

## Modelo temporal del comportamiento de pacientes críticos con covid-19 durante su estadía en cuidados intensivos. Lombardía, Italia

Temporal model of the behavior of critically ill patients with COVID-19 during their staying in intensive care. 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> Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Militar Dr. Carlos J. Finlay. La Habana, Cuba.

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

### RESUMEN

**Introducción:** una serie temporal es el producto de la observación de una variable en el tiempo. Es una herramienta matemática que se aplica con frecuencia en la salud. No se han elaborado modelos temporales que predigan el comportamiento de los pacientes durante su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

**Objetivos:** crear una serie temporal que permita predecir el comportamiento, durante



su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, de pacientes graves producto de la covid-19 en la región de Lombardía, Italia.

**Materiales y métodos:** analítico, longitudinal prospectivo con un grupo de pacientes críticos que ingresaron del 1 de abril al 1 de mayo de 2020, con diagnóstico de covid-19, en el Hospital Mayor de Crema, en la región de Lombardía, Italia. El universo estuvo constituido por 28 pacientes y se trabajó con el total de ellos.

**Resultados:** composición por sexo: 48 % masculino. Media de edad: 83 años. Serie temporal: Modelo 1 que ajusta (Hold)  $PO_2/FiO_2$   $p = 0,251$ ; Modelo 2 (ARIMA)  $SatO_2/FiO_2$   $p = 0,674$  (en los dos primeros modelos el resultado se incrementó con los días, siguiendo un comportamiento predecible); Modelo 3 (ARIMA)  $p = 0,406$  (en este caso, el resultado esperado decreció a medida que transcurrió el tiempo). Las funciones obtenidas permiten calcular el valor esperado según el día desde el ingreso.

**Conclusiones:** predecir la evolución del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos permitió detectar tempranamente aquellos con una curva inesperada y dirigir hacia a ellos las terapéuticas más agresivas.

**Palabras clave:** índice  $PO_2/FiO_2$ ; covid-19; modelo predictivo.

## ABSTRACT

**Introduction:** a time series is the product of the observation of a variable in time. It is a mathematical tool frequently applied in health. No temporal models have been developed to predict patients' behavior during their staying in the Intensive Care Unit.

**Objectives:** to create a time series allowing to predict the behavior of seriously-ill patients due to COVID-19, during their staying in the Intensive Care Unit in the region of Lombardy, Italy.

**Materials and methods:** analytic, longitudinal prospective study with a group of critical patients who were admitted from April 1st to May 1st, with COVID-19 diagnosis, to Ospedale Maggiore di Crema, in the Lombardy region, Italy. The universe was formed by 28 patients and all of them were worked on.

**Results:** 48% of patients were male. Average age: 83 years; Time series: Model 1 holding  $PO_2/FiO_2$   $p = 0.251$ ; Model 2 (ARIMA)  $SatO_2/FiO_2$   $p = 0.674$  (in the two first models the result increased with the days, following a predictable behavior=; Model 3



(ARIMA)  $p = 0.406$  (in this case the expected result decreased as time passed). The obtained functions allow to calculate the expected value according to the day from the admission.

**Conclusions:** predicting patient's evolution in the Intensive Care Unit allowed early detecting those with unexpected curves and targeting more aggressive therapies toward them.

**Key words:** PO2/FiO2 index; COVID-19; predictive model.

Recibido: 04/07/2020.

Aceptado: 03/02/2021.

## INTRODUCCIÓN

Una serie o modelo temporal es el producto de la observación de una variable a lo largo del tiempo. Constituye una herramienta de la Matemática que se aplica con frecuencia en la salud. Su uso permite observar las tendencias que sostiene el evento estudiado durante un período de tiempo determinado. Durante la pandemia se ha modelado el comportamiento de grandes grupos poblacionales con relación a la progresión de la enfermedad; sin embargo, no existen estudios que se enmarquen dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Es importante señalar que su utilidad es mayor cuando se usa en predicciones de corto plazo. El análisis de series de tiempo ayuda a detectar patrones de cambio y a manejar la incertidumbre asociada a los acontecimientos futuros.

La enfermedad covid-19, causada por el denominado coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2), produce una enfermedad respiratoria aguda que progresa rápidamente en pacientes susceptibles a fases de gravedad, asociada a una elevada morbilidad producto de dificultad respiratoria aguda y



falla orgánica multisistémica, explican Li X et al.<sup>(1)</sup>

Con el paso del tiempo, los conocimientos de la patofisiología de la covid-19 han permitido realizar cambios en la terapéutica, diagnóstico y pronóstico, según plantean Dong WooK J et al.<sup>(2)</sup> Se han realizado varios estudios que relacionan los factores de riesgo con la mortalidad.<sup>(3)</sup>

En gran parte del mundo, el impacto en los servicios de salud ha sido complejo. Estos, en ocasiones, se han visto sobrepasados por la afluencia de pacientes graves y críticos.<sup>(4)</sup> En una situación así, los modelos temporales constituyen una herramienta de inestimable valor, porque permiten pronosticar el momento de mayor demanda.

No obstante, estos no se han aplicado para evaluar la evolución de los pacientes en las UCI. Es decir, según la literatura revisada, no se han elaborado modelos temporales que predigan el comportamiento de los pacientes durante su ingreso en la UCI. En Italia, hasta la llegada de la Brigada Médica Henry Reeve, tampoco se habían aplicado, y los autores consideran que habría sido importante, pues hubiera ayudado a detectar al paciente que no sigue una evolución satisfactoria.

Hoy día se considera que la covid-19 es una enfermedad sistémica, con el endotelio como órgano diana al cual se ha dirigido un sinfín de técnicas de diagnóstico y tratamiento, que en ocasiones complican la evaluación integral del paciente. El paciente crítico es muy complejo, y tratar de explicar su comportamiento y el de los índices que se usan habitualmente en él —a partir de los nuevos hallazgos de la enfermedad—, constituye una quimera muchas veces inalcanzable, más aún si la labor se realiza en primera línea en plena explosión de casos de covid-19.

Los índices más usados han sido el de presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>) —dividido por la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>— y el de saturación de oxígeno (SatO) —dividido por la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.

Teniendo en cuenta que la evolución de los pacientes críticos con covid-19 durante su ingreso en la UCI, en Lombardía, Italia, no se había modelado hasta ese momento, se decidió realizar el presente estudio, con el objetivo de crear una serie temporal que permita predecir el comportamiento futuro de nuevos casos durante su ingreso en la UCI. Se realizaron tres propuestas en ese momento, según los índices utilizados en la estratificación de los pacientes: PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (PAFI), SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y el modelo predictivo de mortalidad aplicado por los miembros de la Brigada Médica Henry Reeve.



## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, longitudinal, prospectivo, con un grupo de pacientes críticos, que ingresaron entre el 1 abril y el 1 mayo de 2020, con el diagnóstico de covid-19 en el Hospital Mayor de Crema, en la región de Lombardía, Italia. El universo estuvo constituido por 28 pacientes y se trabajó con el total de ellos.

Criterios de inclusión: pacientes críticos ingresados con diagnóstico de covid-19.

Criterios de exclusión: pacientes trasladados desde otro centro hospitalario.

Se tomaron todos los pacientes críticos que ingresaron y que cumplieron con los criterios de inclusión. Al arribo, y cada día en la mañana, se calculó el índice de PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (PAFI), el índice de SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y el modelo predictivo de mortalidad de cada uno de los pacientes. Este resultado se anotó en la hoja de recogida de la información. La PO<sub>2</sub> se obtuvo de la hemogasometría realizada.

Procesamiento de los datos: Las fuentes primarias de datos fueron las historias clínicas. Con la información obtenida de ellas se confeccionó una base de datos en el sistema SPSS versión 21 para Windows. Se calculó la media de cada índice según el día, y los resultados se expusieron en tablas y gráficos que se muestran a continuación. Se trabajó con un 95 % de confiabilidad.

## RESULTADOS

La población del estudio estuvo constituida por 28 pacientes; la composición por sexo fue de 48 % masculino. La media de edad fue de 83 años, y todos tenían comorbilidades previas, como hipertensión arterial, diabetes mellitus o algún tipo de cardiopatía.

En la tabla 1 se describe que el modelo seleccionado por su ajuste más adecuado fue el de Holt, método lineal perteneciente al suavizamiento exponencial. La significación del modelo fue  $p = 0,251$ . Con este valor se aceptó la hipótesis de que existe



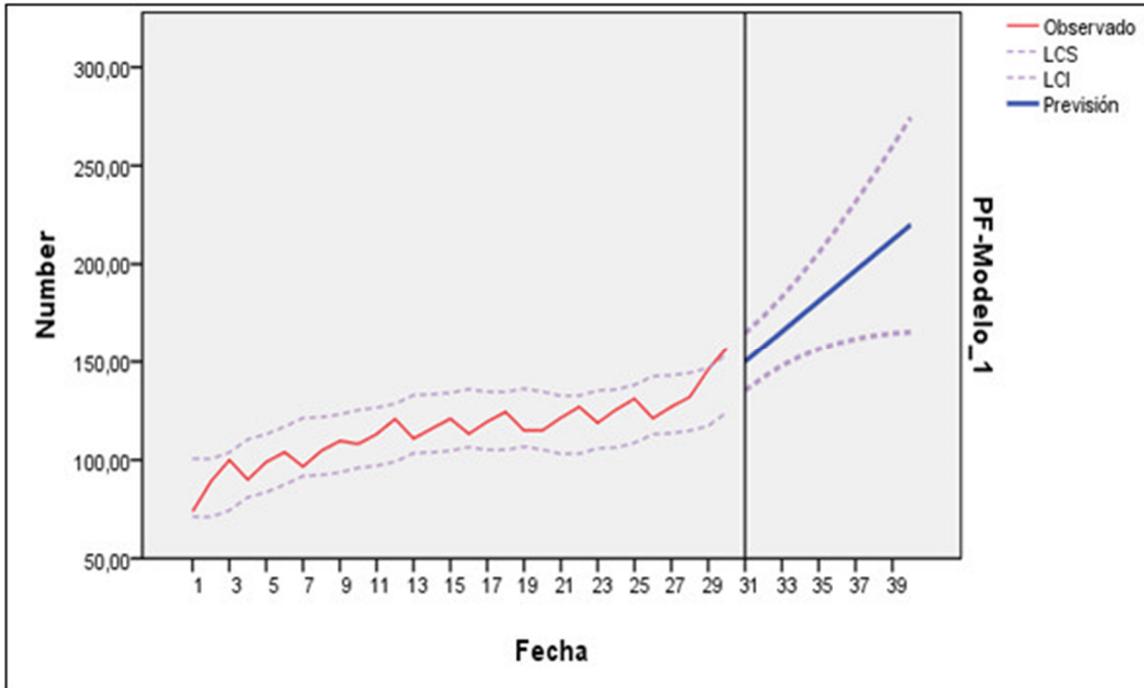
correlación en las variables.

**Tabla 1.** Descripción del modelo del índice PO2/FiO2

| Modelo | Estadísticos de ajuste del modelo | Ljung-Box Q (18) |    |      | Número de valores atípicos |
|--------|-----------------------------------|------------------|----|------|----------------------------|
|        | R-cuadrado estacionaria           | Estadísticos     | GL | Sig. |                            |
| Holt   | ,639                              | 19,357           | 16 | ,251 | -                          |

En el gráfico 1 se muestra que existió una tendencia ascendente marcadamente positiva.





**Graf. 1.** Curva del modelo temporal del índice PO2/FIO2.

$$y = 1,7137x + 88,478 \quad R^2 = 0,816$$

En la tabla 2 se evidencia que el modelo escogido por su mejor ajuste fue el ARIMA, que es un modelo de autorregresión del método Box-Jenkins. El test de Ljung-Box tiene una significación de  $p = 0,674$ . Con este valor se aceptó la hipótesis de que existe correlación en las variables.

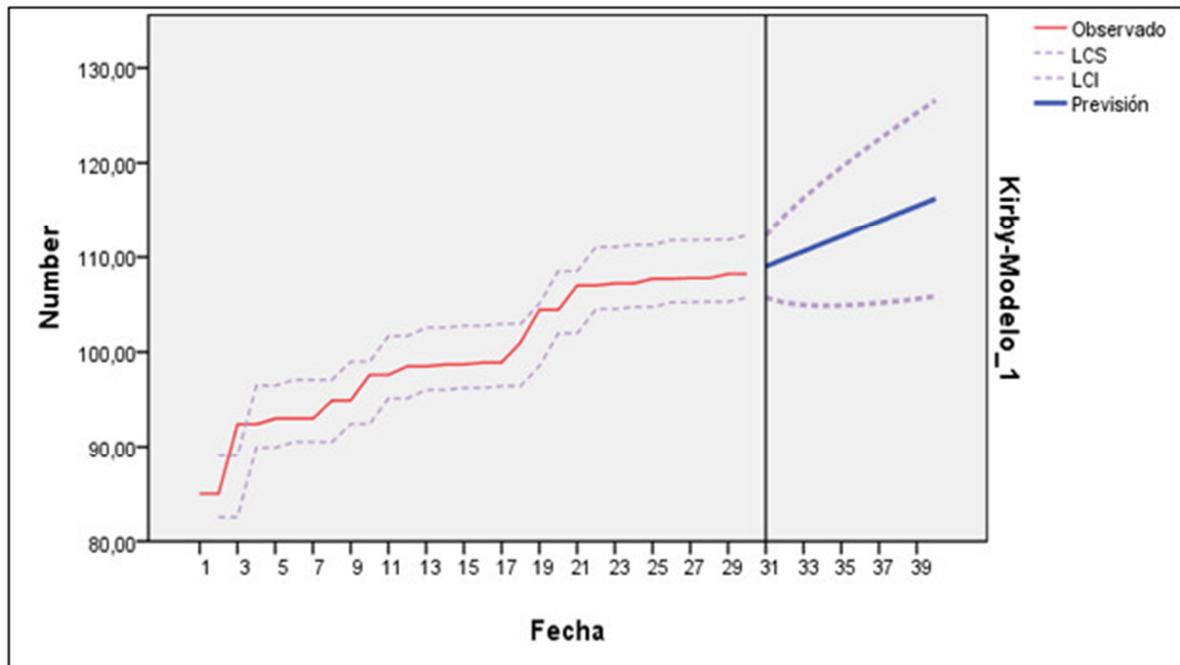


Tabla 2. Modelo de índice SatO2/FiO2

| Modelo | Estadísticos de ajuste del modelo | Ljung-Box Q(18) |    |      | Número de valores atípicos |
|--------|-----------------------------------|-----------------|----|------|----------------------------|
|        | R-cuadrado estacionaria           | Estadísticos    | GL | Sig. | -                          |
| ARIMA  | -1,002E-013                       | 14,817          | 18 | ,674 | -                          |



El gráfico 2 muestra una curva con tendencia positiva, es decir, ascendente y desestacionalizada, que no tiene cambios cíclicos.



**Gráf. 2.** Evolución del paciente crítico según el comportamiento del índice de SatO2/FIO2.

$$y = 0,7633x + 88,061 \quad R^2 = 0,9326$$

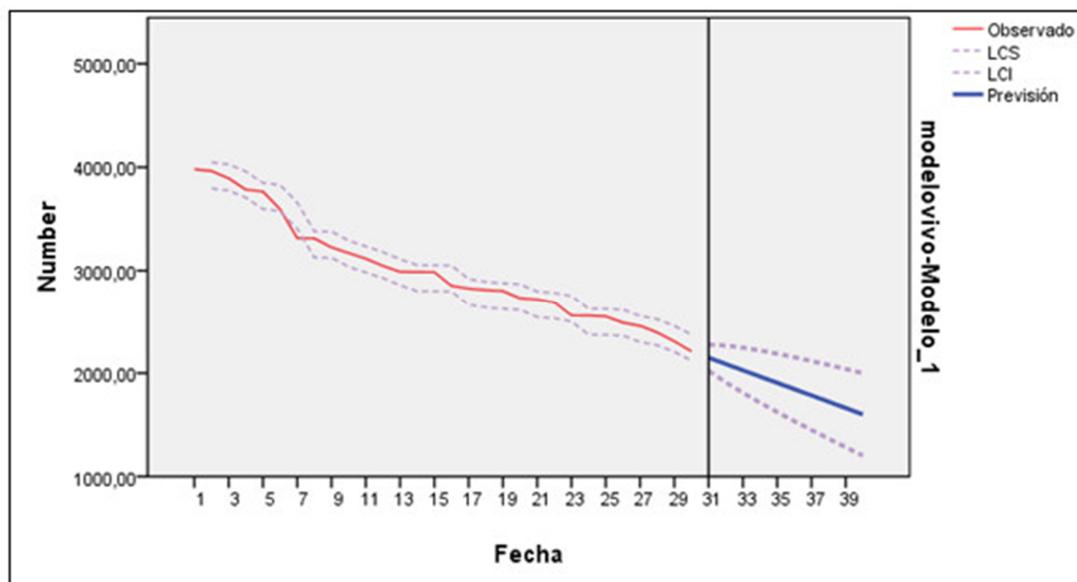
La tabla 3 muestra que el modelo escogido fue el ARIMA debido a su ajuste, y el test de Ljung-Box tiene una significación de  $p = 0,406$ . Con este valor se aceptó la hipótesis de que existe correlación en las variables.



Tabla 3. Descripción del modelo predictivo

| Modelo        | Estadísticos de ajuste del modelo | Ljung-Box Q (18) |    |      | Número de valores atípicos |
|---------------|-----------------------------------|------------------|----|------|----------------------------|
|               | R-cuadrado estacionaria           | Estadísticos     | GL | Sig. |                            |
| ARIMA (0,1,0) | 1,001E-013                        | 18,776           | 18 | ,406 | -                          |

En el gráfico 3 se observa que tuvo una tendencia descendente, es decir, negativa.



Gráf. 3. Evolución de los pacientes desde el valor del modelo predictivo.

$$y = -56,349x + 3876,4 \quad R^2 = 0,9493$$



## DISCUSIÓN

La media de la edad no supone diferencias marcadas con la literatura encontrada. Por ejemplo, Perrotta et al.<sup>(5)</sup> encuentran una media de la 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 ha sido evidenciado por varios autores. También ha sido mostrado por Du RH et al. como un factor independiente de muerte por covid-19.<sup>(6-8)</sup>

La tendencia al incremento en los valores del índice PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en cuestión es esperada, si se valora que a medida que avanza el tiempo mejora el intercambio gaseoso del paciente al reducirse el infiltrado proteínico alveolar.<sup>(9,10)</sup>

Según la literatura revisada, el proceso de la enfermedad normalmente dura de 2 a 3 semanas, y en este estudio coincide aproximadamente el final de este tiempo con el incremento en la curva; fue durante este período donde ocurrió la extubación más frecuente en los pacientes. Sin embargo, en otro estudio se plantea que este proceso está sujeto a variaciones que pudieran ser incluso hasta fenotípicas.<sup>(11,12)</sup>

En el caso de la evolución según el comportamiento del índice SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, se evidenció un comportamiento similar al de PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, por lo que podría utilizarse con seguridad como una herramienta en la evaluación y evolución del paciente crítico, según algunos hallazgos revisados, que agregan que se puede inferir el valor del cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> si se tiene el índice SO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = 0.8106 (SO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) + 54.419.<sup>(13,14)</sup>

Este estudio coincide con lo encontrado en la literatura sobre el comportamiento del índice de Kirby. El modelo de comportamiento encontrado en este trabajo es similar al anterior; es decir, a medida que avanza la recuperación del paciente, se incrementa el valor obtenido de una forma predecible.

Este resultado permite, con un mínimo de recursos, obtener un buen resultado en la predicción del comportamiento de la oxigenación del paciente, teniendo en cuenta que la medición de la SatO<sub>2</sub> se hace de forma continua con los monitores convencionales y no es necesario realizar una hemogasometría.<sup>(15)</sup>

El modelo predictivo de mortalidad por neumonía aplicado en este estudio, presentó un comportamiento con tendencia negativa; es decir, según avanzó el tiempo, su valor se redujo, es decir a medida que transcurrió el tiempo el riesgo de muerte se redujo. Precisamente el modelo aplicado es un instrumento para calcular el riesgo de morir del paciente y es deseable que su valor se reduzca en el tiempo: a menor valor menor riesgo. Se pudo observar que en la curva existió una caída abrupta al inicio y luego se



mantuvo cierta estabilidad. Esto pudiera estar relacionado con las medidas emergentes de reanimación una vez que el paciente llega a la UCI; así lo consideran en su estudio Carter Ch et al.<sup>(16)</sup>

El comportamiento del modelo depende de la variación que tienen los parámetros incluidos en él. Respecto a las variables de oxigenación, estas tienen un incremento con la evolución satisfactoria del paciente. Lo mismo sucede con las variables hemodinámicas. En el caso de la frecuencia respiratoria y cardiaca, deben tener una reducción con la mejoría del paciente; en conjunto todas permiten una disminución del valor del modelo.

El modelo no explica directamente el comportamiento de los marcadores inflamatorios, ya que no es su objetivo. Sin embargo, la mejoría de los pacientes está relacionada con la reducción de los marcadores inflamatorios. Incluso Tan, et al<sup>(17)</sup> consideran que la progresión por tomografía pulmonar, refleja indirectamente la reducción de estos marcadores como causa primaria de mejoría del cuadro sistémico en general y del de oxigenación en particular. Estas premisas coinciden con los hallazgos encontrados en este estudio.

Se obtuvo también las funciones de las pendientes de cada gráfico, lo que permitió predecir el comportamiento con otros grupos de datos, algo que resulta en extremo útil. Durante el tiempo que se realizó el estudio, no se estaba utilizando el tratamiento con moduladores de la respuesta inflamatoria. En opinión de los autores, esto pudiera modificar la curva de respuesta de los pacientes.

A partir de lo evidenciado, se concluye que en el manejo de los pacientes con covid-19 es importante conocer el modelo esperado en su evolución, para poder detectar tempranamente los que no seguirán la curva esperada y dirigir hacia ellos las terapéuticas más agresivas.

## 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. 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>
  
4. 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>
  
5. Perrotta F, Corbi G, Mazzeo G, et al. COVID 19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Aug; 32(8): 1599-1608. Citado en PubMed; PMID: 32557332.
  
6. 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.
  
7. 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.
  
8. 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. Citado en PubMed; PMID: 32269088.
  
9. Weiss P, Murdoch D. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet.* 2020 Mar 28; 395(10229): 1014-5. Citado en PubMed; PMID: 32197108.



10. 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. Citado en PubMed; PMID: 32125452.
11. Villar J, Zhang H, Slutsky A. Lung Repair and Regeneration in ARDS: Role of PECAM1 and Wnt Signaling. *Chest.* 2019 Mar; 155(3):587-94. Citado en PubMed; PMID: 30392791.
12. Hendrickson C, Matthay M. Endothelial biomarkers in human sepsis: pathogenesis and prognosis for ARDS. *Pulm Circ.* 2018 Apr-Jun; 8(2):2045894018769876. Citado en PubMed; PMID: 29575977.
13. Venegas Sosa AM, Cortés Munguía JA, Flores López EN, et al. Correlación entre PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> versus SO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> para monitoreo de oxigenación en pacientes con trauma de tórax. *Col Mex Med Crít [Internet]*. 2018 [citado 04/07/2020]; 32(4). Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2448-89092018000400201](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-89092018000400201)
14. Ameghino Bautista J, Morales Corbacho J, Apolaya-Segura M. Correlación entre SO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en pacientes con insuficiencia respiratoria en ventilación mecánica. *Rev Cubana de Invest Bioméd [Internet]*. 2018 [citado 04/07/2020]; 37(3): 1-9. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002018000300002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002018000300002)
15. Mehta Y, Chaudhry D, Abraham O, et al. Critical Care for COVID-19 Affected Patients: Position Statement of the Indian Society of Critical Care Medicine. *Indian J Crit Care Med.* 2020 Apr; 24(4): 222-41. Citado en PubMed; PMID: 32565632.
16. Carter C, Osborn M, Agagah G, et al. COVID-19 disease: invasive ventilation. *Clinics in Integrated Care.* 2020 Jul; 1: 100004. Citado en PubMed; PMID: 327261657.
17. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol.* 2020 Jul; 92(7): 856-62. Citado en PubMed; PMID: 32281668.



### Conflictos de Intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

\*\* Concibió el trabajo, participó en la atención a los pacientes y trabajó en la elaboración del artículo.

\*\*\* Colaboró en la recolección de datos.

### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

García Álvarez García Álvarez PJ, Morejón Ramos L, Grasso Leyva F. Modelo temporal del comportamiento de pacientes críticos con covid-19 durante su estadía en cuidados intensivos. Lombardía, Italia. Rev Méd Electrón [Internet]. 2021 May.-Jun. [citado: fecha de acceso]; 43(3). Disponible en:  
<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3964/5188>

