin embargo, una ausencia de estudios similares, en América Latina.

Con el propósito de subsanar el vacío señalado en la literatura, nuestro estudio desarrolla un análisis de supervivencia sobre el tiempo de permanencia en UCI de pacientes de COVID-19 para el caso de una ciudad principal de Colombia (Cali, Valle del Cauca) a fin de identificar factores demográficos de riesgo asociados a la estancia prolongada en UCI. Nuestra aproximación opera según los tres métodos generales otrora señalados: **(1)** un modelo paramétrico derivado a una distribución de la familia gamma generalizada; **(2)** una aproximación no-paramétrica fundamentada en el estimador de Kaplan-Meier; **(3)** una aproximación semi-paramétrica, más precisamente, un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

1. **Materiales y métodos**
   1. **Diseño de estudio**

La información sobre los pacientes de COVID-19 en UCI es extraída de los reportes diarios elaborados por el Ministerio de Salud y Protección Social y publicados por el Instituto Nacional de Salud (26). Los reportes oficiales proporcionan la evolución actualizada diariamente de los pacientes de COVID-19 con infección confirmada en laboratorios autorizados. Para cada caso confirmado, se registran los siguientes datos: edad, sexo, municipio, departamento, tipo de contagio, ubicación (hospital, casa, UCI, etc.), estado, fecha de aparición de síntomas, fecha de diagnóstico, fecha de muerte y fecha de recuperación. El cálculo del tiempo de permanencia en UCI de un paciente corresponde a la diferencia entre la fecha de ingreso a UCI y la fecha de descarga —i.e., la fecha en que el paciente es dado de alta o muere—.

* 1. **Muestra**

El estudio considera el conjunto de pacientes adultos admitidos en UCI por COVID-19 en la ciudad de Cali, Colombia, desde el 20 de abril de 2020 hasta el 30 de octubre de 2021. La muestra corresponde a la evolución diaria de 1 945 pacientes adultos de COVID-19 admitidos en UCI[[2]](#footnote-2). Para cada paciente considerado, se examinan las siguientes variables: edad, sexo, tiempo de permanencia en UCI (en días), desenlace (fallecido, recuperado o en desarrollo) y una variable dicotómica que identifica si el paciente registra una estancia prolongada en UCI. A efectos del análisis, se considera que un paciente registra una estancia prolongada en UCI —o, lo que es lo mismo, es un paciente crítico crónico— cuando el tiempo de permanencia es mayor o igual a 21 días consecutivos.

* 1. **Análisis estadístico**

En general, se presenta un análisis descriptivo diferenciado según el tipo de variable. Si la variable continua sigue una distribución normal, se reporta la media y la desviación estándar; si la variable es no-gaussiana, se reporta la mediana y el rango intercuartílico. La normalidad univariada es verificada mediante la prueba de Shapiro-Wilk. En contraste, para el caso de las variables categóricas, se reporta el conteo y la proporción. Análogamente, se presentan comparaciones entre grupos diferenciadas según el tipo de variable: para variables continuas, la comparación opera según la prueba no-paramétrica de Mann-Whitney; para variables categóricas, según la prueba o la prueba exacta de Fisher.

Considérese dos grupos de pacientes en UCI: uno, pacientes críticos crónicos (CC), esto es, pacientes cuya estancia en UCI es superior a 21 días consecutivos; dos, pacientes críticos (no-CC), esto es, pacientes cuya estancia es inferior a 21 días consecutivos. El estudio desarrolla un análisis de supervivencia diferenciado no sólo según factores demográficos —v.gr.: sexo y edad—; sino, además, según los grupos CC y no-CC. La variable de interés corresponde al tiempo de estancia en UCI para los pacientes de COVID-19. La censura por derecha es considerada en dos casos: primero, si el paciente permanece en UCI hasta la fecha en que el estudio concluye; y segundo, si el paciente muere en UCI en virtud de una causa distinta al COVID-19.

Formalmente, el análisis de supervivencia opera según las siguientes tres aproximaciones:

* + 1. **Estimador no-paramétrico de Kaplan-Meier**

Sea el tiempo de permanencia en UCI. Para todo , la función de supervivencia es definida como

que es una función no-creciente () que satisface y . El método de Kaplan-Meier proporciona una estimación no-paramétrica de la función de supervivencia a partir del producto de probabilidades condicionales estimadas (16). Dado el tiempo de falla , el estimador de Kaplan-Meier —o estimador de producto límite— viene dado por

De manera similar, la estimación no-paramétrica de la función de riesgo acumulado corresponde al estimador de Nelson-Aalen (27), el cual se define como

donde es el número de pacientes que, hasta el tiempo , alcanzaron el evento de interés; y , la cardinalidad del conjunto de riesgo en . Finalmente, para las subpoblaciones definidas, las diferencias estadísticas entre las curvas de supervivencia estimadas son verificadas mediante la prueba Log-rank.

* + 1. **Modelos paramétricos**

Supóngase que es una variable continua con función de distribución acumulada . Así, para todo , la función de supervivencia se puede expresar como

Considérese cuatro modelos paramétricos derivados de cuatro distribuciones de probabilidad continuas: gamma, Weibull, log-normal y Gompertz. No obstante, las tres primeras distribuciones no son sino casos especiales de la función de distribución gamma generalizada (28). En consecuencia, los modelos paramétricos considerados se reducen a dos: un modelo derivado de una distribución gamma generalizada; y otro, derivado de una distribución de Gompertz.

En primer lugar, supóngase que sigue una distribución gamma generalizada con parámetros . Así,

Nótese que, para , expresa la función gamma de la forma , y expresa la función gamma incompleta tal que .

En segundo lugar, supóngase que sigue una distribución de Gompertz con parámetros y De manera análoga, la función de supervivencia viene dada por

En ambos casos, cualquiera que sea , la función de riesgo , para se define mediante la siguiente identidad: . Por definición (29), la función de riesgo acumulado corresponde a la integral de la función de riesgo hasta el tiempo . Así,

El modelo paramétrico adecuado es seleccionado por medio de criterios de información —más precisamente, el criterio de información de Akaike (AIC) y el criterio de información bayesiano (BIC)— y la prueba razón de verosimilitud (LR).

* + 1. **Aproximación semi-paramétrica**

Por último, se considera un modelo de tasas de riesgo: el modelo de riesgos proporcionales de Cox (18). Supóngase que es un p-vector de covariables independientes en el tiempo; y , un p-vector de parámetros. Un modelo de tasa de riesgo se define, en general, como

Nótese que es una función no-negativa sobre el vector de covariables; y , la función de riesgo base tal que . El modelo de riesgos proporcionales de Cox es un tipo de modelo básico de tasa de riesgo con .

Cualquiera que sea , el p-vector de covariables asociado al i-ésimo paciente. Así, cualesquiera que sean, la razón de riesgo estimada () viene dada por

donde . El modelo de riesgos proporcionales de Cox constituye un modelo semi-paramétrico robusto en el sentido en que, si bien no supone una distribución de probabilidad sobre la función de riesgo base, el modelo se aproxima al modelo paramétrico correcto. Adicionalmente, nótese que la definición del modelo de Cox implica la adopción de dos supuestos fundamentales: primero, el supuesto de riesgos proporcionales, es decir, las razones de riesgo (HR) no dependen del tiempo; y segundo, el supuesto de linealidad y adición de las variables explicativas con respecto al logaritmo de la función de riesgo (30). El primer supuesto es verificado mediante los residuos de Schoenfeld; el segundo, mediante los residuales Martingala.

1. **Referencias**

1. Siow WT, Liew MF, Shrestha BR, Muchtar F, See KC. Managing COVID-19 in resource-limited settings: Critical care considerations. Vol. 24, Critical Care. BioMed Central Ltd.; 2020. p. 167.

2. Vergano M, Bertolini G, Giannini A, Gristina GR, Livigni S, Mistraletti G, et al. Clinical ethics recommendations for the allocation of intensive care treatments in exceptional, resource-limited circumstances: The Italian perspective during the COVID-19 epidemic. Vol. 24, Critical Care. BioMed Central Ltd.; 2020. p. 165.

3. Bagshaw SM, Abbott A, Beesoon S, Zuege DJ, Wasylak T, Manns B, et al. Avoidable intensive care unit resource use and costs of unvaccinated patients with COVID-19: a historical population-based cohort study. Can J Anesth Can d’anesthésie [Internet]. 2022;69:1399–404. Available from: https://doi.org/10.1007/s12630-022-02299-w

4. Verelst F, Kuylen E, Beutels P. Indications for healthcare surge capacity in European countries facing an exponential increase in coronavirus disease (COVID-19) cases, March 2020. Eurosurveillance. 2020 Apr 2;25(13).

5. Emanuel EJ, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, Zhang C, et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(21):2049–53.

6. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8:475–81.

7. Penna C, Mercurio V, Tocchetti CG, Pagliaro P. Sex-related differences in COVID-19 lethality. Br J Pharmacol. 2020;177(19):4375–85.

8. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. Nat Commun [Internet]. 2020;11:6317. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-19741-6

9. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;323(20):2052–9.

10. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet [Internet]. 2020;395:1763–70. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2

11. Zhou S, Yang Y, Zhang X, Li Z, Liu X, Hu C, et al. Clinical Course of 195 Critically Ill COVID-19 Patients: A Retrospective Multicenter Study. Shock. 2020;54(5):644–51.

12. Schmidt M, Investigators C-IG on behalf of the RN and the C-I. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. Intensive Care Med. 2021;47:60–73.

13. 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.

14. Rees EM, Nightingale ES, Jafari Y, Waterlow NR, Clifford S, Carl CA, et al. COVID-19 length of hospital stay: A systematic review and data synthesis. BMC Med. 2020 Sep 3;18:270.

15. Zhang J, Litvinova M, Wang W, Wang Y, Deng X, Chen X, et al. Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study. Lancet Infect Dis. 2020 Jul 1;20:793–802.

16. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations NONPARAMETRIC ESTIMATION FROM INCOMPLETE OBSERVATIONS\*. Vol. 53, Source: Journal of the American Statistical Association. 1958.

17. Peñuelas O, del Campo-Albendea L, de Aledo ALG, Añón JM, Rodríguez-Solís C, Mancebo J, et al. Long-term survival of mechanically ventilated patients with severe COVID-19: an observational cohort study. Ann Intensive Care [Internet]. 2021;11:143. Available from: https://doi.org/10.1186/s13613-021-00929-y

18. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. J R Stat Soc Ser B. 1972;34(2):187–202.

19. Haase N, Plovsing R, Christensen S, Poulsen LM, Brøchner AC, Rasmussen BS, et al. Characteristics, interventions, and longer term outcomes of COVID-19 ICU patients in Denmark—A nationwide, observational study. Acta Anaesthesiol Scand. 2021;65(1):68–75.

20. Socolovithc RL, Fumis RRL, Tomazini BM, Pastore L, Galas FRBG, de Azevedo LCP, et al. 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 [Internet]. 2020;15(12):e0243269. Available from: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0243269

21. Han WH, Lee JH, Chun JY, Choi YJ, Kim Y, Han M, et al. Predicting factors associated with prolonged intensive care unit stay of patients with COVID-19. Acute Crit Care. 2023;38(1):41–8.

22. Zampieri FG, Ladeira JP, Park M, Haib D, Pastore CL, Santoro CM, et al. Admission factors associated with prolonged (>14 days) intensive care unit stay. J Crit Care. 2014 Feb;29:60–5.

23. Roedl K, Jarczak D, Boenisch O, de Heer G, Burdelski C, Frings D, et al. Chronic Critical Illness in Patients with COVID-19: Characteristics and Outcome of Prolonged Intensive Care Therapy. J Clin Med. 2022 Feb 1;11:1049.

24. Maguire JM, Carson SS. Strategies to combat chronic critical illness. Curr Opin Crit Care. 2013;19(5):480–7.

25. Becker GJ, Strauch GO, Saranchak HJ. Outcome and Cost of Prolonged Stay in the Surgical Intensive Care Unit. Arch Surg. 1984;119(11):1338–42.

26. (INS) IN de S. Coronavirus (covid-19) en Colombia. 2022.

27. Aalen O. Nonparametric Inference for a Family of Counting Processes. Ann Stat. 1978;6(4):701–26.

28. Lee E, Wang J. Statistical Methods for Survival Data Analysis. New Jersey: John Wiley Sons; 2003.

29. Klein J, Moeschberger M. Survival Analysis Techniques for Censored and Truncated Data. New York: Springer- Verlag; 2003.

30. Harrell Jr. FE. Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis (Second Edition). New York: Springer; 2015.

31. Vekaria B, Overton C, Wiśniowski A, Ahmad S, Aparicio-Castro A, Curran-Sebastian J, et al. Hospital length of stay for COVID-19 patients: Data-driven methods for forward planning. BMC Infect Dis. 2021 Dec 1;21:700.

1. **Referencias**

1. Mediante una extensión de la aproximación paramétrica, a fin de considerar la presencia de observaciones censuradas, se ha propuesto la implementación de modelos paramétricos de análisis de supervivencia con riesgos en competencia derivados de una distribución de Weibull. Conservando el supuesto de riesgos en competencia, se desarrollan dos extensiones alternativas: primero, la implementación de modelos de tiempo de fallo acelerado, en los cuales la función de riesgo está determinada por un término de perturbación que sigue también una distribución de Weibull; y segundo, un modelo de estados múltiples que permite modelar desenlaces múltiples —o eventos de interés múltiples— de manera tal que cada transición corresponde a un modelo de tiempo de fallo acelerado derivado de una distribución de Weibull (31). [↑](#footnote-ref-1)
2. A efectos del análisis, el estudio omite la evolución diaria de los pacientes que registran dos o más admisiones en UCI. [↑](#footnote-ref-2)