



Validación del modelo de predicción de mortalidad ISARIC 4C para SARS-CoV-2 en Hospital Universitario Cruces

Martínez-Ruiz Alberto^{a, b, d}, Jimeno-Rodríguez Aitor-Ignacio^b, Maroño-Boedo María-Jesús^a, Guereca-Gala Ane^a, Olabarrieta Unai^a, Bergese Sergio D^c

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

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

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

PALABRAS CLAVE

ISARIC 4C.
COVID-19.
Pandemia.

Resumen:

Objetivo:

Validar un modelo de predicción de mortalidad denominado ISARIC 4C en una muestra de pacientes que ingresan en el Hospital Universitario Cruces entre el 12 de marzo de 2020 y el 16 de mayo de 2020 con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2.

Material y métodos:

Estudio de cohortes, observacional y unicéntrico, que incluyó a pacientes que ingresaban en 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 como la frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, escala de Glasgow, nivel de urea y nivel de proteína C reactiva.

Resultados:

El modelo ISARIC 4C no es validable a la muestra de nuestros pacientes.

Conclusiones:

Dada la magnitud de la pandemia por COVID-19 son necesarios más estudios para conseguir validar un modelo de predicción de mortalidad aplicable a toda la población.

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

ISARIC 4C hilkortasuna iragartzeko eredua baliozkotzea SARS-CoV-2rako Gurutzetako Unibertsitate Ospitalean

Laburpena:

Helburua:

2020ko martxoaren 12tik 2020ko maiatzaren 16ra bitartean gurutzetako unibertsitate ospitalean ospitaleratzen diren pazienteen lagin batean ISARIC 4C izeneko heriotza aurreikuspeneko eredu bat baliozkotzea, SARS-CoV-2 bidezko pneumonia diagnostikoarekin.

Materiala eta metodoak:

kohorteen azterketa, behaketazkoa eta zentro bakarrekoa, COVID-19aren pneumoniaren susmoa zuten pazienteak barne. Ospitaleratutako pazienteen datuak aztertu ditu: adina, generoa, komorbilitateen existentzia eta kopurua, baita datu analitikoak ere, hala nolarnas maiztasuna, oxigenoaren saturazioa, glasgow eskalam urearen maila eta C proteina erresktiboaren maila.

Emaitzak:

ISARIC 4C eredua ezin da baliozkotu gure pazienteen laginean.

Ondorioak:

COVID-19ak eragindako pandemiaren magnitudea kontuan hartuta, azterlan gehiago egin behar dira biztanleria osoari aplikatu dakioken hilkortasuna iragartzeko eredu bat baliozkotzea lortzeko.

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

Validation of the ISARIC 4C mortality prediction model for SARS-CoV-2 at Cruces University Hospital

Abstract:

Objective:

To validate a mortality prediction model called ISARIC 4C in a sample of patients of patients admitted to the Hospital de Cruces between March 12, 2020 and May 16, 2020 with the diagnosis of pneumonia due to SARS-CoV-2

Material and method:

Cohort study, observational and single-center, which included patients admitted to hospital with suspected COVID-19 pneumonia. Data of the patients at admission: age, gender, existence and number have been analyzed. of comorbidities, in addition to analytical data such as respiratory rate, oxygen saturation, Glasgow scale, urea level and C-reactive protein level.

Results:

The ISARIC 4C model is not valid to the sample of our patients.

Conclusions:

Given the magnitude of the COVID-19 pandemic, more studies are needed to validate a mortality prediction model applicable to the entire population.

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

GILTZA-HITZAK

Gurutzeta eredua.
COVID-19.
Pandemia.

KEYWORDS

Cruces Model.
COVID-19.
Pandemic.

Introducción

Los modelos de predicción en medicina consisten en una combinación de múltiples predictores que permiten generar una estimación del riesgo o probabilidad de que se

dé un determinado evento¹ (Tabla 1). El resultado es una puntuación que permite clasificar el riesgo según una escala de valores (de mayor a menor riesgo), lo que permite, a su vez, estratificar y gestionar mejor la asistencia.

Tabla I

Escenarios previstos y posibilidad de camas disponibles en función de la tasa de ataque y población

Factores	Escenario 1		Escenario 2		Escenario 3		Escenario 4	
Poblac. diana	200000	200000	200000	200000	200000	200000	200000	200000
Tasa Ataque (%)	0,5	0,5	2	2	3,5	3,5	5	5
Duración semanas	12	8	12	8	12	8	12	8
% hospitalización	20	20	20	20	20	20	20	20
% ingresos críticos	15	15	15	15	15	15	15	15
Tasa letalidad sobre	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Em hospital d	10	10	10	10	10	10	10	10
Em críticos d	12	12	12	12	12	12	12	12
Infectados	1000	1000	4000	4000	7000	7000	10000	10000
Hospitalizados	200	200	800	800	1400	1400	2000	2000
Ingresos críticos	30	30	120	120	210	210	300	300
Letalidad	25	25	100	100	175	175	250	250
Ingresos semanales	16,7	25	66,7	100	116,7	175	166,7	250
Camas Hospital/Día	23,8	35,7	95,2	142,9	166,7	250	238,1	357,1
Camas Criticos/Día	4,3	6,4	17,1	25,7	30	45	42,9	64,3

Modificado de I Congreso Virtual COVID-19. E-dolor. (27-29 Mayo de 2020). Disponible en <https://www.sedolor.es/evento/i-congreso-virtual-covid-19-edolor/>

La inclusión de estos modelos 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 inmediata².

El Consorcio Internacional de Enfermedades Infecciosas Emergentes y de patología Respiratoria Aguda Severa (ISARIC), en coordinación con la OMS (WHO), ha diseñado un modelo de predicción para predecir la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 al ingreso.

Este estudio se llevó a cabo en el Reino Unido, con los datos obtenidos de 260 hospitales de Inglaterra, Escocia y Gales entre el 6 de febrero y el 20 de mayo de 2020 (con una ampliación posterior de la cohorte una vez desarrollado el modelo entre el 21 de mayo y el 29 de junio). Se contó en la base de datos con 35.463, de los cuales 22.361 fueron incluidos en la base de datos de validación. Así, este modelo incluye las siguientes ocho variables: edad, sexo, número de comorbilidades (Índice de Charlson), frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, Glasgow, Urea, Proteína C reactiva. De la apli-

cación de este modelo se obtienen los siguientes grupos de riesgo:

- Bajo riesgo (0-3 puntos): tasa de mortalidad 1,2%.
- Riesgo intermedio (4-8 puntos): tasa de mortalidad 9,9%.
- Alto riesgo (9-14 puntos): tasa de mortalidad 31,4%.
- Muy alto riesgo (≥ 15 puntos): tasa de mortalidad 61,5%.

Materiales y métodos

Estudio de cohortes, observacional y unicéntrico, que incluirá a pacientes con sospecha de neumonía con COVID-19 que acudan 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 objetivo de este trabajo es validar el modelo de predicción ISARIC-4C para la cohorte de pacientes que, finalmente, fueron ingresados y determinar si al-

guno de los ítems empleados en dicho modelo pudiera resultar determinante en la aplicación de dicho modelo. Por su parte, se ha protegido la confidencialidad del paciente asignando un código anónimo a cada uno.

La base de referencia de la que se han obtenido los datos para el estudio corresponde al primer día que acuden a la urgencia, obteniéndose una serie de datos de ese día. Así mismo, se ha reunido toda la información diaria y se reportan los valores más llamativos durante la estancia en el hospital (dependiendo de la variable bien máximo o mínimo) hasta bien el alta o la muerte, lo que primero sucediera. También se ha obtenido de manera retrospectiva los datos anteriores al ingreso, incluyendo los síntomas al ingreso o la medicación recibida.

Entre los datos que se han registrado se incluyen: información demográfica; síntomas en el momento del ingreso en la unidad de cuidados intensivos; signos vitales; marcadores analíticos de laboratorio (bioquímicos, coagulación...); necesidad de terapias de soporte (ventilación mecánica, asistencia o soporte renal, oxigenación mediante membrana extracorpórea...); fármacos empleados; complicaciones médicas acaecidas; y registro cronológico del proceso (tiempo desde la aparición de la clínica y el ingreso en el hospital, hasta el ingreso en UCI. Si este se producía, comienzo de soporte respiratorio hasta el inicio de las complicaciones, así como la duración de la estancia en dicha unidad). También se reflejarán las puntuaciones de escalas como el SOFA (evaluación de fallo orgánico secuencial) y APACHE II, además de los resultados.

Así, se han seleccionado aquellos ítems que permitieron la aplicación del modelo ISARIC-4C, como son:

edad, sexo, número de comorbilidades, frecuencia respiratoria, nivel de saturación de oxígeno, puntuación de la escala de Glasgow, nivel de urea, y nivel de proteína C. Los datos recogidos eran de las primeras 24-48 horas de ingreso y los valores analíticos correspondían a los primeros valores medidos de dichos ítems.

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 cumplan 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 cumplieren 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, centrándonos únicamente en aquellos que fallecían o recibían el alta de la unidad.

Resultados

Se obtienen los resultados de 270 pacientes y sus características en base a las variables del modelo predictivo (tabla II), las diferencias entre grupos de riesgo (Cruces vs ISARIC 4C) (tabla III); así como las diferencias en características demográficas y clínicas entre la muestra del modelo y la muestra de Cruces (tabla IV y figura 1). Modelos GAM con las ocho variables recogidas según el modelo ISARIC-4C. A través de estos modelos, se pretende buscar cual es el mejor para categorizar una variable continua.

Tabla II
Modelo final del Score de Mortalidad 4C intrahospitalaria en pacientes con COVID-19

Variable	4C Mortality Score
Edad (años)	
<50	–
50-59	2
60-69	4
70-79	6
≥80	7
Sexo al nacimiento	
Mujer	–
Varón	1
Número de comorbilidades*	
0	–
1	1
≥2	2
Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	
<20	–
20-29	1
≥30	2
Saturación oxígeno (% a aire ambiente)	
≥92	–
<92	2
Escala de Glasgow	
15	–
<15	2
Urea (mmol/L)	
<7	–
7-14	1
>14	3
Proteína C Reactiva (mg/dl)	
<50	–
50-99	1
≥100	2

*Entendiendo por comorbilidades aquellas que se ajustan al Índice de Comorbilidad de Charlson**

**Índice de Comorbilidad de Charlson: sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en función de la edad y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems, que, si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. [Obtenido de: SAMIUC: Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (Sede Web). Consultado el: 28/12/2020. Disponible en: <http://www.samiuc.es/indice-de-comorbilidad-de-charlson-cci/>).

Tabla III
diferencias en grupos de riesgo (Cruces vs ISARIC 4C)

Puntuación Modelo 4C, N	Número de pacientes		Mortalidad	
	Cruces	Modelo ISARIC 4C*	Cruces	Modelo ISARIC 4C*
Bajo riesgo [0,3]	NA	2574 (7,3%)	NA	45 (1,7%)
Riesgo intermedio [4,8]	56 (25,9%)	8277 (23,3%)	12 (21,4%)	751 (9,1%)
Riesgo alto [9,14]	156 (72,2%)	18091 (51,0%)	24 (15,4%)	6310 (34,9%)
Riesgo muy alto ≥ 15	4 (1,85%)	6521 (18,4%)	0 (0,00%)	4320 (66,2%)

*Los datos corresponden a la cohorte de derivación

Tabla IV
Diferencias en grupos de riesgo (Cruces vs ISARIC 4C)

	Cruces	ISARIC 4C
	N = 270	N = 35.463
Edad, Mediana [25º;75º]	67,0 [58.0;72.0]	NA
<50 años	0,13	0,138
50-69	0,46	0,289
70-79	0,39	0,227
>79	0,02	0,346
Sexo, N (%)		
0 (hombre)	105 (38,9%)	20.722 (58,3%)
1 (mujer)	165 (61,1%)	14.741 (41,7%)
Puntos por comorbilidades		
0	100 (37,0%)	8.497 (24%)
1	115 (42,6%)	9.941 (28%)
2	55 (20,4%)	17.025 (48%)
Frecuencia respiratoria, Mediana [25º;75º]	25,0 [17.2;32.8]	22,0 [NA]
Saturación O2, Mediana [25º;75º]	89,0 [83.0;91.0]	94 [NA]
Puntuación Glasgow, Mediana [25º;75º]	15,0 [15.0;15.0]	15 [15.0;15.0]
Urea (mmol/L), Mediana [25º;75º]	7,33 [5.66;10.1]	7,0 [NA]
Proteína C reactiva (PCR, mg/L), Mediana [25º;75º]	87,17 [29.2;162.33]	84,9 [NA]

*Los datos corresponden a la cohorte de derivación

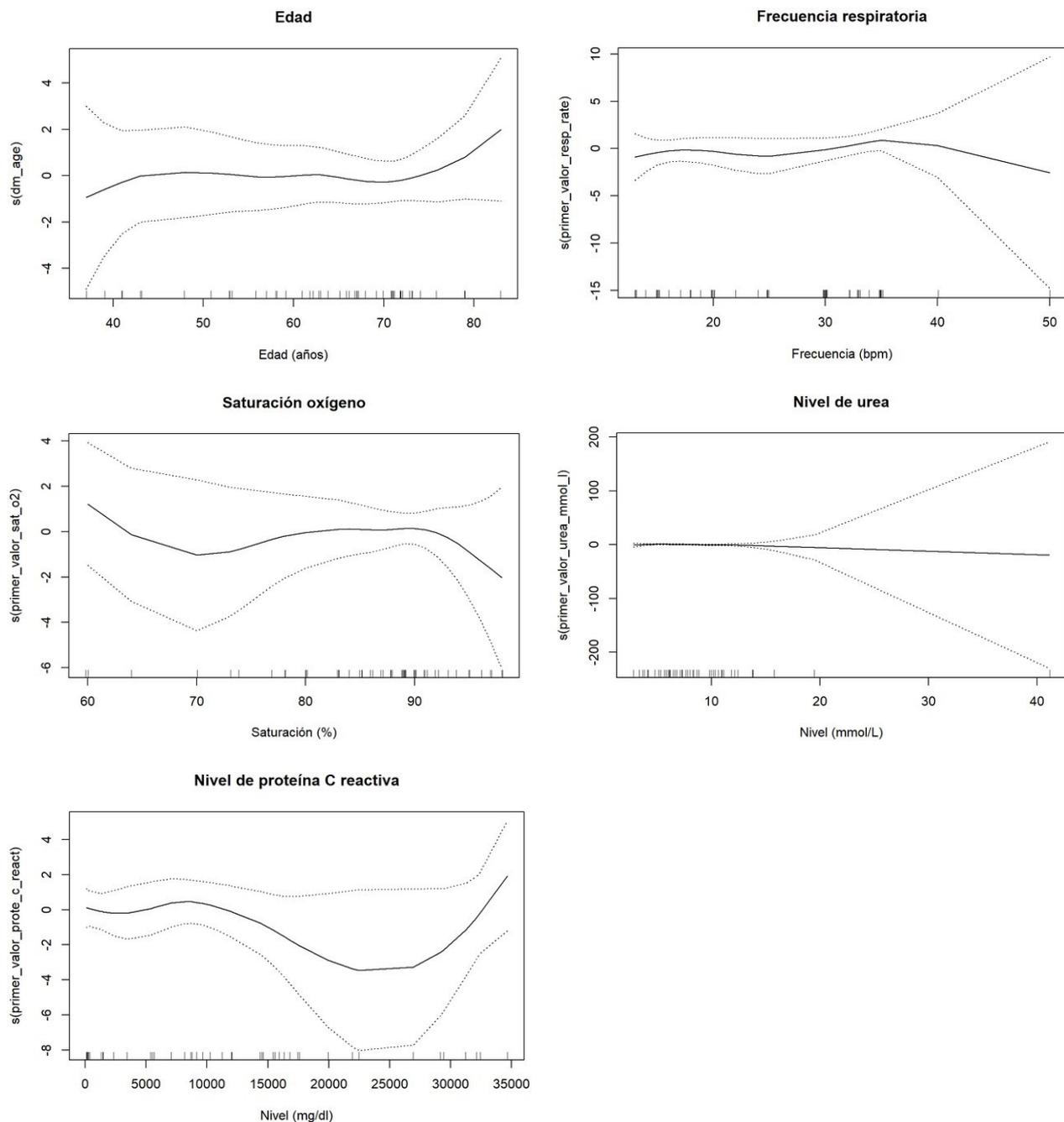


Figura 1. Modelos GAM incluyendo las 8 variables recogidas en el modelo de predicción original

Discusión

El modelo ISARIC 4C se ha publicado 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. A ello se añade los buenos resultados en lo que, a rendimiento se refiere⁴, según sus autores, y a las citas en otros modelos de predicción^{5,6}.

Sin embargo, el modelo no ha resultado reproducible para nuestra muestra, ninguno de los análisis es-

tadísticos realizados ha resultado significativo (aceptando como tal una $p < 0.05$ para un IC del 95%), lo que indica que el modelo ISARIC 4C no sería aplicable para nuestra muestra de pacientes de la primera ola de la pandemia en el Hospital Universitario Cruces.

Entre las razones por las cuales ha podido darse esta situación encontramos la distribución de los pacientes, la inexistencia de pacientes de bajo riesgo, y pocos de muy alto riesgo, la distribución de la mortalidad, las características demográficas y clínicas diferentes entre los dos grupos y especialmente

la atención desarrollada por la atención primaria en Osakidetza.

Distribución de la mortalidad: los grupos de mayor riesgo presentan valores superiores de mortalidad, aumentando esta conforme aumenta el grupo de riesgo⁴. En nuestra muestra, sin embargo, existe una mayor mortalidad en el grupo de riesgo intermedio y alto respecto al grupo de riesgo muy alto, en comparación con el modelo ISARIC 4C (Tabla III).

Características demográficas y clínicas de la muestra del modelo y de nuestra muestra: existen diferencias entre la población utilizada en la construcción del modelo y nuestra muestra, lo cual ha podido tener impacto en los resultados⁴. Las principales diferencias vienen definidas en la Tabla IV.

También destacamos la diferente tasa de mortalidad. Los resultados de mortalidad son globalmente menores en nuestra muestra 17% frente al 35% de la del grupo multicéntrico.

Bibliografía

1. Isaza-Jaramillo S, Jaimes-Barragán F. Ronda clínica y epidemiológica: aproximación a los modelos de predicción clínica. *Iatreia*. 2017; 30:92-99.
2. Donado JH, Higueta-Duque LN, Castro-Palacio JJ. Modelos de predicción de riesgo cardiovascular. *Med U.P.B.* 2017;36(2):153-160.
3. Plan de contingencia de uci-cuidados críticos en Osakidetza para hacer frente a la pandemia por el virus SARS-CoV-2. Dirección general de Osakidetza 25 de abril de 2020.
4. 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 Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*. 2020 Sep 9;370:m3339.
5. Berenguer J, Borobia AM, Ryan P, et al. Development and validation of a prediction model for 30-day mortality in hospitalised patients with COVID- 19: the COVID-19 SEIMC score. *Thorax* 2021;0:1-10.
6. Covino M, De Matteis G, Burzo ML, Russo A, Forte E, Carnicelli A et al; GEMELLI AGAINST COVID-19 Group. Predicting In-Hospital Mortality in COVID- 19 Older Patients with Specifically Developed Scores. *J Am Geriatr Soc*. 2021 Jan; 69(1):37- 41.