EDITORIAL

La importancia de valorar el riesgo de mala evolución de COVID-19 en la era posvacunal

Importance of assessing risk for a poor COVID-19 outcome in the post-vaccination era

Juan González del Castillo

El cuadro clínico y la evolución de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 ha cambiado sustancialmente en el último año. El pronóstico de los pacientes es mucho más halagüeño, y en los últimos estudios observacionales se describe un riesgo de hospitalización y muerte inferior al 1% incluso en los grupos sin intervención terapéutica[1].

Tres aspectos clave han modificado la enfermedad: el surgimiento de omicron como la variante predominante, las altas tasas de vacunación alcanzadas en la población y la disponibilidad de antivirales específicos con alta eficacia clínica. En los primeros momentos de la aparición de omicron se describió que esta variante conllevaba una menor necesidad de hospitalización, ventilación mecánica, estancia hospitalaria o muerte[2]. La vacunación ha mostrado una alta eficacia para prevenir la enfermedad grave[3]. Los antivirales, con tasas de eficacia cercanas al 90% para prevenir la hospitalización y muerte, han venido a completar la estrategia de vacunación para mejorar el pronóstico de los pacientes.

A pesar de estas circunstancias, existen segmentos poblacionales donde la enfermedad aún puede tener una evolución tórpida, principalmente en los pacientes inmunodeprimidos y en los de edad avanzada con comorbilidad, especialmente cuando acumulan varias de ellas[4,5]. De hecho, en estos momentos casi 4.000 pacientes permanecen ingresados por COVID-19 en los hospitales españoles[6] y hay decenas de muertos en España[6] y millares en Europa cada semana[7]. Por tanto, persiste en la actualidad una necesidad de identificar pacientes con riesgo de mala evolución para adecuar la toma de decisiones en urgencias. Un estratificación adecuada del riesgo puede ser útil para dar altas con seguridad, adecuar el nivel asistencial que necesita el paciente o para establecer un tratamiento más intensivo.

Desde el inicio de la pandemia se describieron factores de riesgo de mala evolución y modelos de estratificación que podrían resultar de ayuda a esta toma de decisiones[8-10]. Sin embargo, estos factores y modelos se desarrollaron en un momento en que la enfermedad era distinta, por lo que cabe preguntarse si aún son válidos considerando el entorno actual. Además, muchos de los modelos publicados incluyen pacientes del entorno comunitario o ya hospitalizados, lo que limita su utilidad para aplicarlos en urgencias. En la Tabla 1 se recogen los principales modelos de riesgo publicados[11-18], y se puede observar que en la mayoría de ellos el entorno no es urgencias y que la población de estudio se incluyó en un momento que no tiene nada que ver con el actual. Todo esto implica que no puedan trasladarse al entorno laboral de urgencias ni a la práctica clínica habitual.

Estudios recientes han puesto de manifiesto que los factores de riesgo son similares a los descritos desde el inicio de la pandemia. Aunque el riesgo absoluto de progresión es más bajo, el riesgo relativo sigue siendo similar[19]. Menos interés ha suscitado el hecho de evaluar la predicción del pronóstico de los modelos de riesgo en la situación actual, lo que ha llevado a su pérdida de vigencia. En el presente número de EMERGENCIAS, se publica un estudio para validar, en un contexto similar al actual, un modelo de riesgo desarrollado en fases más tempranas de la pandemia. El trabajo de Fresco *et al.*[18] se desarrolla en un entorno con una elevada tasa de vacunación (el 68% de los pacientes incluidos había recibido al menos una dosis de vacunación) y en un momento temporal en el que la variante omicron llegó a ser la más prevalente[20].

En este nuevo contexto, el modelo de Fresco *et al.*[18], incluyendo variables disponibles durante la atención urgente (edad, índice de Barthel, alteración del nivel de consciencia, auscultación patológica, cifra de plaquetas, proteína C reactiva y filtrado glomerular), es capaz de estratificar al paciente en 3 grupos con riesgo de progresión a muerte a 30 días del 1%, 13% y 50%. Existen diferentes cuestiones a tener en cuenta a la hora de valorar un modelo predictivo y su aplicabilidad en la práctica clínica habitual, que nos pueden ser de utilidad para evaluar este estudio: la variable de resultado utilizada, la identificación del entorno donde se desarrolla el estudio, el escenario epidemiológico global, el método de inclusión, las características de los pacientes incluidos, las intervenciones realizadas sobre ellos que pudieran modificar el resultado evaluado, la utilidad de la predicción, el tamaño de la muestra y número de eventos necesarios, el comportamiento de las variables y la validación de los resultados[21].

Filiación de los autores: Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital San Carlos, Madrid, España.
Contribución de los autores: El autor ha confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.
Autor para correspondencia: Juan González del Castillo. Servicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos. Calle Profesor Martín-Lagos s/n. 28040 Madrid, España.
Correo electrónico: jgonzalezcast@gmail.com
Información del artículo: Recibido:5-12-2022. Aceptado: 7-12-2022. *Online:* 16-12-2022.
Editor responsable: Òscar Miró.

Tabla 1. Principales modelos publicados de estratificación del riesgo en COVID-19

Modelo	Población a estudio	País	Fecha inclusión	Variable de resultado principal	Variables incluidas					
					Demo-gráficas	Comorbilidad	Fun-cional	Anam-nesis	Exploratoria	Analítica
Bello-Chavolla *et al.*[11]	Casos confirmados ingresados o no	México	2020	Mortalidad a 30 días	Edad	Diabetes, obesi-dad, ECC, EPC, inmuno-supresión			Neumonía	–
Hu *et al.*[12]	COVID grave ingresado (excluido UCI)	China	2020	Mortalidad intrahospitalaria	Edad	–				PCR, D-dímero, linfocitos
Knight *et al.*[13]	Adultos ingresados	Reino Unido	2020	Mortalidad intrahospitalaria	Edad y sexo	Diabetes, obesidad, ERC, ECC, cáncer, EHC, ENC, ETC, VIH/SIDA			FR, Sat O_2, Alteración de la consciencia	PCR, función renal
Wang *et al.*[14]	Adultos ingresados	China	2020	Mortalidad intrahospitalaria	Edad	HTA, ECC			Sat O_2	PCR, d-dimero, linfocitos, neutrófilos, función renal, GOT
Clift *et al.*[15]	Casos confirmados ingresados o no	Reino Unido	2020	Mortalidad	Edad, situación social, etnia	Fumador, drogas, obesi-dad, trasplante de órgano sólido, cáncer, inmunosupre-sión, ERC, ERC, ECC, ENC				
Goodacre *et al.*[16]	Casos atendidos en SUH	Reino Unido	2020	Mortalidad o soporte ventilatorio a 30 días	Edad, sexo	ERC	Situación funcional		FR, TAS, FC, Temperatura, Sat O_2, Alteración de la consciencia, distrés respiratorio	
Berenguer *et al.*[17]	Adultos ingresados	España	2020	Mortalidad a 30 días	Edad	–		Disnea	Sat O_2	Linfocitos, neutrófilos, función renal
Fresco *et al.*[18]	Casos atendidos en SUH	España	2021-2022	Mortalidad a 30 días	Edad	–	Barthel		Sat O_2, Alteración de la consciencia, auscultación anómala	PCR, plaquetas, función renal

N: número de casos incluidos; ECC: enfermedad cardiaca crónica; EPC: enfermedad pulmonar crónica; ERC: enfermedad renal crónica; EHC: enfermedad hepática crónica; ENC: enfermedad neurológica crónica; ETC: enfermedad del tejido conectivo; FR: frecuencia respiratoria; Sat O_2: saturación de oxígeno; SUH: servicio de urgencias hospitalario.

En este sentido, las fortalezas que presenta este trabajo son claras. En primer lugar, el estudio se desarrolla en un servicio de urgencias hospitalario, similar al de muchos centros españoles, y en una situación epidemiológica parecida a la actual, es decir, con elevada tasa de vacunación y la circulación de la variante omicron. En segundo lugar, el método de inclusión de los pacientes es consecutivo, si bien existen muchas pérdidas que los autores relacionan con la no solicitud de analítica, aunque no hay un número preciso de cuántos suponen y no se explican otras circunstancias que clarifiquen su no inclusión. En tercer lugar, se describen perfectamente las características de los pacientes, lo que permite compararlos con los propios de cara a conocer su aplicabilidad en entornos similares. En cuarto lugar, resulta muy trascendente el hecho de que se recoja el tratamiento aplicado, incluyendo el antiviral, ya que estos aspectos podrían modificar el resultado clínico. En quinto lugar, se justifica el tamaño de la muestra y el número de eventos necesarios. Por último, respecto a la validación de los resultados, es una de las fortalezas del trabajo, ya que se trata precisamente de validar un modelo presentado previamente[10].

En cuanto a las limitaciones, destacar que la validación se realizó en el mismo centro que desarrolló el modelo y lo ideal hubiese sido buscar una validación externa en otro. No obstante, el objetivo del estudio fue validar el modelo en un entorno similar al actual más que realizar una validación externa del mismo. Respecto a la variable de resultado utilizada, la mortalidad a 30 días, es cierto, como refieren los autores, que es la habitualmente utilizada en modelos de estratificación del pronóstico, pero no implica que el paciente haya sufrido complicaciones durante el proceso (necesidad de ventilación mecánica o alto flujo o ingreso en unidad de cuidados intensivos –UCI–), lo cual no se valora con esta variable. Por otra parte, los análisis de regresión logística implican, para variables continuas, la

categorización de las mismas y, cuando el incremento del riesgo no es lineal, el desafío consiste en determinar cuántas categorías deben establecerse para cada variable y cuáles son los puntos de corte para esas categorías. Esto puede provocar una pérdida en la precisión del modelo. En este sentido, se ha visto que en la COVID el comportamiento de muchas variables no es lineal[22]. No obstante, la regresión logística es el modelo de análisis más utilizado en los modelos predictivos.

En conclusión, este tipo de estudios de validación de los modelos de precisión para establecer el pronóstico en el entorno actual son muy importantes, ya que el médico de urgencias afronta aún decisiones complejas en esta enfermedad como es la del ingreso hospitalario. Trabajos como el de Fresco *et al.*[18] ayudan a ofrecer herramientas que, considerando las fortalezas que presenta el estudio, pudieran ser utilizadas en otros servicios de urgencias, al menos españoles. Si el paciente está vacunado, no tiene comorbilidades y presenta una situación clínica estable, probablemente pueda ser dado de alta de manera segura. En el resto de los casos, el modelo presentado puede ser, en conjunción con el juicio clínico del profesional, una herramienta de ayuda para tomar la mejor decisión, y evitar ingresos innecesarios o altas inadecuadas que conlleven resultados clínicos negativos. No obstante, debemos tener presente que en estos momentos el SARS-CoV-2 actúa en muchas ocasiones como desestabilizador de enfermedades crónicas del paciente, lo cual motiva la consulta urgente y, por tanto, no podría aplicarse directamente el modelo de Fresco *et al.*[18]. En estos casos, podrían utilizarse otras escalas específicas de la enfermedad descompensada.

Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflicto de interés en relación al presente artículo.

Financiación: El autor declara la no existencia de financiación en relación al presente artículo.

Responsabilidades éticas: El autor ha confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo encargado y con revisión interna por el Comité Editorial.

Bibliografía

1 Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. N Engl J Med. 2022;387:790-8.
2 Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. JAMA. 2022;327:583-4.
3 Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. N Engl J Med. 2021;385:e85.
4 Yek C, Warner S, Wiltz JL, Sun J, Adjei S, Mancera A, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged >18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series - 465 Health Care Facilities, United States, December 2020-October 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 ;71:19-25.
5 Hippisley-Cox J, Coupland CA, Mehta N, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Khunti K, et al. Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study. BMJ. 2021;374:n2244.
6 Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). Actualización nº 648. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. (Consultado 4 Diciembre 2022). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_648_COVID-19.pdf
7 COVID-19 situation in the WHO European Region. World Health Organitation. WHO Global Situation Dashboard. (Consultado 4 Diciembre 2022). Disponible en: https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/ead3c6475654481ca51c248d52ab9c61
8 García-Martínez A, López-Barbeito B, Coll-Vinent B, Placer A, Font C, Vargas CR, et al. Análisis de mortalidad de los pacientes atendidos por COVID-19 en el servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel en la fase inicial de la pandemia. Derivación de un modelo de riesgo para urgencias. Emergencias. 2021;33:273-81.
9 López-Izquierdo R, Ruiz Albi T, Bermejo-Martín JF, Almansa R, Villafañe Sanz FV, Arroyo Olmedo L, et al. Modelos de riesgo para la predicción de mortalidad hospitalaria en ancianos con neumonía por COVID-19. Emergencias. 2021;33:282-91.
10 Fresco L, Osorio G, Carbó M, Marco DN, García-Gozalbes J, Artajona L, et al. Validación temporal de un modelo de riesgo de mortalidad por COVID-19 en una cohorte prospectiva en un servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel. Emergencias. 2022;34:196-203.
11 Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:dgaa346.
12 Hu C, Liu Z, Jiang Y, Shi O, Zhang X, Xu K, et al. Early prediction of mortality risk among patients with severe COVID-19, using machine learning. Int J Epidemiol. 2021;49:1918-29.
13 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;370:m3339.
14 Wang K, Zuo P, Liu Y, Zhang M, Zhao X, Xie S, et al. Clinical and Laboratory Predictors of In-hospital Mortality in Patients With Coronavirus Disease-2019: A Cohort Study in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020;71:2079-88.
15 Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. BMJ. 2020;371:m3731.
16 Goodacre S, Thomas B, Sutton L, Burnsall M, Lee E, Bradburn M, et al. Derivation and validation of a clinical severity score for acutely ill adults with suspected COVID-19: The PRIEST observational cohort study. PLoS One. 2021;16:e0245840.
17 Berenguer J, Borobia AM, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Bellón JM, Jarrín I, 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;76:920-9.
18 Fresco L, Osorio G, Marco DN, Artajona L, Sempertegui D, Piñango D, et al. Valoración del modelo de riesgo de mortalidad en una cohorte prospectiva de pacientes de la sexta ola epidémica de la COVID-19 en un servicio de urgencias hospitalario. Emergencias. 2023;35:15-24.
19 Agrawal U, Bedston S, McCowan C, Oke J, Patterson L, Robertson C, et al. Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales. Lancet. 2022;400:1305-20.
20 Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias del 28 de noviembre de 2022. (Consultado 4 Diciembre 2022). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20221128.pdf
21 González Del Castillo J. Claves en la interpretación de los modelos pronóstico en el paciente con COVID-19. Emergencias. 2021;33:251-3.
22 López-Ayala P, Alcaraz-Serna A, Valls Carbó A, Cuadrado Cenzual MA, Torrejón Martínez MJ, López Picado A, et al. Procalcitonina es superior a recuento linfocitario, índice neutrófilo/linfocito y proteína C reactiva para la predicción de mortalidad a 30 días de pacientes con COVID-19 en el servicio de urgencias. Emergencias. 2022;34:119-27.