



El horizonte perdido y la imperiosa necesidad de definir el tiempo en los modelos predictivos de COVID-19

The lost horizon and the urgent need to define time in COVID-19 predictive models

Lodixi Cobas Planchez^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-6418-6121>

Natascha Mezquia de Pedro² <https://orcid.org/0000-0002-7859-3841>

¹Hospital Docente Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: lodixicp@infomed.sld.cu

Estimado editor;

La comunidad médica ha depositado esperanzas en el desarrollo de modelos predictivos para identificar de forma oportuna a los pacientes con riesgo de complicaciones graves. La hiperinflamación, un sello distintivo de los casos más graves, se ha instituido como un objetivo primordial para estas herramientas. Sin embargo, en el afán por desarrollar algoritmos con un poder discriminatorio excepcional, se descuida un elemento fundamental que determina su verdadera utilidad: la dimensión temporal. La omisión de un horizonte pronóstico claramente definido, el intervalo específico para el cual un modelo estima la probabilidad de un desenlace, representa una falla crítica que compromete la transición de estos modelos desde el ámbito estadístico, hasta la práctica clínica real.⁽¹⁾



La fisiopatología de la COVID-19 se caracteriza por su variabilidad temporal. La tormenta de citocinas y el estado hiperinflamatorio asociado, que no son eventos estáticos, sino procesos que evolucionan a lo largo de una línea de tiempo clínica predecible y se manifiestan hacia el final de la primera semana, o el comienzo de la segunda desde los primeros de los síntomas.⁽²⁾ Esta característica temporal inherente implica que el valor predictivo de cualquier biomarcador, ya sea la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, la lactato deshidrogenasa o el ángulo de fase, está intrínsecamente ligado al momento de su medición en relación con esta ventana patobiológica crítica. Un valor de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ al ingreso hospitalario, puede tener implicaciones pronósticas diferentes, si predice una hiperinflamación inminente en 48 horas *versus* una que podría desarrollarse en 7 días, o que ya está en fase de resolución.

La evaluación del modelo predictivo de hiperinflamación desarrollado por *Ferrer Castro JE* y otros⁽³⁾ ilustra este problema con claridad. Aunque reporta un área bajo la curva de 0,930 y una métrica excelente, de forma aparente; esta cifra carece de contexto interpretativo significativo al desconocer el horizonte temporal específico para el cual se calcula esta discriminación.⁽⁴⁾ ¿El modelo es igualmente preciso para predecir hiperinflamación en el día 2, 5 o 10 de la hospitalización? La respuesta a esta pregunta fundamental permanece elusiva y genera una ambigüedad que socava su aplicabilidad clínica.⁽⁵⁾

La elección metodológica de emplear regresión logística binaria, sin considerar el tiempo hasta el evento, representa una simplificación excesiva de la realidad clínica, que puede conducir a estimaciones de rendimiento exageradas.⁽⁶⁾ Las técnicas de análisis de supervivencia, como los modelos de riesgos proporcionales de Cox, o los modelos predictivos para desenlaces en tiempos específicos, ofrecen un marco metodológico más robusto para abordar esta dimensión temporal, permiten modelar explícitamente el tiempo hasta el evento, y manejar de forma adecuada los datos censurados.⁽⁷⁾

La utilidad clínica de un modelo predictivo se define no solo por su precisión estadística, sino por su capacidad para informar intervenciones en el momento óptimo del curso de la enfermedad.⁽⁸⁾ Un modelo que predice hiperinflamación, sin un horizonte temporal definido, no proporciona la urgencia ni el momento específico necesario para guiar tales intervenciones de manera efectiva.



La crisis de reproducibilidad que afecta a muchos modelos predictivos desarrollados durante la pandemia, encuentra en esta omisión temporal una explicación plausible.⁽⁹⁾ La evolución clínica de la COVID-19 y la aparición de hiperinflamación, han demostrado variar de forma significativa entre diferentes cohortes epidemiológicas, influenciadas por factores como el estado inmunológico de la población, las variantes virales circulantes y los protocolos de manejo temprano.⁽¹⁰⁾ Un modelo desarrollado en una cohorte de 2021, sin un horizonte pronóstico explícitamente definido, podría exhibir un rendimiento pobre cuando se aplica a poblaciones con panoramas inmunológicos diferentes en 2025; porque la línea de tiempo de la enfermedad ha experimentado transformaciones sustanciales.

La solución a este desafío requiere un cambio de paradigma en el desarrollo de modelos predictivos para enfermedades agudas y dinámicas. Se debe trascender la comodidad metodológica de la regresión logística binaria y adoptar técnicas estadísticas más sofisticadas, que integren explícitamente la dimensión temporal.⁽¹¹⁾ Además, la validación de estos modelos debe incluir necesariamente evaluaciones de rendimiento en múltiples horizontes temporales y diferentes contextos epidemiológicos.

A modo de conclusión podemos decir que, la omisión de una definición clara y clínicamente relevante del horizonte pronóstico, representa una deficiencia estructural que limita de forma crítica su interpretación, utilidad práctica y validez externa. Se debe reconocer que, en la predicción de desenlaces dinámicos, el "cuándo" es tan crucial como el "qué". Solo al integrar explícitamente la dimensión temporal, se podrán transformar herramientas estadísticamente elegantes en instrumentos clínicamente relevantes, que genuinamente mejoren la toma de decisiones y los desenlaces de los pacientes en la batalla contra la COVID-19 y futuras amenazas pandémicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Steyerberg EW. Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating. 2a ed. Cham, Suiza: Springer Nature; 2020.



2. Silva MJA, Ribeiro LR, Gouveia MIM, Marcelino BDR, Santos CSD, Lima KVB, Lima LNGC. Hyperinflammatory Response in COVID-19: A Systematic Review [Internet]. *Viruses*. 2023;15(2):553. DOI: <https://doi:10.3390/v15020553>
3. Ferrer Castro JE, del Río Caballero G, Amaro Guerra I, Benítez Sánchez E, Rodríguez González Z. Modelo predictivo de hiperinflamación en pacientes con la COVID-19 [Internet]. *Rev. cuba. med. Mil.* 2025 [acceso: 10/10/20225];54(4):e025076744. Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/76744>
4. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al. PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies [Internet]. *Ann Intern Med.* 2019;170(1):51-58. DOI: <https://doi:10.7326/M18-1376>
5. Song Q, Fei W. Evaluation of Sepsis-1 and Sepsis-3 Diagnostic Criteria in Patients with Sepsis in Intensive Care Unit [Internet]. *J Healthc Eng.* 2023 ;2023:3794886. DOI: <https://doi:10.1155/2023/3794886>
6. Van Calster B, McLernon DJ, van Smeden M. Calibration: the Achilles heel of predictive analytics [Internet]. *BMC Med.* 2019; 17:230. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1466-7>
7. Kent P, Cancelliere C, Boyle E. A conceptual framework for prognostic research [Internet]. *BMC Med Res Methodol.* 2020; 20:172. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12874-020-01050-7>
8. Rajasekaran S, Kruse K, Kovey K, Davis AT, Hassan NE, Ndika AN, et al. Therapeutic role of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the management of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction/macrophage activating syndrome in critically ill children [Internet]. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(5):401-8. DOI: <https://doi:10.1097/PCC.0000000000000078>
9. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal [Internet]. *BMJ.* 2020;369:1328. DOI: <https://doi:10.1136/bmj.m1328>
10. Laing AG, Lorenc A, Del Molino Del Barrio I, Das A, Fish M, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis [Internet]. *Nat Med.* 2020;26(10):1623-35. DOI: <https://doi:10.1038/s41591-020-1038-6>



11. Ouko RK, Mukaka M, Ohuma EO. Joint modelling of longitudinal data: a scoping review of methodology and applications for non-time to event data [Internet]. BMC Med Res Methodol. 2025; 25(1):40. DOI: <https://doi:10.1186/s12874-025-02485-6>

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Disponibilidad de datos

No hay datos asociados con este artículo.

Recibido: 07/11/2025

Aprobado: 05/02/2026