
Caracterización de pacientes hospitalizados por covid-19, desarrollo y evaluación de modelos pronósticos para trombosis, deterioro clínico y muerte

Andrés Garcés Arias



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Facultad de Medicina
Especialidad en Hematología

**Caracterización de pacientes
hospitalizados por covid-19, desarrollo y
evaluación de modelos pronósticos para
trombosis, deterioro clínico y muerte**

Autor:

Andrés Garcés Arias

Tutores:

Oliver Gerardo Perilla Suárez

Marco Antonio Grajales Buitrago

2021

Participantes y contacto

Autor: Andrés Garcés Arias.

Médico Internista, Fellow de Hematología Universidad Nacional de Colombia.

Coinvestigadores:

- Oliver Gerardo Perilla Suárez.
Docente de Hematología, Universidad de Antioquia.
- Esteban Garcés Arias.
Ingeniero Industrial, Master en Estadística, Universidad LMU, Múnich.
- Lizeth Yamile Urrea Pineda.
Médica Internista. Hospital Universitario San Vicente Fundación, Rionegro.
- Simón Trujillo Montoya.
Médico Internista. Hospital Universitario San Vicente Fundación, Rionegro.
- Maria Alejandra Mesa Zuluaga.
Médica Internista. Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín.
- Huxley Braulio Cabrera García.
Médico Internista, Fellow de Hematología, Universidad de Antioquia.
- Laura Natalia Clavijo Epia.
Médica General. Universidad Nacional de Colombia.

Tutor interno: Marco Antonio Grajales Buitrago.

Docente de Hematología, Universidad Nacional de Colombia.

Tutor externo: Oliver Gerardo Perilla Suárez.

Hematólogo, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Rionegro. Docente de Hematología, Universidad de Antioquia.

Contacto: Andrés Garcés Arias, tel. 3017712901, e-mail: andresgarcesarias@gmail.com.
Medellín. Colombia.

Agradecimientos

Dedico este trabajo a todas las personas que han padecido covid-19, a sus familias y a quienes han participado en la atención de la pandemia.

Agradezco a los profesores de hematología de la Universidad Nacional de Colombia, especialmente al doctor Octavio Martínez Betancur, por los valores que me han enseñado, los cuales considero fundamentales para mi crecimiento personal. Gracias por estimular el pensamiento crítico, riguroso, independiente y multidisciplinario y por propiciar, en conjunto con el profesor Marco Antonio Grajales, espacios para el disfrute de la discusión académica en temas de hematología y de la vida.

Al profesor Oliver Gerardo Perilla Suárez, por acogerme en la rotación electiva en Hematología, en el Hospital San Vicente Fundación, donde surgió esta idea de investigación. Agradezco por facilitar, enriquecer y hacer parte del desarrollo de este trabajo y de mi formación como hematólogo.

A todos los coinvestigadores, especialmente a la doctora Lizeth Yamile Urrea, por animarme a emprender esta idea y por su participación activa en el trabajo.

Al Hospital San Vicente Fundación por su confianza al permitirme el acceso a los datos de las historias clínicas de los pacientes.

A todos mis profesores de la Universidad Nacional de Colombia y de la Universidad de Antioquia por aportar en mi formación humana y profesional.

Finalmente agradezco a mi familia por su paciencia, amor y apoyo incondicional, especialmente a mi hermano Esteban, que con sus aportes y conocimientos en estadística facilitó el desarrollo de este trabajo.

Resumen

Introducción: en este trabajo se describe una cohorte de pacientes hospitalizados por covid-19 y se proponen modelos pronósticos que estiman la probabilidad de presentar enfermedad grave, trombosis y muerte a partir de variables de ingreso.

Métodos: estudio retrospectivo analítico de la población de pacientes con diagnóstico confirmado de covid-19, atendidos hospitalariamente en un centro de alta complejidad, entre los meses de marzo de 2020 y abril de 2021. Se determinó la asociación entre variables de ingreso y la ocurrencia de muerte, curso clínico adverso y trombosis y se construyeron y validaron internamente modelos pronósticos para estos desenlaces utilizando métodos estadísticos tradicionales y de aprendizaje automático.

Resultados: se incluyeron datos de 642 pacientes, de los cuales 328 (51 %) presentaron deterioro clínico y 180 (28 %) fallecieron durante la hospitalización. Se documentaron eventos tromboticos en 67 (10 %) y de sangrado en 19 pacientes (3 %). Se encontró asociación entre biomarcadores de inflamación, trombosis y disfunción orgánica y los desenlaces de interés. Los modelos de aprendizaje automático GBM (*gradient boosting machine*), presentaron el mayor rendimiento pronóstico para mortalidad: AUC-ROC de 80 % (IC 95 %: 76 %-84 %) y AUC-PR de 69 % (IC 95 %: 63 %-75 %), deterioro clínico: AUC-ROC de 79 % (IC 95 %: 75 %-84 %) y AUC-PR de 75 % (IC 95 %: 71 %-81 %), y trombosis: AUC-ROC de 69 % (IC 95 %: 60 %-78 %) y AUC-PR de 37 % (IC 95 %: 27 %-49 %). Las variables pronósticas utilizadas fueron: edad, SAFI, relación de neutrófilos sobre linfocitos, proteína C reactiva, dímero D, creatinina y deshidrogenasa láctica.

Conclusión: se desarrollaron modelos con buen rendimiento pronóstico para muerte y enfermedad grave y con moderado rendimiento para trombosis en pacientes hospitalizados por covid-19. El modelo con mejor desempeño para todos los desenlaces fue GBM. Para determinar su utilidad en la práctica clínica y de investigación, estos modelos deben ser evaluados en otras cohortes. Se construyó una aplicación para visualizar su funcionamiento y facilitar su validación: https://hga-p-w.shinyapps.io/covid_gbm_app/.

Palabras clave: SARS-CoV-2, covid-19, cohorte retrospectiva, eventos tromboticos, deterioro clínico, mortalidad, modelos pronósticos, aprendizaje automático, TRIPOD, GBM.

Characterization of patients hospitalized for covid 19, development and evaluation of prognostic models for thrombosis, clinical deterioration and death

Abstract

Introduction: We propose to characterize a cohort of patients hospitalized for covid-19 and to create models that estimate the probability of presenting clinical deterioration, thrombosis, and in-hospital mortality based on data obtainable at hospital admission.

Methods: Retrospective analytical study of a population of patients with a confirmed diagnosis of covid-19 in a health center of high complexity, between March 2020 and April 2021. The association between entry variables and the outcomes of interest was determined, and prognostic models were developed and validated using traditional statistical methods and machine learning techniques.

Results: Data from 642 patients were recorded. The outcome of clinical deterioration occurred in 328 patients (51 %) and death in 180 patients (28 %). Thrombotic events were documented in 67 patients (10 %) and bleeding in 19 patients (3 %). Correlations were found between biomarkers of inflammation, thrombosis, organ dysfunction, and the aforementioned outcomes of interest. GBM (gradient boosting machine), a machine learning technique, presented the best performance for mortality: AUC-ROC of 80 % (95 % CI: 76 % -84 %) and AUC-PR of 69 % (95 % CI: 63 % -75 %), and clinical deterioration: AUC-ROC of 79 % (95 % CI: 75 % -84 %) and AUC-PR of 75 % (95 % CI: 71 % -81 %), and thrombosis: AUC-ROC of 69 % (95 % CI: 60 % -78 %) and AUC-PR of 37 % (95 % CI: 27 % -49 %). The prognostic variables used by the models were: age, SpO₂/FiO₂ ratio, neutrophil to lymphocyte ratio, C-reactive protein, D-dimer, creatinine, and lactate dehydrogenase.

Conclusion: Models with good prognostic performance for death and severe disease and moderate performance for thrombosis were developed. GBM exhibited the best performance for all outcomes of interest. To determine the usefulness of these models in clinical and research practice, they should be further assessed in other cohorts. An app was built to visualize them and to facilitate their validation: https://hga-p-w.shinyapps.io/covid_gbm_app/.

Keywords: SARS-CoV-2, covid-19, retrospective cohort, thrombosis, clinical deterioration, mortality, prognostic models, machine learning, TRIPOD, GBM.

Lista de figuras

1.	Esquema de validación cruzada anidada.	11
2.	Estimación de calidad de los datos recolectados.	15
3.	Proporción observada de datos faltantes por variable.	17
4.	Selección de variables: desempeño de modelos para muerte.	28
5.	Selección de variables: desempeño de modelos para deterioro clínico.	29
6.	Selección de variables: desempeño de modelos para trombosis.	30
7.	Proceso de selección de variables pronósticas.	31
8.	Curvas ROC y de Precisión-Sensibilidad para mortalidad intrahospitalaria.	33
9.	Importancia de las variables pronósticas de mortalidad intrahospitalaria.	34
10.	Curvas ROC y de Precisión-Sensibilidad para deterioro clínico.	35
11.	Importancia de las variables pronósticas de deterioro clínico.	36
12.	Curvas ROC y de Precisión-Sensibilidad para trombosis.	37
13.	Importancia de las variables pronósticas de trombosis.	38
14.	Diagrama de flujo: caracterización de pacientes y desarrollo de modelos.	40
15.	Curva de calibración para mortalidad intrahospitalaria (GBM).	54
16.	Curva de calibración para deterioro clínico (GBM).	55
17.	Curva de calibración para trombosis (GBM).	56
18.	Instrucciones de registro, datos de entrada y comorbilidades.	59
19.	Registro de paraclínicos de ingreso.	60
20.	Registro de desenlaces de interés.	61
21.	Registro de fin de la hospitalización y de criterios de exclusión.	62
22.	Árbol de decisión para mortalidad intrahospitalaria.	64
23.	Ejemplo de funcionamiento de modelos GBM.	65
24.	Importancia de 20 variables pronósticas de muerte intrahospitalaria.	67
25.	Importancia de 20 variables pronósticas de deterioro clínico.	68
26.	Importancia de 20 variables pronósticas de trombosis.	69
27.	Importancia de 14 variables pronósticas de muerte intrahospitalaria.	70
28.	Importancia de 14 variables pronósticas de deterioro clínico.	70
29.	Importancia de 14 variables pronósticas de trombosis.	71

Lista de tablas

1.	Distribución de características demográficas y comorbilidades (1/2).	18
2.	Distribución de características demográficas y comorbilidades (2/2).	19
3.	Disfunción respiratoria al ingreso hospitalario.	20
4.	Medidas terapéuticas iniciadas al momento del ingreso hospitalario.	20
5.	Resultados obtenidos al ingreso hospitalario.	21
6.	Distribución de desenlaces de interés.	23
7.	Distribución de eventos indicadores de deterioro clínico.	23
8.	Distribución de eventos trombóticos.	24
9.	Distribución de variables en función de mortalidad intrahospitalaria.	25
10.	Distribución de variables en función de deterioro clínico.	26
11.	Distribución de variables en función de eventos trombóticos.	27
12.	Distribución de variables en función de eventos de sangrado.	27
13.	Desempeño en validación cruzada para mortalidad intrahospitalaria.	33
14.	Desempeño en validación cruzada para deterioro clínico.	35
15.	Desempeño en validación cruzada para trombosis.	37
16.	Hiper parámetros óptimos para modelos de mortalidad intrahospitalaria.	53
17.	Hiper parámetros óptimos para modelos de deterioro clínico.	54
18.	Hiper parámetros óptimos para modelos de eventos trombóticos.	55
19.	Variables numéricas de entrada.	56
20.	Variables categóricas de entrada.	57
21.	Variables numéricas de salida.	58
22.	Variables categóricas de salida.	58

Lista de acrónimos

ANN	Redes neuronales artificiales (Artificial neural networks)
ARN	Ácido ribonucleico
AUC-PR	Área bajo la curva Precisión-Sensibilidad (Area under the Precision-Recall curve)
AUC-ROC	Área bajo la curva ROC (Area under the ROC curve)
BUN	Blood urea nitrogen
COVID-19	Enfermedad por coronavirus 2019
CV	Remuestreo por validación cruzada (Cross-validation resampling)
ECA2	Enzima convertidora de angiotensina 2
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FiO2	Fracción inspirada de oxígeno
GAM	Modelo aditivo generalizado (Generalized additive model)
GBM	Gradient boosting machine
IC	Intervalo de confianza
IC-BS	Intervalo de confianza calculado con bootstrapping
LDH	Deshidrogenasa láctica (Lactate dehydrogenase)
LR	Regresión logística (Logistic regression)
MAR	Missing at random
MLE	Estimación por método de máxima verosimilitud (Maximum likelihood)
PaO2	Presión arterial de oxígeno
PAFI	Relación entre PaO2 y FiO2

PECOT	Participantes, Exposición, Comparación, Desenlace, Tiempo
PROBAST	Prediction Model Risk of Bias Assessment Tool
REML	Estimación por método restringido de máxima verosimilitud (restricted maximum likelihood)
RF	Random forest
ROC	Receiver Operating Characteristic
SaO₂	Saturación de oxígeno
SAFI	Relación entre SaO ₂ y FiO ₂
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratorio Agudo Severo - Coronavirus-2
TP	Tiempo de protrombina
TRIPOD	Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis
TRR	Terapia de reemplazo renal
TTP	Tiempo de tromboplastina parcial
UCI	Unidad de cuidados intensivos

Contenido

Participantes y contacto	v
Agradecimientos	vii
Resumen	ix
Abstract	xi
Lista de figuras	xiii
Lista de tablas	xv
Lista de acrónimos	xvii
1. Introducción	1
2. Métodos	5
2.1. Análisis estadístico	8
2.1.1. Análisis descriptivo	8
2.1.2. Construcción y evaluación de modelos pronósticos	10
3. Resultados	15
3.1. Calidad de los datos recolectados	15
3.2. Características basales de la población	16
3.3. Desenlaces clínicos	21
3.4. Asociación de las variables de ingreso con el desarrollo de desenlaces clínicos	24
3.5. Selección de variables	28
3.6. Construcción y validación de modelos pronósticos	32
3.6.1. Mortalidad intrahospitalaria	33
3.6.2. Deterioro clínico	35
3.6.3. Eventos trombóticos	37
3.7. Aplicación <i>Covid GBM App</i>	39
3.8. Diagrama de flujo	40

4. Discusión	41
Financiación, divulgación y aspectos éticos	45
Bibliografía	47
Material suplementario	53

Capítulo 1

Introducción

A finales de 2019, el SARS-CoV-2 emergió en la ciudad de Wuhan, China, y se propagó mundialmente [1], infectando hasta noviembre de 2021 casi 260 millones de personas y causando más de cinco millones de muertes [2].

El covid-19 (enfermedad por coronavirus 2019), tiene un espectro amplio de severidad; mientras la mayoría de pacientes presentan infección asintomática o con síntomas leves, otros presentan compromiso respiratorio grave, disfunción multiorgánica y muerte [1]. En los pacientes que cursan con enfermedad grave se presenta un estado hiper inflamatorio agudo que genera daño endotelial y coagulopatía protrombótica, especialmente en la circulación pulmonar. Esta coagulopatía comparte algunas características con el síndrome de activación del macrófago, el síndrome antifosfolipídico, la microangiopatía trombótica y la coagulación intravascular diseminada [3][4][5][6][29].

El SARS-CoV-2 invade predominantemente las células del epitelio respiratorio y endotelio vascular mediante una unión de gran afinidad entre la proteína viral S (*spike protein*) y el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), ubicado en la superficie celular del hospedero. Tras la unión, el virus y su receptor son endocitados mediante la fusión de la envoltura viral con la membrana celular, liberando el ARN viral en el citoplasma y generando disminución de la expresión de ECA2 en la superficie celular. Una vez dentro, el virus replica su material genético y se ensamblan nuevas partículas virales que infectan otras células [7][21][29].

La infección no controlada puede provocar daño directo por el virus y por una respuesta inmune inadecuada, caracterizada por una tormenta de citoquinas, una activación exagerada del complemento y el desarrollo del síndrome de activación macrofágica. La acción no restringida de la angiotensina 2 por la regulación a la baja de los receptores ECA2 en las superficies celulares genera disminución de niveles de óxido nítrico y vasoconstricción. La hipoxia secundaria al daño pulmonar contribuye con el daño celular multisistémico [8][29][32].

Se altera entonces el equilibrio hemostático del endotelio, promoviendo la activación de plaquetas y del sistema de coagulación y produciendo una disfunción en la fibrinólisis. Estas condiciones favorecen el desarrollo de trombosis macro y micro vascular que empeoran el estado hemodinámico, la isquemia tisular y pueden llevar a falla multiorgánica y muerte [8][29][32].

A causa de este estado proinflamatorio y protrombótico se presentan alteraciones en biomarcadores descritas en casos severos de covid-19: aumento marcado del dímero D, el fibrinógeno y sus productos de degradación, elevación en la concentración de factor VIII y factor de von Willebrand, aumento de proteína C reactiva, ferritina, interleuquina 6, deshidrogenasa láctica y velocidad de sedimentación globular. La trombocitopenia y la prolongación de los tiempos de coagulación son menos frecuentes, lo que sugiere que prevalece, al menos en fases iniciales de la infección, un estado proinflamatorio y protrombótico sobre una coagulopatía de consumo [29][30][31][33].

Los hallazgos de autopsias en pacientes que fallecieron por covid-19 corroboran esta fisiopatología; además del daño alveolar difuso con signos citotóxicos virales, se describen trombosis en la macro y microcirculación (predominantemente pulmonar), hiperplasia de la pared de pequeños vasos sanguíneos, infiltrado linfocítico intersticial perivascular, extensos depósitos extracelulares de fibrina y pequeños focos de hemorragia en pulmones, riñones y otros órganos [9][10][23][24].

Múltiples estudios observacionales y una revisión sistemática con metaanálisis han reportado eventos de trombosis venosa macrovascular en cerca del 22 % de pacientes con covid-19 que requieren soporte en unidad de cuidados intensivos (UCI) y del 8 % de pacientes admitidos a salas de hospitalización general. Se han descrito porcentajes del 2,5 % de trombosis arterial, prevaleciendo el ataque cerebrovascular isquémico, el infarto agudo de miocardio y la isquemia aguda de extremidades [11] [12][13][22][26][27][28][34].

Un estudio retrospectivo multicéntrico analizó pacientes hospitalizados por covid-19 tratados con profilaxis antitrombótica con heparina, de los cuales 256 permanecieron en salas generales y 144 requirieron UCI. Se registraron eventos trombóticos (9,5 %) y de sangrado (4,8 %). Las elevaciones del dímero D, las plaquetas, la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular se asociaron significativamente con complicaciones trombóticas. El dímero D fue el biomarcador con mayor valor pronóstico para muerte y trombosis [4].

Las evidencias anteriormente descritas sugieren que la gravedad de la infección depende de una estrecha y compleja relación entre el virus, el endotelio, el sistema inmune y de coagulación. Idealmente la infección se resuelve sin mayores complicaciones y el paciente adquiere inmunidad contra el virus. Por el contrario, en circunstancias desfavorables puede desencadenarse un estado hiper inflamatorio protrombótico potencialmente letal.

Dentro de las condiciones que se han asociado con mayor riesgo de infección grave y muerte por covid-19 se describen la edad avanzada, la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica. La hipoxemia al ingreso hospitalario y alteraciones en biomarcadores como el aumento de la relación de neutrófilos sobre linfocitos, elevación de DHL, proteína C reactiva, ferritina y dímero D se han asociado con deterioro clínico, trombosis y muerte [3][4][30][33].

Dada la alta prevalencia de trombosis en pacientes con covid-19, y su rol en la fisiopatología, se han emitido recomendaciones no consensuadas ni basadas en evidencia de alta calidad, sobre el uso de diferentes tratamientos antitrombóticos [3][4][14]. Recientemente, la Sociedad Americana de Hematología publicó una actualización de las guías de anticoagulación en pacientes con covid-19, las cuales recomiendan (con un nivel bajo de evidencia) el uso extendido de profilaxis antitrombótica en pacientes hospitalizados con covid-19 en UCI o en sala de hospitalización general. En cuanto al uso de dosis intermedias o plenas de anticoagulación consideran que por ahora el riesgo parece superar el beneficio. Además, abogan por una evaluación individual del riesgo de trombosis y sangrado en cada paciente [42].

Hasta el momento se han publicado varios ensayos clínicos aleatorizados pragmáticos comparando dosis intermedias y plenas de anticoagulación vs. profilaxis antitrombótica en pacientes con covid-19 moderado y grave. Estos estudios han mostrado resultados contradictorios en cuanto al beneficio de la anticoagulación a dosis intermedia o plena, en términos de mortalidad, eventos tromboticos, reducción de tiempo de estancia hospitalaria o disminución de soporte respiratorio y cardiovascular. Por el contrario, el aumento de dosis de anticoagulación se asoció consistentemente con un pequeño incremento en la probabilidad de presentar eventos de sangrado [20][35][36][37][38][39][40].

Para explicar estos resultados, algunos autores plantean que los pacientes que cumplen criterios para enfermedad crítica presentan un estado de inflamación, trombosis y disfunción orgánica que difícilmente es revertido con el aumento de la intensidad de la dosis de anticoagulación, considerando que el inicio de anticoagulación terapéutica pudo ser tardío. Además, refieren que al tratarse de ensayos clínicos pragmáticos, en donde los grupos de control (asignados a profilaxis antitrombótica según protocolos locales) incluyeron diferentes tipos de tratamientos, incluso, en algunos casos, dosis intermedias de anticoagulación, pudo diluirse cualquier potencial beneficio de la anticoagulación plena. Concluyen finalmente que se requiere mayor investigación para recomendar o no la anticoagulación plena o a dosis intermedias en pacientes con covid-19 [43].

También se ha sugerido que futuros ensayos clínicos que comparen tratamientos más intensivos de anticoagulación vs. trombopprofilaxis deben realizarse teniendo en cuenta diferentes grupos de riesgo de presentar trombosis [34].

Desde este punto de vista, se hace necesario crear herramientas que estimen la probabilidad individual de cada paciente de presentar enfermedad grave, trombosis, sangrado y muerte y permitan explorar estrategias de tratamiento ajustadas al riesgo [3][4].

Una revisión sistemática de la literatura, con actualizaciones periódicas, identificó y evaluó 107 modelos pronósticos en pacientes con diagnóstico de covid-19. De estos modelos, 39 estimaron el riesgo de mortalidad y 28 el riesgo de progresar a enfermedad crítica. Los demás estudios consideraron otros desenlaces, simples o compuestos, incluyendo recuperación, tiempo de estancia hospitalaria, ingreso a UCI, intubación orotraqueal, duración de la ventilación mecánica, desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión miocárdica y complicaciones tromboticas. Las variables pronósticas más utilizadas fueron edad, sexo, comorbilidades, saturación de oxígeno, conteo de linfocitos y proteína C reactiva. A pesar de que todos los estudios reportaron un alto desempeño predictivo, de manera uniforme los autores encontraron una baja calidad en los modelos y alto riesgo de sesgos [15].

Las principales fallas se identificaron en la pobre descripción de la población, la falta de claridad en criterios de inclusión y exclusión, errores metodológicos en cuanto a la selección de pacientes, descripción pronóstica, métodos estadísticos, sobreajuste del modelo a la población estudiada y falta de claridad en el reporte de los modelos. Se concluyó de esta revisión que dado el alto riesgo de sesgos encontrado, el rendimiento pronóstico de los modelos era probablemente optimista y no representativo de la población blanco. Los autores recomendaron no usar estos modelos porque su capacidad era irreal y su uso podría generar más riesgos que beneficios [15].

Los autores recomendaron que los próximos estudios de modelos pronósticos deben adherirse a la guía TRIPOD (*Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis*), para mejorar la descripción de la población de estudio, los métodos y elección de modelos [15]. Esta guía es una lista de chequeo con 22 recomendaciones esenciales para el adecuado reporte de estudios que diseñan y validan modelos pronósticos. Estas recomendaciones velan por la transparencia en la información sobre la metodología, diseño, validación y resultados, con el objetivo de facilitar la estimación de sesgos, reducir el riesgo de que éstos se presenten y mejorar su aplicabilidad a otras poblaciones [16][17].

Así mismo, la herramienta PROBAST (*Prediction Model Risk Of Bias Assessment Tool*) fue diseñada para mejorar las estrategias de reporte y evaluación de estudios pronósticos y disminuir el riesgo de sesgos [44].

Con base en lo anterior, se propone caracterizar una población de pacientes hospitalizados por covid-19 y desarrollar y validar internamente modelos pronósticos de trombosis, sangrado, deterioro clínico y muerte, con potencial de ser validados externamente para ser utilizados en la práctica clínica y de investigación, con el fin de que estos ayuden a la toma de decisiones informadas, basadas en el riesgo individual de cada paciente.

Capítulo 2

Métodos

Preguntas clínicas

En pacientes adultos hospitalizados por infección confirmada por SARS - CoV – 2, ¿cuáles variables demográficas, clínicas y paraclínicas del estado de inflamación, coagulación y función orgánica, escogidas a partir de la revisión de la literatura y la experiencia clínica, aportan al desarrollo de modelos pronósticos para trombosis, deterioro clínico y muerte hospitalaria?

En la población estudiada y a través de una validación interna: ¿cuál es la mejor estrategia de modelamiento, en términos de rendimiento pronóstico, para estos desenlaces?

Hipótesis

La edad avanzada y la presencia de enfermedades crónicas que afectan el endotelio, en conjunto con la alteración de biomarcadores que reflejan inflamación, activación del sistema de coagulación y disfunción orgánica, evaluadas al ingreso hospitalario, predicen la ocurrencia de complicaciones trombóticas, hemorrágicas, enfermedad crítica y muerte durante la hospitalización de pacientes con covid-19.

Las estrategias de modelamiento basadas en técnicas de aprendizaje automático pueden lograr un mayor rendimiento pronóstico que aquellas basadas en técnicas estadísticas tradicionales.

Objetivo principal

Desarrollar y validar internamente modelos pronósticos de trombosis, sangrado, deterioro clínico y muerte a partir de variables obtenidas al ingreso hospitalario en pacientes con covid-19, a través de métodos estadísticos tradicionales y técnicas de aprendizaje automático, con potencial de ser validados externamente y utilizados en la práctica clínica y de investigación.

Objetivos secundarios

- Caracterizar la población de adultos hospitalizados por covid-19 y establecer la asociación clínicamente relevante y estadísticamente significativa entre variables demográficas, clínicas y paraclínicas evaluadas al ingreso hospitalario, con el desarrollo de trombosis, sangrado, deterioro clínico y muerte intrahospitalaria en pacientes con covid-19.
- Identificar las variables con mayor capacidad pronóstica para cada uno de los desenlaces de interés.
- Determinar la estrategia de modelamiento con mayor rendimiento operativo, basados en el desempeño en la validación interna.

Diseño del estudio

Este es un estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva, que incluye todos los pacientes atendidos con infección por SARS-CoV-2 entre marzo de 2020 y abril de 2021 en el Hospital San Vicente Fundación, sede Rionegro, uno de los centros de referencia del departamento de Antioquia, Colombia.

El área de investigaciones del hospital brindó acceso a las bases de datos de pacientes con diagnóstico confirmado de covid-19. A partir de estas bases de datos, los investigadores revisaron consecutivamente las historias clínicas y registros electrónicos de todos los pacientes hospitalizados por covid-19. En este proceso se consideraron criterios de inclusión y exclusión y se extrajeron datos demográficos, clínicos, y paraclínicos, tomados el día del ingreso hospitalario o máximo durante los primeros tres días de la hospitalización. Adicionalmente, se documentó el desarrollo intrahospitalario de trombosis, sangrado, deterioro clínico, muerte y recuperación.

El software utilizado para la recolección de los datos fue Google Forms y Microsoft Excel (ver formulario en material suplementario). El reporte de este estudio se acogió a las recomendaciones de las guías TRIPOD y PROBAST.

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de covid-19 confirmado por prueba de reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa reversa o prueba de antígeno para SARS-CoV-2 en especimen nasofaríngeo, que presentaran manifestaciones clínicas compatibles con covid-19 y fueran admitidos a hospitalización en sala general, unidad de cuidado intermedio y unidad de cuidado intensivo.

Criterios de exclusión

Se excluyeron pacientes con infección asintomática o con síntomas y condiciones clínicas no atribuibles a infección por SARS-CoV-2. También fueron excluidos pacientes para los que

ninguna de las siguientes variables, tomadas durante los primeros tres días tras el ingreso hospitalario, estuviera disponible: TP, TTP, fibrinógeno, dímero D, deshidrogenasa láctica, ferritina o recuento de plaquetas. Finalmente se excluyeron los pacientes que fueron remitidos a otras instituciones, de los que se desconocía su desenlace.

Para la construcción y validación de los modelos pronósticos se excluyeron pacientes que al momento del ingreso hospitalario, o al mismo día del ingreso, presentaran deterioro clínico y trombosis. Esto se realizó para evitar incluir datos de variables obtenidas en pacientes que ya presentaban el evento de interés, sin embargo, estos pacientes se incluyeron en la caracterización de la población.

Definición de las variables de entrada

Las variables de entrada que se utilizaron para caracterizar la población, consideradas como potencialmente predictivas de los eventos de interés fueron seleccionadas tras la revisión de la literatura y la discusión de la experiencia clínica de los investigadores. Éstas están listadas en el material suplementario, figuras 18 y 19, que a su vez muestran la estructura del formulario empleado para la recolección de los datos.

Se destacan las variables demográficas de edad y sexo, la lista de comorbilidades tenidas en cuenta por considerarse que pueden asociarse con disfunción endotelial crónica y las variables que pueden denotar mayor severidad de infección por covid-19 al momento del ingreso hospitalario, incluyendo biomarcadores de disfunción respiratoria y renal, respuesta inflamatoria sistémica, coagulación y fibrinólisis, así como los fármacos empleados inicialmente por los médicos tratantes en cuanto al uso de corticoides y medicamentos antitrombóticos.

Definición de los desenlaces

La información recolectada en cuanto a las variables de salida (desenlaces) se presenta en el material suplementario, figura 20. Los desenlaces de interés se definen a continuación:

Eventos trombóticos venosos (confirmados por imágenes diagnósticas).

- Trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores.
- Tromboembolia pulmonar.
- Trombosis venosa de sitios atípicos (senos venosos cerebrales, trombosis venosas abdominales, de vena cava superior o inferior o trombosis venosa profunda de extremidades superiores).
- Trombosis en dispositivos intravasculares.

Eventos trombóticos arteriales (determinados por juicio clínico).

- Ataque cerebrovascular isquémico.
- Infarto agudo de miocardio.
- Isquemia de origen arterial de las extremidades.
- Isquemia mesentérica de causa arterial.

Sangrado mayor o clínicamente significativo (confirmación clínica o radiológica).

- Sangrado fatal o sangrado sintomático en un área crítica (sangrado intracraneal, espinal, intraocular, retroperitoneal, intra articular, pericárdico, o intramuscular con síndrome compartimental o sangrado sintomático con caída de la hemoglobina ≥ 2 g/dl, o que requiera transfusión de dos o más unidades de glóbulos rojos).

Deterioro clínico (ocurrencia de al menos uno de los siguientes eventos).

- Requerimiento de hospitalización en UCI.
- Ventilación mecánica no invasiva.
- Intubación orotraqueal.
- Soporte vasopresor o inotrópico.
- Requerimiento de hemodiálisis por lesión renal aguda.

Mortalidad por cualquier causa.

- Ocurrida durante la hospitalización.

Recuperación clínica.

- Egreso del hospital por haber sido dado de alta con vida.

2.1. Análisis estadístico

2.1.1. Análisis descriptivo

Por el carácter retrospectivo de este estudio, y dado que la población incluida corresponde al censo de pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 atendidos en el Hospital San Vicente Fundación de Rionegro en el periodo comprendido entre marzo de 2020 y abril de 2021, no se hizo cálculo de tamaño de muestra.

Para la descripción de las variables continuas se utilizaron mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se reportaron mediante porcentajes de ocurrencia de cada categoría.

Para encontrar diferencias en la distribución de las variables en función de cada desenlace, se realizaron pruebas estadísticas según su naturaleza; para las variables continuas se utilizaron la prueba de suma de rangos Wilcoxon, también conocida como prueba U de Mann-Whitney. Para las categóricas se emplearon las pruebas de chi-cuadrado de Pearson y el test exacto de Fisher. Todas las pruebas realizadas se efectuaron bajo un nivel de significación estadística de 0,05. Los valores reportados corresponden a aquellos con un valor p por debajo de este umbral.

Manejo de datos faltantes

Los desenlaces de interés para cada paciente fueron registrados completamente, por lo tanto la imputación de datos se realizó exclusivamente sobre los valores faltantes en las variables de entrada. La lista completa de estas variables y su respectivo porcentaje de datos faltantes, se presenta en la figura 3.

Al considerarse que la falta de datos no ocurrió de forma completamente aleatoria (por ejemplo: algunas podrían depender de la disponibilidad de recursos, o del juicio del médico sobre la relevancia de una variable específica), ni enteramente sistemática (no se reconoció ningún mecanismo de omisión en la solicitud de variables por parte de los tratantes), se empleó la suposición de MAR (*missing at random*).

Partiendo de esta presunción se utilizó la técnica de *bagged trees* para la imputación de datos. Esta consiste en predecir el valor faltante a partir de árboles de decisión construidos aleatoriamente teniendo en cuenta el resto de variables, incluyendo los desenlaces de interés [46], y utilizando la información disponible de todos los pacientes incluidos en el estudio.

Calidad del registro de datos

Con el objetivo de estimar la calidad de los datos recolectados, se creó un comité evaluador integrado por dos de los investigadores que en conjunto revisaron al azar 36 registros realizados por cada uno de los siete coinvestigadores recolectores de datos, evaluando 252 registros en total.

Dado que cada investigador recolectó un número diferente de registros, el porcentaje total de registros correctos fue calculado como un promedio ponderado; el desempeño individual de cada coinvestigador fue multiplicado por el porcentaje respectivo de datos registrados.

Para estimar la incertidumbre asociada a la calidad en la recolección total de los datos, se calculó un intervalo de confianza del 95 %, a través de remuestreo con *bootstrapping* de 10000 muestras. Los resultados de esta estimación se presentan en la figura 2.

2.1.2. Construcción y evaluación de modelos pronósticos

Medidas de desempeño

Para medir el desempeño de los modelos pronósticos se utilizó el AUC-ROC (*Area Under the Curve - Receiver Operating Characteristic*, también llamado estadístico C), donde se mide el balance entre sensibilidad (capacidad de detección de eventos ocurridos) y especificidad (capacidad de detección de pacientes que no presentaron el evento).

Teniendo en cuenta que se espera una proporción desbalanceada en la ocurrencia de los desenlaces clínicos, se calculó también el AUC-PR (*Area Under the Curve - Precision/Recall*) para estimar el balance entre precisión (exactitud en la predicción de los eventos) y sensibilidad. Adicionalmente, se presentaron la especificidad, precisión y sensibilidad obtenidas en el umbral óptimo para el valor-F1 (media armónica entre precisión y sensibilidad). Para estos estimadores puntuales de desempeño se calcularon intervalos de confianza del 95 % usando la técnica de *bootstrapping* con 1000 muestras.

Modelos pronósticos

Se desarrollaron cinco tipos de modelos para cada uno de los desenlaces de interés: dos de ellos a partir de métodos estadísticos tradicionales: regresión logística y modelo aditivo generalizado (GAM), y tres mediante técnicas de aprendizaje automático: redes neuronales artificiales (ANN), *random forest* (RF) y *gradient boosting machine* (GBM). Como referencia de base se agregó además un modelo trivial de predicciones fijas (*featureless*), que predice los eventos teniendo en cuenta únicamente su proporción de ocurrencia, ignorando la contribución de las variables pronósticas.

Validación interna y calibración

Para seleccionar el mejor modelo de cada clase, se evaluó el desempeño de cada uno mediante validación cruzada anidada de 10 x 10 pliegues (10 x 10 *nested cross-validation*); los hiperparámetros de cada estrategia de modelamiento fueron preseleccionados a través de una búsqueda aleatoria discreta (*discrete random search*) y elegidos en función de su rendimiento (medido en términos de AUC-PR). Este mecanismo implica que el AUC-PR de cada modelo fue medido 10 veces: para cada medición se desarrolló el modelo en un 90 % de los pacientes y sus predicciones se validaron en el 10 % restante, como se describe en la figura 1.

Dentro de los hiperparámetros considerados se destacan parámetros de regularización (para evitar *overfitting*) en regresión logística y GAM. Para GBM y *random forest*: número de árboles, máxima profundidad de cada árbol, y número de variables a considerar en cada partición. Para redes neuronales, número de capas, y tipo de función de activación. La lista completa de hiperparámetros y las curvas de calibración se presentan en el material suplementario.

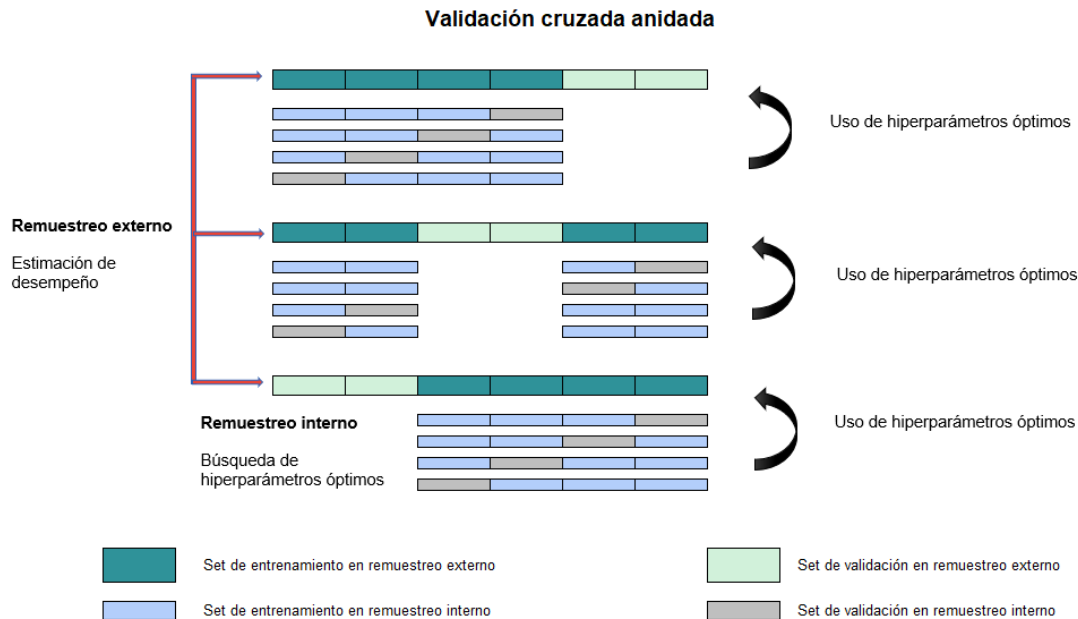


Figura 1: El gráfico ilustra un ejemplo de validación cruzada anidada: para la optimización de hiper parámetros se realiza validación cruzada de cuatro pliegues, para la estimación del desempeño se realiza validación cruzada de tres pliegues (basado en el capítulo *Nested resampling* [45]). Siguiendo esta metodología este estudio realizó validación cruzada anidada de 10 x 10 pliegues.

Cálculo de importancia de cada variable

Para facilitar la interpretación de los modelos se incluyó un cálculo de importancia de las variables pronósticas. Este cálculo es específico para cada uno de los modelos utilizados:

- En el caso de modelos con estructura de árboles de decisión, como GBM y *random forest*, la importancia de cada variable es estimada a partir de la frecuencia con la que esta fue utilizada para generar una ramificación y en la inmediata reducción del error alcanzada como consecuencia de su uso, ver figura 22 en el material suplementario.
- En el caso de las redes neuronales artificiales se emplea el método de Gedeon, que consiste en sumar los pesos asignados a cada variable en las dos primeras capas ocultas de la red.
- Para los métodos estadísticos tradicionales (regresión logística y GAM), se toman los coeficientes de regresión de cada variable, incluyendo las interacciones consideradas.

Finalmente, los valores de importancia obtenidos para cada variable se ajustaron a una escala entre 0 (mínima importancia) y 1 (máxima importancia) para facilitar la comparación entre modelos de distintas clases.

Selección de variables

Con el objetivo de determinar las variables incluidas en cada uno de los modelos, se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

- Relevancia clínica de cada variable, apoyada por la revisión bibliográfica.
- Análisis estadístico descriptivo de los datos recolectados (ver tablas 9, 10, 11, 12).
- Porcentaje de datos faltantes menor a 33 % (ver figura 3).
- Balance entre desempeño (medido según AUC-ROC y AUC-PR en validación cruzada anidada) y parsimonia (medido en términos del número de variables utilizadas para construir cada modelo), ver figuras 4, 5 y 6.
- Cálculo de importancia de cada variable en los modelos de más alto desempeño (ver figuras 9, 11, 13, y en el material suplementario: 24, 25, 26, 27, 28 y 29).

Los resultados de este proceso se presentan en las figuras 4, 5, 6 y 7.

Interacciones

Los modelos de aprendizaje automático considerados en este estudio son construidos a partir de interacciones entre las variables pronósticas, ver figura 22.

En el caso de regresión logística y GAM, se exploraron las interacciones potencialmente pronósticas entre variables continuas. Se tuvo en cuenta la relevancia clínica y significación estadística de los coeficientes de cada interacción. Basados en lo anterior, se consideraron interacciones multiplicativas como términos explícitos en las ecuaciones, presentadas en la sección “Ecuaciones de modelos tradicionales de mejor desempeño” del material suplementario. Las interacciones consideradas se listan en la sección de resultados.

Software utilizado

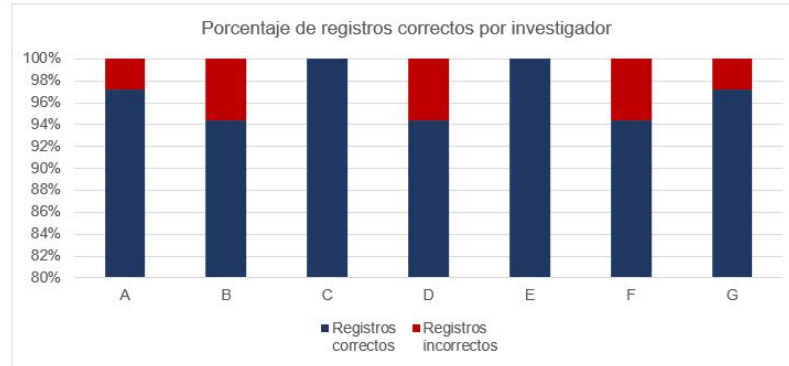
- Google Forms
- Stata
- GraphPad Prism 7
- Microsoft Excel 360
- Miro
- R Studio, Version 1.3.1093 © 2009-2020 RStudio, PBC
 1. **Análisis descriptivo:** base, lares, gtsummary, dplyr.
 2. **Modelación, validación y evaluación de desempeño:** h2o, mgcv, caret, mlr3.
 3. **Presentación de resultados:** ggplot2, ggplotify, precrec, ROCR, patchwork, shiny.

Capítulo 3

Resultados

3.1. Calidad de los datos recolectados

El comité evaluador de la calidad de los datos encontró que el porcentaje promedio de datos registrados correctamente por los recolectores fue del 97,53 %, (IC-BS 95 %: 97,03 % - 98,03 %). Los detalles de esta estimación se resumen a continuación:



Recolector	Registros correctos	Registros incorrectos	Registros totales	Registros realizados (%)	Registros correctos (% ponderado)	(IC-BS 95%)
A	35	1	36	10,00%	97,53%	(97,03% - 98,03%)
B	34	2	36	7,00%		
C	36	0	36	38,00%		
D	34	2	36	20,00%		
E	36	0	36	10,00%		
F	34	2	36	10,00%		
G	35	1	36	5,00%		
Total	244	8	252	100,00%		

Figura 2: Estimación de calidad de los datos recolectados a partir de una muestra aleatoria de 252 datos. Las barras representan el porcentaje de datos registrados correctamente por cada uno de los coinvestigadores.

3.2. Características basales de la población

Se revisaron las historias clínicas y los registros electrónicos de 762 pacientes que ingresaron entre marzo de 2020 y abril de 2021 al Hospital San Vicente Fundación, sede Rionegro, con infección confirmada por SARS-CoV-2. De estos, 120 pacientes (15,8 %) presentaron criterios de exclusión; 54 (7,1 %) fueron excluidos por presentar síntomas o condiciones clínicas no atribuibles a covid-19 y 34 pacientes (4,5 %) fueron excluidos porque no contaban con ninguno de los siguientes paraclínicos tomados en los primeros tres días tras su primer ingreso hospitalario: TP, TTP, fibrinógeno, dímero D ni recuento de plaquetas. Finalmente, nueve pacientes (1,2 %) se excluyeron por haber sido remitidos a otras instituciones, desconociéndose sus desenlaces clínicos.

Se obtuvo entonces un total de 642 pacientes hospitalizados por covid-19 que ingresaron directamente por urgencias o fueron remitidos desde otras instituciones, por signos y síntomas compatibles con infección por covid-19 y prueba de PCR o antígeno que lo confirmara.

El porcentaje de obtención de los datos a partir de los registros electrónicos fue del 94 %. Las variables de laboratorio con mayor número de datos faltantes fueron TP, TTP y ferritina (ver figura 3).

La mediana de tiempo de seguimiento (tiempo de hospitalización) fue de nueve días. La mayoría de pacientes eran hombres, la mediana de edad fue de 63 años (con rango entre 21 y 96 años y rango intercuartílico entre 51 y 72 años). Sólo el 24 % de pacientes no presentaron ninguna de las comorbilidades indagadas; 31 % presentaban una comorbilidad y el 45,8 % presentaban dos comorbilidades o más.

Las comorbilidades más frecuentemente reportadas fueron hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus y obesidad. El 66 % de la población tenía al menos una de estas últimas tres comorbilidades mencionadas. El 4 % de pacientes recibían crónicamente antiagregación plaquetaria y el 3,9 % anticoagulación. No se registraron cuantitativamente las causas de estos tratamientos, pero en general, la antiagregación plaquetaria estuvo relacionada con el antecedente de enfermedad cardiovascular y la anticoagulación con el de fibrilación auricular o eventos tromboticos previos (datos no mostrados). En las tablas 1 y 2 se presenta con mayor detalle la distribución de las comorbilidades y características demográficas de la población estudiada.

La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario fue de siete días. En la tabla 3 se resume la distribución de variables de saturación arterial de oxígeno medida por pulsioximetría, fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) y las relaciones entre SaO₂ y FiO₂ (SAFI) y presión arterial de oxígeno calculada mediante gases arteriales y FiO₂ (PAFI) al momento del ingreso hospitalario.

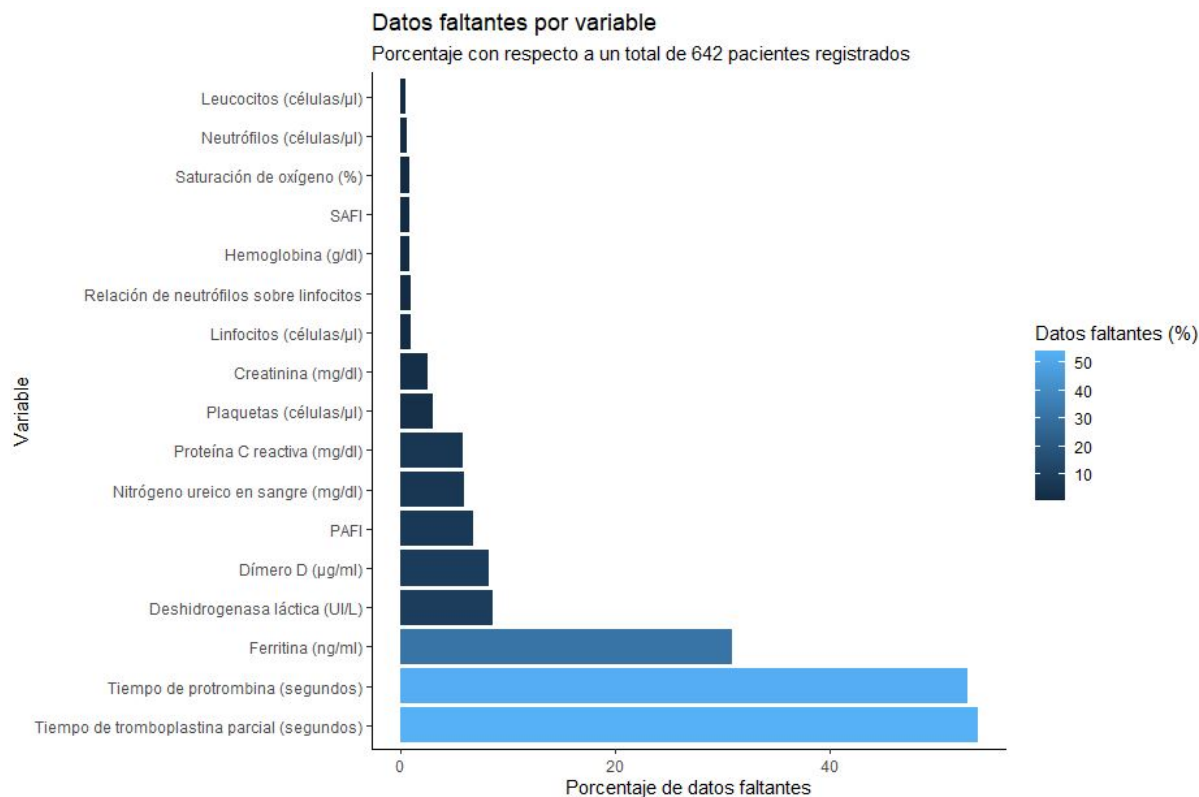


Figura 3: Proporción observada de datos faltantes por variable.

En la tabla 4 se presentan las medidas terapéuticas iniciadas al momento del ingreso hospitalario en cuanto a uso de corticoides, trombopprofilaxis farmacológica, anticoagulación a dosis intermedias o plenas y antiagregación plaquetaria.

Los paraclínicos de ingreso pueden observarse en la tabla 5. Se destaca que las medianas de los valores se encuentran por fuera de rangos normales en cuanto a linfopenia, elevación de deshidrogenasa láctica, ferritina, dímero D y proteína C reactiva. Las medianas de recuento de plaquetas, tiempos de coagulación TP y TTP y hemoglobina se encuentran dentro de los rangos normales. No se reportaron valores de fibrinógeno, porque rara vez se solicitó este examen al ingreso hospitalario.

Tabla 1: Distribución de características demográficas y comorbilidades (1/2).

Variable	N = 642 ¹
Sexo	
Hombre	376 (59%)
Mujer	266 (41%)
Edad (años)	63 (51, 72)
Obesidad	
No	489 (76%)
Sí	153 (24%)
Hipertensión arterial	
No	325 (51%)
Sí	317 (49%)
Diabetes mellitus	
No	462 (72%)
Sí	180 (28%)
Cáncer activo de órgano sólido	
No	618 (96%)
Sí	24 (3.7%)
Cáncer activo hematolinfoide	
No	630 (98%)
Sí	12 (1.9%)
Enfermedad pulmonar crónica	
No	558 (87%)
Sí	84 (13%)
Enfermedad cardiovascular	
No	561 (87%)
Sí	81 (13%)
Anticoagulación crónica	
No	617 (96%)
Sí	25 (3.9%)
Antiagregación crónica	
No	616 (96%)
Sí	26 (4.0%)

¹ Medidas para variables continuas: [mediana (rango intercuartílico)], medidas para variables categóricas: [número de pacientes (%)]

Tabla 2: Distribución de características demográficas y comorbilidades (2/2).

Variable	N = 642 ¹
Enfermedad renal crónica sin TRR	
No	603 (94%)
Sí	39 (6.1%)
Enfermedad renal crónica con TRR	
No	623 (97%)
Sí	19 (3.0%)
Cirrosis hepática	
No	634 (99%)
Sí	8 (1.2%)
Enfermedad autoinmune	
No	619 (96%)
Sí	23 (3.6%)
Postrasplante de órgano sólido	
No	610 (95%)
Sí	32 (5.0%)
Postrasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos	
No	641 (100%)
Sí	1 (0.2%)
Otra inmunosupresión	
No	637 (99%)
Sí	5 (0.8%)
Número de comorbilidades	
0	153 (24%)
1	197 (31%)
2	155 (24%)
3	87 (14%)
4	40 (6.2%)
5	10 (1.6%)

¹ Medidas para variables continuas: [mediana (rango intercuartílico)], medidas para variables categóricas: [número de pacientes (%)]

Tabla 3: Disfunción respiratoria al ingreso hospitalario.

Variable	N = 642 [†]
Saturación de oxígeno (%)	88 (83, 92)
Fracción inspirada de oxígeno	
Oxígeno suplementario a alto flujo ($50\% \leq \text{fiO}_2 \leq 100\%$)	149 (23%)
Oxígeno suplementario a bajo flujo ($21\% < \text{fiO}_2 < 50\%$)	123 (19%)
Sin oxígeno suplementario (21%)	370 (58%)
SAFI	357 (238, 410)
PAFI	233 (120, 281)

[†] Medidas para variables continuas: [mediana (rango intercuartílico)], medidas para variables categóricas: [número de pacientes (%)]

Tabla 4: Medidas terapéuticas iniciadas al momento del ingreso hospitalario.

Variable	N = 642 [†]
Antiagregantes plaquetarios	
No	608 (95%)
Si	34 (5.3%)
Anticoagulantes dosis profilácticas	
No	91 (14%)
Si	551 (86%)
Anticoagulantes dosis intermedias	
No	631 (98%)
Si	11 (1.7%)
Anticoagulantes dosis plenas	
No	597 (93%)
Si	45 (7.0%)
Sin anticoagulantes	
No	610 (95%)
Si	32 (5.0%)
Corticoides	
No	69 (11%)
Si	573 (89%)

[†] Medidas para variables continuas: [mediana (rango intercuartílico)], medidas para variables categóricas: [número de pacientes (%)]

Tabla 5: Resultados obtenidos al ingreso hospitalario.

Variable	N = 642 [†]
Leucocitos (células/ μ l)	8,000 (5,900, 11,500)
Neutrófilos (células/ μ l)	6,360 (4,300, 9,785)
Linfocitos (células/ μ l)	900 (600, 1,300)
Relación de neutrófilos sobre linfocitos	7 (4, 13)
Hemoglobina (g/dl)	14.00 (13.00, 15.40)
Plaquetas (células/ μ l)	213,000 (170,000, 270,000)
Creatinina (mg/dl)	0.87 (0.72, 1.13)
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dl)	19 (14, 28)
Tiempo de protrombina (segundos)	12.80 (11.90, 14.00)
Tiempo de tromboplastina parcial (segundos)	32 (28, 38)
Dímero D (μ g/ml)	1,048 (667, 1,730)
Proteína C reactiva (mg/dl)	12 (6, 20)
Ferritina (ng/ml)	784 (353, 1,443)
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	347 (266, 486)

[†] Medidas para variables continuas: [mediana (rango intercuartílico)], medidas para variables categóricas: [número de pacientes (%)]

3.3. Desenlaces clínicos

La distribución de los desenlaces de interés puede observarse en las tablas 6, 7 y 8. De los 642 pacientes incluidos, en total murieron intrahospitalariamente 180 (28 %), la mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas y la muerte fue de 20 días, variando entre uno y 154 días.

El 72 % de pacientes (462) se recuperaron y fueron dados de alta, la mediana de tiempo desde el ingreso hospitalario a la recuperación fue de ocho días, y varió entre uno y 109 días.

Se presentó deterioro clínico en 328 pacientes, que corresponden al 51 % de la población. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas al deterioro clínico fue 9 días y varió entre uno y 25 días. De los pacientes que presentaron deterioro, 98 % ingresaron a UCI, 62 % requirieron intubación orotraqueal, 64 % ventilación mecánica no invasiva, 45 % soporte vasopresor o inotrópico y 22 % terapia de reemplazo renal por lesión renal aguda.

El 54 % de pacientes que presentaron deterioro clínico requirieron tanto ventilación mecánica invasiva como soporte vasopresor y terapia de reemplazo renal, la mortalidad en este grupo de pacientes críticos fue del 97 %.

La lista específica de eventos trombóticos se presenta en la tabla 8. En total 67 pacientes (10 %) tuvieron eventos trombóticos (arteriales o venosos). Los eventos trombóticos venosos fueron los más frecuentes; se presentaron en 57 pacientes (9 %), de los cuales 5,3 % corresponden a tromboembolia pulmonar, 3,6 % a trombosis venosa profunda y 1,1 % a trombosis de sitios atípicos. Dentro de los 57 pacientes con trombosis venosa, 89 % presentaron un solo evento de trombosis, y 11 % dos o más. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas a la trombosis fue 54 días, y desde la hospitalización a la trombosis de 5 días. El porcentaje de trombosis de los pacientes que estuvieron en salas de hospitalización general fue del 6 % y de quienes ingresaron a UCI del 15 %.

Los eventos trombóticos arteriales se detectaron en aproximadamente 1,9 % de los pacientes, incluyendo 0,9 % con infarto agudo de miocardio, 0,5 % con ataque cerebrovascular isquémico y 0,5 % con isquemia aguda de las extremidades. No se reportaron casos de isquemia mesentérica. La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas y los eventos isquémicos arteriales fue de 13 días.

En cuanto al desenlace de sangrado mayor o clínicamente significativo, se presentó en 19 pacientes (3 %). La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas y el evento de sangrado fue de 22 días.

Tabla 6: Distribución de desenlaces de interés.

Variable	N = 642 [†]
Muerte	
No	462 (72%)
Si	180 (28%)
Deterioro clínico	
No	314 (49%)
Si	328 (51%)
Trombosis	
No	575 (90%)
Si	67 (10%)
Sangrado	
No	623 (97%)
Si	19 (3.0%)

[†] Medidas para variables continuas: [mediana (rango intercuartílico)], medidas para variables categóricas: [número de pacientes (%)]

Tabla 7: Distribución de eventos indicadores de deterioro clínico.

Variable	N = 328 [†]
UCI	
No	8 (2.4%)
Si	320 (98%)
Intubación orotraqueal	
No	125 (38%)
Si	203 (62%)
Ventilación mecánica no invasiva	
No	119 (36%)
Si	209 (64%)
Vasopresores	
No	180 (55%)
Si	148 (45%)
Terapia de reemplazo renal	
No	256 (78%)
Si	72 (22%)

[†] Medidas para variables continuas: [mediana (rango intercuartílico)], medidas para variables categóricas: [número de pacientes (%)]

Tabla 8: Distribución de eventos trombóticos.

Variable	N = 67 [†]
Tromboembolia pulmonar	
No	33 (49%)
Si	34 (51%)
Trombosis de sitios atípicos	
No	61 (91%)
Si	6 (9.0%)
Trombosis venosa de extremidades inferiores	
No	44 (66%)
Si	23 (34%)
Ataque cerebrovascular isquémico	
No	62 (93%)
Si	5 (7.5%)
Infarto agudo de miocardio	
No	61 (91%)
Si	6 (9.0%)
Isquemia arterial de las extremidades	
No	64 (96%)
Si	3 (4.5%)
Isquemia mesentérica arterial	
No	67 (100%)

[†] Medidas para variables continuas: [mediana (rango intercuartílico)], medidas para variables categóricas: [número de pacientes (%)]

3.4. Asociación de las variables de ingreso con el desarrollo de desenlaces clínicos

Al comparar la distribución de las variables de entrada en función de la ocurrencia de los desenlaces de interés, pueden observarse las que presentaron diferencias estadísticamente significativas en las tablas 9, 10, 11, 12.

Se destacan las variables que presentaron las diferencias más evidentes entre los grupos que desarrollaron y no desarrollaron los eventos de interés: SAFI, LDH, leucocitos, relación de neutrófilos sobre linfocitos, BUN, dímero D y proteína C reactiva.

Tabla 9: Distribución de variables en función de mortalidad intrahospitalaria.

Variable	Total ¹	Muerte		valor-p ²
		No, N = 462 ¹	Si, N = 180 ¹	
Edad (años)	63 (51, 72)	60 (47, 70)	68 (59, 76)	<0.001
Hipertensión arterial				0.033
No	325 (51%)	246 (53%)	79 (44%)	
Si	317 (49%)	216 (47%)	101 (56%)	
Saturación de oxígeno (%)	88 (83, 92)	88 (84, 92)	87 (78, 91)	0.004
Fracción inspirada de oxígeno				<0.001
Oxígeno suplementario a alto flujo (50% ≤ fiO ₂ ≤ 100%)	149 (23%)	70 (15%)	79 (44%)	
Oxígeno suplementario a bajo flujo (21% < fiO ₂ < 50%)	123 (19%)	93 (20%)	30 (17%)	
Sin oxígeno suplementario (21%)	370 (58%)	299 (65%)	71 (39%)	
SAFI	357 (238, 410)	386 (288, 419)	238 (108, 371)	<0.001
PAFI	233 (120, 281)	248 (180, 289)	132 (80, 233)	<0.001
Leucocitos (células/μl)	8,000 (5,900, 11,500)	7,500 (5,550, 10,500)	8,950 (6,582, 13,300)	<0.001
Neutrófilos (células/μl)	6,360 (4,300, 9,785)	5,680 (4,082, 8,798)	7,627 (5,290, 11,628)	<0.001
Linfocitos (células/μl)	900 (600, 1,300)	985 (662, 1,368)	735 (492, 1,100)	<0.001
Relación de neutrófilos sobre linfocitos	7 (4, 13)	6 (4, 10)	11 (7, 18)	<0.001
Hemoglobina (g/dl)	14.00 (13.00, 15.40)	14.15 (13.15, 15.50)	13.90 (12.20, 15.25)	0.001
Creatinina (mg/dl)	0.87 (0.72, 1.13)	0.83 (0.71, 1.05)	1.03 (0.77, 1.52)	<0.001
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dl)	19 (14, 28)	17 (13, 23)	26 (18, 40)	<0.001
Dímero D (μg/ml)	1,048 (667, 1,730)	951 (621, 1,430)	1,411 (930, 3,372)	<0.001
Proteína C reactiva (mg/dl)	12 (6, 20)	11 (5, 19)	16 (10, 23)	<0.001
Ferritina (ng/ml)	784 (353, 1,443)	715 (338, 1,394)	1,044 (506, 1,650)	0.003
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	347 (266, 486)	317 (253, 407)	479 (351, 623)	<0.001

¹ Medidas para variables continuas: [mediana (rango intercuartílico)], medidas para variables categóricas: [número de pacientes (%)]

² Prueba Chi-cuadrado de Pearson; Prueba U de Mann-Whitney; Test exacto de Fisher

Tabla 10: Distribución de variables en función de deterioro clínico.

Variable	Total ¹	Deterioro clínico		valor-p ²
		No, N = 314 ¹	Si, N = 328 ¹	
Sexo				0.026
Hombre	376 (59%)	170 (54%)	206 (63%)	
Mujer	266 (41%)	144 (46%)	122 (37%)	
Diabetes mellitus				0.034
No	462 (72%)	238 (76%)	224 (68%)	
Si	180 (28%)	76 (24%)	104 (32%)	
Sin comorbilidades				0.006
No	490 (76%)	225 (72%)	265 (81%)	
Si	152 (24%)	89 (28%)	63 (19%)	
Saturación de oxígeno (%)	88 (83, 92)	88 (84, 92)	88 (80, 92)	0.008
Fracción inspirada de oxígeno				<0.001
Oxígeno suplementario a alto flujo (50% ≤ fiO ₂ ≤ 100%)	149 (23%)	11 (3.5%)	138 (42%)	
Oxígeno suplementario a bajo flujo (21% < fiO ₂ < 50%)	123 (19%)	65 (21%)	58 (18%)	
Sin oxígeno suplementario (21%)	370 (58%)	238 (76%)	132 (40%)	
SAFI	357 (238, 410)	405 (343, 419)	266 (112, 381)	<0.001
PAFI	233 (120, 281)	271 (238, 308)	144 (84, 231)	<0.001
Leucocitos (células/μl)	8,000 (5,900, 11,500)	6,800 (5,200, 9,600)	9,200 (6,600, 12,900)	<0.001
Neutrófilos (células/μl)	6,360 (4,300, 9,785)	5,150 (3,700, 7,655)	7,720 (5,215, 11,210)	<0.001
Linfocitos (células/μl)	900 (600, 1,300)	1,000 (672, 1,380)	800 (532, 1,200)	<0.001
Relación de neutrófilos sobre linfocitos	7 (4, 13)	5 (3, 9)	10 (5, 17)	<0.001
Creatinina (mg/dl)	0.87 (0.72, 1.13)	0.83 (0.70, 1.07)	0.90 (0.74, 1.25)	<0.001
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dl)	19 (14, 28)	16 (12, 22)	23 (16, 31)	<0.001
Dímero D (μg/ml)	1,048 (667, 1,730)	874 (593, 1,316)	1,270 (758, 2,546)	<0.001
Proteína C reactiva (mg/dl)	12 (6, 20)	8 (4, 15)	17 (10, 24)	<0.001
Ferritina (ng/ml)	784 (353, 1,443)	587 (277, 1,138)	1,009 (512, 1,650)	<0.001
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	347 (266, 486)	294 (238, 352)	433 (334, 583)	<0.001

¹ Medidas para variables continuas: [mediana (rango intercuartílico)], medidas para variables categóricas: [número de pacientes (%)]

² Prueba Chi-cuadrado de Pearson; Prueba U de Mann-Whitney; Test exacto de Fisher

Tabla 11: Distribución de variables en función de eventos trombóticos.

Variable	Total ¹	Trombosis		valor-p ²
		No, N = 575 ¹	Si, N = 67 ¹	
Leucocitos (células/ μ l)	8,000 (5,900, 11,500)	7,700 (5,675, 11,225)	9,200 (7,550, 12,300)	<0.001
Neutrófilos (células/ μ l)	6,360 (4,300, 9,785)	6,100 (4,110, 9,565)	7,654 (6,205, 10,675)	<0.001
Relación de neutrófilos sobre linfocitos	7 (4, 13)	7 (4, 13)	9 (5, 17)	0.033
Dímero D (μ g/ml)	1,048 (667, 1,730)	1,030 (646, 1,623)	1,620 (904, 5,097)	<0.001
Proteína C reactiva (mg/dl)	12 (6, 20)	12 (6, 20)	16 (11, 23)	0.006
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	347 (266, 486)	338 (258, 478)	401 (341, 556)	<0.001

¹ Medidas para variables continuas: [mediana (rango intercuartílico)], medidas para variables categóricas: [número de pacientes (%)]

² Prueba Chi-cuadrado de Pearson; Prueba U de Mann-Whitney; Test exacto de Fisher

Tabla 12: Distribución de variables en función de eventos de sangrado.

Variable	Total ¹	Sangrado		valor-p ²
		No, N = 623 ¹	Si, N = 19 ¹	
SAFI	357 (238, 410)	364 (242, 410)	278 (111, 305)	0.004
PAFI	233 (120, 281)	234 (124, 282)	167 (98, 213)	0.022
Relación de neutrófilos sobre linfocitos	7 (4, 13)	7 (4, 13)	9 (7, 15)	0.043
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dl)	19 (14, 28)	19 (14, 27)	37 (24, 50)	<0.001
Proteína C reactiva (mg/dl)	12 (6, 20)	12 (6, 20)	21 (12, 26)	0.016
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	347 (266, 486)	342 (263, 484)	433 (368, 603)	0.011

¹ Medidas para variables continuas: [mediana (rango intercuartílico)], medidas para variables categóricas: [número de pacientes (%)]

² Prueba Chi-cuadrado de Pearson; Prueba U de Mann-Whitney; Test exacto de Fisher

3.5. Selección de variables

De las 105 variables recolectadas para cada paciente, fueron identificadas 20 como potencialmente pronósticas. Como se mencionó anteriormente, la selección de estas variables se realizó evaluando su relevancia clínica, la revisión de estudios publicados previamente, el porcentaje de datos faltantes menor a 33 % y su diferencia estadísticamente significativa entre quienes desarrollaron o no los eventos de interés. Para crear modelos parsimoniosos, se evaluó la posibilidad de reducir el número de variables predictivas empleadas por cada uno de ellos sin reducir significativamente su rendimiento. Se encontró que modelos con 20, 14 y siete variables lograron rendimientos pronósticos similares. La lista de variables se presenta en la figura 7 y el desempeño de los modelos en función del número de variables empleadas se presenta en las figuras 4, 5 y 6.

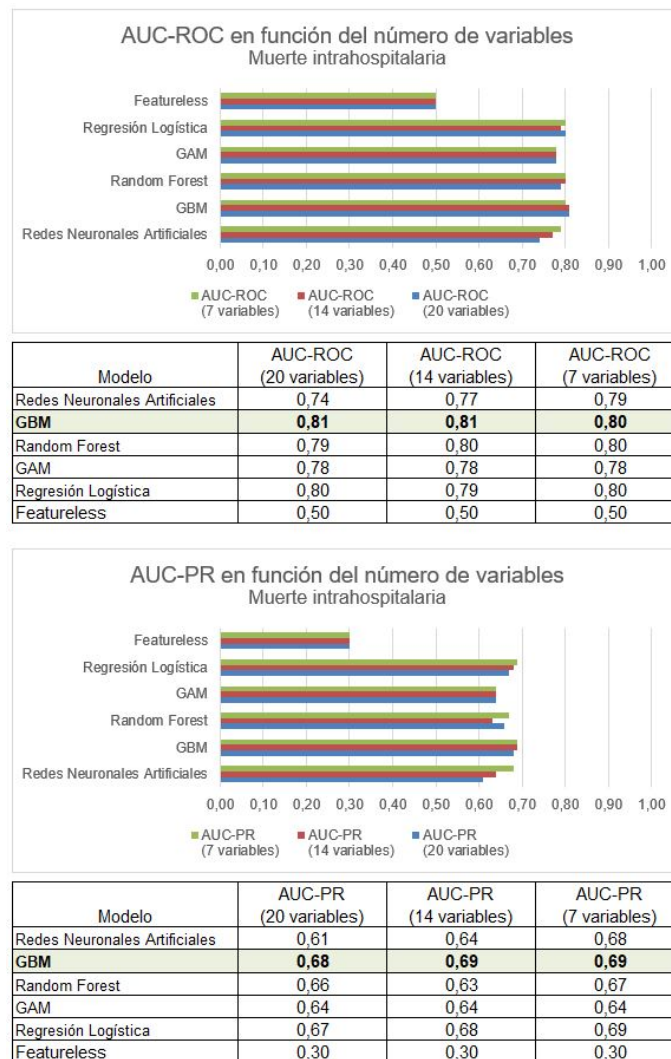


Figura 4: Desempeño de modelos para muerte según el número de variables.

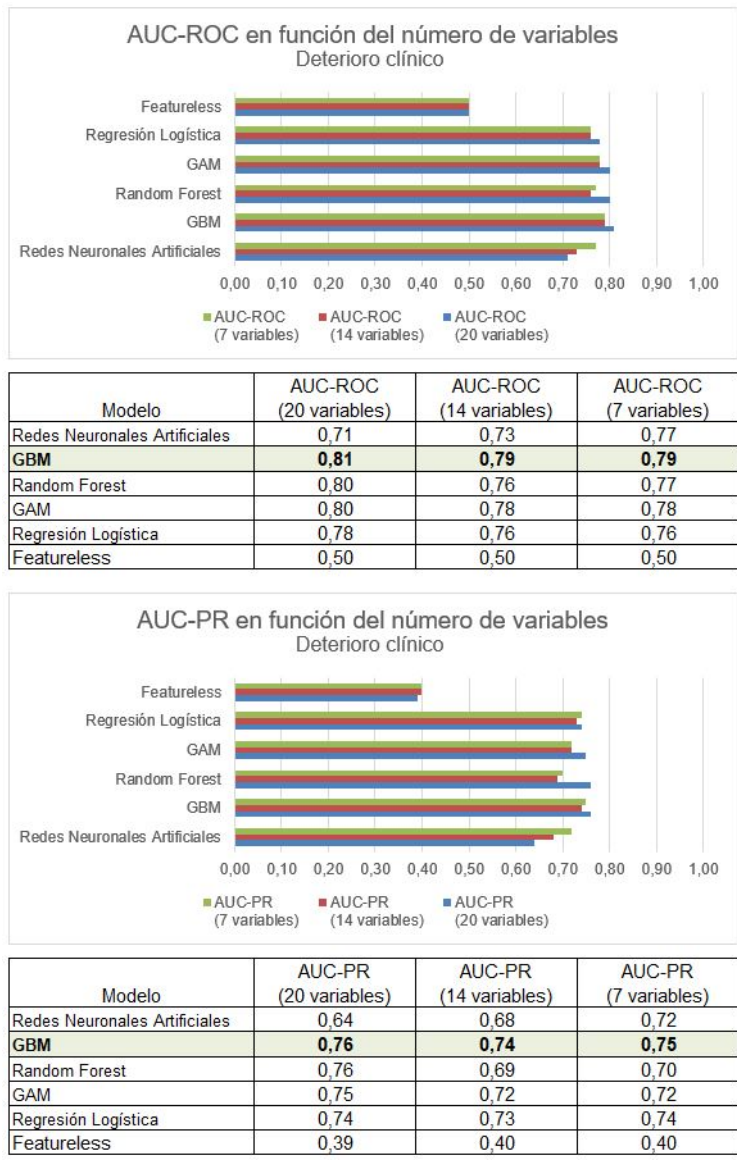
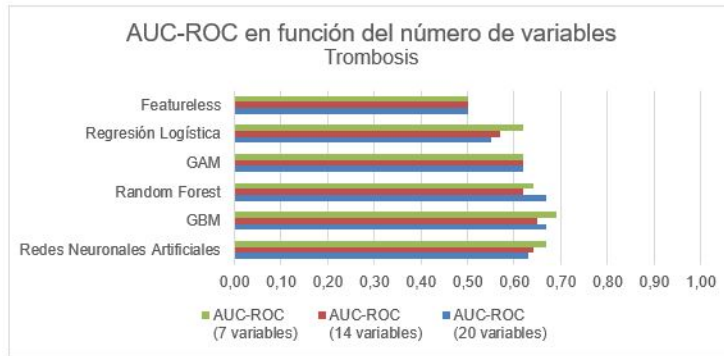
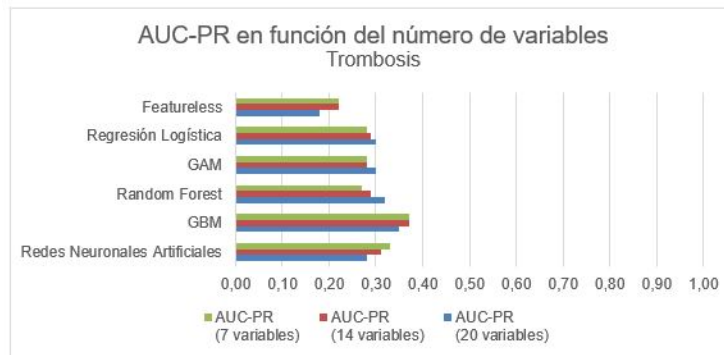


Figura 5: Desempeño de modelos para deterioro clínico según el número de variables.



Modelo	AUC-ROC (20 variables)	AUC-ROC (14 variables)	AUC-ROC (7 variables)
Redes Neuronales Artificiales	0,63	0,64	0,67
GBM	0,67	0,65	0,69
Random Forest	0,67	0,62	0,64
GAM	0,62	0,62	0,62
Regresión Logística	0,55	0,57	0,62
Featureless	0,50	0,50	0,50



Modelo	AUC-PR (20 variables)	AUC-PR (14 variables)	AUC-PR (7 variables)
Redes Neuronales Artificiales	0,28	0,31	0,33
GBM	0,35	0,37	0,37
Random Forest	0,32	0,29	0,27
GAM	0,30	0,28	0,28
Regresión Logística	0,30	0,29	0,28
Featureless	0,18	0,22	0,22

Figura 6: Desempeño de modelos para trombosis según el número de variables.

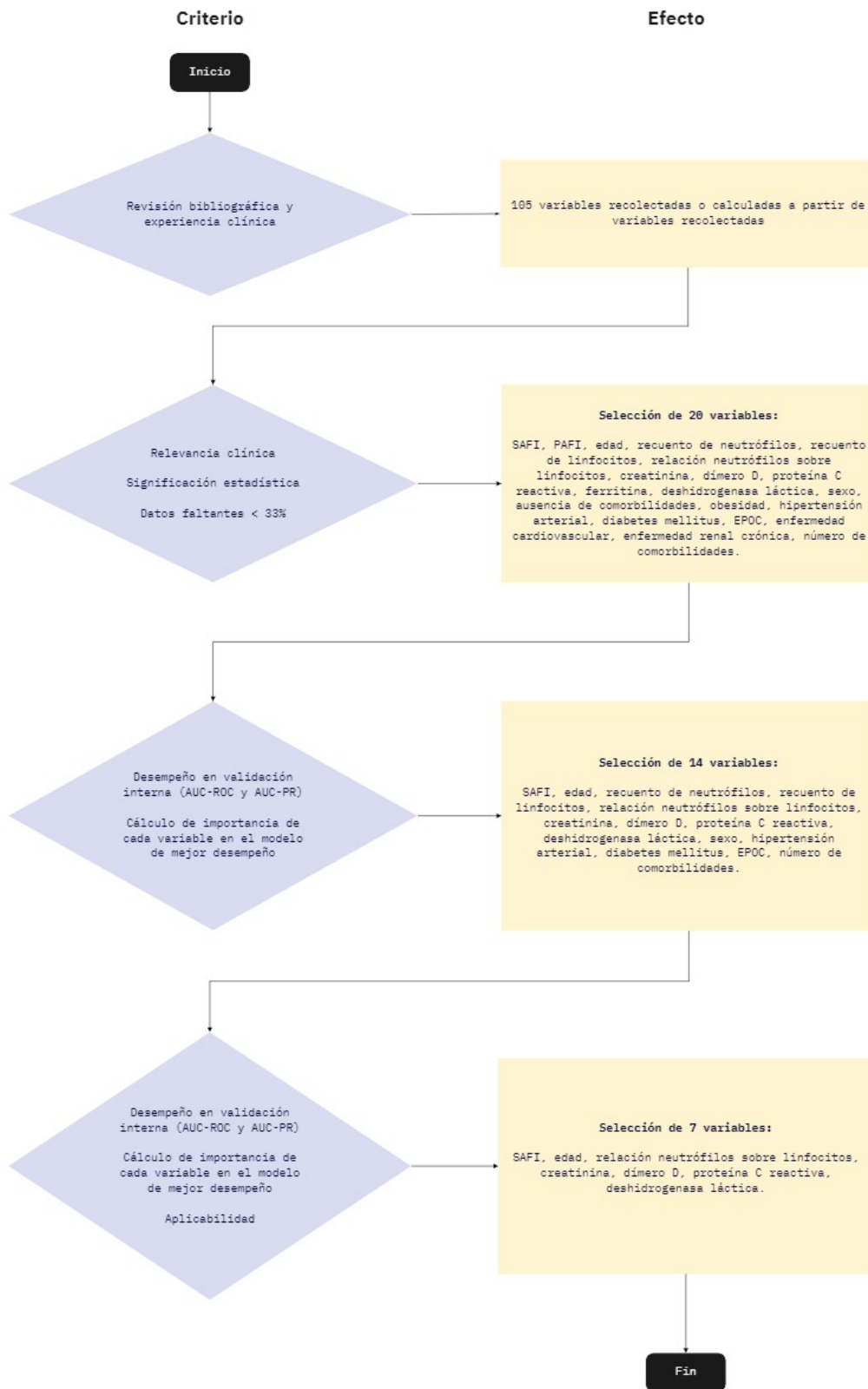


Figura 7: Proceso de selección de variables pronósticas.

3.6. Construcción y validación de modelos pronósticos

Utilizando herramientas estadísticas tradicionales y de aprendizaje automático se desarrollaron modelos pronósticos para los desenlaces intrahospitalarios de muerte, deterioro clínico y trombosis. Los eventos de sangrado no fueron modelados debido al reducido número de eventos encontrados, los eventos de trombosis arterial y trombosis venosa se incluyeron dentro del evento combinado “trombosis”.

Como se ilustró en la figura 7, las variables incluidas en los modelos pronósticos finales fueron edad, SAFI, relación de neutrófilos sobre linfocitos, creatinina, dímero D, proteína C reactiva y deshidrogenasa láctica.

En el caso de regresión logística y GAM, se consideraron las siguientes interacciones como términos explícitos en la ecuación:

- Dímero D y edad.
- Creatinina y edad.
- DHL y edad.
- Dímero D y edad.
- Dímero D y relación de neutrófilos sobre linfocitos.
- Dímero D y DHL.

En las tablas 13, 14, y 15 se presentan las medidas de desempeño obtenidas en validación cruzada para cada modelo. En las figuras 8, 10 y 12 se presentan las curvas ROC y de precisión/sensibilidad para los modelos de más alto desempeño. Adicionalmente se puede observar la estimación de la contribución de cada variable en la construcción de los mejores modelos en las figuras 9, 11 y 13. Esta estimación coincide con los resultados del análisis estadístico descriptivo en las tablas 9, 10, 11 y 12: las variables SAFI, DHL, edad, proteína C reactiva y relación de neutrófilos sobre linfocitos son las que mejor discriminan entre los grupos con y sin ocurrencia de muerte, deterioro clínico y trombosis.

La importancia en los modelos de 20 y 14 variables se presenta en las figuras 24, 25, 26, 27, 28 y 29.

3.6.1. Mortalidad intrahospitalaria

Tabla 13: Desempeño en validación cruzada para mortalidad intrahospitalaria.

Desenlace: Muerte

Modelo	Desempeño en validación cruzada							
	Precisión	Sensibilidad	Valor-F1	Especificidad	AUC-ROC	(IC-BS 95%)	AUC-PR	(IC-BS 95%)
Redes Neuronales Artificiales	0,65	0,71	0,67	0,83	0,79	(0,76 - 0,82)	0,68	(0,64 - 0,73)
GBM	0,68	0,72	0,68	0,84	0,80	(0,76 - 0,84)	0,69	(0,63 - 0,75)
Random Forest	0,67	0,68	0,67	0,86	0,80	(0,76 - 0,84)	0,67	(0,61 - 0,73)
GAM	0,62	0,73	0,65	0,80	0,78	(0,72 - 0,82)	0,64	(0,59 - 0,70)
Regresión Logística	0,63	0,72	0,66	0,82	0,80	(0,76 - 0,85)	0,69	(0,62 - 0,77)
Featureless	0,28	1,00	0,44	0,00	0,50	(0,50 - 0,50)	0,30	(0,27 - 0,34)

El desempeño entre los modelos es similar (a excepción del modelo de predicciones fijas, *featureless*).

El modelo GBM presenta el mayor rendimiento pronóstico.

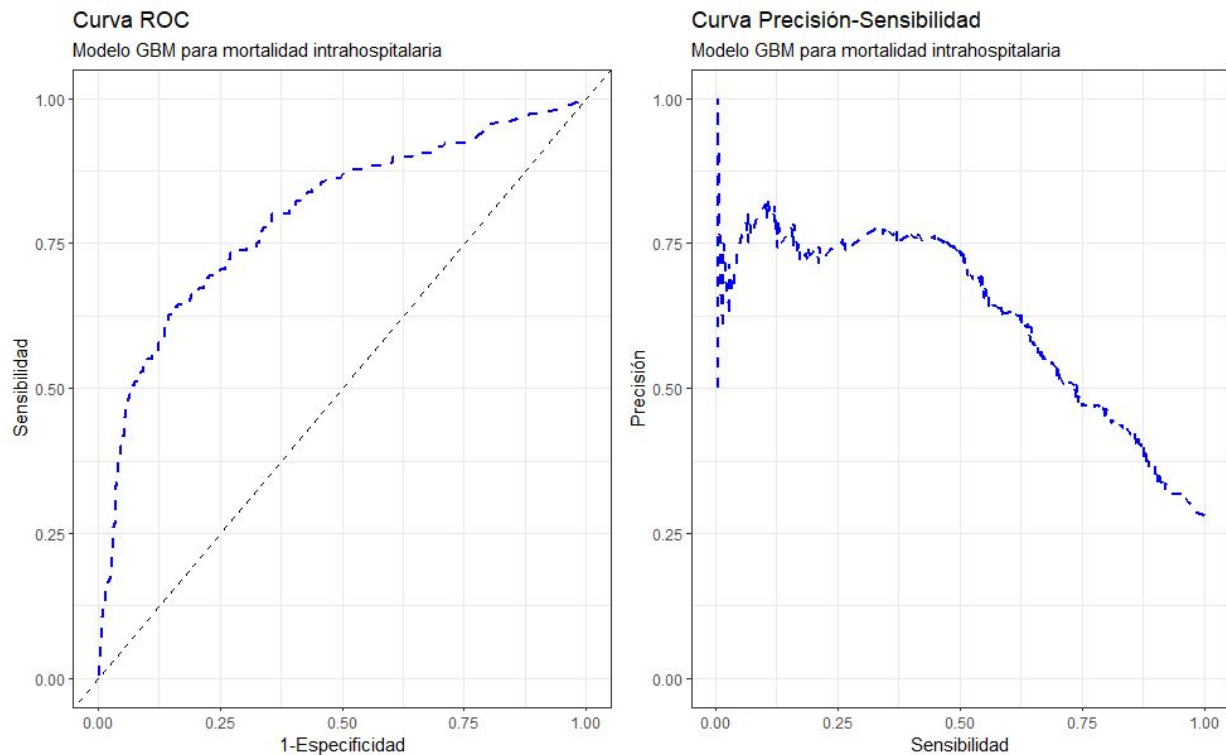


Figura 8: Curvas ROC y de Precisión-Sensibilidad para el modelo de más alto desempeño en la predicción de mortalidad intrahospitalaria (GBM).

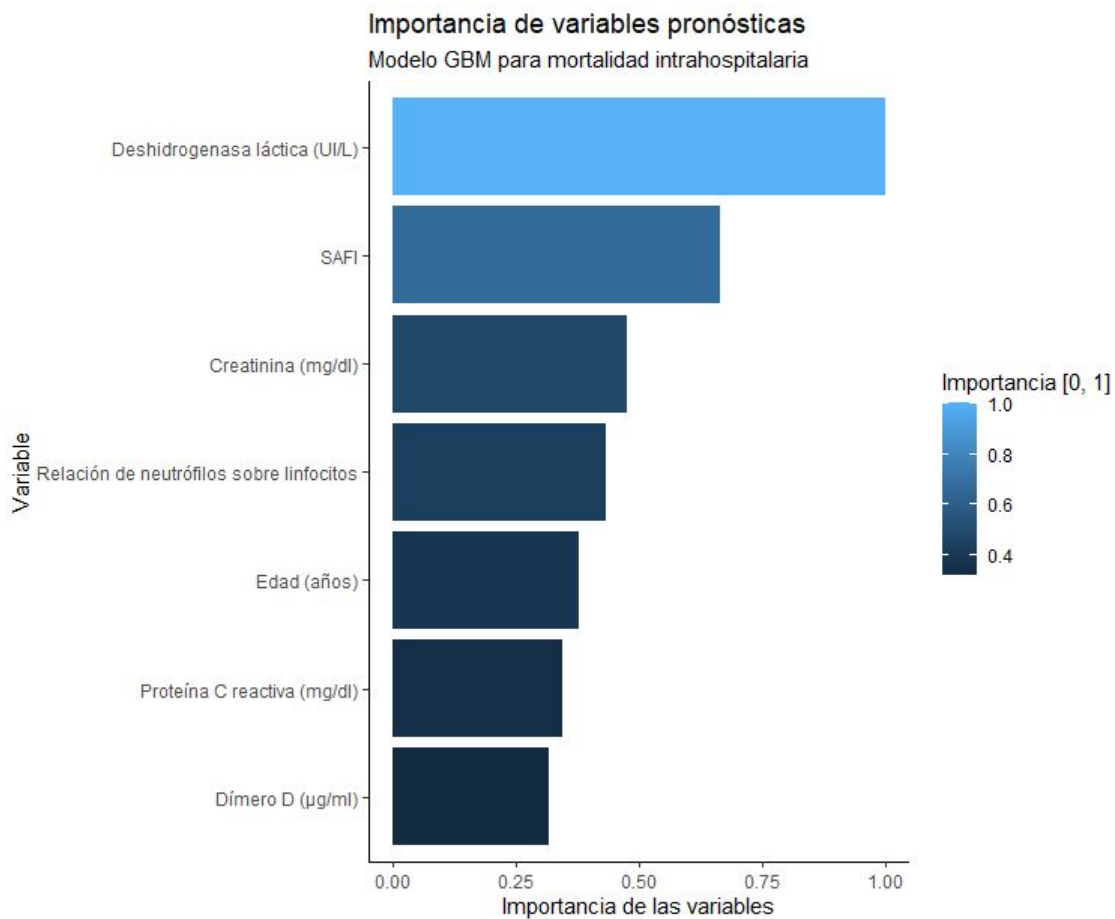


Figura 9: Importancia de las variables pronósticas en el modelo de más alto desempeño en la predicción de mortalidad intrahospitalaria (GBM).

3.6.2. Deterioro clínico

Tabla 14: Desempeño en validación cruzada para deterioro clínico.

Desenlace: Deterioro clínico

Modelo	Desempeño en validación cruzada							
	Precisión	Sensibilidad	Valor-F1	Especificidad	AUC-ROC	(IC-BS 95%)	AUC-PR	(IC-BS 95%)
Redes Neuronales Artificiales	0,67	0,77	0,71	0,76	0,77	(0,72 - 0,82)	0,72	(0,65 - 0,77)
GBM	0,70	0,78	0,72	0,74	0,79	(0,75 - 0,84)	0,75	(0,71 - 0,81)
Random Forest	0,62	0,81	0,70	0,69	0,77	(0,73 - 0,81)	0,70	(0,65 - 0,76)
GAM	0,66	0,77	0,71	0,76	0,78	(0,75 - 0,81)	0,72	(0,66 - 0,78)
Regresión Logística	0,66	0,79	0,69	0,70	0,76	(0,73 - 0,80)	0,74	(0,69 - 0,78)
Featureless	0,38	1,00	0,55	0,00	0,50	(0,50 - 0,50)	0,40	(0,36 - 0,44)

El desempeño entre los modelos es similar (a excepción del modelo de predicciones fijas, *featureless*). El modelo GBM presenta el mayor rendimiento pronóstico.

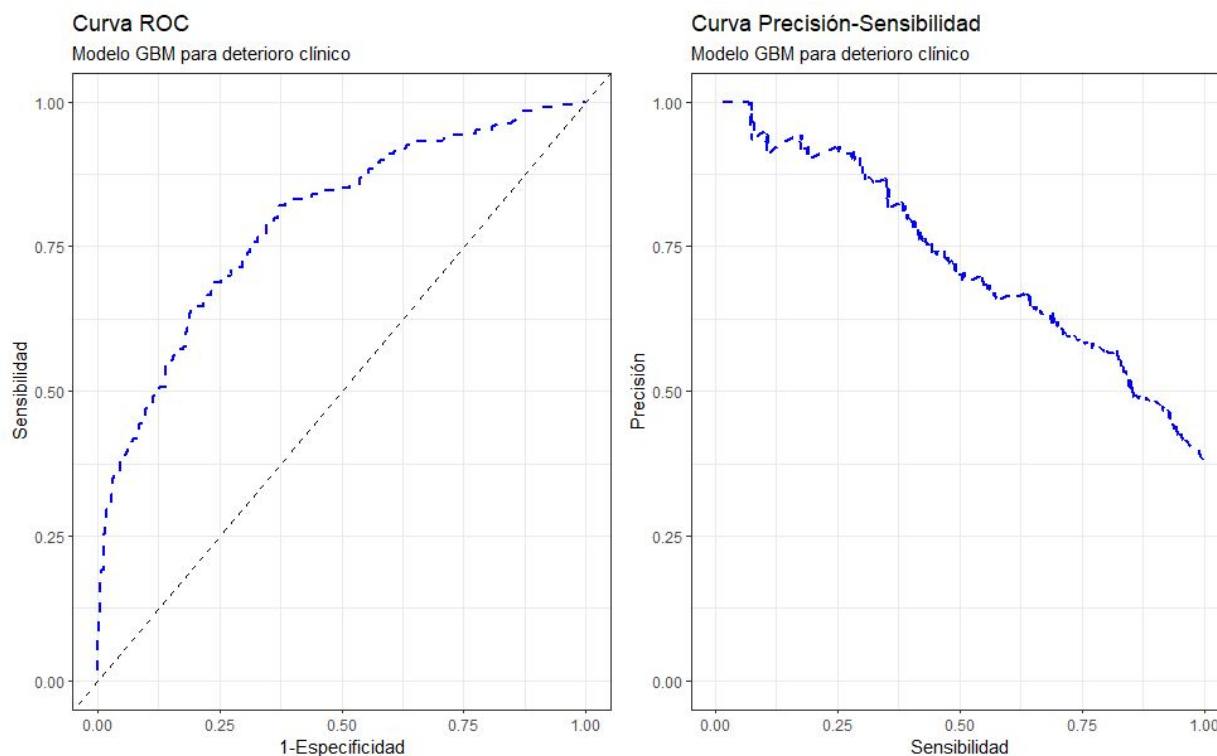


Figura 10: Curvas ROC y de Precisión-Sensibilidad para el modelo de más alto desempeño en la predicción de deterioro clínico (GBM).

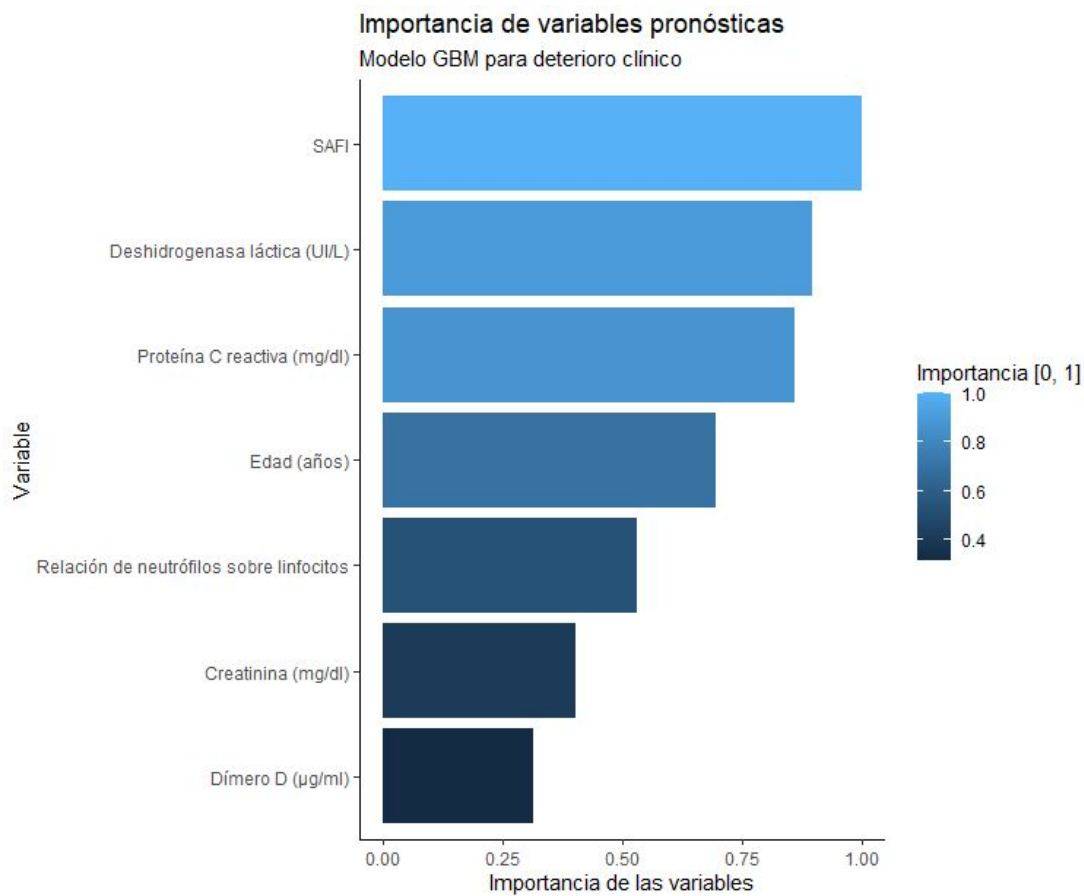


Figura 11: Importancia de las variables pronósticas en el modelo de más alto desempeño en la predicción de deterioro clínico (GBM).

3.6.3. Eventos trombóticos

Tabla 15: Desempeño en validación cruzada para trombosis.

Desenlace: Trombosis

Modelo	Desempeño en validación cruzada							
	Precisión	Sensibilidad	Valor-F1	Especificidad	AUC-ROC	(IC-BS 95%)	AUC-PR	(IC-BS 95%)
Redes Neuronales Artificiales	0,32	0,53	0,35	0,87	0,67	(0,59 - 0,75)	0,33	(0,25 - 0,42)
GBM	0,41	0,55	0,38	0,82	0,69	(0,60 - 0,78)	0,37	(0,27 - 0,49)
Random Forest	0,27	0,64	0,28	0,71	0,64	(0,56 - 0,72)	0,27	(0,23 - 0,32)
GAM	0,29	0,42	0,29	0,86	0,62	(0,50 - 0,72)	0,28	(0,24 - 0,31)
Regresión Logística	0,24	0,66	0,30	0,74	0,62	(0,57 - 0,68)	0,28	(0,24 - 0,32)
Featureless	0,08	1,00	0,14	0,00	0,50	(0,50 - 0,50)	0,22	(0,18 - 0,29)

El desempeño entre los modelos es similar (a excepción del modelo de predicciones fijas, *featureless*). El modelo GBM presenta el mayor rendimiento pronóstico.

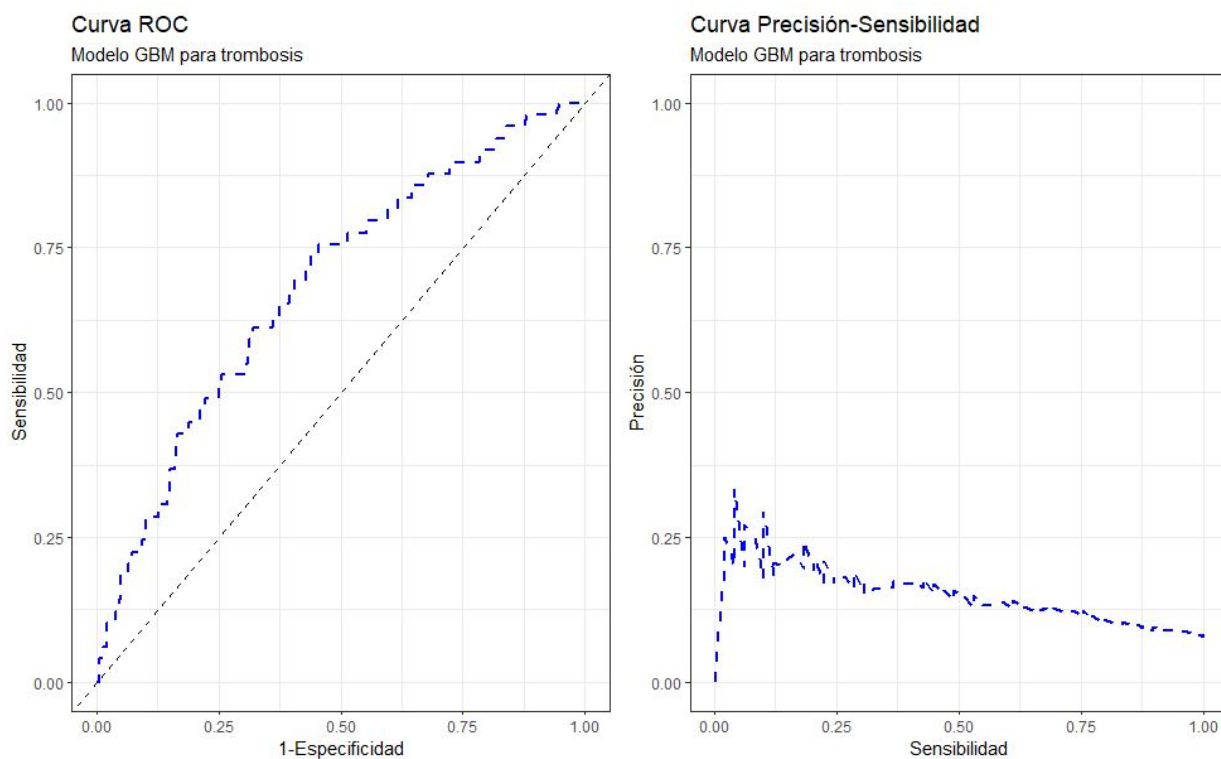


Figura 12: Curvas ROC y de Precisión-Sensibilidad para el modelo de más alto desempeño en la predicción de trombosis (GBM).

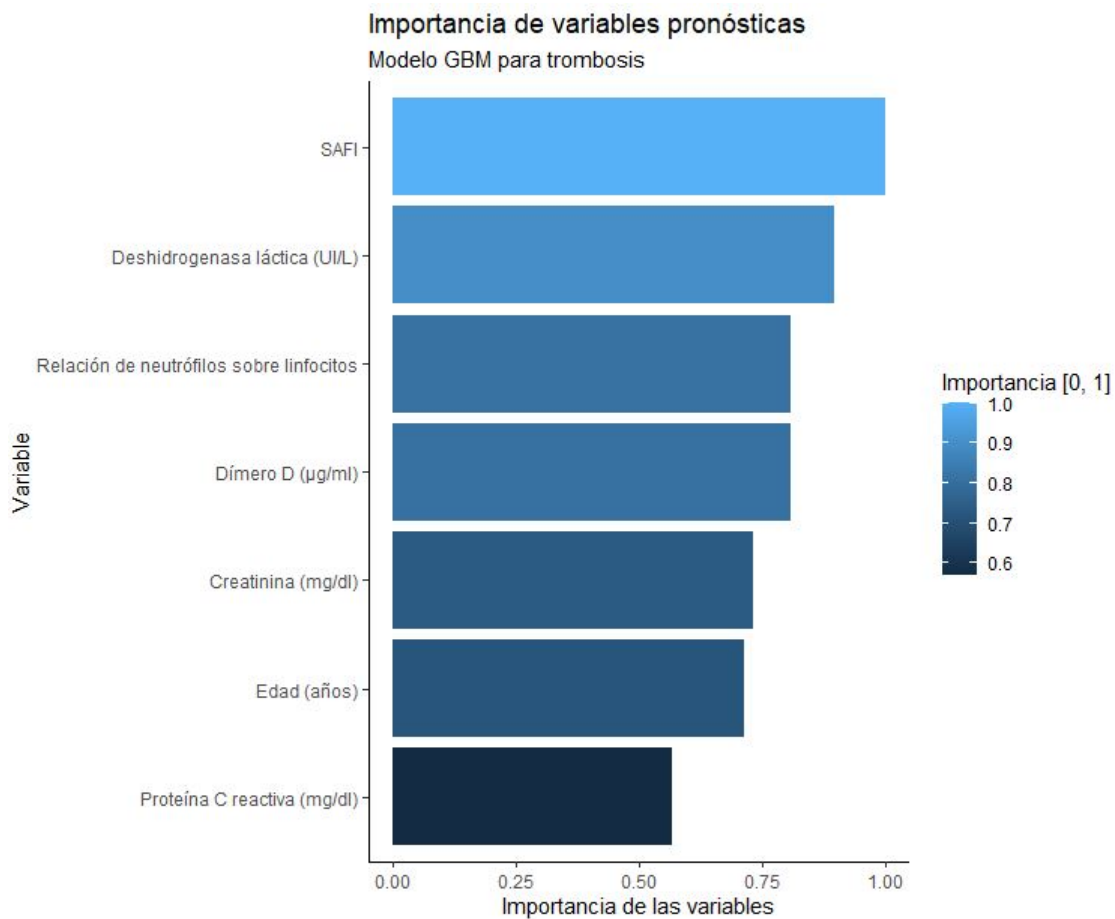


Figura 13: Importancia de las variables pronósticas en el modelo de más alto desempeño en la predicción de trombosis (GBM).

3.7. Aplicación *Covid GBM App*

Los modelos de la familia GBM presentaron el mejor desempeño en validación cruzada anidada. Con el objetivo de visualizar las predicciones para cada evento y facilitar la validación externa de este trabajo en otras cohortes, se desarrolló la aplicación *Covid GBM App*, la cual utiliza los algoritmos de los modelos pronósticos GBM y puede accederse a través de este enlace:

https://hga-p-w.shinyapps.io/covid_gbm_app/

En esta aplicación, el usuario puede asignar los valores correspondientes a las variables pronósticas de pacientes hospitalizados por covid-19. Los tres modelos mostrarán sus predicciones en términos de probabilidad porcentual de ocurrencia de cada evento.

3.8. Diagrama de flujo

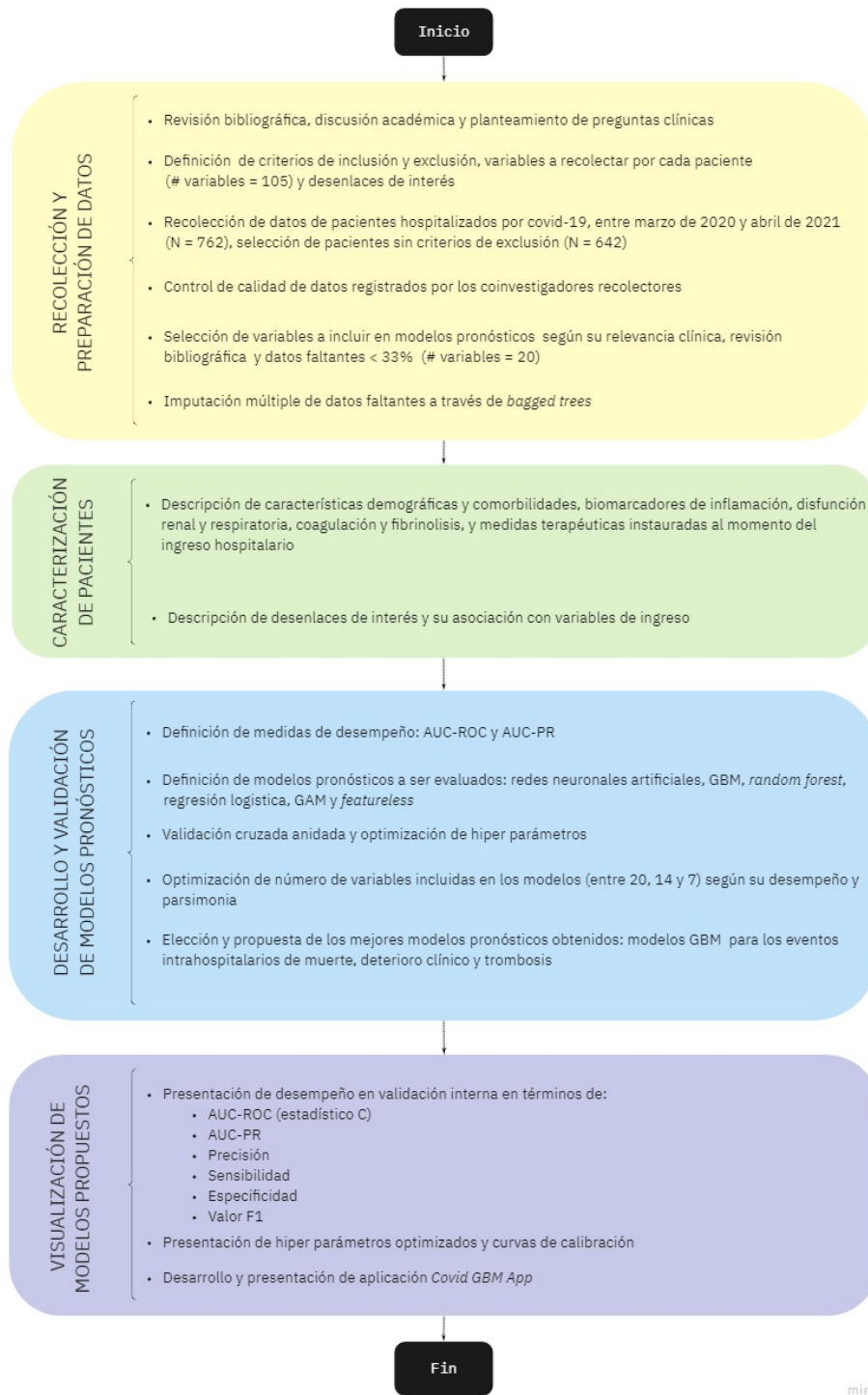


Figura 14: Diagrama de flujo: caracterización de pacientes y desarrollo de modelos pronósticos.

Capítulo 4

Discusión

Este estudio retrospectivo describe una población de pacientes adultos hospitalizados por covid-19 en un centro de referencia de alta complejidad del departamento de Antioquia, Colombia, entre marzo de 2020 y abril de 2021. Las características de la cohorte son similares a las descritas en otros estudios observacionales en cuanto a mediana de edad, predominio de sexo masculino y alta carga de comorbilidades, dentro de las que se destacan hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad [3][4][30][33].

De igual manera se hizo evidente un patrón de alteraciones en biomarcadores similar al descrito en otros estudios; un estado inflamatorio protrombótico caracterizado por hipoxemia, neutrofilia, linfopenia, aumento de niveles de proteína C reactiva, ferritina, deshidrogenasa láctica y dímero D, con medianas de recuento de plaquetas y tiempos de coagulación dentro de los límites normales al momento del ingreso hospitalario [29][30][31][33].

Las intervenciones terapéuticas, como el uso de esteroides en pacientes con hipoxemia y el uso extendido de profilaxis antitrombótica, reflejan la adhesión institucional a las recomendaciones de guías internacionales [42]. El porcentaje de muerte intrahospitalaria, trombosis venosa, trombosis arterial, y sangrado fue similar a lo descrito en otros trabajos [11] [12][13][19][22][26][27][28][34].

En los datos obtenidos se encontraron asociaciones clínicamente relevantes y estadísticamente significativas entre biomarcadores de disfunción renal y pulmonar, inflamación y activación del sistema de coagulación, con el desarrollo intrahospitalario de deterioro clínico, muerte y trombosis. Con base en esas relaciones se desarrollaron modelos pronósticos.

El hecho de que las variables con mayor capacidad pronóstica para todos los desenlaces hayan sido edad, deshidrogenasa láctica, proteína C reactiva, creatinina, SAFI, dímero D y relación de neutrófilos sobre linfocitos, soporta la hipótesis que la immunotrombosis puede ser determinante en la fisiopatología del covid-19.

Los modelos pronósticos que lograron mayor rendimiento fueron los que utilizaron técnicas de aprendizaje automático GBM, probablemente debido a su capacidad y flexibilidad para representar relaciones complejas entre variables y para encontrar y seleccionar automáticamente variables con alto valor pronóstico sin requerir un gran tamaño de muestra. Las técnicas más tradicionales, como regresión logística y GAM tuvieron un desempeño pronóstico ligeramente inferior.

Los modelos lograron un buen desempeño pronóstico en muerte y deterioro clínico, y moderado para trombosis. Posiblemente un aumento del tamaño de la población, que capte más pacientes con eventos tromboticos, permita mejorar el rendimiento. De forma similar, por el limitado número de eventos, no fue posible crear modelos para pronosticar eventos de sangrado. Se destaca que el proceso de selección de variables (figuras 4, 5, 6 y 7) permitió proponer modelos más parsimoniosos: se obtuvieron tres modelos de la familia GBM construidos a partir de siete variables de entrada, con capacidad pronóstica similar a los modelos desarrollados inicialmente a partir de 20 variables.

Este estudio tiene importantes limitaciones; por su carácter retrospectivo, la calidad de los datos depende de su adecuado reporte en las historias clínicas, el juicio clínico de los tratantes y la adecuada recolección de los datos por parte de los investigadores.

Teniendo en cuenta que este estudio evaluó el desarrollo de eventos intrahospitalarios que suceden en un corto intervalo de tiempo, se decidió hacer una clasificación binaria transversal (predicción de la ocurrencia de un desenlace independiente del tiempo), en lugar de un análisis de supervivencia (tiempo a evento). Por lo tanto, no se consideró el efecto de riesgos competitivos. La muerte de los pacientes pudo impedir la detección de trombosis y sangrado, subestimando el riesgo de presentar estos desenlaces.

El peso y la talla de los pacientes no fue consignado sistemáticamente en las historias clínicas, lo que dificultó detectar con precisión el estatus de obesidad; su definición requería que se registrara dentro de los antecedentes patológicos, los diagnósticos establecidos en la historia clínica o los análisis escritos por los tratantes. El porcentaje de obesidad observado de 24 % se encuentra muy probablemente infravalorado.

No se consideró el estado funcional de los pacientes ni el grado de severidad o compensación de las comorbilidades; tampoco se tuvieron en cuenta categorías más leves de comorbilidad, como sobrepeso, dislipidemia, prediabetes, hígado graso y tabaquismo. Estas limitaciones podrían explicar el bajo aporte de las comorbilidades para calcular la probabilidad de presentar los desenlaces de interés.

Los paraclínicos tenidos en cuenta fueron los primeros disponibles durante los tres días iniciales de la hospitalización, por lo tanto no se tuvo en cuenta su evolución. Esto puede ser una simplificación excesiva, pues los pacientes pueden ingresar en distintas fases de su enfermedad, con grados variables de alteración en estos biomarcadores. Posiblemente su comportamiento dinámi-

co tenga mayor capacidad pronóstica que su efecto fijo al momento del ingreso al hospital; sin embargo, tener en cuenta solo los paraclínicos de ingreso hace más simple su interpretación, la implementación del modelo en la práctica clínica y su validación en otras poblaciones.

Este estudio tuvo en cuenta únicamente eventos tromboticos venosos confirmados por imágenes diagnósticas. Teniendo en cuenta que los pacientes en estado crítico, profundamente sedados y bajo relajación neuromuscular, pueden no presentar signos clínicos de eventos tromboticos, que su traslado a servicios de tomografía es complejo, más aún en condiciones de aislamiento respiratorio y que el centro hospitalario en el que se llevó a cabo el estudio no realiza tamizaje ecográfico de trombosis venosa profunda, es muy probable que el porcentaje de eventos tromboticos venosos haya sido subestimado.

El desenlace de trombosis arterial se definió según el juicio clínico de los médicos tratantes, sin requerir confirmación por medio de imágenes diagnósticas, lo que pudo aumentar la probabilidad de clasificaciones erróneas del evento.

Este estudio fue desarrollado en una etapa prevacunación. Esto deberá considerarse en la validación externa para evaluar el rendimiento pronóstico en poblaciones vacunadas.

Como fortalezas se destacan la descripción completa y clara de las características de la población del estudio, los criterios de inclusión y de exclusión, y la documentación transparente de los métodos utilizados para la construcción y validación de los modelos pronósticos, adoptando las recomendaciones de las estrategias de reporte TRIPOD y PROBAST, lo que disminuye la probabilidad de sesgos y hace este estudio fácilmente reproducible y validable en otras cohortes. El uso de herramientas estadísticas tradicionales y de aprendizaje automático contribuyeron al alcance de los objetivos del estudio y a dar respuesta a las preguntas clínicas formuladas.

En la introducción de este trabajo se mencionó la revisión sistemática de 107 modelos pronósticos de mortalidad y otros desenlaces en pacientes con covid-19, en la que se identificó una baja calidad metodológica en todos los estudios encontrados. No obstante, los autores destacaron el trabajo de desarrollo y evaluación del modelo pronóstico 4C Mortality Score, publicado por Knight y colaboradores, el cual podría tener utilidad en la práctica clínica en caso de ser validado en otras cohortes [15].

En ese estudio se incluyeron 35.463 pacientes de 260 hospitales en Reino Unido y se definió como único desenlace de interés la mortalidad intrahospitalaria. Se utilizaron como variables pronósticas la edad, el sexo, el número de comorbilidades, la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno, el puntaje de escala de coma de Glasgow, la urea sérica y la proteína C reactiva [19].

No se consideraron variables como el conteo de linfocitos, neutrófilos, deshidrogenasa láctica, ferritina, dímero D, ni la relación entre la hipoxemia con la fracción inspirada de oxígeno, cuya relevancia específica ha sido demostrada en múltiples estudios de pacientes con covid-19 [29][30][31][33]. Además, dado que el modelo fue desarrollado y validado en un escenario de alta disponibilidad de recursos económicos, se dificulta su generalización y aplicación en otras poblaciones.

En cuanto a su rendimiento pronóstico, el 4C Mortality Score mostró una buena capacidad de discriminación para mortalidad, con un AUC-ROC de 0,77 (IC 95 %; 0,76 a 0,77). A pesar del carácter desbalanceado de los datos, no se reportó la evaluación del desempeño con la medida AUC-PR, útil para evaluar la relación entre precisión y sensibilidad para la clase positiva (muertes). Su desempeño pronóstico para mortalidad intrahospitalaria, validado en un gran número de pacientes, es ligeramente inferior al obtenido en nuestro estudio [19].

En conclusión, tras caracterizar retrospectivamente una cohorte de pacientes hospitalizados por covid-19 y establecer la relación entre variables demográficas, clínicas y paraclínicas al ingreso con el desarrollo intrahospitalario de trombosis, deterioro clínico y muerte, se crearon y validaron internamente modelos pronósticos para cada uno de estos desenlaces. Los modelos GBM lograron el mejor desempeño. Se propone que estos modelos sean evaluados en otras cohortes para determinar su utilidad clínica y en investigación. Para facilitar su visualización y validación se creó la aplicación *Covid GBM App* https://hga-p-w.shinyapps.io/covid_gbm_app/.

Financiación, divulgación y aspectos éticos

Financiación:

Este trabajo se financió con recursos propios de los investigadores.

Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Aspectos éticos:

Este estudio se considera como investigación de bajo riesgo de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, por lo cual se dispensó del consentimiento informado a los participantes. Se protegieron los datos personales de los pacientes como nombres o números de documentos de identidad. Los investigadores se adhirieron a la Declaración de Helsinki de 2013. El protocolo de investigación fue presentado y aprobado por los comités de ética de la Universidad Nacional de Colombia y del Hospital San Vicente Fundación, sede Medellín y sede Rionegro. El anteproyecto fue presentado y aprobado por la dirección de investigaciones del Hospital Universitario San Vicente Fundación y el Comité Asesor de Hematología de la Universidad Nacional de Colombia.

Estrategias de divulgación de los resultados:

Al finalizar el trabajo se socializará ante la Universidad Nacional de Colombia y el Hospital San Vicente Fundación. De ser aprobado por las autoridades académicas de estas instituciones, se traducirá al inglés y se someterá a publicación en una revista científica indexada.

Bibliografía

1. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Zhong, N. S. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), 1708-1720.
2. Roser, M., Ritchie, H., Ortiz-Ospina, E., & Hasell, J. (2020). Coronavirus pandemic (COVID-19). Our world in data.
3. Hadid, T., Kafri, Z., & Al-Katib, A. (2021). Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Reviews*, 47, 100761.
4. Al-Samkari, H., Karp Leaf, R. S., Dzik, W. H., Carlson, J. C., Fogerty, A. E., Waheed, A., ... & Rosovsky, R. P. (2020). COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*, 136(4), 489-500.
5. Thachil, J., & Srivastava, A. (2020, October). SARS-2 Coronavirus–Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism?. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 46, No. 07, pp. 777-780). Thieme Medical Publishers.
6. Iba, T., Levy, J. H., Connors, J. M., Warkentin, T. E., Thachil, J., & Levi, M. (2020). The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Critical Care*, 24(1), 1-8.
7. Rajarshi, K., Khan, R., Singh, M. K., Ranjan, T., Ray, S., & Ray, S. (2020). Essential functional molecules associated with SARS-CoV-2 infection: Potential therapeutic targets for COVID-19. *Gene*, 145313.
8. Levi, M., Thachil, J., Iba, T., & Levy, J. H. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*, 7(6), e438-e440.
9. Wichmann, D., Sperhake, J. P., Lütgehetmann, M., Steurer, S., Edler, C., Heinemann, A., ... & Kluge, S. (2020). Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Annals of internal medicine*, 173(4), 268-277.

10. Deshpande, C. (2020). Thromboembolic findings in COVID-19 autopsies: pulmonary thrombosis or embolism?. *Annals of internal medicine*, 173(5), 394-395.
11. Middeldorp, S., Coppens, M., van Haaps, T. F., Foppen, M., Vlaar, A. P., Müller, M. C., ... & van Es, N. (2020). Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(8), 1995-2002.
12. Nahum, J., Morichau-Beauchant, T., Daviaud, F., Echegut, P., Fichet, J., Maillet, J. M., & Thierry, S. (2020). Venous thrombosis among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA network open*, 3(5), e2010478-e2010478.
13. Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., Ferrazzi, P., Sebastian, T., ... & Force, T. (2020). Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis research*, 191, 9-14.
14. Warrior, S., Behrens, E., Thomas, J., Rajakumar, P., Gezer, S., Venugopal, P., & Jain, S. (2020). Impact of treatment and anticoagulation on thrombosis in covid-19 patients. *Blood*, 136, 6-7.
15. Wynants, L., Van Calster, B., Collins, G. S., Riley, R. D., Heinze, G., Schuit, E., ... & van Smeden, M. (2020). Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *bmj*, 369.
16. Collins, G. S., Reitsma, J. B., Altman, D. G., & Moons, K. G. (2015). Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Journal of British Surgery*, 102(3), 148-158.
17. Moons, K. G., Altman, D. G., Reitsma, J. B., Ioannidis, J. P., Macaskill, P., Steyerberg, E. W., ... & Collins, G. S. (2015). Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Annals of internal medicine*, 162(1), W1-W73.
18. Fajgenbaum, D. C., & June, C. H. (2020). Cytokine storm. *New England Journal of Medicine*, 383(23), 2255-2273.
19. Knight, S. R., Ho, A., Pius, R., Buchan, I., Carson, G., Drake, T. M., ... & Harrison, E. M. (2020). 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*, 370.

20. Lopes, R. D. (2021). de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*, 397, 2253-63.
21. Zhang, Q., Xiang, R., Huo, S., Zhou, Y., Jiang, S., Wang, Q., & Yu, F. (2021). Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 1-19.
22. Poissy, J., Goutay, J., Caplan, M., Parmentier, E., Duburcq, T., Lassalle, F., ... & Susen, S. (2020). Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation*, 142(2), 184-186.
23. Menter, T., Haslbauer, J. D., Nienhold, R., Savic, S., Hopfer, H., Deigendes, N., ... & Tzankov, A. (2020). Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*, 77(2), 198-209.
24. Magro, C., Mulvey, J. J., Berlin, D., Nuovo, G., Salvatore, S., Harp, J., ... & Laurence, J. (2020). Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Translational Research*, 220, 1-13.
25. Buja, L. M., Wolf, D. A., Zhao, B., Akkanti, B., McDonald, M., Lelenwa, L., ... & Kar, B. (2020). The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovascular Pathology*, 48, 107233.
26. Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., Van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., ... & Endeman, H. (2020). Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thrombosis research*, 191, 148-150.
27. Griffin, D. O., Jensen, A., Khan, M., Chin, J., Chin, K., Parnell, R., ... & Patel, D. (2020). Arterial thromboembolic complications in COVID-19 in low-risk patients despite prophylaxis. *British journal of haematology*.
28. Helms, J., Tacquard, C., Severac, F., Leonard-Lorant, I., Ohana, M., Delabranche, X., ... & Meziani, F. (2020). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive care medicine*, 46(6), 1089-1098.
29. Hanff, T. C., Mohareb, A. M., Giri, J., Cohen, J. B., & Chirinos, J. A. (2020). Thrombosis in COVID-19. *American Journal of Hematology*, 95(12), 1578-1589.

30. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395(10229), 1054-1062.
31. Allegra, A., Innao, V., Allegra, A. G., & Musolino, C. (2020). Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: pathogenesis and management strategies. *Annals of Hematology*, 1-13.
32. Wright, F. L., Vogler, T. O., Moore, E. E., Moore, H. B., Wohlaer, M. V., Urban, S., ... & McIntyre Jr, R. C. (2020). Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *Journal of the American College of Surgeons*, 231(2), 193-203.
33. Smilowitz, N. R., Kunichoff, D., Garshick, M., Shah, B., Pillinger, M., Hochman, J. S., & Berger, J. S. (2021). C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *European heart journal*, 42(23), 2270-2279.
34. Nopp, S., Moik, F., Jilma, B., Pabinger, I., & Ay, C. (2020). Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*, 4(7), 1178-1191.
35. Angus, D. C., Berry, S., Lewis, R. J., Al-Beidh, F., Arabi, Y., van Bentum-Puijk, W., ... & Webb, S. A. (2020). The REMAP-CAP (randomized embedded multifactorial adaptive platform for community-acquired pneumonia) study. rationale and design. *Annals of the American Thoracic Society*, 17(7), 879-891.
36. Houston, B. L., Lawler, P. R., Goligher, E. C., Farkouh, M. E., Bradbury, C., Carrier, M., ... & Zarychanski, R. (2020). Anti-Thrombotic Therapy to Ameliorate Complications of COVID-19 (ATTACC): Study design and methodology for an international, adaptive Bayesian randomized controlled trial. *Clinical Trials*, 17(5), 491-500.
37. ATTACC Investigators. (2021). REMAP-CAP Investigators Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid. *N Engl J Med*, 385(9), 790-802.
38. REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. (2021). Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 385(9), 777-789.
39. Mazloomzadeh, S., Khaleghparast, S., Ghadrdoost, B., Mousavizadeh, M., Baay, M. R., Noohi, F., ... & INSPIRATION Investigators. (2021). Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *Jama*, 325(16), 1620-1630.

40. Sholzberg, M., Tang, G. H., Rahhal, H., AlHamzah, M., Kreuziger, L. B., Áinle, F. N., ... & RAPID Trial investigators. (2021). Heparin for moderately ill patients with Covid-19. medRxiv.
41. Talasaz, A. H., Sadeghipour, P., Kakavand, H., Aghakouchakzadeh, M., Kordzadeh-Kermani, E., Van Tassell, B. W., ... & Bikdeli, B. (2021). Recent randomized trials of antithrombotic therapy for patients with COVID-19: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(15), 1903-1921.
42. Cuker, A., Tseng, E. K., Nieuwlaat, R., Angchaisuksiri, P., Blair, C., Dane, K., ... & Schünnemann, H. J. (2021). American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood advances*, 5(3), 872-888.
43. Ten Cate, Hugo. "Surviving Covid-19 with heparin?." (2021): 845-846.
44. Wolff, R. F., Moons, K. G., Riley, R. D., Whiting, P. F., Westwood, M., Collins, G. S., ... & Mallett, S. (2019). PROBAST: a tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies. *Annals of internal medicine*, 170(1), 51-58.
45. Becker, M., Binder, M., Bischl, B., Lang, M., Pfisterer, F., Reich, N. G., ... & Sonabend, R. (2020). mlr3 book. URL: <https://mlr3book.mlr-org.com>.
46. Moons, K. G., Donders, R. A., Stijnen, T., & Harrell Jr, F. E. (2006). Using the outcome for imputation of missing predictor values was preferred. *Journal of clinical epidemiology*, 59(10), 1092-1101.
47. Team, R. C. (2013). R: A language and environment for statistical computing.
48. Lares, B. (2021). lares: Analytics, Data Mining & Machine Learning Sidekick. R package version 5.0.1.
49. Sjöberg, D. D., Whiting, K., Curry, M., Lavery, J. A., & Larmarange, J. (2021). Reproducible Summary Tables with the gtsummary Package. *R Journal*, 13(1).
50. Wickham, H., François, R., Henry, L., & Müller, K. (2021). dplyr: A Grammar of Data Manipulation. R Package Version 1.0. 5. 2021. URL <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>.
51. H2O (2020). h2o: R Interface for H2O. R package version 3.30.0.6
52. Wood, S. N. (2011). Fast stable restricted maximum likelihood and marginal likelihood estimation of semiparametric generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, 73(1), 3-36.

53. Kuhn, M., Wing, J., Weston, S., Williams, A., Keefer, C., Engelhardt, A., ... & Kenkel, B. (2020). caret: Classification and Regression Training. R package version 6.0-86. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/caret/caret.pdf> (accessed October 20, 2021).
54. Hadley, W. (2016). Ggplot2: Elegant graphics for data analysis. Springer.
55. Yu, G. (2019). ggplotify: convert plot to “grob” or “ggplot” object. R package version 0.0, 5, 510.
56. Saito, T., & Rehmsmeier, M. (2017). Precrec: fast and accurate precision–recall and ROC curve calculations in R. *Bioinformatics*, 33(1), 145-147.
57. Sing, T., Sander, O., Beerenwinkel, N., & Lengauer, T. (2005). ROCR: visualizing classifier performance in R. *Bioinformatics*, 21(20), 3940-3941.
58. Vuorre (2018, Dec. 13). Sometimes I R: Combine ggplots with patchwork. Retrieved from <https://mvuorre.github.io/posts/2018-12-13-rpihkal-combine-ggplots-with-patchwork/>.
59. Wickham, H., & Bryan, J. (2019). readxl: Read excel files. R package version, 1(1).
60. Microsoft (2018). Microsoft Excel, Available at: <https://office.microsoft.com/excel>.
61. StataCorp, L. P. (2007). Stata data analysis and statistical Software. Special Edition Release, 10, 733.
62. Swift, M. L. (1997). GraphPad prism, data analysis, and scientific graphing. *Journal of chemical information and computer sciences*, 37(2), 411-412.
63. Google (2016). Google Forms. “Create a survey using Google Forms”. Docs editors Help.
64. Chang, W., Cheng, J., Allaire, J., Xie, Y., & McPherson, J. (2017). Shiny: web application framework for R. R package version, 1(5), 2017.
65. Miro (2021). The visual collaboration platform for every team. <https://miro.com/>. [cited 2021Nov22]. Available from: <https://miro.com/>
66. Pal, A. (2020). Gradient Boosting Trees for Classification: A Beginner’s Guide. The Startup Post.

Material suplementario

Optimización de hiper parámetros y calibración

Mortalidad intrahospitalaria

Tabla 16: Hiper parámetros óptimos para modelos de mortalidad intrahospitalaria.

Muerte

Elección de hiper parámetros

Redes neuronales artificiales

layer	units	type	dropout	mean_rate	rate_rms	mean_weight	weight_rms	mean_bias	bias_rms
1	37	Input	0,00%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2	10	Rectifier	0,00%	0,218231	0,413176	-0,017595	0,209566	0,474144	0,062218
3	10	Rectifier	0,00%	0,001465	0,000972	-0,011063	0,322643	1,007992	0,052718
4	10	Rectifier	0,00%	0,005138	0,011172	-0,020548	0,307064	0,970487	0,054968
5	2	Softmax	NA	0,001871	0,001097	0,565532	1,530102	0,003265	0,049725

GBM

number of trees	min depth	max depth	mean depth	min leaves	max leaves	mean leaves
336	13	14	13,99702	67	508	387,13095

Random Forest

number of trees	min depth	max depth	mean depth	min leaves	max leaves	mean leaves
50	13	19	15,08	103	142	126,9

GAM

smoothness selection
REML

Regresión Logística

lambda (regularización)
0,03367

Featureless

NA

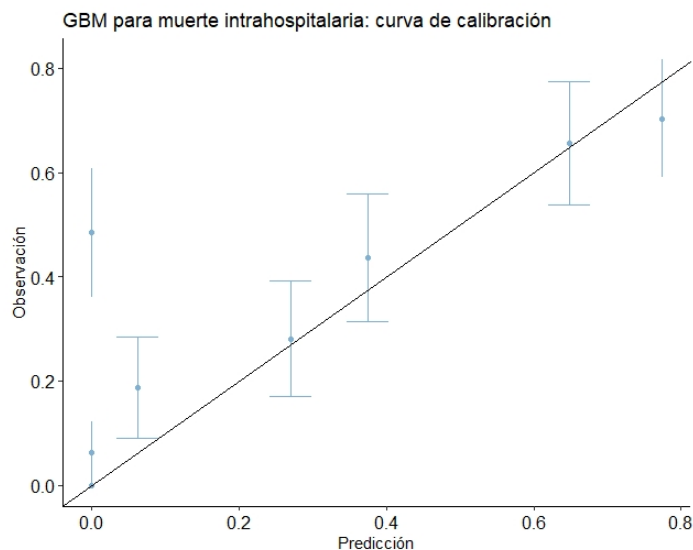


Figura 15: Curva de calibración para mortalidad intrahospitalaria (GBM).

Deterioro clínico

Tabla 17: Hiper parámetros óptimos para modelos de deterioro clínico.

Deterioro clínico

Elección de hiper parámetros

Redes neuronales artificiales

layer	units	type	dropout	mean_rate	rate_rms	mean_weight	weight_rms	mean_bias	bias_rms
1	27	Input	5,00%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2	200	RectifierDropout	50,00%	0,223349	0,415375	-0,074126	0,347417	-0,040274	0,17346
3	2	Softmax	NA	0,006142	0,002966	0,011273	0,893083	0,18849	0,16177

GBM

number of trees	min depth	max depth	mean depth	min leaves	max leaves	mean leaves
210	14	16	15,99048	109	420	354,27618

Random Forest

number of trees	min depth	max depth	mean depth	min leaves	max leaves	mean leaves
50	12	20	14,92	86	125	101,92

GAM

smoothness selection	REML
----------------------	------

Regresión Logística

lambda (regularización)	0,02674
-------------------------	---------

Featureless

NA

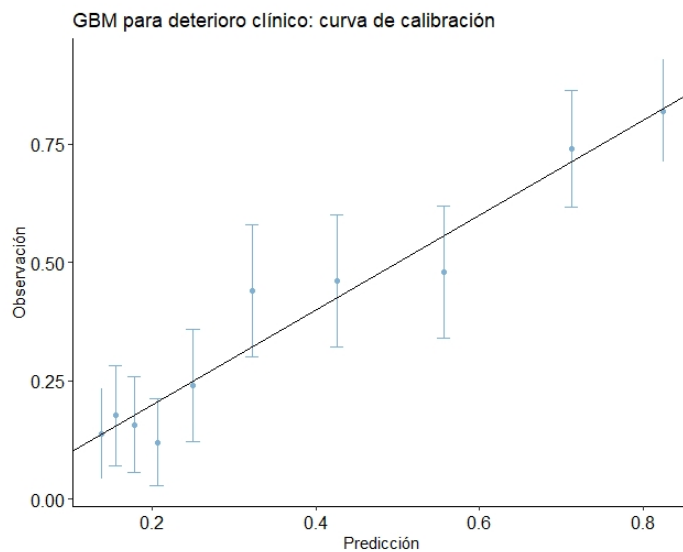


Figura 16: Curva de calibración para deterioro clínico (GBM).

Eventos trombóticos

Tabla 18: Hiper parámetros óptimos para modelos de eventos trombóticos.

Trombosis

Elección de hiper parámetros

Redes neuronales artificiales

layer	units	type	dropout	mean_rate	rate_rms	mean_weight	weight_rms	mean_bias	bias_rms
1	37	Input	5,00%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2	200	RectifierDropout	50,00%	0,248931	0,404743	-0,003169	0,105616	0,469311	0,063847
3	200	RectifierDropout	50,00%	0,048412	0,018623	-0,002972	0,8006	0,986879	0,103885
4	200	RectifierDropout	50,00%	0,030443	0,051913	-0,017632	0,075679	0,95432	0,027878
5	2	Softmax	NA	0,004003	0,002025	0,018071	0,369385	-0,002735	0,484963

GBM

number of trees	min depth	max depth	mean depth	min leaves	max leaves	mean leaves
231	9	12	11,81385	25	64	52,29437

Random Forest

number of trees	min depth	max depth	mean depth	min leaves	max leaves	mean leaves
50	14	20	18,1	69	90	80,22

GAM

smoothness selection
REML

Regresión Logística

lambda (regularización)
0,01016

Featureless

NA

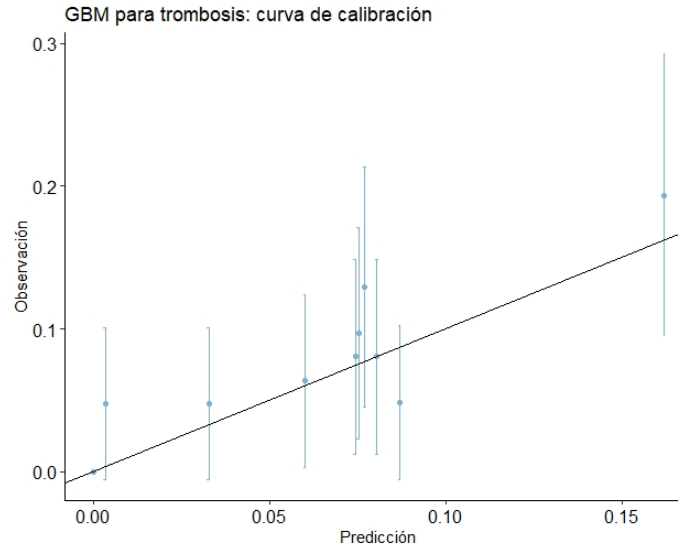


Figura 17: Curva de calibración para trombosis (GBM).

VARIABLES DE ENTRADA

Tabla 19: Variables numéricas de entrada.

Variables continuas

Nombre	Tipo	Unidad / Código	Min	Mediana	Media	Max	Desviación estándar
Edad	numérico	años	21,49	62,67	61,13	96,43	15,66
Saturación de oxígeno	numérico	porcentaje	11,00	88,00	85,44	100,00	11,42
Fracción inspirada de oxígeno	numérico	porcentaje	21,00	21,00	37,36	100,00	25,80
SAFI	numérico	recuento	11,00	357,14	308,82	466,67	125,49
Leucocitos	numérico	recuento	1.300,00	8.000,00	9.150,05	84.500,00	5.615,84
Neutrófilos	numérico	recuento	200,00	6.360,00	7.434,73	44.000,00	4.571,41
Linfocitos	numérico	recuento	100,00	900,00	1.181,34	75.100,00	3.097,86
Relación de neutrófilos sobre linfocitos	numérico	recuento	0,10	7,19	10,50	103,20	10,80
Hemoglobina	numérico	recuento	5,30	14,00	14,05	20,00	2,01
Plaquetas	numérico	recuento	31.000,00	213.000,00	232.639,49	922.000,00	100.266,54
Creatinina	numérico	recuento	0,39	0,87	1,20	14,07	1,26
Nitrógeno ureico en sangre	numérico	recuento	5,90	19,00	25,19	225,70	20,70
Tiempo de protrombina	numérico	recuento	9,70	12,80	13,48	99,60	5,62
Tiempo de trombolastina parcial	numérico	recuento	16,00	32,30	33,83	84,00	9,08
Dímero D	numérico	recuento	77,00	1.048,00	4.231,71	133.176,00	13.118,00
Proteína C reactiva	numérico	recuento	0,40	12,40	13,92	40,80	9,25
Ferritina	numérico	recuento	14,00	784,50	905,68	5.585,90	668,48
Deshidrogenasa láctica	numérico	recuento	106,00	347,00	421,45	9.755,00	458,33
Tiempo entre inicio de síntomas y hospitalización	numérico	recuento	0,00	7,00	7,68	25,00	3,82
PAFI	numérico	recuento	41,00	233,00	214,55	500,00	96,40

Tabla 20: Variables categóricas de entrada.

Variables categóricas

Nombre	Tipo	Unidad / Código	0	1	% 0	% 1
Sexo	binario	0: mujer, 1: hombre	266	376	41%	59%
Obesidad	binario	0: no, 1: si	489	153	76%	24%
Hipertensión arterial	binario	0: no, 1: si	325	317	51%	49%
Diabetes mellitus	binario	0: no, 1: si	462	180	72%	28%
Hipertensión, obesidad o diabetes	binario	0: no, 1: si	217	425	34%	66%
Enfermedad pulmonar crónica	binario	0: no, 1: si	558	84	87%	13%
Enfermedad cardiovascular	binario	0: no, 1: si	561	81	87%	13%
Enfermedad renal crónica sin TRR	binario	0: no, 1: si	603	39	94%	6%
Enfermedad renal crónica con TRR	binario	0: no, 1: si	623	19	97%	3%
Cáncer activo de órgano sólido	binario	0: no, 1: si	618	24	96%	4%
Cáncer activo hematolinfoide	binario	0: no, 1: si	630	12	98%	2%
Anticoagulación crónica	binario	0: no, 1: si	617	25	96%	4%
Antiagregación crónica	binario	0: no, 1: si	616	26	96%	4%
Cirrosis hepática	binario	0: no, 1: si	634	8	99%	1%
Enfermedad autoinmune	binario	0: no, 1: si	619	23	96%	4%
Postrasplante de órgano sólido	binario	0: no, 1: si	610	32	95%	5%
Postrasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos	binario	0: no, 1: si	641	1	100%	0%
Postrasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	binario	0: no, 1: si	642	0	100%	0%
VIH	binario	0: no, 1: si	642	0	100%	0%
Otra inmunosupresión	binario	0: no, 1: si	637	5	99%	1%
Infección por SARS-CoV2 confirmada	binario	0: no, 1: si	639	3	100%	0%
Sin comorbilidades	binario	0: no, 1: si	490	152	76%	24%
Vacunación completa para SARS-CoV2	binario	0: no, 1: si	642	0	100%	0%
Corticoides	binario	0: no, 1: si	69	573	11%	89%
Antiagregantes plaquetarios	binario	0: no, 1: si	608	34	95%	5%
Anticoagulantes dosis profilácticas	binario	0: no, 1: si	91	551	14%	86%
Anticoagulantes dosis intermedias	binario	0: no, 1: si	631	11	98%	2%
Anticoagulantes dosis plenas	binario	0: no, 1: si	597	45	93%	7%
Sin anticoagulantes	binario	0: no, 1: si	610	32	95%	5%

VARIABLES DE SALIDA

Tabla 21: Variables numéricas de salida.

Variables continuas

Nombre	Tipo	Unidad / Código	Min	Mediana	Media	Max	Desviación estándar
Tiempo entre inicio de síntomas y recuperación	numérico	recuento	4,00	16,00	19,16	118,00	12,95
Tiempo entre inicio de síntomas y muerte	numérico	recuento	1,00	20,00	22,99	164,00	15,77
Tiempo entre inicio de síntomas y deterioro clínico	numérico	recuento	1,00	9,00	9,15	25,00	4,04
Tiempo entre inicio de síntomas y primer evento trombótico	numérico	recuento	1,00	14,00	14,90	38,00	8,58
Tiempo entre inicio de síntomas y sangrado	numérico	recuento	6,00	22,00	27,67	83,00	19,38
Tiempo entre inicio de síntomas y fin de la hospitalización	numérico	recuento	1,00	17,00	20,24	164,00	13,90
Tiempo entre inicio de síntomas e ingreso a UCI	numérico	recuento	1,00	9,00	9,15	25,00	4,04
Tiempo entre inicio de síntomas y evento trombótico venoso	numérico	recuento	2,00	15,00	16,04	38,00	8,76
Tiempo entre inicio de síntomas y evento trombótico arterial	numérico	recuento	1,00	13,00	12,21	28,00	8,53

Tabla 22: Variables categóricas de salida.

Variables categóricas

Nombre	Tipo	Unidad / Código	0	1	% 0	% 1
Muerte	binario	0: no, 1: yes	462,00	180,00	72%	28%
Deterioro clínico	binario	0: no, 1: yes	314,00	328,00	49%	51%
Trombosis	binario	0: no, 1: yes	575,00	67,00	90%	10%
Sangrado	binario	0: no, 1: yes	623,00	19,00	97%	3%
UCI	binario	0: no, 1: yes	322,00	320,00	50%	50%
Intubación orotraqueal	binario	0: no, 1: yes	439,00	203,00	68%	32%
Ventilación mecánica no invasiva	binario	0: no, 1: yes	433,00	209,00	67%	33%
Vasopresores	binario	0: no, 1: yes	494,00	148,00	77%	23%
Terapia de reemplazo renal	binario	0: no, 1: yes	570,00	72,00	89%	11%
Evento trombótico venoso	binario	0: no, 1: yes	586,00	56,00	91%	9%
Tromboembolia pulmonar	binario	0: no, 1: yes	608,00	34,00	95%	5%
Trombosis venosa de extremidades inferiores	binario	0: no, 1: yes	619,00	23,00	96%	4%
Trombosis de sitios atípicos	binario	0: no, 1: yes	635,00	7,00	99%	1%
Evento trombótico arterial	binario	0: no, 1: yes	629,00	13,00	98%	2%
Ataque cerebrovascular isquémico	binario	0: no, 1: yes	637,00	5,00	99%	1%
Infarto agudo de miocardio	binario	0: no, 1: yes	636,00	6,00	99%	1%
Isquemia arterial de las extremidades	binario	0: no, 1: yes	639,00	3,00	100%	0%
Isquemia mesentérica arterial	binario	0: no, 1: yes	642,00	0,00	100%	0%

Formulario para recolección de datos

Instrucciones de registro, datos de entrada y comorbilidades

Formulario de Recolección de datos pacientes con Covid-19.

Normas para responder el formulario:
Los números decimales se marcan con punto (.), no se utilizan comas (,) entre los números, no habrá separador de miles, p ej: (12000 leucocitos, 150000 plaquetas).
Los paraclínicos registrados deben ser pedidos en los tres primeros días tras el primer ingreso hospitalario.
En caso de que el valor reportado del laboratorio esté expresado como "menor que" o "mayor que" escribir el número del límite superior o inferior establecido por el laboratorio.
Si el paciente cumple criterios de exclusión es necesario marcar este ítem, señalar el motivo de la exclusión y marcar rigurosamente el número de cédula, el resto de casillas de respuesta obligatoria se pueden llenar arbitrariamente.
Si el paciente es dado de alta y reingresa por síntomas o complicaciones atribuibles a Covid-19, se cuenta como una sola hospitalización. Los paraclínicos de ingreso de la primera hospitalización y la fecha de egreso de la segunda hospitalización.

*Obligatorio

<p>Tipo de identificación *</p> <p><input type="radio"/> CC</p> <p><input type="radio"/> CE</p> <hr/> <p>Nº identificación *</p> <p>Tu respuesta <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <hr/> <p>Sexo *</p> <p><input type="radio"/> Hombre</p> <p><input type="radio"/> Mujer</p> <hr/> <p>Fecha nacimiento *</p> <p>Fecha</p> <p><input style="width: 50%;" type="text" value="tt.mm.aa"/> <input style="width: 20px;" type="button" value="☐"/></p> <hr/> <p>Fecha hospitalización *</p> <p>Fecha</p> <p><input style="width: 50%;" type="text" value="tt.mm.aa"/> <input style="width: 20px;" type="button" value="☐"/></p> <hr/> <p>Fecha inicio de síntomas</p> <p>Fecha</p> <p><input style="width: 50%;" type="text" value="tt.mm.aa"/> <input style="width: 20px;" type="button" value="☐"/></p>	<p>Comorbilidades *</p> <p><input type="checkbox"/> Obesidad</p> <p><input type="checkbox"/> Hipertensión arterial</p> <p><input type="checkbox"/> Diabetes mellitus</p> <p><input type="checkbox"/> Cáncer activo de órgano sólido</p> <p><input type="checkbox"/> Cáncer activo hematolinfóide</p> <p><input type="checkbox"/> Enfermedad pulmonar crónica</p> <p><input type="checkbox"/> Enfermedad cardiovascular</p> <p><input type="checkbox"/> Anticoagulación crónica</p> <p><input type="checkbox"/> Antiagregación crónica</p> <p><input type="checkbox"/> Enfermedad renal crónica sin TRR</p> <p><input type="checkbox"/> Enfermedad renal crónica en TRR</p> <p><input type="checkbox"/> Cirrosis hepática</p> <p><input type="checkbox"/> Enfermedad Autoinmune</p> <p><input type="checkbox"/> Postrasplante de órgano sólido</p> <p><input type="checkbox"/> Postrasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos</p> <p><input type="checkbox"/> Postrasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos</p> <p><input type="checkbox"/> Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana</p> <p><input type="checkbox"/> Otra inmunosupresión</p> <p><input type="checkbox"/> Infección por SARS-CoV2 confirmada previa.</p> <p><input type="checkbox"/> Vacunación completa para SARS CoV 2</p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna</p>
--	---

Figura 18: Instrucciones de registro, datos de entrada y comorbilidades.

Registro de paraclínicos de ingreso

SatO ₂ al ingreso (%) Tu respuesta _____	Plaquetas (células/ul) Tu respuesta _____
FiO ₂ al ingreso (%) Tu respuesta _____	Creatinina (mg/dl) Tu respuesta _____
PAPi Tu respuesta _____	BUN(mg/dl) Tu respuesta _____
Antitrombóticos formulados al ingreso * <input type="checkbox"/> Antiagregantes plaquetarios <input type="checkbox"/> Anticoagulantes dosis profilácticas <input type="checkbox"/> Anticoagulantes dosis intermedias <input type="checkbox"/> Anticoagulantes dosis plenas <input type="checkbox"/> Ninguno.	TP (seg) Tu respuesta _____
Corticoides formulados al ingreso * <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	TTP (seg) Tu respuesta _____
Leucocitos (células/ul) Tu respuesta _____	Dimero D (mcg/ml) Tu respuesta _____
Neutrófilos (células/ul) Tu respuesta _____	Proteína C reactiva (mg/dl) Tu respuesta _____
Linfocitos (células/ul) Tu respuesta _____	Ferritina (ng/ml) Tu respuesta _____
Hb (g/dl) Tu respuesta _____	DHL (UI/L) Tu respuesta _____

Figura 19: Registro de paraclínicos de ingreso.

Registro de desenlaces de interés

<p>Requerimiento UCI *</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No</p>	<p>Fecha primer evento trombótico venoso</p> <p>Fecha</p> <p>tt.mm. jjj</p>
<p>Fecha de Ingreso a UCI</p> <p>Fecha</p> <p>tt.mm. jjj</p>	<p>Tipo evento trombótico venoso</p> <p><input type="checkbox"/> Trombosis venosa de extremidades inferiores</p> <p><input type="checkbox"/> Tromboembolia pulmonar</p> <p><input type="checkbox"/> Trombosis de sitios atípicos</p>
<p>IOT *</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No</p>	<p>Evento trombótico arterial *</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No</p>
<p>VMNI *</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No</p>	<p>Fecha primer evento trombótico arterial</p> <p>Fecha</p> <p>tt.mm. jjj</p>
<p>Vasopresor *</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No</p>	<p>Tipo evento trombótico arterial</p> <p><input type="checkbox"/> Ataque cerebrovascular isquémico</p> <p><input type="checkbox"/> Infarto agudo de miocardio</p> <p><input type="checkbox"/> Isquemia mesentérica arterial</p> <p><input type="checkbox"/> Isquemia arterial de las extremidades</p>
<p>TRR por falla renal aguda *</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No</p>	<p>Sangrado mayor o clínicamente significativo *</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No</p>
<p>Fecha de Egreso de UCI</p> <p>Fecha</p> <p>tt.mm. jjj</p>	<p>Fecha primer evento de sangrado</p> <p>Fecha</p> <p>tt.mm. jjj</p>
<p>Evento trombótico venoso *</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No</p>	<p>Fallecimiento *</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No</p>
<p>Fecha primer evento trombótico venoso</p> <p>Fecha</p> <p>tt.mm. jjj</p>	<p>Fecha fallecimiento</p> <p>Fecha</p> <p>tt.mm. jjj</p>

Figura 20: Registro de desenlaces de interés.

Registro de fin de la hospitalización y de criterios de exclusión

<p>Fecha egreso hospital *</p> <p>Fecha:</p> <p>tt.mm.aaaa</p>
<p>Cumple con criterios de exclusión *</p> <p><input type="radio"/> Sí</p> <p><input type="radio"/> No</p>
<p>Motivo de exclusión</p> <p><input type="radio"/> Infección asintomática.</p> <p><input type="radio"/> Síntomas o condiciones clínicas no atribuibles a infección por SARS-CoV-2</p> <p><input type="radio"/> No cuenta con al menos uno de tp, ttp, fibrinógeno, dímero D o recuento de plaquetas en primeros tres días de ingreso</p> <p><input type="radio"/> Remitido a otra institución y no conocemos desenlaces de interés.</p> <p><input type="radio"/> Remitido desde otra institución y no conocemos variables clínicas y paraclínicas de ingreso</p>

Figura 21: Registro de fin de la hospitalización y de criterios de exclusión.

Estructura de modelos utilizados

Regresión logística

El modelo de regresión logística toma una combinación lineal de variables pronósticas y computa valores en el rango $[0,1]$, que pueden ser interpretados como la probabilidad de pertenecer a la clase positiva, por ejemplo, la probabilidad de presentar un evento trombótico en función de la combinación lineal de las variables de entrada.

Su forma es la siguiente:

$$\hat{y} = P(y = 1 | x) = \frac{e^{x^T \beta + \beta_0}}{1 + e^{x^T \beta + \beta_0}} \quad (4.1)$$

Para resaltar los efectos lineales, esta expresión puede ser reescrita de la siguiente manera:

$$\log\left(\frac{\hat{y}}{1 - \hat{y}}\right) = \log\left(\frac{P(y = 1 | x)}{P(y = 0 | x)}\right) = x^T \beta + \beta_0 \quad (4.2)$$

Donde β_0 es el intercepto, β es el vector de coeficientes de cada variable pronóstica, N es el número de observaciones, y contiene el desenlace observado (0 ó 1), \hat{y} contiene las predicciones y x contiene los valores registrados de las variables pronósticas.

Los parámetros del modelo se hayan mediante un método penalizado de *maximum likelihood* (ML):

$$\max_{\beta, \beta_0} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left(y_i (x_i^T \beta + \beta_0) - \log(1 + e^{x_i^T \beta + \beta_0}) \right) - \lambda \left(\alpha \|\beta\|_1 + \frac{1}{2} (1 - \alpha) \|\beta\|_2^2 \right) \quad (4.3)$$

Donde adicionalmente λ y α son los términos de regularización que pueden ser estimados a través de técnicas de remuestreo, tales como validación cruzada.

GAM

El modelo GAM constituye una extensión de la regresión logística, incorporando efectos no lineales que pueden ser descritos a partir de polinomios o combinaciones de polinomios (el caso estándar es combinar múltiples polinomios cúbicos). Una manera de estimar los coeficientes del modelo es través del método REML (*restricted maximum likelihood*), similar al descrito para regresión logística.

Random forest

Este modelo fue desarrollado como una extensión al método de árboles de decisión, y tiene como objetivo reducir el *overfitting*, mejorando la aplicabilidad a otras poblaciones. El método consiste en construir múltiples árboles de decisión con dos factores aleatorios:

1. Los datos con los que se construye cada árbol se obtienen mediante remuestreo con reemplazo (*bootstrapping*) a partir de los datos originales.
2. Las variables usadas para cada partición en cada árbol son elegidas aleatoriamente, lo que facilita la participación de variables menos dominantes.

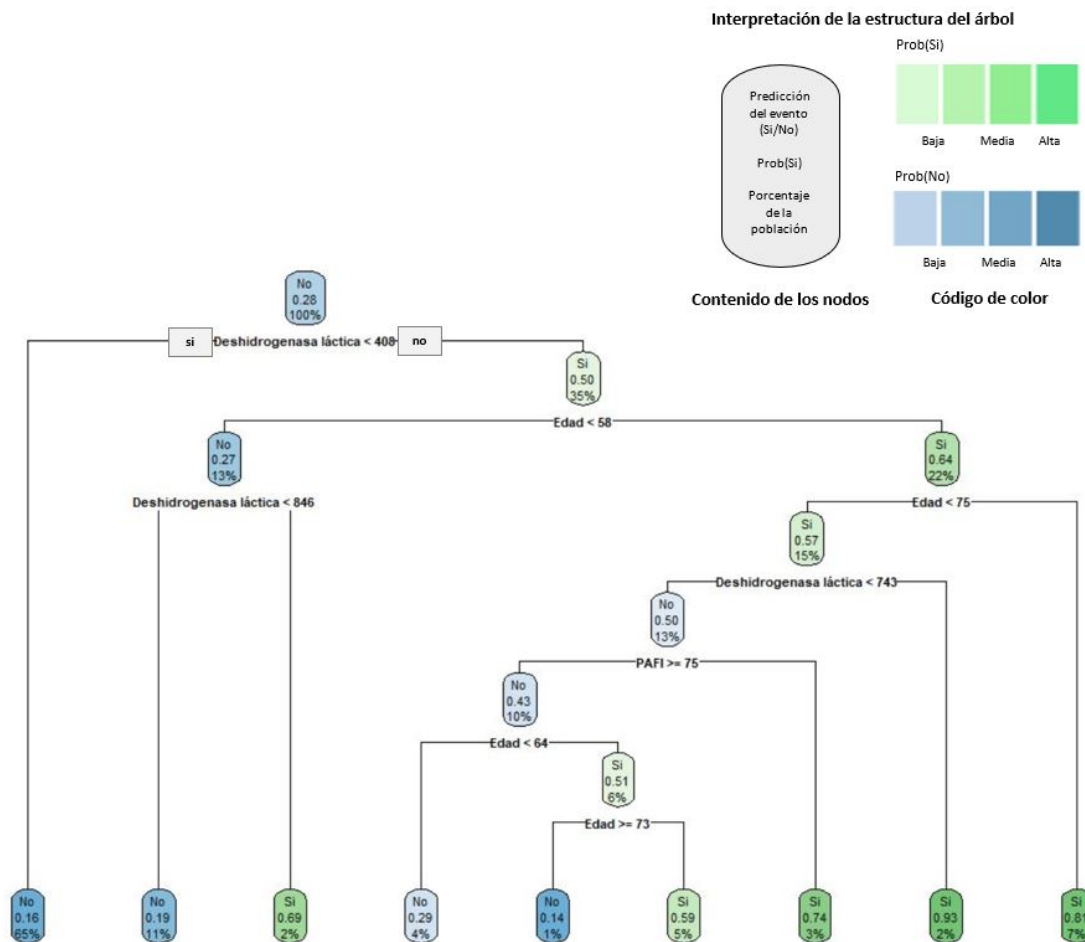


Figura 22: Ejemplo de un árbol de decisión para mortalidad intrahospitalaria. Este árbol en particular predice la ocurrencia del evento a partir de interacciones entre edad, deshidrogenasa láctica y PAFI. *Random forest* predice la ocurrencia del evento según predicciones de múltiples árboles de decisión. Muchas implementaciones usan 500 árboles como base; en este estudio, el número óptimo de árboles fue determinado por validación cruzada anidada.

Al construir todos los árboles, la predicción del modelo se realiza con base en el veredicto mayoritario. Por ejemplo: Si de 500 árboles que constituyen el bosque aleatorio, 400 predicen la recuperación del paciente y 100 su muerte intrahospitalaria, la predicción final será que el paciente se recuperará. Si se desea que el resultado se exprese en términos de probabilidad, entonces la predicción final equivale a la proporción de árboles que pronostican la recuperación o muerte del paciente.

Gradient boosting machine

Al igual que *random forest*, GBM consiste en la construcción de múltiples árboles de decisión, sin embargo, estos suelen ser más pequeños (menos profundos). La principal diferencia radica en que estos árboles no son construidos en paralelo, sino de manera secuencial. El proceso puede resumirse de esta manera:

1. Se realiza una predicción inicial (en general el promedio o moda de los desenlaces).
2. Se calcula el error de predicción.
3. Se construyen árboles de manera subsecuente, donde cada árbol tiene el objetivo de predecir los errores generados por el árbol anterior (diferencia entre error real y las predicciones del error).
4. El proceso finaliza con un criterio de parada (por ejemplo: convergencia del algoritmo de minimización del error, o alcance de un número de iteraciones máximo especificado al inicio).

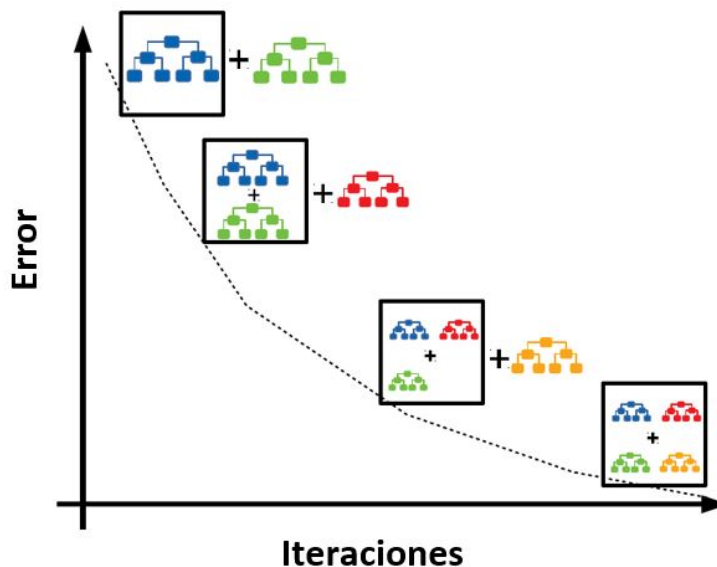


Figura 23: Ejemplo de funcionamiento de modelos GBM, adaptado de Pal (2020)

Redes neuronales artificiales

Los modelos de redes neuronales artificiales se caracterizan por imitar el flujo de información en las neuronas reales. Su estructura consiste en conexiones de “neuronas” a través de múltiples capas:

1. Capas de entrada: los datos observados entran al sistema.
2. Capas ocultas: los valores observados sufren modificaciones a través de operaciones matemáticas secuenciales (El valor de salida de una operación sirve como valor de entrada de la operación en la capa siguiente). Estas operaciones contienen pesos y sesgos, utilizados en ponderaciones múltiples y funciones de activación.
3. Capa de salida: se realizan las predicciones a través de funciones de activación.

El valor de los pesos y sesgos se calibra hasta alcanzar un error mínimo de predicción. Uno de los métodos mas usados para lograr esta calibración/optimización es el (*stochastic*) *gradient descent*. Los modelos de redes neuronales pueden representar relaciones muy complejas entre variables pronósticas y desenlaces, sin embargo, también suelen necesitar un tamaño de muestra elevado para exhibir un desempeño sobresaliente.

Featureless

El modelo *featureless* consiste en realizar predicciones fijas que corresponden a la probabilidad observada. Por ejemplo, si la prevalencia de eventos trombóticos es 10 %, entonces el modelo predecirá una probabilidad de trombosis de 10 % para todos los pacientes, independiente de los valores de las variables de entrada de cada uno. Suele usarse como referencia para evaluar el desempeño de modelos que si consideran los valores de las variables pronósticas.

Cálculo de importancia para selección final de predictores

Modelos de 20 variables

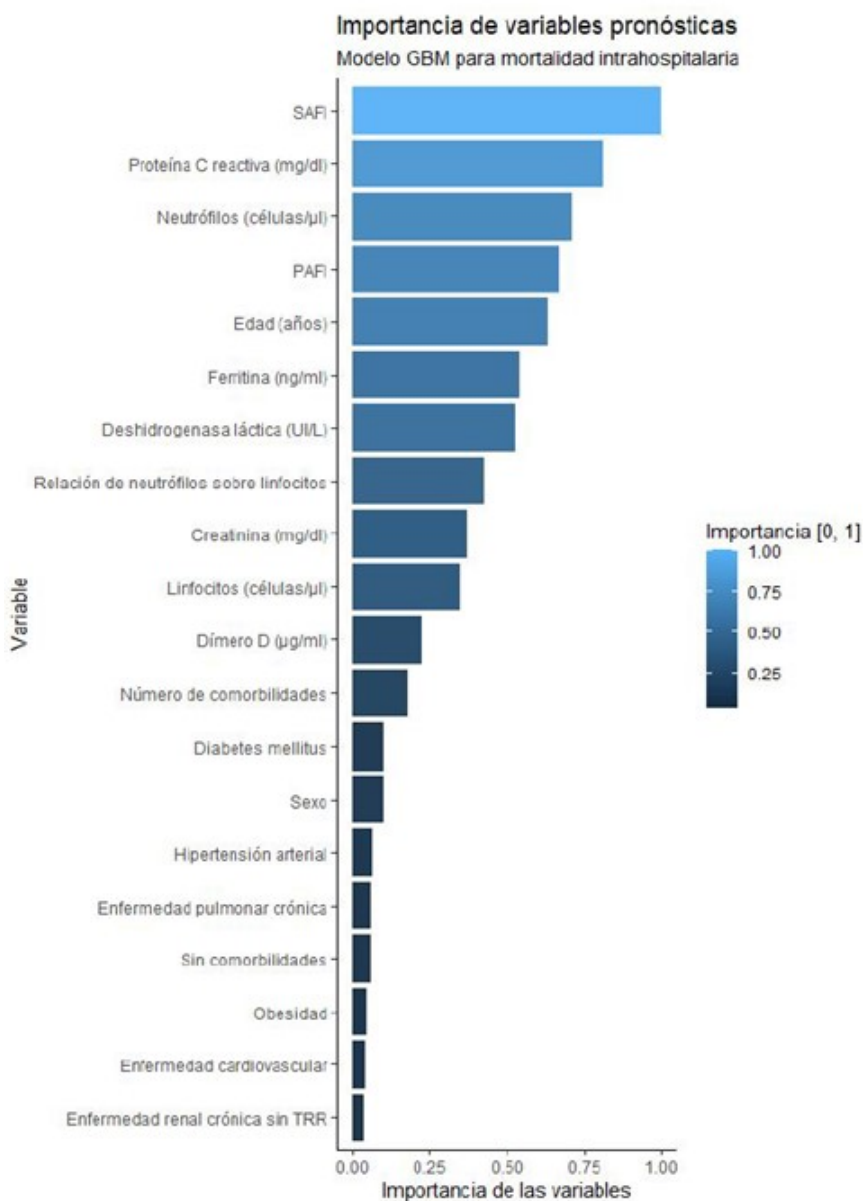


Figura 24: Importancia de 20 variables pronósticas en el modelo de más alto desempeño en la predicción de muerte intrahospitalaria (GBM).

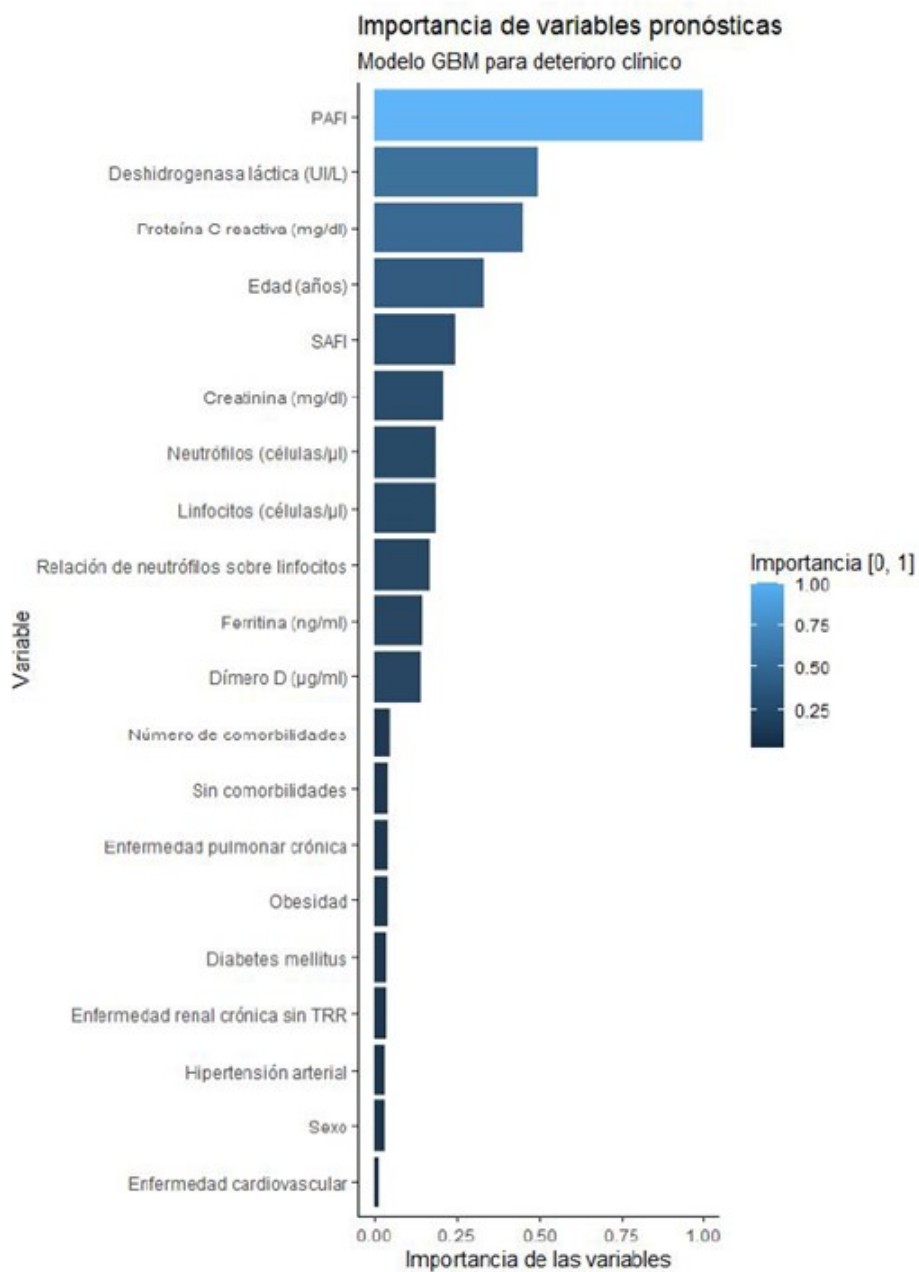


Figura 25: Importancia de 20 variables pronósticas en el modelo de más alto desempeño en la predicción de deterioro clínico (GBM).

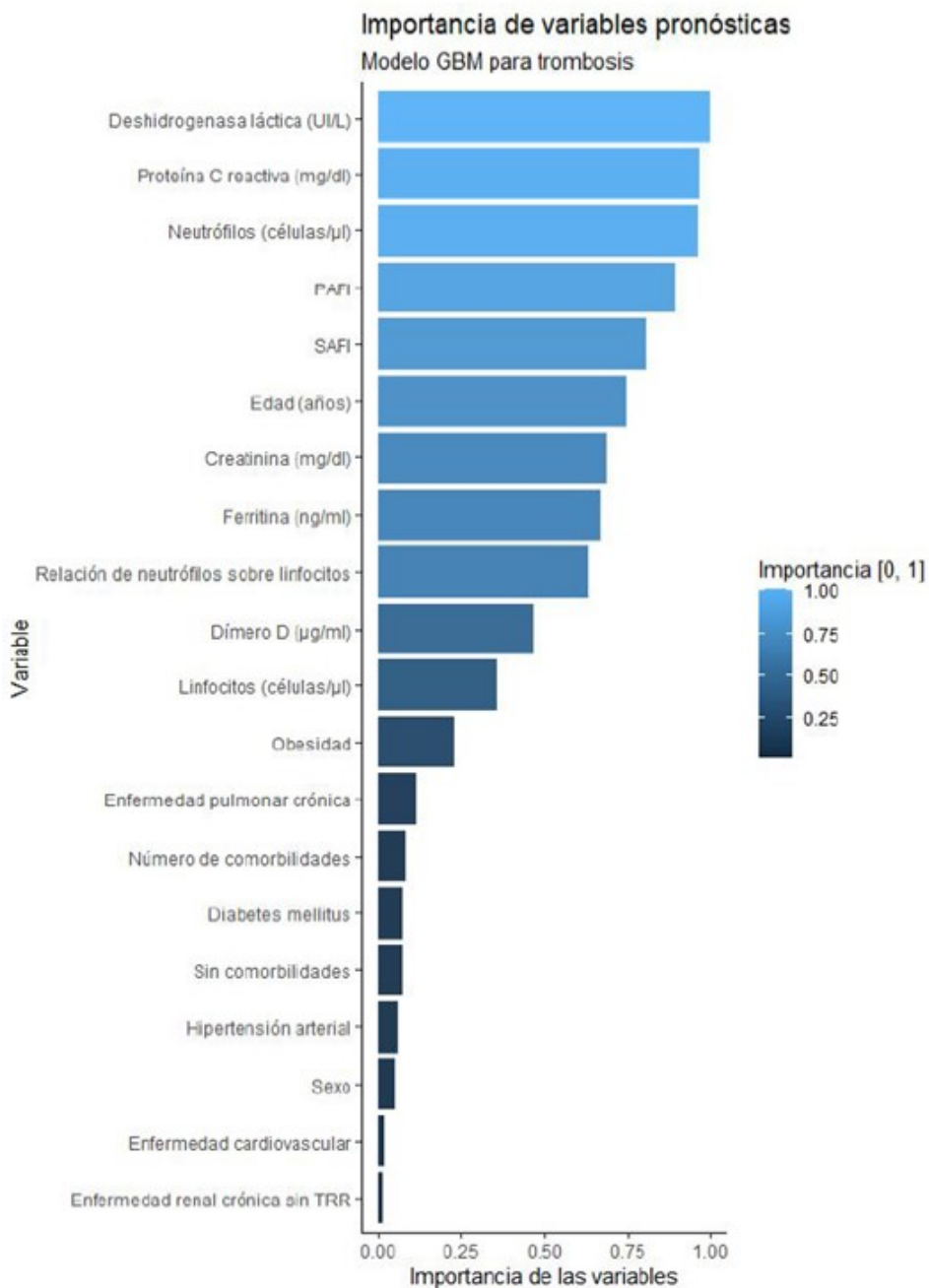


Figura 26: Importancia de 20 variables pronósticas en el modelo de más alto desempeño en la predicción de trombosis (GBM).

Modelos de 14 variables

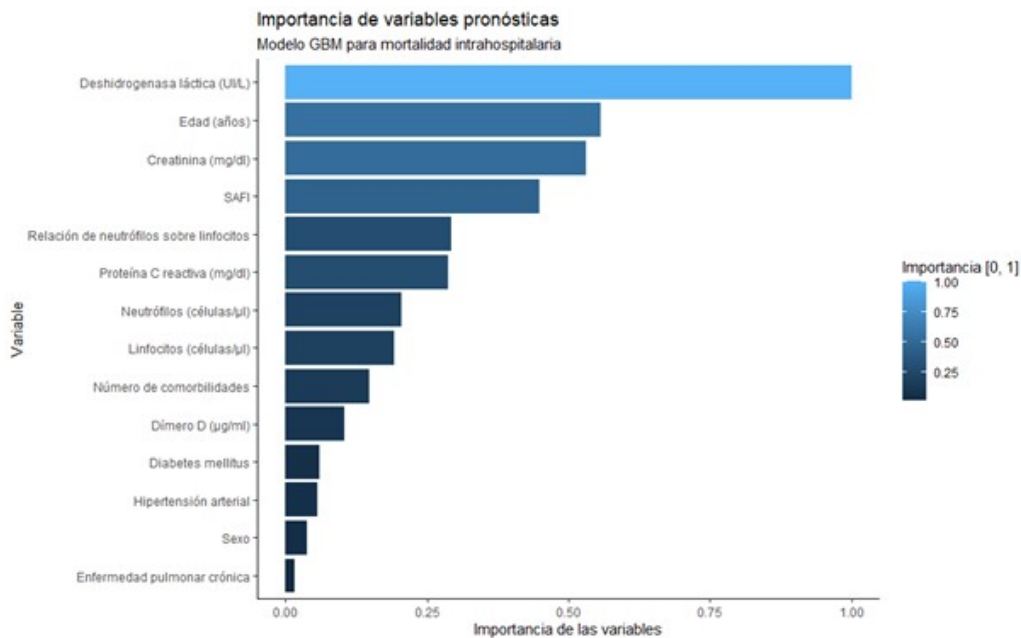


Figura 27: Importancia de 14 variables pronósticas en el modelo de más alto desempeño en la predicción de muerte intrahospitalaria (GBM).

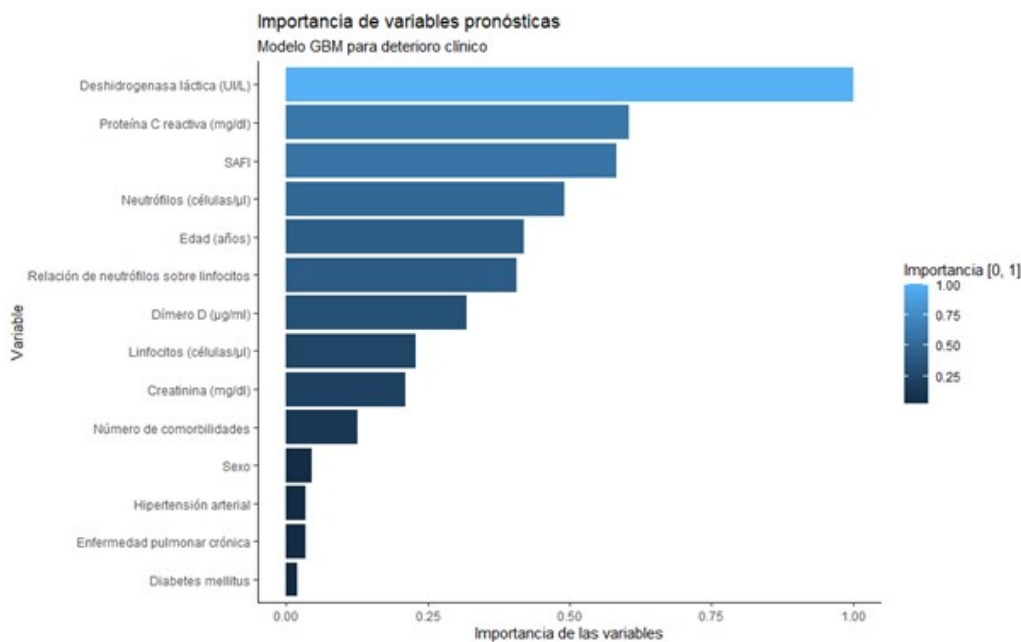


Figura 28: Importancia de 14 variables pronósticas en el modelo de más alto desempeño en la predicción de deterioro clínico (GBM).

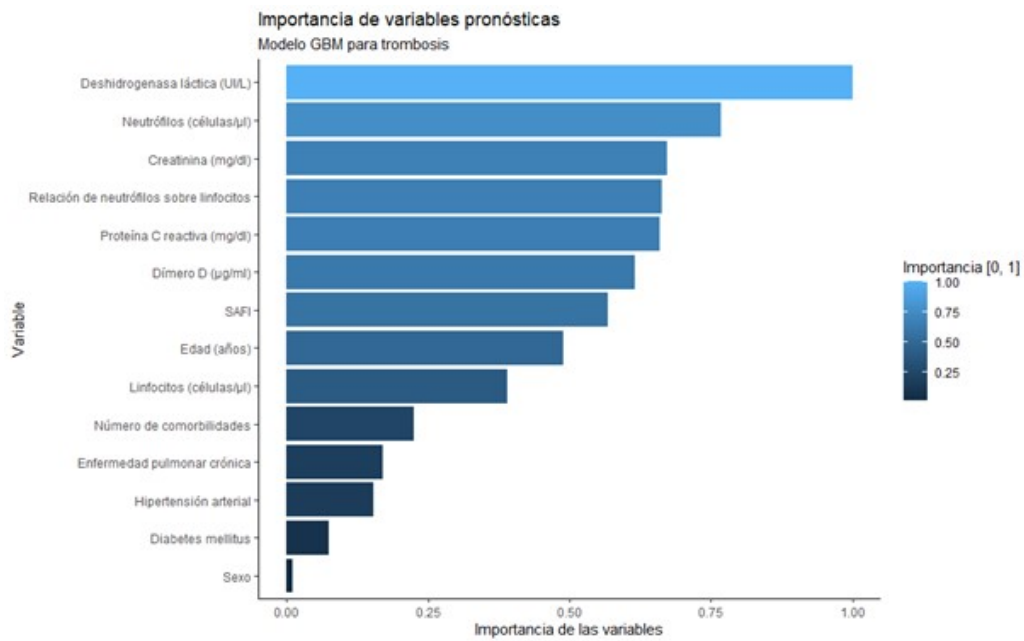


Figura 29: Importancia de 14 variables pronósticas en el modelo de más alto desempeño en la predicción de trombosis (GBM).

Ecuaciones de modelos tradicionales de mejor desempeño

De los modelos considerados en este estudio, dos de ellos (regresión logística y GAM) corresponden a ecuaciones directamente interpretables. Sin embargo, su estructura relativamente simple, comparada con la de algoritmos de aprendizaje automático, puede limitar su rendimiento pronóstico. En función de las prioridades de cada estudio puede tomarse la decisión de optar por modelos más intepretables, sacrificando levemente su desempeño.

A continuación se presentan las ecuaciones correspondientes al modelo de regresión logística (modelo tradicional de mejor desempeño en este estudio), obtenidas para los tres desenlaces de interés. Se observa el efecto lineal de las variables de entrada y de sus interacciones multiplicativas sobre el logaritmo de la razón entre la probabilidad de ocurrencia del evento y la probabilidad de no ocurrencia del mismo:

Muerte intrahospitalaria

$$\begin{aligned} \text{Muerte} &\sim \text{Bernoulli}(\text{prob}_{\text{Muerte}=\text{Si}} = \hat{P}) \\ \log \left[\frac{\hat{P}}{1 - \hat{P}} \right] &= -2,894 + 0,01256(\text{Edad}) - 0,004213(\text{SAFI}) + \\ &0,02285(\text{Rel. Neutro. Linfo}) + 1,637(\text{Creatinina}) + 0,00003835(\text{Dim. D}) - \\ &0,0005357(\text{Prot. C. Reactiva}) - 0,003224(\text{DHL}) + 0,0001155(\text{Edad} \times \text{DHL}) - \\ &0,02056(\text{Edad} \times \text{Creatinina}) - 0,00000005844(\text{Dim. D} \times \text{DHL}) + \\ &0,000001216(\text{Rel. Neutro. Linfo} \times \text{Dim. D}) - \\ &0,0000002441(\text{Edad} \times \text{Dim. D}) \end{aligned}$$

Deterioro clínico

$$\begin{aligned} \text{Deterioro} &\sim \text{Bernoulli}(\text{prob}_{\text{Deterioro}=\text{Si}} = \hat{P}) \\ \log \left[\frac{\hat{P}}{1 - \hat{P}} \right] &= -3,785 + 0,05419(\text{Edad}) - 0,007165(\text{SAFI}) + \\ &0,007067(\text{Rel. Neutro. Linfo}) + 1,972(\text{Creatinina}) + 0,0000271(\text{Dim. D}) + \\ &0,05128(\text{Prot. C. Reactiva}) + 0,009122(\text{DHL}) - 0,00008929(\text{Edad} \times \text{DHL}) - \\ &0,02623(\text{Edad} \times \text{Creatinina}) - 0,00000004248(\text{Dim. D} \times \text{DHL}) + \\ &0,000002101(\text{Rel. Neutro. Linfo} \times \text{Dim. D}) - \\ &0,0000005033(\text{Edad} \times \text{Dim. D}) \end{aligned}$$

Trombosis

$$\begin{aligned} \text{Trombosis} &\sim \text{Bernoulli}(\text{prob}_{\text{Trombosis=Si}} = \hat{P}) \\ \log \left[\frac{\hat{P}}{1 - \hat{P}} \right] &= -3,863 + 0,01665(\text{Edad}) - 0,001691(\text{SAFI}) - \\ &0,001111(\text{Rel. Neutro. Linfo}) + 0,09712(\text{Creatinina}) + 0,0001103(\text{Dim. D}) + \\ &0,0298(\text{Prot. C. Reactiva}) + 0,003595(\text{DHL}) - 0,00004585(\text{Edad} \times \text{DHL}) - \\ &0,001932(\text{Edad} \times \text{Creatinina}) - 0,0000001618(\text{Dim. D} \times \text{DHL}) + \\ &0,000001795(\text{Rel. Neutro. Linfo} \times \text{Dim. D}) - \\ &0,0000005216(\text{Edad} \times \text{Dim. D}) \end{aligned}$$

Para calcular las probabilidades de ocurrencia, los valores de cada variable deben ser ingresados teniendo en cuenta las siguientes unidades, ya que en estas mismas fueron desarrollados los modelos:

- Edad (años).
- Dímero D ($\mu\text{g/ml}$).
- Proteína C reactiva (mg/dl).
- Deshidrogenasa láctica (UI/L).
- Creatinina (mg/dl).
- SAFI: cociente de SaO_2 y FiO_2 (saturación de oxígeno (%) y fracción inspirada de oxígeno (%)).
- Relación de neutrófilos ($\text{células}/\mu\text{l}$) sobre linfocitos ($\text{células}/\mu\text{l}$).

Declaración

Me permito afirmar que he realizado el presente trabajo de grado de manera autónoma y con la única ayuda de los medios permitidos y no diferentes a los mencionados en el mismo. Todos los pasajes que se han tomado de manera textual o figurativa de textos publicados y no publicados, los he reconocido en el presente trabajo. Ninguna parte del mismo se ha empleado en algún otro tipo de tesis o proyecto de grado.

Medellín, 6 de diciembre, 2021

.....
(Andrés Garcés Arias)