



Desarrollo y validación de un modelo de estratificación del riesgo en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 (Covid Cruces)

Martínez-Ruiz Alberto^{a,b,c}, Hernández-Sanz María^a, Ruano-Suárez Carmen^a, Maroño-Boedo María-Jesús^a, Guereca-Gala Ane^a, Olabarrieta Unai^a, Bergese Sergio D^d

(a) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces. Hospital Universitario Cruces. Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapia del Dolor. Barakaldo, España

(b) Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Facultad de Medicina. Leioa, España

(c) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces. Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, España

(d) Universidad de Stony Brook. Departamento de Anestesiología. New York, Estados Unidos

Recibido el 28 de diciembre de 2021; aceptado el 4 de enero de 2022

Resumen:

Objetivo:

Desarrollar y validar un modelo de predicción y estratificación del riesgo propio (Covid Cruces) en pacientes con el diagnóstico de Neumonía por SARS-CoV-2.

Material y métodos:

Estudio de cohortes, observacional y unicéntrico, que incluyó a pacientes que acudían a la Urgencia del hospital con sospecha de neumonía COVID-19. Se han analizado datos de los pacientes al ingreso: edad, género, existencia y número de comorbilidades, además de datos analíticos y la frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y escala de Glasgow.

Resultados:

El modelo ha incluido 15 variables que con su ponderación han mostrado una alta capacidad de discriminación tanto en el desarrollo (estadístico C 0,823, intervalo de confianza del 95%) como en su validación (estadístico C 0,794, intervalo de confianza del 95%).

Conclusiones:

El modelo ha mostrado una alta capacidad de discriminación y estratificación del riesgo clínico en tres niveles (en bajo, medio o alto) de los pacientes.

© 2022 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

PALABRAS CLAVE

Modelo Cruces.
COVID-19.
Pandemia.

GILTZA-HITZAK

Gurutzeta eredua.
COVID-19.
Pandemia.

Arriskua estratifikatzeko eredu bat garatu eta baliozteza neumonia SARS-CoV-2 duten pazienteetan

Laburpena:

Helburua:

SARS-CoV-2 bidezko pneumonia diagnostikoa duten pazienteengan arriskua iragartzeko eta estratifikatzeko eredu bat garatzea eta baliozkotzea.

Materiala eta metodoak:

Kohorte- azterketa, behaketazkoa eta zentro bakarrekoa, COVID-19 pneumoniaren susmoa zuten ospitaleko larrialdira joaten ziren pazienteak barnean hartuta. Ospitaleratzean pazienteei buruzko datuak aztertu ditu: adina, generoa, komorbilitateen existentzia eta kopurua, datu analitikoak eta arnas maiztasuna, oxigeno saturazioa, Glasgow eskala

Emaitzak:

Ereduak 15 aldagai hartu ditu barne, eta horrek, dagokion haztapenarekin, diskriminazio gaitasun handia erakutsi du, bai garapenean (estatistikoa C0,823; konfiantza tartea: % 95), bai baliozkotzean (estatistikoa: C0,794; konfiantza tartea: %95).

Ondorioak:

Ereduak erakutsi du arrisku klinikoa bereiztekoneta estratifikatzeko gaitasun handia dagoela pazienteen 3 mailetan (baxuan, ertainean edo altuan)..

© 2022 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

KEYWORDS

Cruces Model.
COVID-19.
Pandemic.

Development and validation of a risk stratification model in patients with SARS-CoV-2 pneumonia (Covid Cruces)

Abstract:

Objective:

To develop and validate a risk prediction and stratification model in patients with the diagnosis of Pneumonia due to SARS-CoV-2.

Material and method:

Cohort study, observational and single-center, which included patients who came to the hospital emergency room with suspected COVID-19 pneumonia. Data from the patients at admission were analyzed: age, gender, existence and number of comorbidities, as well as analytical data and respiratory rate, oxygen saturation, Glasgow scale.

Results:

The model has included 15 variables, which with their corresponding weighting have shown a high discrimination capacity both in development (C statistic 0.823, 95% confidence interval) and in its validation (C statistic 0.794, 95% confidence interval).

Conclusions:

The model has shown a high capacity for discrimination and stratification of clinical risk in 3 levels (low, medium or high) of the patients.

© 2022 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

La inclusión de los modelos de predicción en la asistencia sanitaria ha resultado un gran avance, pues permite la identificación de pacientes de alto riesgo que puedan necesitar cuidados críticos o una intervención inmediata^{1,2}.

Dada la situación de pandemia que se ha vivido, se ha visto la necesidad de contar con un modelo que pudiera dar una respuesta rápida para dotar de recursos adicionales a los diferentes niveles de asistencia del sistema sanitario en riesgo de saturación.

Especialmente, ante la dificultad del control de los pacientes ingresados diagnosticados de neumonía COVID, en parte por el aislamiento que sufren en planta de hospitalización sin acompañamiento familiar, y en parte por el espaciamiento en los controles del personal sanitario del hospital por turno, para minimizar el riesgo de contagio y optimizar el material EPI de protección. Con todo, se hace necesario dotarse de herramientas que permitan concentrar la atención en función de su estimación de riesgo; así como dotar al sistema de la suficiente antelación para planificar la necesidad de cuidados extras en unos hospitales muy tensionados^{1,3}.

La evaluación crítica de los modelos predictivos COVID publicados ha mostrado importantes deficiencias y alto riesgo de sesgos. La pandemia COVID ha mostrado diferencias significativas entre países que afectan a la aplicabilidad en otros entornos.

Dentro de la crisis sanitaria global a la que estamos siendo sometidos con el empuje de las diferentes olas, la gestión del COVID se beneficiaría de un modelo de predicción que podría aplicarse diariamente de una manera sencilla en cualquier planta de hospitalización de cualquier hospital, independientemente de su tamaño, y guiar la necesidad de cuidados y traslados entre hospitales, favoreciendo el trabajo en red de Osakidetza.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Estudio de cohortes, observacional y unicéntrico, que incluirá a pacientes con sospecha de neumonía con COVID-19 que acudían a la urgencia del hospital. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de referencia de

Euskadi, España. Se ha considerado la necesidad de un consentimiento informado de los participantes. El estudio sigue las directrices establecidas en '*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)*' para estudios observacionales de cohortes.

El objetivo de este trabajo es desarrollar y validar un modelo de predicción y estratificación del riesgo propio (Covid Cruces) en pacientes con el diagnóstico de Neumonía por SARS-CoV-2 ingresados en un hospital.

Recopilación de datos

Los datos de los pacientes se encuentran en sus correspondientes historias clínicas electrónicas, que han sido obtenidos por médicos especialistas de acuerdo a un protocolo predefinido. Cada uno, a través de unas credenciales electrónicas personales, ha volcado los datos recabados en un sistema online expresamente diseñado (Covid19.ubikare.io). Por su parte, se ha protegido la confidencialidad del paciente asignando un código anónimo a cada uno.

Población de estudio

Con la misma población a estudio ya definida en la publicación anterior y los mismos criterios de inclusión y exclusión.

Se incluyeron de manera sucesiva todos los pacientes enfermos de COVID-19, desde el 12 de marzo de 2020 hasta el 16 de mayo de 2020, que cumplieran las siguientes características: ≥ 18 años de edad y padecer infección por SARS-CoV-2 (confirmada mediante detección de ARN viral obtenido de muestra del aparato respiratorio). Por su parte, se excluyeron aquellos pacientes sin infección y que no cumplieran los resultados de alta o muerte a día 26 de septiembre de 2020. Así mismo, no se incluyeron aquellos pacientes a los que se les haya realizado una limitación al esfuerzo terapéutico, centrándose únicamente en aquellos que fallecían o recibían el alta de la unidad.

Resultados

Análisis

Se obtienen los resultados de 270 pacientes y sus características en base a las variables del modelo predictivo, así como las características demográficas y clínicas en la muestra del modelo Cruces (Tabla I, II, III, IV y V).

Tabla I
Características de los pacientes

	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
Edad	67	(58-72)	66,5	(55,5-72)	68	(65,5-72)	0,295
IMC	29	(25-33)	29	(26-33)	28	(25-29)	0,512

RIQ: Rango intercuartílico.

Tabla II
Signos y síntomas previos al ingreso

Síntoma/Signo	Total pacientes			P-Valor
	% S /Total Supervivientes	N	% S /Total	N
Fiebre	0,89	0,88	0,93	1
Disnea	0,74	0,7	0,86	0,311
Tos	0,72	0,73	0,71	1
Malestar general	0,3	0,28	0,36	0,735
Mialgia	0,2	0,2	0,21	1
Dolor torácico	0,13	0,05	0,36	0,01
Cefalea	0,07	0,1	0	0,563
Vómitos	0,07	0,08	0,07	1
Dolor garganta	0,04	0,05	0	1
Rinorrea	0,02	0	0,07	0,259
Artralgias	0,02	0,03	0	1

Se sombrea en gris los datos estadísticamente significativos.

Tabla III

Hallazgos de laboratorio. Valores al ingreso en la Unidad y peores valores registrados durante el ingreso (máximo o mínimo)

Variables analíticas	Total Pacientes (n=270)		Supervivientes (n'= 200)		No supervivientes (n''= 70)		P-Valor
	Mediana / Media	RIQ / DE	Mediana / Media	RIQ / DE	Mediana / Media	RIQ / DE	
Leucocitos ingreso, *10 ³ /μL	7,9	6,33-10,63	7,65	6,40-10,35	8,33	4,08-11,63	0,513
Leucocitos máximos, *10 ³ /μL	17,91	10,60-25,22	16,4	9,47-23,32	21,79	12,82-30,75	0,024

Leucocitos ingreso, *10 ³ /μL	0,58	0,44-0,79	0,59	0,42-0,79	0,57	0,46-0,65	0,251
Linfocitos mínimo, *10 ³ /μL	0,41	0,22-0,60	0,45	0,23-0,66	0,34	0,16-0,53	0,107
Plaquetas	243,5	149,8-314,3	256	165,75-355,0	182	135,50-253,75	0,004
Plaquetas máximo, *10 ³ /μL	427,5	338,5-530,3	440	389,5-578,0	353,5	312,8-452,3	0,03
Ferritina ingreso, ng/mL	945,5	536,5-2.022	945,5	501,5-1936,5	1161	603,3-1896,3	0,612
Ferritina máximo, ng/mL	1504	794,5-2589,8	1334	825,0-2308,8	1577,5	787,8-3529,8	0,142
Dímero-D ingreso, ng/mL	1180	690,0-2575,0	1085	667,5-3670,0	1275	1047,5-2185,0	0,31
Dímero-D máximo, ng/mL	7185	3162,5-11717,5	5505	2545-10982,5	10035	8135-16385	0,187
PCR ingreso mg/L	87,17	2,92-162,33	97,06	10,33-169,73	62,74	2,92-114,54	0,565
PCR máximo	251,28	135,14-367,4	218,21	106,8-329,65	317,98	186,09-449,86	0,008
LDH ingreso, U/L	403,5	345,75-537,5	396,5	343,25-531,5	423,5	361,75-612,5	0,637
LDH máximo	492,5	408,5-644,3	484,5	379,75-536,5	654,5	465,8-922,3	0,018
PCT ingreso, ng/mL	0,155	0,073-0,757	0,155	0,060-71,25	0,135	0,083-0,895	0,733
PCT máximo	1,115	0,268-4,500	0,625	0,175- 2,688	8,945	2,663-21,133	0,012
Bilirrubina ingreso mg/dL	0,6	0,40-0,80	0,6	0,40 – 0,825	0,6	0,40– 0,80	0,959
Bilirrubina	0,9	0,625-1,70	0,8	0,60 – 1,35	1,8	0,95 -3,05	0,044
GPT ingreso, U/L	31	20,25-46,0	32	19,75 - 46,25	27,5	21,25- 31	0,64
GPT máximo, U/L	91,5	55,50-119,75	85,5	63,75-115,0	110,5	43,0-181,8	0,316
Urea ingreso, mg/dL	43,5	34,0-59,75	43,5	32,00 - 60,25	41,5	34,25-50,0	0,708
Urea máximo, mg/dL	116,5	74,75-200,75	102	72,5 - 178,0	162,5	109- 271,5	0,209
Creatinina ingreso, mg/dL	0,84	0,66-1,04	0,83	0,62-1,01	0,9	0,95- 1,11	0,625
Creatina máximo, mg/dL	1,31	0,89-2,18	1,12	0,81- 1,97	1,99	1,54-2,92	0,053

RIQ: rango intercuartílico, DE: desviación estándar, PCR: Proteína C Reactiva, LDH: Lactato Deshidrogenasa, PCT: Procalcitonina, GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica.

Se expresan los datos en mediana y RIQ o media y DE, según corresponda.

Se sombrea en gris las diferencias estadísticamente significativas.

Tabla IV
Signos y síntomas previos al ingreso

Tiempos de evolución	Total Pacientes (n=270)		Supervivientes (n'= 200)		No supervivientes (n''= 70)		P-Valor
	Media / Mediana	DE / RIQ ¹	Media / Mediana	DE / RIQ	Media / Mediana	DE / RIQ	
Días desde inicio de síntomas a ingreso UCI	9	4-14	9	4-14	8,5	3-14	0,937
Días estancia UCI ^a	19	12-39	16	13-39	22,5	10-42	0,922
Días desde inicio de síntomas a alta UCI ^b	29	21-40	29	21-40	32	18-46	0,583

^a Tiempo en días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en la Unidad de Reanimación.

^b Tiempo en días desde el inicio de los síntomas hasta el alta de la Unidad por mejoría o fallecimiento.

¹ Se expresan los datos en media y DE (desviación estándar) o mediana y RIQ (rango intercuartílico) según corresponda.

Tabla V
Factores de riesgo asociados a la mortalidad. Modelo de regresión logística multivariable

Variables	B	Error estándar	P-Valor	OR	Intervalo de confianza 95%	
					Inferior	Superior
Dolor torácico	4,394	1,603	0,006	80,991	3,5	1874,108
Plaquetas máximo, 10 ³ /μL	-0,011	0,005	0,02	0,989	0,98	0,998
Bilirrubina máximo, mg/dL	0,222	0,086	0,01	1,248	1,054	1,478

B: coeficiente de regresión, OR: odds ratio, razón de probabilidades. Variable dependiente: mortalidad.

De toda la lista de variables inicialmente recogidas en función de los estudios publicados, y de la experiencia clínica desarrollada en la Unidad, finalmente se definieron 14 en función de la experiencia clínica de un grupo de anestesiólogos de la Reanimación con alta experiencia en COVID (a los que se les planteó de forma independiente), de lo objetivo (numérica) que pudiera ser la variable, su capacidad de predecir y su accesibilidad en cualquier entorno.

Las características se resumieron como frecuencia y porcentaje medias y desviación estándar. Se analizó análisis estadístico usando R V40.0 paquetes de mouse, mfp, glmnet, pROC. Las variables cuantitativas se mantuvieron como continuas para evitar pérdida de

información de pronóstico y las relaciones no lineales fueron modelados por polinomios fraccionarios multivariados con un máximo de dos grados de libertad. Se retuvieron los coeficientes cero para la estimación del riesgo mediante un método logístico. Modelo de regresión, los coeficientes se presentaron como odds ratios (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC del 95%).

Evaluamos la capacidad discriminativa del modelo utilizando el estadístico C, calculado como el área bajo la curva característica del funcionamiento con 95% CI.

Se incluyeron 15 variables predictoras, de las cuales seis se manifestaron como las principales. Se ajustó el modelo de regresión logística con estas variables.

Especialmente, añadiendo durante el proceso de validación la variable vacunado, no vacunado, que resultó determinante para afinar el modelo. En el desarrollo tuvo un R2 de 0,356 y una puntuación de Brier de 0,134. El estadístico C fue de 0,878 (IC del 95% 0,871-

0,880). El estadístico C corregido fue de 0,865 (IC del 95% 0,841-0,8376).

El modelo mostró una buena discriminación por riesgo de enfermedad dentro de la validación estadística C 0,812, IC del 95% 0,798-0,825. Figura 1

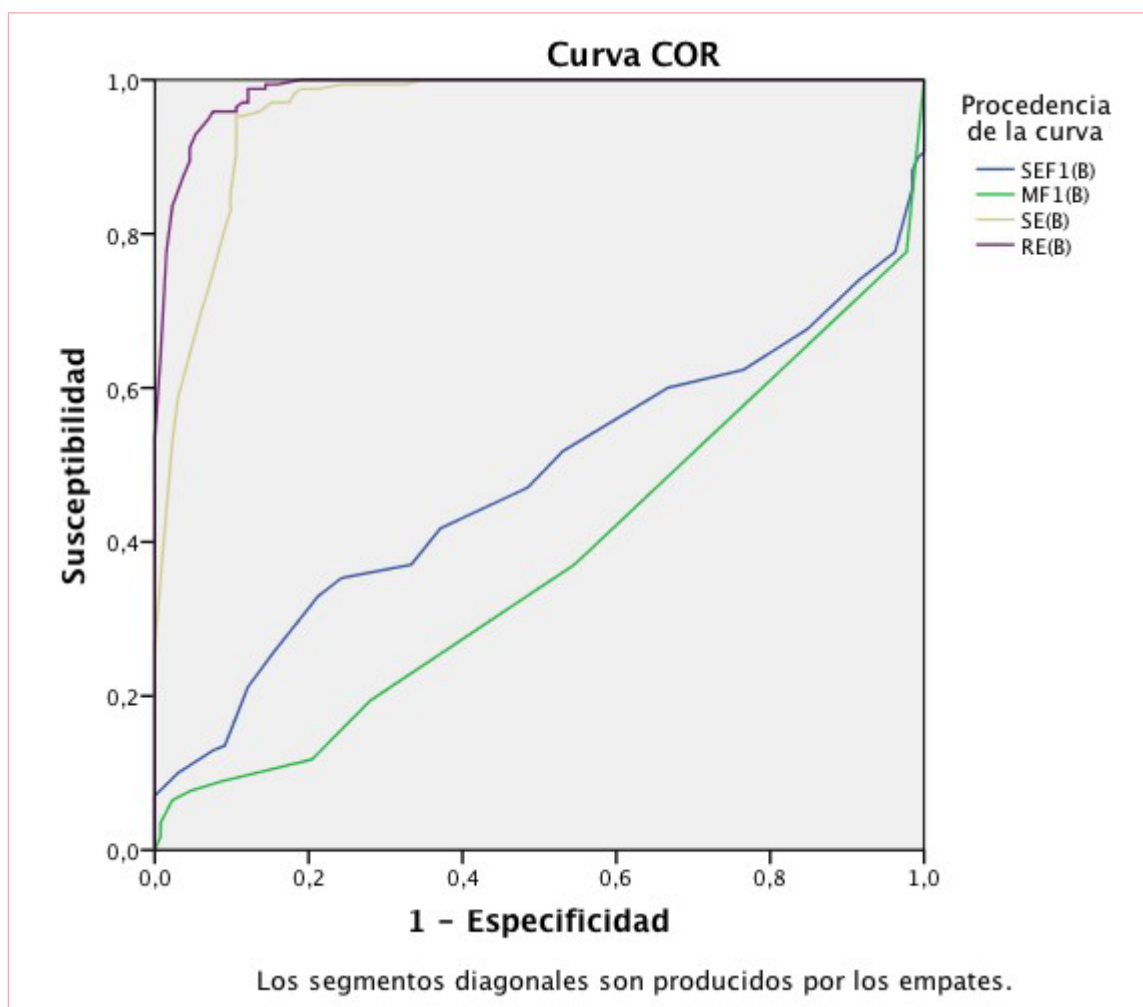


Figura 1. Modelo 15 variables (morado). Modelo 14 variables (amarillo). HTA (azul). Sexo (verde).

Discusión

Desarrollamos y validamos un modelo de predicción del riesgo en pacientes diagnosticados de neumonía COVID ingresados en un hospital. Ver tabla VI.

La estratificación del riesgo nos permite diferenciar tres niveles bajo, medio y alto riesgo. Riesgo bajo y moderado (Asistencia en planta de hospitalización). Riesgo Alto (Unidad de Críticos)⁵⁻⁷.

El modelo se ha completado en los diferentes procesos de calibración con la diferencia entre pacientes vacunados, no vacunados o con vacunación incompleta.

Este modelo recoge 15 variables, que incluyen datos epidemiológicos (edad), antecedentes clínicos y datos analíticos. Ninguno de ellos nos permite subjetividad y se pueden determinar con facilidad en cualquier entorno hospitalario.

El modelo está bien calibrado, permite una buena discriminación y ha sido refrendado en una validación externa en diferentes ámbitos asistenciales del País Vasco. La *App* desarrollada disponible de acceso abierto para su descarga, inicialmente en modelo Android a través de <https://covid-cruces.web.app>, muestra un beneficio clínico potencial en una variedad de escenarios y su disponibilidad puede facilitar su aplicación inmediata para diferentes hospitales⁸⁻⁹.

Este modelo podría ser útil para refrendar respaldar las decisiones de manejo clínico sobre una variedad de riesgos umbrales para enfermedades críticas que podrían considerarse relevantes en la práctica clínica. La elección de umbrales podría variar según diferentes regiones, de acuerdo con las situaciones epidemiológicas cambiantes y la disponibilidad de recursos sanitarios¹⁰⁻¹². El modelo se ha comportado como un

modelo de predicción robusto y sencillo que permite, con poca información analítica y clínica fácilmente accesible, estratificar los pacientes afectados de una enfermedad tan importante como es la COVID-19 para así poder gestionar mejor los recursos.

Conclusión

El modelo ha sido validado con la muestra de 270 pacientes ingresados en la primera ola de la pandemia en la OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces de Osakidetza.

Tabla VI
Esquema de clasificación del riesgo en COVID-19

Edad			
	<60 años		-1 punto
	60-80 años		1 punto
	>80 años		2,5 puntos
Vacunación			
	No		2,5 puntos
	Si <12 meses		-2,5 puntos
	>12 meses		0 puntos
	Pauta incompleta		1 punto
Comorbilidad			
	Sí		1 punto
	No		0 puntos
Si el paciente además presenta:			
	Hipertensión arterial		1 punto
	Obesidad		1 punto
	Inmunodeprimidos (cáncer, trasplantados, corticoides)		1 punto
Frecuencia respiratoria			
	<20 0p	20-25 1p	25-29 2p
			>30 4p
Saturación oxígeno			
a) Sin insuficiencia respiratoria previa	<95 %	95-92 1p	<92 2p
b) Con insuficiencia respiratoria previa	>95 %	<95 2p	
Linfopenia			
	<1.000 (10%)		1 punto

Plaquetas	<60.000	1 punto
RX tórax Infiltrado		2 puntos
Escala de Glasgow	<15	2 puntos
Urea	>11	1 punto
PCR	>80	1 punto
Dímeros	>4.000	1 punto

Riesgo bajo y moderado (asistencia en planta de hospitalización)

Riesgo alto (Unidad de Críticos)

Riesgo bajo si alcanza un sumatorio de 7

Riesgo moderado 7,5-12

Riesgo alto >12

Bibliografía

- Fumagalli C, Rozzini R, Vannini M, Coccia F, Cesaroni G, Mazzeo F, et al. Clinical risk score to predict in-hospital mortality in COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2020; 10:040729.
- Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020; 180:1081-9.
- Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: the CALL Score. *Clin Infect Dis* 2020; 71:1393-9.
- Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ* 2020; 370:3339.
- Bartoletti M, Giannella M, Scudeller L, Tedeschi S, Rinaldi M, Bussini L, et al. Development and validation of a prediction model for severe respiratory failure in hospitalized patients with SARS-Cov-2 infection: a multicenter cohort study (PREDI-CO study). *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26:1545-53.
- Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of COVID-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020; 369:1328.
- Gupta RK, Marks M, Samuels T, Luintel A, Rampling T, Chowdhury H, et al. Systematic evaluation and external validation of 22 prognostic models among hospitalised adults with COVID-19: an observational cohort study. *Eur Respir J*. 2020; 56:2003498.
- Yadaw AS, Li YC, Bose S, Iyengar R, Bunyavanich S, Pandey G. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit Health*. 2020; 2:516-25.
- Ajayi-Obe EK, Lodi E, Alkali AS, Galbati M, Rooney C, Mannoni B, et al. Prognostic scores for use in African meningococcal epidemics. *Bull World Health Organ*. 1998; 76:149-52.
- Bassat Q, Lanaspá M, Machevo S, O'Callaghan-Gordo C, Madrid L, Nhampossa T, et al. Hypoxaemia in Mozambican children <5 years of age admitted to hospital with clinical severe pneumonia: clinical features and performance of predictor models. *Trop Med Int Health*. 2016; 21:1147-56.
- Lanaspá M, Valim C, Acacio S, Almendinger K, Ahmad R, Wiegand R, et al. High reliability in respiratory rate assessment in children with respiratory symptomatology in a rural area in Mozambique. *J Trop Pediatr*. 2014; 60:93-8.
- Casas Rojo JM, Antón Santos JM, Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Network. *Rev Clin Esp*. 2020; 220:480-94.
- M. Martínez-Lacalzada et al. Critical illness on initial diagnosis of COVID-19 based on easily obtained clinical variables: development and validation of the PRIORITY model. *Clin Microbiol and Infect*. 2021; 27:1838-1844.