

## Aplicación de un modelo cubano predictivo de mortalidad en pacientes graves por covid-19 en Lombardía, Italia

Application of a Cuban mortality-predictive model in seriously-ill patients with Covid-19 in Lombardy, Italy

Dr. Pedro Julio García Álvarez<sup>1\*</sup>,\*\*  <https://orcid.org/0000-0002-6146-6184>

Dr. Leodan Morejón Ramos<sup>1,\*\*\*</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-5371-7118>

Dr. Fernando Grasso Leyva<sup>1,\*\*\*\*</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-7928-1380>

<sup>1</sup> Hospital Militar Dr. Carlos J. Finlay. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [pedritojuliog@gmail.com](mailto:pedritojuliog@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** la neumonía por covid-19 es la enfermedad infecciosa que ha revolucionado al mundo en los últimos meses. El diagnóstico pasa por varios momentos: el cuadro clínico, la analítica sanguínea y las imágenes. La estratificación del riesgo de muerte es muy importante para optimizar los recursos.

**Objetivos:** validar un modelo matemático cubano predictivo de mortalidad en pacientes ingresados por covid-19.

**Materiales y métodos:** estudio de cohorte con 191 pacientes, que ingresaron graves en el Hospital Mayor de Crema, en la provincia de Cremona, región de Lombardía (Italia), en el período de abril a mayo de 2020. El universo estuvo constituido por 191 pacientes, y no se tomó muestra alguna. Las variables fueron: edad, estado del paciente, niveles de creatinina plasmática, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca,

presión arterial, niveles de oxígeno y de dióxido de carbono en sangre, valor del sodio y de hemoglobina.

**Resultados:** mortalidad del 22 % en pacientes graves y críticos, con media de la edad (grupo 1: 59 años) (grupo 2: 73 años); t-Student = 0,00. Test de Hosmer-Lemeshow (0,766) con elevado ajuste. Sensibilidad = 93 %. Área bajo la curva = 0,957. Porcentaje de aciertos en la regresión logística de 86,4 % y en la red neuronal de 91,2 %. Media del modelo por grupos (grupo 1: 4 458) (grupo 2: 2 911) t-Student = 0,00.

**Conclusiones:** el modelo demostró ser muy útil en el flujograma de pacientes atendidos con la covid-19. Permitted detectar tempranamente (a los cinco días del ingreso) los pacientes con alto riesgo de muerte y discriminar aquellos que no tendrían este riesgo, de manera que pudieran ser tratados en unidades de cuidados mínimos.

**Palabras clave:** mortalidad; covid-19; modelo predictivo.

## ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19 pneumonia is an infectious disease that has revolutionized the world in the last months. The diagnosis goes through several moments: clinical features, blood analytic and images. Death risk stratification is very important to optimize resources.

**Objective:** to validate the Cuban mathematic predictive model of mortality in patients admitted due to COVID-19.

**Materials and methods:** cohort study with 191 seriously-ill patients who were admitted to Maggiore di Crema Hospital, Cremona, Lombardy region, Italy, in the period April-May 2020. The universe were 191 patients and no sample was chosen. The variables were: age; patient's status; plasma creatinine levels; respiratory rate; heart rate; arterial pressure; blood oxygen and carbon dioxide levels; values of sodium and hemoglobin.

**Results:** 22 % of mortality in seriously-ill and critical patients, with average age in Group 1: 59 years, in Group 2: 73 years; t-Student = 0.00. Hosmer-Lemeshow test (0.766) with high adjustment. Sensitivity= 93 %. Area below the curve=0.957. Success percentage in logistic regression of 86.4 % and 91.2 % in the neuronal net. Model media per groups: Group 1= 4 458; Group 2= 2 911, t-Student = 0.00.

**Conclusions:** the model showed to be very useful in the flow chart of patients attended with COVID-19. It allowed to early detect the patients at high death risk five days from admission and discriminating those who were not at risk, in a way that they could be treated in minimal care units.

**Key words:** mortality; COVID-19; predictive model.

Recibido: 01/07/2020.

Aceptado: 25/10/2020.

## INTRODUCCIÓN

La covid-19, causada por el coronavirus del síndrome agudo respiratorio grave tipo 2 (SARS-CoV-2), es una enfermedad respiratoria que puede progresar a una forma de neumonía grave en un porcentaje considerable, y continuar hasta un estado de enfermedad crítica, caracterizado por presencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda y falla orgánica multisistémica.<sup>(1)</sup>

La mortalidad por sepsis está determinada por el deterioro de la función orgánica, causada por una respuesta exagerada del huésped al agente causal. Actualmente, se utilizan marcadores de la respuesta inflamatoria para diagnosticar, estratificar y predecir en muchos casos el comportamiento futuro del enfermo. Así lo plantean Dong et al.<sup>(2)</sup> en un estudio sobre la utilidad de la procalcitonina.

En el caso específico de la covid-19, esta situación cobra vital importancia, valorando que esta pandemia ha azotado la mayor parte del mundo en tan solo seis meses. El análisis de la mortalidad ha cobrado relevancia capital en el estudio de esta enfermedad, según considera Ochoa Sangrador.<sup>(3)</sup> También se ha relacionado la mortalidad con la presencia de comorbilidades previas, lo que complica el cuadro clínico del paciente.<sup>(4-5)</sup>

La atención a pacientes con enfermedad grave o crítica es responsable de los colapsos de sistemas de salud en muchos países, secundarios a una crisis por la falta de insumos, personal sanitario y necesidad masiva de camas de hospitalización y en unidades de cuidados intensivos (UCI). A pesar del tratamiento, se estima que el 50 % de los casos graves/críticos que requieren manejo en UCI fallecerán, según consideran Medeiros Figueiredo et al.<sup>(6)</sup>

La estratificación de riesgo se aplica de forma rutinaria en pacientes críticos. Incluso la realizan en ocasiones muchos médicos, sin plena conciencia de ello. La necesidad de crear grupos basados en criterios médicos, de laboratorios y epidemiológicos es muy útil a la hora de definir conductas en los enfermos y enfocar los mayores cuidados al paciente más necesitado de atención; este es el criterio que plantean en su estudio Zhonghun et al.<sup>(7)</sup>

La detección de factores predictivos de mortalidad, ha sido estudiada previamente aplicada a la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), y se evalúa su implementación desde el inicio de la pandemia como una forma de optimizar los recursos en función de la calidad de la atención médica.<sup>(8)</sup>

Tras revisar un estudio que considera que la mortalidad por covid-19, al igual que la muerte por neumonía adquirida en la comunidad, se asocia a un elevado estado inflamatorio, se validó el modelo predictivo de mortalidad por neumonía en la UCI, con

todos los pacientes críticos por covid-19 en el Hospital Mayor de Crema, en la región de Lombardía, Italia, entre el 1 de abril y el 20 de mayo de 2020.<sup>(9)</sup>

En Cuba se han adoptado para la evaluación del riesgo del paciente con NAC, scores pronósticos importados, pero no se ha podido extender su uso, debido a factores como: la complejidad de algunos, los acápites que llevan —que en ocasiones precisan un gran respaldo en recursos de laboratorio—, y la complejidad de la aplicación en sí del score.

Por otro lado, no se encontró en la literatura revisada la aplicación de modelos predictivos realizados en Cuba en ningún país del primer mundo, por lo que teniendo en cuenta la situación generada por la pandemia en la región de Lombardía, se decidió aplicar un modelo predictivo en los pacientes críticos afectados por la covid-19, que había sido validado previamente en pacientes graves con NAC en el Hospital Militar Dr. Carlos J. Finlay, de La Habana, a fin de para complementar el juicio clínico que en ocasiones no abarca la totalidad de las variables y variantes posibles en un plazo de tiempo relativamente breve.

Por tal motivo, se aplicó este modelo, con el objetivo de validar su utilidad en la pandemia de covid-19 en pacientes que se atendieron en el Hospital Mayor de Crema, en la región de Lombardía, Italia, por parte de médicos de la UCI pertenecientes a la Brigada Médica Henry Reeve, que prestó ayuda en ese país.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte con 191 pacientes graves que ingresaron durante el período de estudio con el diagnóstico de covid-19 en el Hospital Mayor de Crema, en la provincia de Cremona, región de Lombardía (Italia), del 1 de abril al 20 de mayo de 2020. El universo estuvo constituido por 191 pacientes.

Criterios de inclusión:

Pacientes graves ingresados con diagnóstico de covid-19.

Pacientes que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

Pacientes trasladados desde otro centro hospitalario.

Hipótesis de la investigación: El modelo aplicado al ingreso del paciente contribuye a la detección temprana de riesgo de muerte y permite estratificar a los pacientes.

Se tomaron todos los pacientes graves que ingresaron y cumplieron con los criterios de inclusión. Al arribo del paciente, se aplicó el índice  $PO_2/FiO_2$ , protocolo vigente en ese territorio, y se tomó como el *gold standard*. Asimismo, se aplicó el índice previamente

creado como modelo objeto de estudio, y a los cinco días se evaluó el estado del paciente.

Procesamiento de los datos:

Las fuentes primarias de obtención de los datos fueron las historias clínicas, a las que se aplicó el formulario creado previamente.

Modelo =  $3 * (\text{edad} + \text{creatinina}) + (\text{Fr} * \text{FC}) + 2 * (140 - \text{Na}) - (\text{TAS} + 2 * \text{TAD}) / (\text{oxígeno} + \text{Hb})$ .

Donde:

FR: frecuencia respiratoria medida en respiraciones por minuto; creatinina sérica en mmol/litro; edad cronológica medida en años; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; presión parcial de oxígeno medido por gasometría arterial; Hb: hemoglobina medida en gramos por litro; Na (sodio sérico medido en mmol/litro).

El resultado del modelo se dividió en terciles, teniendo como premisa que cada estrato tuviera el mismo rango, y así crear tres grupos. De esta forma, asignar a cada uno la categoría creciente de bajo, medio y alto riesgo de muerte, y con ella poder aplicar la conducta específica en cada caso.

Con esta información obtenida de las historias clínicas, se confeccionó una base de datos en el sistema SPSS versión 21 para Windows, y con los resultados se realizaron las tablas que se muestran en el trabajo. Se trabajó con un 95 % de confianza.

Esta ecuación y el resultado se probaron en una red neuronal creada y entrenada al efecto, perceptrón multicapa. La etapa de entrenamiento se realizó con el 70 % de los datos de forma aleatoria, y posteriormente se probó con el resto de los casos (30 %). Esta aplicación está incluida en el paquete SPSS 21. Posteriormente, se aplicó una regresión logística para contrastar sus resultados con el de la red neuronal y de esta forma realizar la validación externa. Se utilizaron test de Hosmer-Lemeshow y regresión logística, donde se contrastaron los terciles con el estado del paciente. Esta última fue la variable dependiente. Se plantearon las siguientes hipótesis.

H0: se asume comportamiento de la mortalidad independiente del resultado del modelo.

H1: se asume comportamiento de la mortalidad dependiente del resultado del modelo.

## RESULTADOS

La caracterización general de los pacientes estuvo determinada por una mortalidad en el orden del 22 % del total de pacientes graves y críticos. Además, la media de edad de los fallecidos fue de 73 años, mientras que la de vivos fue de 59 años, con  $p < 0,001$ .

Las redes neuronales son algoritmos matemáticos complejos, creados fundamentalmente para dar solución a problemas que no lo tienen por métodos convencionales. Pertenecen al mundo de la inteligencia artificial y su aplicación es muy variada en la ciencia actual. Las redes neuronales vienen incorporadas en los paquetes estadísticos (SPSS 21) para facilitar su uso por el personal no especializado en algoritmos matemáticos complejos, etc. Realizar un análisis matemático de la red escapa a los objetivos de este estudio; sin embargo, se detalla a continuación la tabla de salida de esta herramienta.

En la [tabla 1](#), que muestra los resultados de la red neuronal, se trata de un perceptrón simple, el que se entrenó con una muestra aleatoria del 70 % de los pacientes y se realizó la prueba con el 30 % restante. El porcentaje de pronósticos correctos fue muy bueno, con un 91,2 %, lo cual implica que de cada 100 pacientes, 92 fueron ubicados en el grupo correcto. También se encontró que el modelo tiene mejor capacidad de predicción en los occisos, con un 100 %, en oposición al 89,8 % en los casos vivos.

**Tabla 1.** Red neuronal creada para evaluar el resultado del modelo.

Clasificación en la red neuronal				
Muestra	Observados	Pronosticados		
		Occisos	Vivos	Porcentaje correcto
Entrenamiento	Occisos	32	3	91,4 %
	Vivos	18	81	81,8 %
	Porcentaje global	37,3 %	62,7 %	84,3 %
Prueba	Occisos	8	0	100,0 %
	Vivos	5	44	89,8 %
	Porcentaje global	22,8 %	77,2 %	91,2 %

Variable dependiente: estado a los 5 días.

Fuente: tabla de salida del SPSS 21.

A cada paciente se le calculó el resultado algebraico del modelo, y las medias de estos valores fueron las siguientes: para los vivos, 2 911, y para los occisos, 4 458, con  $p < 0,001$ . Es decir, existió una marcada significación estadística, que permitió afirmar — con el 95 % de confiabilidad— que entre los vivos y los occisos existió una diferencia en el resultado del modelo, lo cual demostró que funciona.

Validez de criterio:

Se estimó la calibración del modelo creado en este trabajo, mediante el test de Hosmer-Lemeshow, que gradúa la bondad de ajuste del modelo. Por tal motivo, fue necesario incluirlo en el estudio, porque de no hacerlo se podría haber cometido un error de consecuencias imprevisibles. Su importancia es simple: solo trata de

demostrar que el modelo utilizado es capaz de explicar las observaciones realizadas en los pacientes. Para este análisis se plantearon nuevas hipótesis:

H0: El modelo se ajusta a la realidad.

H1: El modelo no se ajusta a la realidad.

Debe señalarse que el modelo se concibió desde el inicio, para que la H0 siempre fuera el ajuste del modelo a los datos.

Teniendo en cuenta que el valor  $p=0,766$  plantea no rechazar la hipótesis nula de que el modelo se ajusta a los datos, el modelo tiene una adecuada calibración y sus predicciones fueron confiables. (Tabla 2)

**Tabla 2.** Tabla de salida del test de Hosmer-Lemeshow

Paso	Chi cuadrado	gl	Sig.
1	0,089	1	0,766

Fuente: tabla de salida del SPSS 21.

Validación en regresión logística.

En esta [tabla 3](#) se muestra que existió un elevado grado de predicción correcta en los pacientes, con 86,4 %. Mantuvo un valor cercano al obtenido mediante la red neuronal. La regresión logística se aplicó teniendo en cuenta que existió ajuste previo en el test de Hosmer-Lemeshow.

**Tabla 3.** Clasificación según la regresión logística binaria

Observado		Pronosticado		
		Estado a los 5 días		Porcentaje correcto
		Occisos	Vivos	
Estado a los 5 días	occisos	40	3	93,0 %
	vivos	23	125	84,5 %
Porcentaje global		33 %	67 %	86,4 %

Fuente: tabla de salida del SPSS 21.

En las variables de la ecuación se mostró el parámetro estimado (B=10,3) así como su error estándar (ET=1,78), lo que manifestó el ajuste del modelo a los datos reales tomados. Por otro lado, se evidenció que la significación estadística < 0,001 garantizó que el proceso por pasos automáticos se continuó, y que todas las categorías que se obtuvieron del modelo influyeron en el resultado de los grupos. En relación al exponente B, que es similar al *odd ratio*, se evidenció el elevado valor que tuvo, lo cual es muestra de la elevada probabilidad de que el evento pronosticado por el modelo ocurra. (Tabla 4)

**Tabla 4.** Variables en la ecuación

	B	E. T.	Wald	gl	Sig.	Exp. (B)
Paso 1 Constante	10,324	1,789	33,299	1	,000	30464,956
a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: terciles.						

Fuente: salida SPSS 21.

En la [tabla 5](#) se muestra el resumen del modelo y se aprecia que el test -2 log de la verosimilitud encuentra un valor de 107,078, teniendo en cuenta que este valor informa del grado de ajuste del modelo a los datos, y que mientras más pequeño sea este valor mayor será el grado de ajuste.

R cuadrado de Nagelkerke es una variante del test cuadrado de Cox, que significa que aun en un modelo perfecto, el valor será menor de 1, y que aproximadamente el 60,6 % de la variación de la mortalidad es explicada por el resultado del modelo.

**Tabla 5.** Resumen del modelo

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Nagelkerke
1	107,078a	,606

En el [gráfico 1](#) se muestra que el área bajo la curva fue de 0,957, lo que representa un elevado valor de predicción del modelo que se aplicó como alternativa. Esto garantiza que los pacientes ubicados debajo de la curva tendrán una correcta estratificación del riesgo, y permite encontrar puntos de cortes probablemente más sensibles y/o específicos que los aplicados en el presente estudio.





**Graf. 1.** Curva ROC del modelo. Área bajo la curva de 0,957.

En la [tabla 6](#) se muestra la relación del estado de pacientes a los cinco días del ingreso con el pronóstico realizado por el modelo en el momento de la admisión. Llama la atención que existió una elevada relación entre ambos, sobre todo en las categorías de bajo y medio riesgo. No se pronosticaron occisos en la categoría de bajo riesgo, y no hubo a los cinco días. El valor  $p < 0,001$  implicó que existió dependencia entre las variables estudiadas, es decir, que el valor del modelo influyó en el resultado final.

Este resultado tuvo una elevada sensibilidad, que es superior a otros índices predictivos de mortalidad, como el publicado por Zhang et al.(10)

**Tabla 6.** Distribución de los pacientes a los cinco días, según el riesgo pronosticado al ingreso por el modelo

		Riesgo según el modelo al ingreso			Total
		Bajo	Moderado	Alto	
Estado a los 5 días	Occiso	0	3	40	43
	Vivo	64	61	23	148
Total		64	64	63	191

x2 0,000.

Sensibilidad: alto riesgo 0,93; mediano y bajo: 1

Fuente: tabla de salida de SPSS 21.

En la [tabla 7](#) se muestra el valor de la predicción, utilizando solamente el índice PO2/FIO2, que mostró un 91 % de acierto.

**Tabla 7.** Predicción de mortalidad por el índice PO2/FIO2 realizada.

Clasificación				
Muestra	Observados	Pronosticados		
		Occisos	Vivos	Porcentaje correcto
Entrenamiento	Occisos	35	8	81,3 %
	Vivos	9	139	93,9 %
	Porcentaje global	24,0 %	76,0 %	91,0 %
Variable dependiente: estado				

Fuente: tabla de salida de SPSS 21.

## DISCUSIÓN

La media de edad no supone diferencias marcadas con la literatura encontrada, toda vez que Perrotta et al.<sup>(11)</sup> hallaron una media de edad para los pacientes graves similar a la evidenciada en este trabajo. Esto está determinado por la elevada susceptibilidad de los ancianos a la aparición de complicaciones producto de la enfermedad, algo que

evidencian varios autores.<sup>(12,13)</sup> También la muestran como un factor independiente de muerte por covid-19 los investigadores Du et al.<sup>(14)</sup>

En el caso de las redes neuronales, se decidió su utilización en la validación de este modelo, teniendo en cuenta que su utilidad ya ha sido demostrada en estas circunstancias y en otros escenarios.<sup>(15,16)</sup>

El elevado valor de predicción correcta es importante señalarlo, porque el objetivo esencial del modelo es encontrar a los pacientes con mayor riesgo de muerte al ingreso. Existe similitud en la calidad predictiva del modelo cuando se aplica en pacientes con NAC, lo que evidencia la capacidad que este posee de evaluar la condición del enfermo sin tomar mucho en consideración la enfermedad que le dio origen al cuadro clínico. Los elementos del modelo en cuestión son los mismos que tienen los principales scores pronósticos como SOFA, APACHE, etc. Pero su forma de cálculo se parece más al MELD, el que ha sido aplicado en los pacientes en estadio final de la enfermedad hepática.

Este acápite es importante destacarlo, teniendo en cuenta que entre los objetivos del modelo está mostrar las diferencias intrínsecas que existen entre los dos grupos de pacientes.

Este índice fue el utilizado en el Hospital Mayor de Crema desde el inicio de la pandemia. Es sencillo de aplicar, incluso por el personal no entrenado en cuidados intensivos. Está sustentado en la bibliografía, que le otorga al índice PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> un adecuado valor de discriminación, según plantean Ruan et al.<sup>(17)</sup> El principal inconveniente de este índice radica en que no tiene en consideración las implicaciones que pudieran tener en la mortalidad otros sistemas de órganos que han sido directamente relacionados como dianas de la enfermedad, como el sistema cardiovascular o renal, por solo citar dos, según plantean Boukhris et al.<sup>(18)</sup>

En este sentido, se considera que el modelo alternativo que se aplicó en el presente estudio tuvo una predicción perfecta en la detección de los pacientes con riesgo de muerte, con un 100 % en contraste con el que se utilizaba previamente, con un 81,3 %. Quizás en términos matemáticos ambas predicciones son buenas; sin embargo, la diferencia es marcada, si se tiene en cuenta que un paciente mal estratificado está en mayor riesgo de morir.

Los autores consideran que esto pudiera estar influenciado por el período en que se desató la pandemia en la región de Lombardía, donde aún no se dominaban todos los elementos conocidos de la patogenia de la enfermedad como enfermedad sistémica, y se pensaba que se trataba solo de una neumonía.

El modelo aplicado en este centro por los miembros de la Brigada Médica Henry Reeve, fue una alternativa en medio de tanto caos. Eventualmente, se podría extender a Cuba, con el propósito de optimizar la estratificación del riesgo en los pacientes afectados por covid-19. Aunque no fue creado para utilizarse en esta enfermedad, demostró ser una herramienta efectiva en la clasificación de los pacientes, y reportó una ayuda de inestimable valor a la hora de crear el flujograma del paciente con la enfermedad. Esto redundó en una disminución de los costos hospitalarios, con una mejoría en la calidad de la asistencia sanitaria.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 in patients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul; 146(1): 110-8. Citado en PubMed; PMID: 32294485.
2. Jekarl DW, Lee S, Kim M, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on SEPSIS-3. *J Clin Lab Anal*. 2019 Nov; 33(9): e22996. Citado en PubMed; PMID: 31420921.
3. Ochoa Sangrador C, Garmendia Leiza JR, Pérez Boillos MJ, et al. Impacto de la COVID-19 en la mortalidad de la comunidad autónoma de Castilla y León. *Gac Sanit* [Internet]. 2020 [citado 12 /06/2020]; 34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911120300923?via%3Dihub>
4. Sánchez-Álvarez J, Pérez Fontán M, Jiménez Martín C, et al. Situación de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes en tratamiento renal sustitutivo. Informe del Registro COVID-19 de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología* [Internet] 2020 [citado 12/06/2020]; 40(3):272-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.002>
5. Pallarés Carratalá V, Górriz-Zambrano C, Morillas Ariño C, et al. COVID-19 y enfermedad cardiovascular y renal: ¿Dónde estamos? ¿Hacia dónde vamos? *Medicina de Familia. Semergen* [Internet]. 2020 [citado 23/06/2020]; 46(1): 78-87. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1138359320301441?via%3Dihub>
6. Medeiros Figueiredo A, Daponte-Codina A, Moreira Marculino D, et al. Factores asociados a la incidencia y la mortalidad por COVID-19 en las comunidades autónomas. *Gac Sanit* [Internet]. 2020 [citado 28/06/2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911120301242?via%3Dihub>
7. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020; 41(2): 145-51. Citado en PubMed; PMID: 32064853.
8. García Álvarez PJ, García Albero AP, Santana Álvarez J. Modelo matemático predictivo de mortalidad por neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Méd Camagüey* [Internet]. 2018 [citado 28/06/2020]; 22(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/5446>
9. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020 Nov; 114: 102506. Citado en PubMed; PMID: 32563547.

10. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun; 18(6): 1324-9. Citado en PubMed; PMID: 32306492.
11. Perrotta F, Corbi G, Mazzeo G, et al. COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2020 [citado 28/06/2020]; 32: 1599-1608. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01631-y>
12. Wang L, He W, Yu X, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*. 2020 Jun; 80(6): 639-45. Citado en PubMed; PMID: 32240670.
13. Kang S, Peng W, Zhu Y, et al. Recent progress in understanding 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated with human respiratory disease: detection, mechanisms and treatment. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May; 55(5): 105950. Citado en PubMed; PMID: 32234465.
14. Du RH, Liang LR, Yang CQ, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020 May 7; 55(5): 2000524. doi: 10.1183/13993003.00524-2020. Errata en: *Eur Respir J*. 2020 Sep 24; 56(3). Citado en PubMed; PMID: 32269088.
15. Melin P, Monica JC, Sánchez D, et al. Multiple Ensemble Neural Network Models with Fuzzy Response Aggregation for Predicting COVID-19 Time Series: The Case of Mexico. *Healthcare (Basel)*. 2020 Jun 19; 8(2): 181. Citado en PubMed; PMID: 32575622.
16. García Álvarez PJ. Aplicación de redes neuronales en la predicción de mortalidad por neumonía. *Rev Médica Electrón* [Internet]. 2018 [citado 28/06/2020]; 40(5). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2462>
17. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 May; 46(5): 846-8. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x. Errata en: *Intensive Care Med*. 2020 Apr 6. Citado en PubMed; PMID: 32125452.
18. Boukhris M, Hillani A, Moroni F, et al. Cardiovascular Implications of the COVID-19 Pandemic: A Global Perspective. *Can J Cardiol*. 2020 Jul; 36(7): 1068-80. Citado en PubMed; PMID: 32425328.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

\*\*Concibió el trabajo y lo diseñó, llevó a cabo la búsqueda de la información, e intervino en la recogida de datos y realizó su análisis e interpretación; redactó el borrador y la versión final del artículo; realizó una revisión crítica del contenido del borrador y aprobó la versión final del artículo.

\*\*\*Tuvo una contribución sustancial en la concepción del artículo, llevó a cabo la recogida e interpretación de datos, e intervino en la búsqueda de información. Realizó una revisión crítica del contenido del borrador y aprobó la versión final del artículo.

\*\*\*\*Tuvo una contribución sustancial en la concepción del artículo, llevó a cabo la recogida e interpretación de datos; intervino en la búsqueda de información. Realizó una revisión crítica del contenido del borrador y aprobó la versión final del artículo.

#### **CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO**

García Álvarez PJ, Morejón Ramos L, Grasso Leyva F. Aplicación de un modelo cubano predictivo de mortalidad en pacientes graves por covid-19 en Lombardía, Italia. Rev Méd Electrón [Internet]. 2021 Mar.-Abr. [citado: fecha de acceso]; 43(2). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3958/5065>