

**RENDIMIENTO DE REDES NEURONALES ARTIFICIALES PARA LA  
PREDICCIÓN DE DESENLACES EN EXACERBACIÓN AGUDA DE LA EPOC.**

**CADAVID RAMÍREZ, JOSÉ RUBÉN - RIII MEDICINA INTERNA  
CASTAÑEDA BARBOSA, JOAQUÍN CAMILO - RII MEDICINA INTERNA  
HINCAPIE DIAZ, GUSTAVO ADOLFO - NEUMÓLOGO**

**TUTORES:**

**BASTIDAS GOYES ALIRIO-NEUMOLOGO-UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA  
GRANADA-HOSPITAL MILITAR CENTRAL.**

**HINCAPIE DIAZ, GUSTAVO ADOLFO NEUMOLOGO- UNIVERSIDAD MILITAR  
NUEVA GRANADA-HOSPITAL MILITAR CENTRAL.**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL MILITAR CENTRAL  
CODIGO PROYECTO: 2019073  
NOVIEMBRE DE 2019**

## INFORMACION DE AUTORES

### **INVESTIGADORES PRINCIPALES (Residente o Docente)**

CADAVID RAMÍREZ, JOSÉ RUBÉN-RESIDENTE MEDICINA INTERNA -UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA-HOSPITAL MILITAR CENTRAL,  
[JOSERUBENCADAVID@HOTMAIL.COM](mailto:JOSERUBENCADAVID@HOTMAIL.COM)

CASTAÑEDA BARBOSA, JOAQUÍN CAMILO - RESIDENTE MEDICINA INTERNA - UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA-HOSPITAL MILITAR CENTRAL,  
[JOAQUINCAMILO2001@GMAIL.COM](mailto:JOAQUINCAMILO2001@GMAIL.COM)

### **CO-INVESTIGADORES:**

HINCAPIE DIAZ, GUSTAVO ADOLFO NEUMOLOGO- UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA-HOSPITAL MILITAR CENTRAL, [GAHINCAPIE@GMAIL.COM](mailto:GAHINCAPIE@GMAIL.COM).

### **TUTOR(ES):**

BASTIDAS GOYES ALIRIO-NEUMOLOGO-UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA-HOSPITAL MILITAR CENTRAL.

HINCAPIE DIAZ, GUSTAVO ADOLFO NEUMOLOGO- UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA-HOSPITAL MILITAR CENTRAL.

## Tabla de contenido

<b>Introducción</b>	<b>5</b>
<b>Pregunta de investigación</b>	<b>5</b>
<b>Justificación</b>	<b>5</b>
<b>Marco teórico:</b>	<b>6</b>
<b>Definiciones</b>	<b>6</b>
<b>Epidemiología:</b>	<b>7</b>
<b>Factores pronósticos para la exacerbación</b>	<b>7</b>
<b>Etiología:</b>	<b>7</b>
<b>Patogénesis:</b>	<b>8</b>
<b>Historia clínica y examen físico:</b>	<b>8</b>
<b>Diagnóstico:</b>	<b>8</b>
<b>Tratamiento:</b>	<b>8</b>
<b>Prevención:</b>	<b>9</b>
<b>Pronóstico:</b>	<b>9</b>
<b>Puntajes utilizados:</b>	<b>9</b>
<b>CURB-65:</b>	<b>9</b>
<b>DECAF:</b>	<b>9</b>
<b>BAP-65:</b>	<b>10</b>
<b>Otros Scores:</b>	<b>10</b>
<b>Redes neuronales artificiales:</b>	<b>10</b>
<b>Objetivos</b>	<b>11</b>
<b>Objetivo general:</b>	<b>11</b>
<b>Objetivos específicos:</b>	<b>11</b>
<b>Materiales y Métodos:</b>	<b>12</b>
<b>Tipo de diseño:</b>	<b>12</b>
<b>Definición de exacerbación de la EPOC:</b>	<b>12</b>
<b>Definición de desenlaces para ser pronosticados durante la exacerbación:</b>	<b>12</b>

<b>Determinación de desenlaces en la exacerbación de la EPOC por la red neuronal:</b>	<b>13</b>
<b>Población a estudio:</b>	<b>13</b>
<b>Descripción de la metodología.</b>	<b>13</b>
<b>Tamaño de muestra y aleatorización:</b>	<b>13</b>
<b>Criterios de selección:</b>	<b>13</b>
Criterios de inclusión:	13
Criterios de exclusión:	13
<b>Recolección de datos:</b>	<b>14</b>
<b>Control de sesgos y error:</b>	<b>14</b>
<b>Conducción del estudio</b>	<b>14</b>
<b>Consideraciones éticas</b>	<b>15</b>
<b>Resultados:</b>	<b>15</b>
<b>Resultados análisis multivariado regresión logística</b>	<b>28</b>
<b>Resultados de validez y área bajo la curva de características operativas de receptor:</b>	<b>31</b>
<b>Discusión:</b>	<b>37</b>
<b>Conclusiones:</b>	<b>41</b>
<b>Referencias:</b>	<b>42</b>

## Rendimiento de Redes Neuronales Artificiales Para la Predicción de Desenlaces en Exacerbación aguda de la EPOC.

### Introducción

En la actualidad se dispone de varios puntajes para la predicción de desenlaces como mortalidad en la exacerbación aguda de la EPOC, estos puntajes o escalas son útiles para la toma de decisiones disminuyendo el grado de incertidumbre al que el médico se enfrenta cuando aborda el problema del pronóstico del paciente, sin embargo, su utilización es poco frecuente y algunas de ellas requieren paraclínicos que a pesar de ser básicos pueden no encontrarse disponibles en todas las ocasiones. En los últimos años, los avances de programación en software, han permitido el desarrollo de metodologías, que simulando el comportamiento del cerebro humano pueden generar soluciones económicas y altamente confiables a los problemas de incertidumbre como es el caso de pronóstico médico. Se desarrollará un estudio de pronóstico con una red neuronal tipo perceptrón multicapa para la predicción de los desenlaces de ventilación mecánica y muerte en la exacerbación aguda de la EPOC comparándose sus resultados con los puntajes DECAF, BAP-65 y CURB-65.

### Pregunta de investigación

¿Cuál es la validez de una red neuronal para la predicción de desenlaces en la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva en pacientes que asisten al servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel?

### Justificación

El diagnóstico de la exacerbación aguda de la EPOC y de los desenlaces de la misma en los pacientes que consultan a los servicios de urgencias es un tema que ha generado interés creciente en los profesionales e instituciones que prestan servicios de salud, hoy en día contamos con una serie de puntajes que ayudan a predecir desenlaces como mortalidad en la exacerbación de la

EPOC, sin embargo, en nuestro medio son pocos los datos de su rendimiento para predecir desenlaces en pacientes que son atendidos por el cuadro de exacerbación de esta enfermedad respiratoria, además, en nuestro medio tampoco se conoce cuál es el rendimiento de la utilización de técnicas de inteligencia artificial como las redes neuronales que son herramientas cada vez más disponibles para predicción, entre otras, de desenlaces clínicos, estas redes pueden ser alimentadas con información de antecedentes, síntomas, examen físico durante la exacerbación del paciente para la predicción de desenlaces como ventilación mecánica y mortalidad con todos o una parte de las variables que habitualmente son utilizadas para el desarrollo de los puntajes de predicción disponibles actualmente.

La utilización de puntajes en los servicios de urgencias a pesar de estar disponibles en la literatura es baja, esta situación puede deberse a varios factores entre ellos el desconocimiento médico de estas herramientas, disponibilidad de tiempo para su desarrollo y en algunos casos disponibilidad de toda la información necesaria para construir un puntaje completo, las redes neuronales pueden ser una herramienta económica y de rápida utilización durante la valoración del paciente en urgencias, y por otra parte, pueden generar una aproximación estadística del pronóstico del desenlace que se necesita con las variables disponibles durante la evaluación del paciente.

Teniendo en cuenta que la aproximación a los desenlaces de la exacerbación de la EPOC puede realizarse de manera clínica interpretando antecedentes, hallazgos a la historia clínica, examen físico, resultados de laboratorio. Se propone evaluar la validez de un recurso basado en inteligencia artificial que tenga en cuenta las características clínicas que se presentan en la exacerbación de la EPOC para la predicción de los desenlaces ventilación mecánica y muerte.

### Marco teórico:

La exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EAPOC), se caracteriza por el cambio de los síntomas basales (tos, disnea, y/o esputo) más allá de las variaciones diarias que requiere un cambio en la terapia (1).

### Definiciones

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por la obstrucción crónica al flujo aéreo no totalmente reversible y usualmente progresiva (1), las exacerbaciones se pueden clasificar en leves cuando se tratan con broncodilatadores de corta acción únicamente, moderadas cuando el tratamiento es broncodilatadores de corta acción y/o esteroides orales y severas cuando requieren hospitalización o visita a urgencias, pueden también estar asociadas con falla respiratoria aguda(1), la iniciativa global para la EPOC (GOLD) clasifica la severidad de la obstrucción al flujo aéreo en GOLD 1 (leve) si el Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) es  $\geq 80\%$  del predicho, GOLD 2 (moderada) si el VEF1 está 50-80% del predicho, GOLD 3 (severa) si el FEV1 está entre 30-50% del predicho y muy severa cuando el VEF1 es  $< 30\%$  del predicho (1).

Los síntomas que valoran la severidad de la enfermedad se encuentra el cuestionario modificado de la British Medical Research Council (mMRC) que evalúa el grado de disnea en una escala de 0 (no presenta problemas con la falta de aire, excepto con el ejercicio vigoroso) a 4 (sin aliento para

salir de la casa o sin aliento al vestirse o desvestirse), y el cuestionario de valoración de EPOC CAT el cual tiene 8 preguntas con cinco puntos en cada uno (el puntaje total va de 0-40) y se relaciona principalmente con la calidad de vida relacionada con la salud de manera específica con EPOC.

Las exacerbaciones son también importantes para definir la severidad de la EPOC según la GOLD, grado A y B 0 a 1 exacerbación al año sin requerimiento de hospitalización y C y D con más de dos exacerbaciones anuales o al menos una que haya requerido hospitalización (1).

### Epidemiología:

Los pacientes con EPOC tienen en promedio de una a dos exacerbaciones año, en el estudio ECLIPSE con seguimiento a 3 años y evaluación de 2138 pacientes con estadio 2 a 4 de EPOC se encontró una incidencia global de 1,21 exacerbaciones año, 0,85 en estadio GOLD 2, 1,34 en estadio GOLD 3 y 2 para estadio GOLD 4 (2), en un estudio de veteranos se encontró un promedio de 2,1 exacerbaciones año en bronquitis crónica en ausencia de neumonía, infección del tracto respiratorio superior y falla cardíaca (3).

### Factores pronósticos para la exacerbación

Se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo de exacerbación severa, entre los posibles factores asociados están la alteración del estado mental, más de tres exacerbaciones en el último año, alteración del estado mental, índice de masa corporal  $\leq 20$  kg/m<sup>2</sup>, presencia de comorbilidades como isquemia cardíaca, diabetes mellitus, falla renal, falla hepática, bajos niveles de actividad física, pobre reserva funcional, uso de oxígeno domiciliario (4). En el estudio ECLIPSE se encontró posibles factores relacionados para hospitalización en pacientes con EPOC, siendo los principales la historia previa de hospitalización, enfisema, caída mayor del 5% del FEV1 (5).

Hallazgos radiológicos en entre los que se encuentran el aumento del radio de la arteria pulmonar (6), presencia de bronquiectasias (7), se han asociado como predictores de exacerbación severa.

Niveles elevados de proteína C reactiva, fibrinógeno, aumento del número de leucocitos se ha relacionado con un aumento del riesgo de exacerbación, pero no hay datos para predecir severidad (8), las comorbilidades como la hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, falla cardíaca, enfermedad coronaria, anemia, dislipidemia son comunes en la exacerbación de la EPOC, y un puntaje de Charlson mayor de 3,1 puede aumentar el riesgo de mortalidad a tres meses (9).

### Etiología:

La etiología más frecuente de la exacerbación es la infección del tracto respiratorio y factores ambientales, aunque hasta un 33% de los pacientes no se puede encontrar etiología de la misma (1, 4). Las infecciones pueden ser virales o bacterianas, sin embargo la etiología de la misma no se ha relacionado con de manera clara con la presencia de exacerbaciones severas (3). En una revisión sistemática que llevo a meta análisis con 15 estudios se encontró que la exposición a partículas ambientales tiene un OR de 1,03 para aumento de mortalidad, pero los resultados son limitados por el grado de herogeneidad de la misma (10).

Entre otras condiciones asociadas a la etiología de la exacerbación se encuentra la embolia pulmonar, falla cardíaca, arritmias, infecciones no pulmonares, neumotórax (4).

### Patogénesis:

La exposición a agentes infecciosos y/o contaminantes ambientales, o factores intrínsecos, como estrés oxidativo y alteraciones de la inmunidad incrementan la inflamación de la vía aérea, la cual lleva a un aumento en la producción de moco, cambio en la expectoración, hay aumento y edema de las paredes de la vía aérea lo que lleva a un aumento en la resistencia del flujo aéreo y broncoconstricción (11), el aumento de la resistencia al flujo aumenta el volumen de aire en la caja torácica que lleva a mayor sensación de disnea, y con el paso del tiempo puede llevar a fatiga muscular con trastornos severos en la oxigenación con posteriores cambios en el estado mental, equilibrio ácido base y falla respiratoria (11).

### Historia clínica y examen físico:

Los pacientes con exacerbación presentan típicamente deterioro de los síntomas respiratorios de disnea, tos, producción de esputo, adicionalmente puede estar presente sibilancias, cambio color de la expectoración, tirajes, fatiga, confusión, somnolencia, al examen físico puede presentarse taquipnea, taquicardia, hallazgos de falla respiratorio con frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto, uso de músculos accesorios, cambio en el estado mental (1).

### Diagnóstico:

La guía de práctica clínica basada en la evidencia para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) en la población adulta define la exacerbación como: “evento agudo en curso natural de la EPOC, caracterizado por aumento de la disnea, tos y/o expectoración (volumen o purulencia) basal del paciente más allá de la variabilidad diaria y suficiente para requerir modificación del tratamiento regular” (1, 12). Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran la falla cardíaca, embolismo pulmonar, exacerbación de asma, neumotórax, derrame pleural, cáncer de pulmón (1). Los exámenes de laboratorio sugeridos en la evaluación de la exacerbación se encuentran los gases arteriales, radiografía de tórax, cuadro hemático, electrocardiograma, glicemia y oximetría de pulso.

### Tratamiento:

El tratamiento de la exacerbación de la EPOC puede realizarse de manera ambulatoria, hospitalaria si hay síntomas o signos asociados a alteraciones en el estado de conciencia, comorbilidades, soporte hogar inadecuado, en unidad de cuidado intensivo si hay disnea severa sin respuesta inicial al tratamiento de urgencias, cambios en el estado mental, hipoxemia persistente, hipercapnia e inestabilidad hemodinámica (1, 12).

El tratamiento farmacológico se basa en la utilización de broncodilatadores de corta acción donde se incluyen b2 agonistas y anticolinérgicos, utilización de esteroides sistémicos y antibióticos



especialmente en los pacientes con signos de infección, es necesario oxígeno por cánula nasal a dosis titulables, la ventilación mecánica no invasiva es altamente recomendada ya que disminuye desenlaces de mortalidad y evita complicaciones asociadas a la ventilación mecánica invasiva(1, 12). Anthonisen evaluó el aumento de la tos y el aumento en la purulencia y volumen de esputo para definir inicio antibiótico, sin embargo la utilización de este puntaje para determinar la severidad de la EPOC es discutido (13).

### Prevención:

La rehabilitación pulmonar disminuye la tasa de reingresos después de una exacerbación, otras medidas que reducen la exacerbación son la vacunación contra la influenza.

### Pronóstico:

La mortalidad hospitalaria se encuentra alrededor de 2,5%, estos datos son basados en un estudio de cohorte con 71130 pacientes mayores de 40 años, estudios previos habían encontrado mortalidad hospitalaria con rangos variables entre 4 a 30% (14), entre otros factores asociados a mayor mortalidad se describen niveles bajos de albúmina, hiperglicemia, presencia de neumonía, alteración del estado de conciencia, grado de disnea (15), sin embargo, son útiles diferentes puntajes validados.

### Puntajes utilizados:

#### CURB-65:

Aunque inicialmente el puntaje CURB-65 (confusión test mental abreviado  $\leq 8$ , frecuencia respiratoria  $\geq 30$  xmin, PAS  $\leq 90$  o PAD  $\leq$  mmHg, Edad  $\geq 65$  años), fue diseñado para aplicarla en pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, Chang et al estudió este puntaje para predecir desenlaces en exacerbación aguda de la EPOC, el CURB-65 muestra probabilidad del 2%, 6,7% y 21,3% entre los pacientes con riesgo bajo, riesgo intermedio y alto riesgo respectivamente cuanto el desenlace es mortalidad a 30 días (16), Edwards et al, evaluó el CURB-65 en 133 pacientes con diagnóstico de exacerbación aguda de EPOC para predecir mortalidad al ingreso, 30 días y 12 meses, encontrando valores pronosticados del 3%, 5% y 29% y del 4%, 9% y 43% para pacientes con riesgo bajo, intermedio y alto, al ingreso hospitalario y a los 30 días respectivamente, sin embargo las diferencias en la mortalidad a un año fueron menos evidentes 24%, 25% y 57% para riesgo bajo, riesgo intermedio y alto respectivamente (17). Los autores recomiendan un punto de corte mayor de tres asociado a una mortalidad más temprana y requerimiento de unidad de cuidado intensivo.

#### DECAF:

El DECAF es otra de los puntajes validados para valorar desenlaces en exacerbación aguda de la EPOC, esta evalúa la disnea con la escala de severidad de disnea mMRC extendida, eosinopenia eosinófilos  $<0,05 \times 10^9/L$ , consolidación, acidemia moderada a severa pH  $<7,3$ , y fibrilación auricular. Echevarria et al evaluando 880 pacientes encontró para la predicción de mortalidad a 30

días un área bajo la curva ROC de 0,83 en cohorte de validación interna y de 0,82 para la cohorte de derivación externa (15), Steer et al, en 920 pacientes encontró un área bajo la curva ROC de 0,83 para mortalidad siendo este score de mayor rendimiento cuando se comparó con el CURB-65 (18).

### BAP-65:

El BAP-65 fue validado por Shorr et al, se evaluaron en total 43893 pacientes con EPOC, 46.4% varones, se entró un área bajo la curva ROC para mortalidad del 0,77 y para ventilación mecánica del 0,78 en las primeras 48 horas de admisión, para el desenlace conjunto de ventilación mecánica y muerte en cualquier momento del ingreso el área bajo la curva ROC fue de 0,79. Este score incluye nitrógeno ureico  $\geq 25$  mg/dL, alteración del estado mental y frecuencia cardíaca  $> 109$  latidos por minuto (19) (20).

### Otros Scores:

Se han estudiado otros scores como el DeCOPD, que evalúa el riesgo de muerte con variables de edad, uso previo de oxígeno en casa, alteración de la consciencia, uso de músculos accesorios, grado de disnea MRC con área bajo la curva ROC de 0,84 en la corte de derivación y de 0,85 en la cohorte de validación. Otro score es el PEARL evalúa número de admisiones previas, disnea mMRC extendida, edad, falla cardíaca derecha e izquierda para valorar riesgo de muerte a los 90 días encontrando un área bajo la curva ROC de 0,7 para la predicción de este desenlace (21).

### Redes neuronales artificiales:

Gracias al desarrollo de sistemas computarizados más robustos y la simulación de sistemas biológicos para el abordaje de problemas complejos, permite combinar dos de los enfoques nombrados anteriormente, se puede combinar el diagnóstico hipotético deductivo con la asistencia computacional para generar finalmente patrones de reconocimiento de enfermedades. Así, las hipótesis diagnósticas planteadas a través del método deductivo que se basa en un razonamiento probabilístico donde se toma en cuenta los valores de prevalencia de la enfermedad, la presencia de factores de riesgo, las observaciones clínicas y resultados paraclínicos para el diagnóstico de enfermedades específicas pueden sistematizarse de tal forma que simule el funcionamiento del cerebro humano para la generación y aprendizaje de patrones de enfermedades específicas (22).

Los sistemas computacionales que más se acercan a este tipo de abordaje son las redes neuronales artificiales, una red neuronal es un modelo matemático que simula el sistema nervioso central, el cual es adaptado y simulado por computadoras, habitualmente la programación se realiza por computadoras convencionales donde ante la formulación matemática de un problema se desarrolla un algoritmo, se codifica y se ejecuta. Este tipo de procesamiento es eficaz para resolver modelos matemáticos complejos y de simulación, para tareas repetitivas, rápidas y bien definidas (22) (23).

La red neuronal artificial se encuentra compuesta de unidades de información interconectadas (neuronas artificiales), cada unidad posee una característica de entrada y salida; las entradas influyen sobre la información de la neurona receptora y esta a su vez propaga dicha información hacia sus neuronas de influencia, estas neuronas toman el nombre de nodos los cuales representan finalmente variables (24) (25). Las redes neuronales artificiales basadas en la estructura del sistema nervioso tienen como ventajas la capacidad de aprendizaje, auto organización, tolerancia a fallos, flexibilidad y dar respuestas en tiempo real. Estas redes se clasifican en términos de sus correspondientes algoritmos o métodos de entrenamiento en: redes no supervisadas y redes de entrenamiento supervisado. La red tipo perceptrón es un tipo de red neuronal de aprendizaje supervisado, basado en la conectividad existente en las redes biológicas que presentan un elevado porcentaje de aleatoriedad y que requieren conocer los valores esperados para cada una de las entradas presentadas. Se puede analizar el comportamiento de redes tipo perceptrón presentando en un mapa las regiones de decisión creadas en el espacio multidimensional de entradas de la red; en estas regiones se visualiza que patrones pertenecen a una clase y cuales a otra (23). El perceptrón separa las regiones por un hiperplano cuya ecuación queda determinada por los pesos de las conexiones y el valor umbral de la función de activación de la neurona. Los valores de los pesos pueden fijarse o adaptarse empleando diferentes algoritmos de entrenamiento, en los cuales se expone a un conjunto de patrones de entrada y los pesos de la red son ajustados de forma que al final del entrenamiento se obtengan salidas esperadas para cada uno de esos patrones de entrada (22). Sin embargo, el perceptrón al constar de una sola capa de entrada y otra de salida con una única neurona, tiene una capacidad de representación bastante limitada, debido a que este modelo solo es capaz de discriminar patrones muy sencillos, que sean linealmente separables, lo cual corresponde a problemas cuyas salidas estén clasificadas en dos categorías diferentes y que permitan que su espacio de entrada sea dividido en estas dos regiones por medio de un hiperplano. Hoy en día existen muchos modelos de red neuronal artificial, entre ellos el de perceptrón, multicapa con lo cual estas limitaciones se han superado, redes de base radial y mapas auto organizados (25) (22).

## Objetivos

### Objetivo general:

Determinar la validez de una red neuronal tipo perceptrón a través de la construcción de área bajo la curva del receptor para determinar el pronóstico de mortalidad y VM en la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

### Objetivos específicos:

1. Describir las características demográficas, antecedentes y hallazgos clínicos en la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que consultan al servicio de urgencias en el Hospital Militar Central.
2. Comparar las características demográficas, antecedentes, hallazgos clínicos que se documenten en la exacerbación aguda con desenlaces de ventilación mecánica y mortalidad.

3. Cuantificar el porcentaje de sujetos que son clasificados con los puntajes de DECAF, BAP-65, CURB-65, CRB-65, Anthonisen y a través de una red neuronal artificial con el requerimiento de ventilación mecánica y mortalidad durante la exacerbación aguda de la EPOC.

## Materiales y Métodos:

### Tipo de diseño:

Estudio de cohorte con análisis de prueba pronóstica en sujetos que asistieron al servicio de urgencias del Hospital Militar Central de Bogotá, D.C, institución de tercer nivel de atención, durante cinco años(2012-2017), los datos se obtendrán de dos estudios de cohorte retrospectiva y un estudio de cohorte prospectiva donde se evalúo el rendimiento de los puntajes DECAF, BAP-65, CURB-65, CRB-65, Anthonisen para el requerimiento de ventilación mecánica y mortalidad a los 7 y 30 días de la consulta. Los pacientes fueron evaluados con los cuestionarios de síntomas respiratorios y hallazgos de laboratorio utilizados por los diferentes puntajes utilizados para determinar la severidad de la exacerbación anteriormente propuestos al momento del ingreso, la información de los síntomas respiratorios referidos por los sujetos evaluados y hallazgos paraclínicos obtenidos se utilizarán para la generación de la red neuronal la cual se desarrollará a través de aprendizaje supervisado para luego ser evaluada con el requerimiento de ventilación mecánica y mortalidad. De los estudios de cohorte retrospectiva se derivarán los síntomas o hallazgos de laboratorio que pueden ser utilizados como factores pronósticos que podrían servir para predecir requerimiento de ventilación mecánica o muerte y la cohorte prospectiva se utilizará para validación de los resultados

### Definición de exacerbación de la EPOC:

Se definió teniendo en cuenta la Guía de práctica clínica basada en la evidencia para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EPOC en población adulta para Colombia, considerándose que la exacerbación es un evento agudo en el curso natural de la EPOC, caracterizado por aumento en la disnea, tos y/o expectoración (volumen o purulencia) basal del paciente más allá de la variabilidad diaria y suficiente para requerir modificación del tratamiento regular (12). La consulta a urgencias que no cumplía con este criterio se consideró como no exacerbación, cada exacerbación se consideró como elemento independiente para el análisis final considerándose como un tiempo mínimo entre reaparición de síntomas de 30 días.

### Definición de desenlaces para ser pronosticados durante la exacerbación:

Se consideran dos desenlaces principales, el requerimiento de ventilación mecánica y muerte, ventilación mecánica se definió como la utilización de cualquier método de ventilación mecánica invasiva y/o ventilación mecánica no invasiva que impulse aire a los pulmones cuyo objetivo sea aumentar el ingreso de oxígeno y la salida de dióxido de carbono independientemente del tiempo de utilización y muerte como el evento de cese de las funciones vitales en los primeros siete y/o 30 días luego del diagnóstico de exacerbación de la EPOC.

### Determinación de desenlaces en la exacerbación de la EPOC por la red neuronal:

La determinación de muerte y requerimiento de ventilación mecánica por la red neuronal será cuando la misma pronostique teniendo en cuenta los antecedentes, examen físico y paraclínicos obtenidos al momento del ingreso a urgencias que el paciente pueda requerir ventilación mecánica, la determinación de muerte por la red neuronal será cuando la misma pronostique con los antecedentes, examen físico y paraclínicos obtenidos al momento de ingreso a urgencias el evento muerte en los próximos siete y 30 días. La determinación para el requerimiento de ventilación mecánica y muerte se realizó por separado. Los resultados negativos de la red se clasificaron como predicción negativa para el requerimiento de ventilación mecánica ni muerte.

### Población a estudio:

La población blanco serán los sujetos mayores de 40 años que consultan por exacerbación de EPOC que consultan al servicio de urgencias del Hospital Militar Central de Bogotá, la población accesible serán lo sujetos mayores de 40 años que son ingresados al servicio de urgencias del hospital Militar central, la población elegible serán los sujetos ingresados a urgencias con la información necesaria consignada en la historia clínica para el cálculo de los diferentes puntajes y que autorizaron participación voluntaria en la cohorte de validación prospectiva.

### Descripción de la metodología.

#### Tamaño de muestra y aleatorización:

El tamaño de muestra se realizará con el programa EPIDAT 3,1, tomándose en cuenta el estudio de Roche et al, que evaluó predictores de desenlaces en la exacerbación de la EPOC presentes en sala de urgencias encontrando una sensibilidad de 73%, especificidad 0,74% y en la corte de derivación una sensibilidad de 0,68, especificidad del 0,68 y mortalidad del 7,4% (26), calculándose para un nivel de confianza del 95% y precisión del 10% un mínimo de 1136 eventos de exacerbación. Se realizará un muestreo por conveniencia.

#### Criterios de selección:

##### Criterios de inclusión:

Mayores de 40 años.

Pacientes con EPOC conocido o factores de riesgo para EPOC (consumo de tabaco mayor 10 paquetes año o exposición crónica al humo de leña).

Pacientes que al ingreso a urgencias no se determinara como primera posibilidad embolismo pulmonar, falla cardíaca congestiva, neumotórax o cuando la enfermedad respiratoria subyacente predominante se haya considerado como asma, bronquiectasias, falla cardíaca, enfermedad tromboembólica o enfermedad pulmonar intersticial (26).

##### Criterios de exclusión:

- Pacientes remitidos de otras instituciones con apoyo ventilatorio o vasopresor a su llegada a la sala de urgencias.

- Pacientes con requerimiento inmediato (en la primera hora) de monitorización en unidad de cuidado intensivo y/o ventilación mecánica invasiva o no invasiva.
- Mortalidad en las primeras 6 horas de ingreso.
- Juzgamiento clínico de los investigadores para no ser incluidos.

### Recolección de datos:

Los datos recolectados se obtendrán de las observaciones realizadas y disponibles en la historia clínica de la primera valoración por medicina general, medicina de urgencias y/o medicina interna en servicio de urgencias consignada en la historia clínica en las cohortes de derivación, y mediante un cuestionario diseñado para la obtención de información durante la valoración del paciente en urgencias en la cohorte de validación. En la primera cohorte de derivación se evaluó mortalidad a los 7 días de ingreso y ventilación mecánica, en la segunda cohorte de derivación se evaluó mortalidad a los 30 días y ventilación mecánica, en la cohorte de validación se evaluó mortalidad a los 7 y 30 días y ventilación mecánica.

Las variables evaluadas fueron la edad, sexo, antecedentes de infarto agudo de miocardio, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, hipertensión arterial, falla cardíaca, síntomas de incremento purulencia del esputo, incremento producción de esputo, incremento de la disnea, evaluación de severidad de disnea mMRC, Glasgow, signos vitales de frecuencia cardíaca o pulso, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, paraclínicos de pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, leucocitos, eosinófilos, Hb, Hto, creatinina, nitrógeno ureico (BUN), Na, K, hallazgos radiológicos de consolidación, cardiomegalia, hiperinflación, hallazgos electrocardiográficos de ritmo sinusal, fibrilación auricular, sobrecarga ventrículo derecho, tiempo de antibiótico e ingreso a UCI, las variables desenlace (dependientes) fueron ventilación mecánica y mortalidad a los 7 y 30 días de ingreso.

### Control de sesgos y error:

Al ser un estudio donde los datos iniciales o de las cohortes de derivación está sujeto a los sesgos sobre la calidad y contenido de la información, para lo cual se tomaron las historias con información suficiente para la construcción de los puntajes de manera independiente a los reportados o calculados por los médicos que valoraron por primera vez los pacientes, en la cohorte de validación se entrenó a las personas para llenar el formulario diseñado para la obtención de datos, se utilizó doble digitación para prevenir sesgo de registro.

### Conducción del estudio

El estudio planea llevar a cabo, con obtención de los datos de las diferentes cohortes, la primera cohorte diseñada para la validación de dos puntajes para predecir desenlaces de mortalidad y ventilación mecánica en exacerbación aguda de la EPOC a los siete días, la segunda diseñada para la validación de tres puntajes para predecir desenlaces de mortalidad y ventilación mecánica a los 30 días, y la tercera cohorte de tipo prospectivo diseñada inicialmente para la validación de tres scores para predicción de desenlaces de muerte a los 7 días, muerte a los 30 días y ventilación mecánica. Los datos obtenidos se organizarán por parte de los investigadores para la realización del presente estudio. No se requieren recursos adicionales ni financiación para la ejecución del presente estudio.

## Consideraciones éticas

Los diferentes protocolos realizados para la evaluación de los pacientes de las cohortes retrospectivas y para la corte prospectiva se formulan de acuerdo con la reglamentación ética vigente (Declaración de Helsinki/ Reporte Belmont/ Pautas CIOMS y Resolución 8430 de 1993). Concordante con la Resolución 8430 de 1993, del Ministerio de Salud de Colombia, el presente proyecto se presentó y fue aprobado en comité de ética del hospital militar central para autorización de su ejecución. Los datos obtenidos tuvieron un tratamiento estrictamente confidencial y la identidad de los pacientes fué codificada. La participación de los sujetos en este trabajo no generó ningún tipo de beneficio económico ni privilegio en ningún fin, ni propició ninguna consecuencia derivada por su participación. De acuerdo al artículo 16 de la resolución 8430 de 1993 se considera que por el tipo de tratamiento de los datos no es necesario consentimiento informado y según lo consignado en el artículo 11 de la misma resolución se trata de un estudio sin riesgo.

Los investigadores no recibimos ningún tipo de lucro económico por el desarrollo de este trabajo, el cual se realiza de forma espontánea y por decisión propia.

Los investigadores negamos tener algún tipo de conflicto de interés frente al desarrollo de éste trabajo.

## Resultados:

Se analizaron en total 1478 exacerbaciones agudas de la EPOC, la primera cohorte retrospectiva donde se evaluó mortalidad y ventilación mecánica a los 7 días tuvo un total de 304 exacerbaciones, la segunda cohorte retrospectiva para evaluación de mortalidad y ventilación mecánica a los 30 días con 712 exacerbaciones y la cohorte de validación con 462 exacerbaciones. En la primera cohorte la mortalidad se encontró en el 4,3%, y el requerimiento de ventilación mecánica en el 31,9%, en la segunda cohorte la mortalidad fue del 7,4% y ventilación mecánica del 31,6%, y en la cohorte de validación se encontró una mortalidad a los 7 días del 2,6%, mortalidad a los 30 días del 5,8% y ventilación mecánica del 14,3%.

Las características generales de la población de la primera cohorte de derivación, puntajes BAP-65 y DECAF, con los resultados del análisis bivariado de mortalidad y ventilación mecánica se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características de la población							
Comparación entre Mortalidad 7 días y ventilación mecánica							
	Población total n=304	Vivos n=291	Muertos n=13	p	No VM n=207	VM n=97	p
Característica poblacional							

Edad años x(ds)		76,7(8,87)	76,49(8,82)	81,23(9,09)	0,06	76,41(8,9)	77,32(8,83)	0,4
Sexo masculino n(%)		172(56,6)	167(57,4)	5(38,5)	0,17	116(56)	56(57,7)	0,781
Escala de glasgow n(%)	10	6(2)	3(1)	3(23,1)	0,001	2(1)	4(4,1)	< 0,0001
	12	1(0,3)	0 (0)	1(7,7)		0(0)	1(1)	
	13	19(6,3)	19(6,5)	0(0)		6(2,9)	13(13,4)	
	14	33(10,9)	26(8,9)	7(53,8)		19(9,2)	14(14,4)	
	15	245(80,6)	243(83,5)	2(15,4)		180(87)	65(67)	
<b>Síntomas</b>								
Disnea mMRC extendida n(%)								
mMRC 0,1,2,3,4		142(46,7)	142(48,8)	0(0)	< 0,0001	140(67,6)	2(2,1)	<0,0001
mMRC 5a		79(26)	76(26,1)	3(23,1)		56(27,1)	23(23,7)	
mMRC 5b		83(27,3)	73(25,1)	10(76,9)		11(5,3)	72(74,2)	
<b>Signos vitales</b>								
Pulso x(ds)		87,7(16,5)	87,51(16,54)	92,54(16,3)	< 0,0001	84(14)	95,5(18,7)	<0,0001
<b>Paraclínicos</b>								
BUN mg/dL - x(ds)		22,38(11,88)	21,62(10,63)	39,55(22,33)	<0,0001	20,8(9,8)	25,76(14,8)	0,001
Eosinófilos M(RIQ)		70(0-3600)	88(0-3600)	0(0-300)	0,004	100(0-3600)	0(0-3200)	< 0,0001
pH x(ds)		7,36(0,06)	7,36(0,06)	7,30(0,07)	0,003	7,37(0,04)	7,32(0,08)	< 0,0001
PaO2/FiO2 x(ds)		204,59(61,5)	204,81(60,7)	199,62(80,1)	0,766	216,2(58,2)	179,8(61,4)	<0,0001
<b>Scores</b>								
DECAF n(%)	0	76(25)	76(26,1)	0(0)	0,001	76(36,7)	0(0)	<0,0001
	1	86(28,3)	85(29,2)	1(7,7)		77(37,2)	9(9,3)	
	2	59(19,4)	58(19,9)	1(7,7)		39(18,8)	20(20,6)	
	3	40(13,2)	37(12,7)	3(23,1)		12(5,8)	28(28,9)	
	4	34(11,2)	27(9,3)	7(53,8)		2(1)	32(33)	
	5	8(2,6)	7(2,4)	1(7,7)		0(0)	1(1)	
	6	1(0,3)	1(0,3)	0(0)		0(0)	1(1)	
BAP65 x(ds)	1	23(7,9)	23(7,9)	0(0)	0,001	20(9,7)	3(3,1)	<0,0001
	2	152(50)	151(51,9)	1(7,7)		117(56,5)	35(36,1)	
	3	96(31,6)	90(30,9)	6(46,2)		57(27,5)	39(40,2)	
	4	32(10,5)	26(8,9)	6(46,2)		13(6,3)	19(19,6)	
	5	1(0,3)	1(0,3)	0(0)		0(0)	1(1)	

n= Población, x= Media estadística, ds= Desviación estandard, M= Mediana, RIQ= Rango intercuartil, IAM= Infarto agudo del miocardio, DM= Diabetes Mellitus, ERC= Enfermedad renal crónica, HTA= Hipertensión arterial, FR= Frecuencia respiratoria, PAS= Presión arterial sistólica, PAD= Presión arterial diastólica, VMI= Ventilación mecánica invasiva, VMNI= Ventilación mecánica no invasiva

Las características generales de la población de la segunda cohorte de derivación, puntajes BAP-65, DECAF, CURB-65 y los resultados del análisis bivariado de mortalidad y ventilación mecánica se muestran en la tabla 2.



Tabla 2. Características de la población  
Población inicial mortalidad 30 días y ventilación mecánica

	Población total n=712	Vivos n=659	Muertos n=53	p	No VM n=487	VM n=225	p
Edad años x(ds)	76,4(8,41)	75,97(8,47)	81,04(5,97)	<0,0001	76,66(8,39)	75,67(8,43)	0,144
Sexo masculino n(%)	432(60,7)	404(61,3)	28(52,8)	0,224	293(60,2)	139(61,8)	0,682
<b>Antecedentes n(%)</b>							
HTA	537(75,4)	494(75)	43(81,1)	0,316	359(73,7)	178(79,1)	0,12
DM	155(21,8)	141(21,4)	14(26,4)	0,394	110(22,6)	45(20)	0,437
IAM	95(13,3)	85(12,9)	10(18,9)	0,219	61(12,5)	34(15,1)	0,346
Falla Cardíaca	213(29,9)	183(27,8)	30(56,6)	<0,0001	136(27,9)	77(34,2)	0,088
ASMA	27(3,8)	27(4,1)	0(0)	0,133	21(4,3)	6(2,7)	0,285
ERC	77(10,8)	64(9,7)	13(24,5)	0,001	53(10,9)	24(10,7)	0,931
<b>Glasgow n(%)</b>							
6	1(0,1)	0(0)	1(1,9)	0,011	0(0)	1(0,4)	0,012
8	1(0,1)	1(0,2)	0(0)		0(0)	1(0,4)	
1							
0	2(0,3)	2(0,3)	0(0)		0(0)	2(0,9)	
1							
2	7(1)	6(0,9)	1(1,9)		4(0,8)	3(1,3)	
1							
3	8(1,1)	5(0,8)	3(5,7)		4(0,8)	4(1,8)	
1							
4	19(2,7)	14(2,1)	5(9,4)		10(2,1)	9(4)	
1							
5	674(94,7)	631(95,8)	5(9,4)		469(96,3)	205(91,1)	
<b>Síntomas</b>							
<b>Alteración esfera mental n(%)</b>							
0	628(88,2)	597(90,6)	31(58,5)	<0,0001	452(92,8)	176(78,2)	<0,0001
1	64(9)	51(7,7)	13(24,5)		30(6,2)	34(15,1)	1
2	19(2,7)	11(1,7)	8(15,1)		5(1)	14(6,2)	
3	1(0,1)	0(0)	1(1,9)		0(0)	1(0,4)	
Aumento disnea n(%)	591(83)	548(83,2)	43(81,1)	0,706	395(81,1)	196(87,1)	0,047
Aumento volumen del esputo n(%)	430(60,4)	399(60,5)	31(58,5)	0,768	275(56,5)	155(68,9)	0,002
Aumento purulencia del esputo n(%)	419(58,8)	386(58,6)	33(62,3)	0,599	260(53,4)	159(70,7)	<0,0001
Disnea mMRC extendida				<			<0,0001
mMRC 0,1,2,3,4	94(13,2)	94(14,3)	0(0)	0,0001	91(18,7)	3(1,3)	1
mMRC 5a	425(59,7)	405(61,5)	20(37,7)		329(67,6)	96(42,7)	
mMRC 5b	193(27,1)	160(24,3)	33(62,3)		67(13,8)	126(56)	
<b>Signos vitales</b>							
Pulso latxmin x(ds)	85,89(15,5)	85,76(15,3)	87,5(18,7)	0,498	83,8(14,2)	90,2(17,1)	<0,0001
FR respracionesxmin x(ds)	21,21(5)	21,06(4,8)	23,06(7,4)	0,009	20,79(4,7)	22,1(5,7)	0,001
PAS mmHg x(ds)	129,2(21,8)	129,3(21,6)	127,6(24,8)	0,451	128,9(20,5)	129,6(24,5)	0,692
PAD mmHg x(ds)	74,84(12,85)	75,09(12,8)	71,75(12,8)	0,043	75,06(11,9)	74,4(14,6)	0,436

n= Población, x= Media estadística, ds= Desviación estándar, M= Mediana, RIQ= Rango intercuartil, IAM= Infarto agudo del miocardio, DM= Diabetes Mellitus, ERC= Enfermedad renal crónica, HTA= Hipertensión arterial, FR= Frecuencia respiratoria, PAS= Presión arterial sistólica, PAD= Presión arterial diastólica, VMI= Ventilación mecánica invasiva, VMNI= Ventilación mecánica no invasiva

Tabla 2. Características de la población							
Población inicial mortalidad 30 días y ventilación mecánica							
	Población total n=712	Vivos n=659	Muertos n=53	p	No VM n=487	VM n=225	p
<b>Paraclínicos</b>							
pH x(ds)	7,36(0,11)	7,36(0,12)	7,34(0,09)	0,24	7,37(0,13)	7,34(0,075)	0,006
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> x(ds)	212,9(60,5)	215,7(60,1)	178,1(55,5)	<0,0001	224,9(56,8)	187,3(40,47)	<0,0001
<b>Hallazgos radiológicos n(%)</b>							
Consolidación	217(30,5)	185(28,1)	32(60,4)	<0,0001	130(26,7)	87(38,7)	0,001
<b>Electrocardiograma n(%)</b>							
FA	258(36,2)	227(34,4)	31(58,5)	<0,0001	189(38,8)	69(30,7)	0,036
<b>Scores</b>							
<b>DECAF n(%)</b>							
0	14(2)	14(2,1)	0(0)	<0,0001	14(2,9)	0(0)	<0,0001
1	162(22,8)	162(24,6)	0(0)		138(28,3)	24(10,7)	
2	228(32)	224(34)	4(7,5)		178(36,6)	50(22,2)	
3	196(27,5)	179(27,2)	17(32,1)		122(25,1)	74(32,9)	
4	90(12,6)	73(11,1)	17(32,1)		34(7)	56(24,9)	
5	19(2,7)	6(0,9)	13(24,5)		1(0,2)	18(8)	
6	3(0,4)	1(0,2)	2(3,8)		0(0)	3(1,3)	
<b>BAP65</b>							
1	55(7,7)	55(8,3)	0(0)	0,001	38(7,8)	17(7,6)	0,002
2	439(61,7)	421(63,9)	18(34)		320(65,7)	119(52,9)	
3	199(27,9)	170(25,8)	29(54,7)		122(25,1)	77(34,2)	
4	17(2,4)	13(2)	4(7,5)		6(1,2)	11(4,9)	
5	2(0,3)	0(0)	2(3,8)		1(0,2)	1(0,4)	
<b>CURB65</b>							
0	36(5,1)	36(5,5)	0(0)	<0,0001	24(4,9)	12(5,3)	<0,0001
1	308(43,3)	297(45,1)	11(20,8)		231(47,4)	77(34,2)	
2	272(38,2)	256(38,8)	16(30,2)		191(39,2)	81(36)	
3	80(11,2)	63(9,6)	17(32,1)		37(7,6)	43(19,1)	
4	12(1,7)	7(1,1)	5(9,4)		3(0,6)	9(4)	
5	4(0,6)	0(0)	4(7,5)		1(0,2)	3(1,3)	
<b>CRB65</b>							
0	52(7,3)	52(7,9)	0(0)	<0,0001	35(7,2)	17(7,6)	<0,0001
1	478(67,1)	454(68,9)	24(45,3)		355(72,9)	123(54,7)	
2	154(21,6)	136(20,6)	18(34)		87(17,9)	67(29,8)	
3	23(3,2)	17(2,6)	6(11,3)		9(1,8)	14(6,2)	
4	5(0,7)	0(0)	5(9,4)		1(0,2)	4(1,8)	
<b>Anthonisen</b>							
1	149(20,9)	139(25,1)	10(23,3)	0,496	113(28,3)	36(18,3)	<0,0001
2	50(7)	48(8,7)	2(4,7)		41(10,3)	9(4,6)	
3	397(55,8)	366(66,2)	31(72,1)		245(61,4)	152(77,2)	

n= Población, x= Media estadística, ds= Desviación estándar, M= Mediana, RIQ= Rango intercuartil, IAM= Infarto agudo del miocardio, DM= Diabetes Mellitus, ERC= Enfermedad renal crónica, HTA= Hipertensión arterial, FR= Frecuencia respiratoria, PAS= Presión arterial sistólica, PAD= Presión arterial diastólica, VMI= Ventilación mecánica invasiva, VMNI= Ventilación mecánica no invasiva

Las características generales de la población de la cohorte de validación, puntajes BAP-65, DECAF, CURB-65, CRB-65 y los resultados del análisis bivariado de mortalidad a los 7 y 30 días se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Descripción de la población y comparación desenlace mortalidad 7 y 30 días.

Variable	7 días		p 7 días	30 días			p 30 días
	Total n=462	Vivos n=450		Muertos n=12	Vivos n=435	Muertos n=27	
<b>Característica poblacional</b>							
Edad años x(ds)	79(8,3)	78,8(8,3)	0,014	84,8(6,5)	78,7(8,3)	82,7(6,9)	0,016
>65 años n(%)	439(95)	427(94,9)	0,422	12(100)	412(94,7)	27(100)	0,22
<b>Sexo</b>							
Femenino n(%)	233(50,4)	226(50,2)	0,579	7(58,3)	219(50,3)	14(51,9)	0,879
<b>Antecedentes n(%)</b>							
IAM	69(14,9)	66(14,7)	0,322	3(25)	61(14)	8(29,6)	0,027
DM	105(22)	101(22,4)	0,374	4(33,3)	96(22,1)	9(33,3)	0,175
ERC	41(8,9)	39(8,7)	0,336	2(16,7)	35(8)	6(22,2)	0,012
HTA	377(81,6)	367(81,6)	0,875	10(83,3)	353(81,1)	24(88,9)	0,314
Falla cardíaca	135(29,2)	131(29,1)	0,751	4(33,3)	119(27,4)	16(59,3)	<0,0001
<b>Síntomas n(%)</b>							
Incremento purulencia esputo	224(48,5)	216(48)	0,202	8(66,7)	205(47,1)	19(70,4)	0,019
Incremento producción esputo	319(69)	307(68,2)	0,019	12(100)	296(68)	23(85,2)	0,062
Incremento de la disnea	449(97,2)	437(97,1)	0,55	12(100)	423(97,2)	26(96,3)	0,773
<b>Disnea mMRC(extendida) n(%)</b>							
0	1(0,2)	1(0,2)	0,013	0(0)	1(0,2)	0(0)	0,009
1	5(1,1)	5(1,1)		0(0)	5(1,1)	0(0)	
2	12(2,6)	12(2,7)		0(0)	12(2,8)	0(0)	
3	68(14,7)	68(15,1)		0(0)	65(14,9)	3(11,1)	
4	143(31)	141(31,3)		2(16,7)	139(32)	4(14,8)	
5a	132(28,6)	127(28,2)		5(41,7)	124(28,5)	8(29,6)	
5b	101(21,9)	96(21,3)		5(41,7)	89(20,5)	12(44,4)	

n= Población, x= Media estadística, ds= Desviación estandar, M= Mediana, RIQ= Rango intercuartil, IAM= Infarto agudo del miocardio, DM= Diabetes Mellitus, ERC= Enfermedad renal crónica, HTA= Hipertensión arterial, FR= Frecuencia respiratoria, PAS= Presión arterial sistólica, PAD= Presión arterial diastólica, VMI= Ventilación mecánica invasiva, VMNI= Ventilación mecánica no invasiva

Tabla 3. Descripción de la población y comparación desenlace mortalidad 7 y 30 días.

Variable	7 días		p 7 días	30 días			p 30 días
	Total n=462	Vivos n=450		Muertos n=12	Vivos n=435	Muertos n=27	
<b>Glasgow n(%)</b>							
10	1(0,2)	1(0,2)	<0,0001	0(0)	0(0)	1(3,7)	<0,0001
11	2(0,4)	2(0,4)		0(0)	2(0,5)	0(0)	
14	7(1,5)	5(1,1)		2(16,7)	4(0,9)	3(11,1)	
15	450(97,4)	440(98,2)		10(83,3)	427(98,6)	23(85,2)	
<b>Signos vitales</b>							
Pulso latxmin x(ds)	88,2(16)	87,7(15,8)	<0,0001	104,5(15,6)	87,6(15,6)	96,7(19,64)	0,004
Pulso >109 latxmin n(%)	54(11,7)	48(10,7)	<0,0001	6(50)	45(10,3)	9(33,3)	<0,0001
FR respxmin x(ds)	20,7(3,9)	20,6(3,9)	0,026	23,2(4,2)	20,6(3,9)	21,6(3,9)	0,195
FR >30 respxmin n(%)	11(2,4)	10(2,2)	0,171	1(8,3)	10(2,3)	1(3,7)	0,642
FR >22 respxmin n(%)	156(33,8)	150(33,3)	0,228	6(50)	145(33,3)	11(40,7)	0,43
PAS mmHg x(ds)	135,9(21)	136(20,7)	0,285	129,5(31,3)	136,3(20,5)	131,3(27,4)	0,237
PAS <90 mmHg n(%)	-	-	-	-	-	-	-
PAS ≤100 mmHg n(%)	23(5)	20(4,4)	0,001	3(25)	19(4,4)	4(14,8)	0,015
PAD mmHg x(ds)	77,4(14,5)	77,4(14,4)	0,942	77,1(16,4)	77,5(14,4)	75,9(15,4)	0,6
PAD <60 mmHg n(%)	58(12,6)	56(12,4)	0,663	1(16,7)	52(12)	6(22,2)	0,118
n= Población, x= Media estadística, ds= Desviación estandar, M= Mediana, RIQ= Rango intercuartil, IAM= Infarto agudo del miocardio, DM= Diabetes Mellitus, ERC= Enfermedad renal crónica, HTA= Hipertensión arterial, FR= Frecuencia respiratoria, PAS= Presión arterial sistólica, PAD= Presión arterial diastólica, VMI= Ventilación mecánica invasiva, VMNI=							

Tabla 3. Descripción de la población y comparación desenlace mortalidad 7 y 30 días.

Variable	7 días		p 7 días	30 días			p 30 días
	Total n=462	Vivos n=450		Muertos n=12	Vivos n=435	Muertos n=27	
Glasgow n(%)							
pH x(ds)	7,38(0,06)	7,38(0,054)	0,104	7,35(0,09)	7,38(0,05)	7,34(0,08)	<0,0001
pH<7,3 n(%)	35(7,6)	31(6,9)	0,001	4(33,3)	26(6)	9(33,3)	<0,0001
PaO2 mmHg x(ds)	68,5(18,3)	68,7(18,1)	0,264	62,7(24,6)	68,5(17,9)	68,7(23,9)	0,966
PaCO2 mmHg x(ds)	38,3(9,6)	38,1(9,3)	0,006	45,8(15,6)	37,9(8,9)	45,7(15,8)	<0,0001
Leucocitos cel/mm3 x(ds)	9734(4984)	9691,5(4921,8)	0,252	11362(7020)	9766,6(4923)	9223,9(5967)	0,584
Neutrofilos cel/mm3 x(ds)	7232,9(5096,5)	7174(5035)	0,128	9441,7(6943,4)	7228,4(5063)	7305,3(5713,9)	0,94
Linfocitos cel/mm3 x(ds)	1533,2(1264,8)	1545(1276)	0,219	1089(520,5)	1555(1293)	1183(561)	0,139
Eosinófilos cel/mm3 M(RIQ)	28,5(0-7000)	30(0-7000)	0,265	10(0-1332)	30(0-7000)	10(0-1332)	0,051
Eosinófilos < 50 cel/mm3 n(%)	257(55,6)	248(55,1)	0,171	9(75)	237(54,7)	20(74,1)	0,047
Hb mg/dL x(ds)	14(2,1)	14(2,1)	0,078	13(1,9)	14,1(2)	12,9(2,9)	0,004
Hto % x(ds)	42,5(6,7)	42,5(8,5)	0,324	40,6(5,4)	42,6(6,5)	40,4(9,1)	0,104
Creatinina mg/dL x(ds)	1(0,83)	1(0,84)	0,88	1(0,57)	0,99(0,85)	1(0,59)	0,707
BUN mg/dL x(ds)	21,7(10,9)	21,4(10,4)	<0,0001	32,9(21,6)	21,2(10,3)	29,7(17,2)	<0,0001
BUN > 20mg/dL	197(42,6)	191(42,4)	0,601	6(50)	183(42,1)	14(51,9)	0,319
BUN ≥ 25mg/dL	125(27,1)	120(26,7)	0,248	5(41,7)	113(26)	12(44,4)	0,036
Na mEq/L x(ds)	136(5,2)	136,6(5)	0,137	139(9,6)	136,7(4,9)	137(7,7)	0,589
K mEq/L x(ds)	4,14(0,57)	4,1(0,57)	0,073	4,5(0,46)	4,1(0,57)	4,3(0,63)	0,242

n= Población, x= Media estadística, ds= Desviación estándar, M= Mediana, RIQ= Rango intercuartil, IAM= Infarto agudo del miocardio, DM= Diabetes Mellitus, ERC= Enfermedad renal crónica, HTA= Hipertensión arterial, FR= Frecuencia respiratoria, PAS= Presión arterial sistólica, PAD= Presión arterial diastólica, VMI= Ventilación mecánica invasiva, VMNI= Ventilación mecánica no invasiva

Tabla 3. Descripción de la población y comparación desenlace mortalidad 7 y 30 días.

Variable	7 días		p 7 días	30 días			p 30 días
	Total n=462	Vivos n=450		Muertos n=12	Vivos n=435	Muertos n=27	
<b>Hallazgos radiológicos n(%)</b>							
Consolidación	76(16,5)	73(16,2)	0,418	3(25)	69(15,9)	7(25,9)	0,171
Cardiomegalia	217(47)	211(46,9)	0,831	6(50)	204(46,9)	13(48,1)	0,899
Hiperinflación	214(46,3)	209(46,4)	0,743	5(41,7)	200(46)	14(51,9)	0,552
<b>Hallazgos electrocardiográficos n(%)</b>							
Sin ritmo sinusal	43(9,3)	39(8,7)	0,004	4(33,3)	35(8)	8(29,6)	<0,0001
Fibrilación auricular	36(7,8)	33(7,3)	0,024	3(25)	30(6,9)	6(22,2)	0,004
Sobrecarga ventrículo derecho	101(21,9)	98(21,8)	0,79	3(25)	91(20,9)	10(37)	0,049
<b>Tratamiento antibiótico</b>							
Uso de antibióticos	309(67)	297(66,1)	0,014	12(100)	282(65)	27(100)	<0,0001
Tiempo de inicio antibióticos	14,3(6,3)	14,3(6,3)	0,844	14,5(7)	14,3(6,3)	13,4(6,5)	0,496
<b>Tiempo de hospitalización</b>							
Horas hasta Ingreso UCI	64(13,9)	58(12,9)	<0,0001	6(50)	48(11)	16(59,3)	<0,0001
Tiempo de estancia en UCI	11,7(38,5)	12,6(40)	0,529	2,2(2,4)	13,3(44,3)	6,9(7,1)	0,559
n= Población, x= Media estadística, ds= Desviación estandard, M= Mediana, RIQ= Rango intercuartil, IAM= Infarto agudo del miocardio, DM= Diabetes Mellitus, ERC= Enfermedad renal crónica, HTA= Hipertensión arterial, FR= Frecuencia respiratoria, PAS= Presión arterial sistólica, PAD= Presión arterial diastólica, VMI= Ventilación mecánica invasiva, VMNI= Ventilación mecánica no invasiva							

Tabla 3. Descripción de la población y comparación desenlace mortalidad 7 y 30 días.

Variable		7 días		p 7 días	30 días			p 30 días
		Total n=462	Vivos n=450		Muertos n=12	Vivos n=435	Muertos n=27	
Scores								
Anthonisen n(%)	1	184(39,9)	176(39,2)	0,013	8(66,7)	167(38,4)	17(65,4)	0,001
	2	163(35,4)	159(35,4)		4(33,3)	155(35,6)	8(30,8)	
	3	114(24,7)	114(25,4)		0(0)	113(26)	1(3,8)	
CURB65 n(%)	0	16(3,5)	16(3,6)	0,058	0(0)	16(3,7)	0(0)	0,009
	1	228(49,4)	225(50)		3(25)	220(50,6)	8(29,6)	
	2	171(37)	164(36,4)		7(58,3)	158(36,3)	13(48,1)	
	3	43(9,3)	41(9,1)		2(16,7)	37(8,5)	6(22,2)	
	4	4(0,9)	4(0,9)		0(0)	4(0,9)	0(0)	
CRB65 n(%)	0	23(5)	23(5,1)	0,066	0(0)	23(5,3)	0(0)	0,005
	1	365(79)	358(79,6)		7(58,3)	349(80,2)	16(59,3)	
	2	69(14,9)	64(14,2)		5(41,7)	58(13,3)	11(40,7)	
	3	5(1,1)	5(1,1)		0(0)	5(1,1)	0(0)	

n= Población, x= Media estadística, ds= Desviación estandard, M= Mediana, RIQ= Rango intercuartil, IAM= Infarto agudo del miocardio, DM= Diabetes Mellitus, ERC= Enfermedad renal crónica, HTA= Hipertensión arterial, FR= Frecuencia respiratoria, PAS= Presión arterial sistólica, PAD= Presión arterial diastólica, VMI= Ventilación mecánica invasiva, VMNI= Ventilación mecánica no invasiva

Tabla 3. Descripción de la población y comparación desenlace mortalidad 7 y 30 días.

Variable	7 días			30 días			p 30 días	
	Total n=462	Vivos n=450	p 7 días	Muertos n=12	Vivos n=435	Muertos n=27		
DECAF	0	72(15,6)	71(15,8)	0,014	1(8,3)	71(16,3)	1(3,7)	<0,0001
	1	163(35,3)	162(36)		1(8,3)	159(36,6)	4(14,8)	
	2	139(30,1)	137(30,4)		2(16,7)	133(30,6)	6(22,2)	
	3	59(12,8)	55(12,2)		4(33,3)	52(12)	7(25,9)	
	4	25(5,4)	22(4,9)		3(25)	17(3,9)	8(29,6)	
	5	4(0,9)	3(0,7)		1(8,3)	3(0,7)	1(3,7)	
BAP65	1	17(3,7)	17(3,8)	0,027	0(0)	17(3,9)	0(0)	0,009
	2	289(62,6)	285(63,3)		4(33,3)	277(63,7)	12(44,4)	
	3	132(28,6)	128(28,4)		4(33,3)	124(28,5)	8(29,6)	
	4	21(4,5)	18(4)		3(25)	17(3,9)	4(14,8)	
	5	3(0,6)	2(0,4)		1(8,3)	0(0)	3(11,1)	
qSOFA	0	283(61,3)	280(62,2)	0,021	3(25)	271(62,3)	12(44,4)	0,05
	1	169(36,6)	162(39)		7(58,3)	158(36,3)	11(40,7)	
	2	10(2,2)	8(1,8)		2(16,7)	6(1,4)	4(14,8)	
Colombia	1	46(10)	46(10,2)	0,01	0(0)	45(10,3)	1(3,7)	0,001
	2	181(39,2)	179(39,8)		2(16,7)	176(40,59)	5(18,5)	
	3	195(42,2)	190(42,2)		5(41,7)	185(42,5)	10(37)	
	4	40(8,7)	35(7,8)		5(41,7)	29(6,7)	11(40,7)	

n= Población, x= Media estadística, ds= Desviación estandard, M= Mediana, RIQ= Rango intercuartil, IAM= Infarto agudo del miocardio, DM= Diabetes Mellitus, ERC= Enfermedad renal crónica, HTA= Hipertensión arterial, FR= Frecuencia respiratoria, PAS= Presión arterial sistólica, PAD= Presión arterial diastólica, VMI= Ventilación mecánica invasiva, VMNI= Ventilación mecánica no invasiva

Las características generales de la población de la cohorte de validación, puntajes BAP-65, DECAF, CURB-65, CRB-65 y los resultados del análisis bivariado de ventilación mecánica a los 7 y 30 días se muestran en la tabla 4.



Tabla 4. Variable vs. desenlace de ventilación mecánica

Variable	No VM n=396	VM n=66	p
<b>Característica poblacional</b>			
<b>Edad años</b>			
x(ds)	79,06(8,5)	78,6(7)	0,703
<b>Sexo</b>			
Masculino n(%)	198(50)	35(53)	0,648
<b>Antecedentes n(%)</b>			
IAM	55(13,9)	14(21,2)	0,122
DM	88(22,2)	17(25,8)	0,526
ERC	31(7,8)	10(15,2)	0,053
HTA	321(81,1)	56(84,8)	0,462
Falla cardíaca	110(27,8)	25(37,9)	0,095
<b>Síntomas n(%)</b>			
Incremento purulencia esputo	193(48,7)	31(47)	0,79
Incremento producción esputo	274(69,2)	45(68,2)	0,869
Incremento de la disnea	385(97,2)	64(97)	0,9
<b>Disnea mMRC(extendida) n(%)</b>			
0	1(0,3)	0(0)	<0,0001
1	3(0,8)	2(3)	
2	12(3)	0(0)	
3	64(16,2)	4(6,1)	
4	133(33,6)	10(15,2)	
5a	111(28,8)	18(27,3)	
5b	69(17,4)	32(48,5)	
<b>Glasgow n(%)</b>			
10	1(0,3)	0(0)	0,159
11	2(0,5)	0(0)	
14	4(1)	3(4,5)	
15	387(98,2)	63(95,5)	

n= Población, x= Media estadística, ds= Desviación estandard, M= Mediana, RIQ= Rango intercuartil, IAM= Infarto agudo del miocardio, DM= Diabetes Mellitus, ERC= Enfermedad renal crónica, HTA= Hipertensión arterial, FR= Frecuencia respiratoria, PAS= Presión arterial sistólica, PAD= Presión arterial diastólica, VMI= Ventilación mecánica invasiva, VMNI= Ventilación mecánica no invasiva

Tabla 4. Variable vs. desenlace de ventilación mecánica			
Variable	No VM n=396	VM n=66	p
<b>Signos vitales</b>			
Pulso latxmin x(ds)	86,99(14,8)	95,2(20,6)	<0,0001
FR respxmin x(ds)	20,26(3)	23,21(6,8)	<0,0001
PAS mmHg x(ds)	136(20,28)	135,2(25)	0,764
PAD mmHg x(ds)	77,25(13,9)	78,17(15,5)	0,634
<b>Hallazgos radiológicos n(%)</b>			
Consolidación	62(15,7)	14(21,2)	0,26
Cardiomegalia	185(46,7)	32(48,5)	0,79
Hiperinflación	188(47,5)	26(39,4)	0,223
<b>Hallazgos electrocardiográficos n(%)</b>			
Sin ritmo sinusal	30(7,6)	13(19,7)	0,002
Fibrilación auricular	26(6,6)	10(15,2)	0,016
Sobrecarga ventrículo derecho	88(22,2)	13(19,7)	0,646
<b>Scores</b>			
Anthonisen n(%)	1 97(24,5)	17(25,8)	0,883
	2 142(24,5)	21(25,8)	
	3 157(39,6)	27(31,8)	
CURB65 n(%)	0 15(3,8)	1(1,5)	0,013
	1 202(51)	26(39,4)	
	2 143(36,1)	26(39,4)	
	3 34(8,6)	11(16,7)	
	4 2(0,5)	2(3)	
CRB65 n(%)	0 22(5,6)	1(1,5)	0,009
	1 316(79,8)	47(71,2)	
	2 56(14,1)	15(22,7)	
	3 2(0,5)	3(4,5)	

n= Población, x= Media estadística, ds= Desviación estándar, M= Mediana, RIQ= Rango intercuartil, IAM= Infarto agudo del miocardio, DM= Diabetes Mellitus, ERC= Enfermedad renal crónica, HTA=

---

Hipertensión arterial, FR= Frecuencia respiratoria, PAS= Presión arterial sistólica, PAD= Presión arterial diastólica, VMI= Ventilación mecánica invasiva, VMNI= Ventilación mecánica no invasiva

---

---

Tabla 4. Variable vs. desenlace de ventilación mecánica

---

Variable	No VM n=396	VM n=66	p
----------	-------------	---------	---

---

DECAF	0	71(17,9)	1(1,5)	<0,0001
	1	151(38,1)	12(18,2)	
	2	119(30,1)	20(30,3)	
	3	39(9,8)	20(30,3)	
	4	16(4)	9(13,6)	
	5	0(0)	4(6,1)	
BAP65	1	16(4)	1(1,5)	0,003
	2	258(65,2)	32(48,5)	
	3	103(26)	26(39,4)	
	4	17(4,3)	6(9,1)	
	5	2(0,5)	1(1,5)	
qSOFA	0	255(64,4)	26(39,4)	<0,0001
	1	137(34,6)	34(51,5)	
	2	4(1)	6(9,1)	
Colombia	1	45(11,4)	1(1,5)	<0,0001
	2	169(42,7)	12(18,2)	
	3	161(40,7)	34(51,5)	
	4	21(5,3)	19(28,8)	

n= Población, x= Media estadística, ds= Desviación estandard, M= Mediana, RIQ= Rango intercuartil, IAM= Infarto agudo del miocardio, DM= Diabetes Mellitus, ERC= Enfermedad renal crónica, HTA= Hipertensión arterial, FR= Frecuencia respiratoria, PAS= Presión arterial sistólica, PAD= Presión arterial diastólica, VMI= Ventilación mecánica invasiva, VMNI= Ventilación mecánica no invasiva

## Resultados análisis multivariado regresión logística

Los resultados de regresión logística de cohorte de derivación No 1, mortalidad a 7 días y ventilación mecánica. Se muestra en la tabla número 5.

Tabla 5. Resultados de regresión logística

Regresión logística cohorte de derivación No 1, mortalidad a 7 días y ventilación mecánica.

Variables de la ecuación mortalidad	p	r <sup>2</sup>	Hosmer y Lemeshow
Sexo masculino n(%)	0,048	0,638	0,985
Escala de glasgow n(%)	<0,0001		
mMRC	0,111		
BUN mg/dL - x(ds)	0,11		

Los resultados de regresión logística de cohorte de derivación No 1, mortalidad a 7 días y ventilación mecánica. Se muestra en la tabla número 6.

Tabla 6. Resultados de regresión logística

Regresión logística cohorte de derivación No 1, mortalidad a 7 días y ventilación mecánica.

Variables de la ecuación mortalidad	p	r <sup>2</sup>	Hosmer y Lemeshow
Disnea mMRC	<0,0001	0,715	0,455
Pulso	0,032		
pH	0,001		

Los resultados de regresión logística de cohorte de derivación No 2, mortalidad a 30 días y ventilación mecánica. Se muestra en la tabla número 7.

Tabla 7. Resultados de regresión logística

Regresión logística cohorte de derivación No 2, mortalidad a 30 días y ventilación mecánica.

Variables de la ecuación mortalidad	p	r <sup>2</sup>	Hosmer y Lemeshow
Edad	0,007	0,418	0,352
ICC	0,01		
Glasgow	0,345		
BUN	<0,0001		
Consolidación	<0,0001		
FA	0,003		

Los resultados de regresión logística de cohorte de derivación No 2, mortalidad a 30 días y ventilación mecánica. Se muestra en la tabla número 8.

Tabla 8. Resultados de regresión logística

Regresión logística cohorte de derivación No 2, mortalidad a 30 días y ventilación mecánica.

VARIABLES DE LA ECUACIÓN VENTILACIÓN	p	r <sup>2</sup>	HOSMER Y LEMESHOW
Disnea mMRC	<0,0001	0,306	0,975
Pulso	<0,0001		
Consolidación	0,005		

Los resultados de regresión logística de cohorte de derivación No 3, mortalidad a 7 y 30 días. Se muestra en la tabla número 9.

Tabla 9. Resultados de regresión logística

Regresión logística cohorte de derivación No 3, mortalidad a 7 y 30 días.

VARIABLES DE LA ECUACIÓN MORTALIDAD A 7 DÍAS	p	r <sup>2</sup>	HOSMER Y LEMESHOW
Edad	0,011	0,189	0,941
Pulso	0,001		

Los resultados de regresión logística de cohorte de derivación No 3, mortalidad a 7 y 30 días. Se muestra en la tabla número 10.

Tabla 10. Resultados de regresión logística

Regresión logística cohorte de derivación No 3, mortalidad a 7 y 30 días.

VARIABLES DE LA ECUACIÓN MORTALIDAD A 30 DÍAS	p	r <sup>2</sup>	HOSMER Y LEMESHOW
Edad	0,048	0,214	0,497
pH	0,002		
Glasgow	0,1		
Falla Cardíaca	0,008		

Los resultados de regresión logística de cohorte de derivación No 3, mortalidad a 7 y 30 días. Se muestra en la tabla número 11.

Tabla 11. Resultados de regresión logística

Regresión logística cohorte de derivación No 3, mortalidad a 7 y 30 días.

Variables de la ecuación ventilación mecánica	p	r <sup>2</sup>	Hosmer y Lemeshow
Disnea mMRC	0,007	0,336	0,089
FR	0,006		
pH	<0,0001		

### Resultados de validez y área bajo la curva de características operativas de receptor:

En la tabla 12 se muestran las áreas bajo la curva de características operativas de receptor para los puntajes DECAF y BAP-65 en la cohorte de derivación mortalidad y ventilación mecánica a los 7 días.

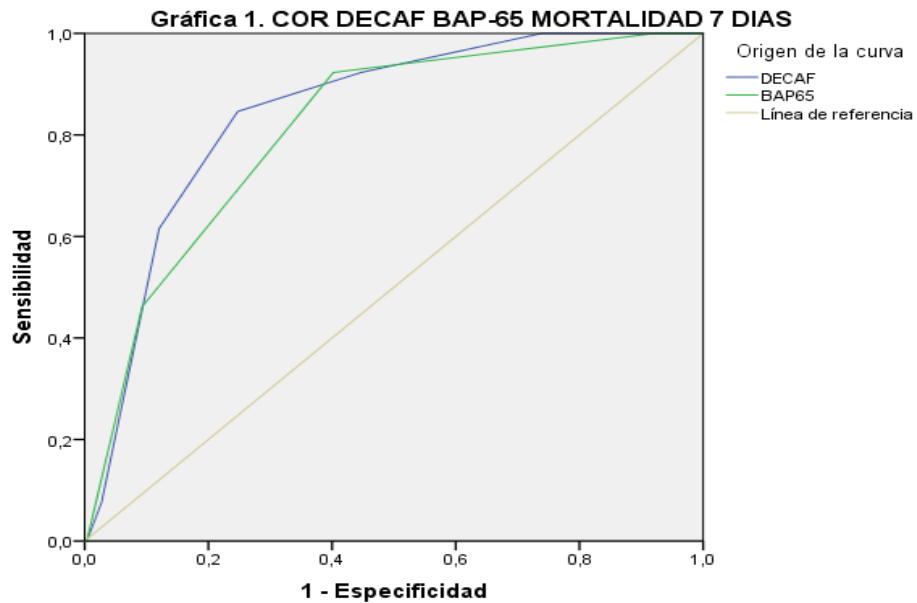
Tabla 12. Área bajo la curva COR cohorte de derivación mortalidad y ventilación mecánica 7 días puntaje DECAF BAP-65

	Mortalidad		
	ACOR*	IC95%	valor p**
DECAF	0,844	0,755-0,934	<0,0001
BAP-65	0,813	0,709-0,916	<0,0001
	Ventilación mecánica		
	ACOR*	IC95%	valor p**
DECAF	0,908	0,874-0,962	<0,0001
BAP-65	0,66	0,593-0,726	<0,0001

\*ACOR: Área bajo la curva de características operativas del receptor

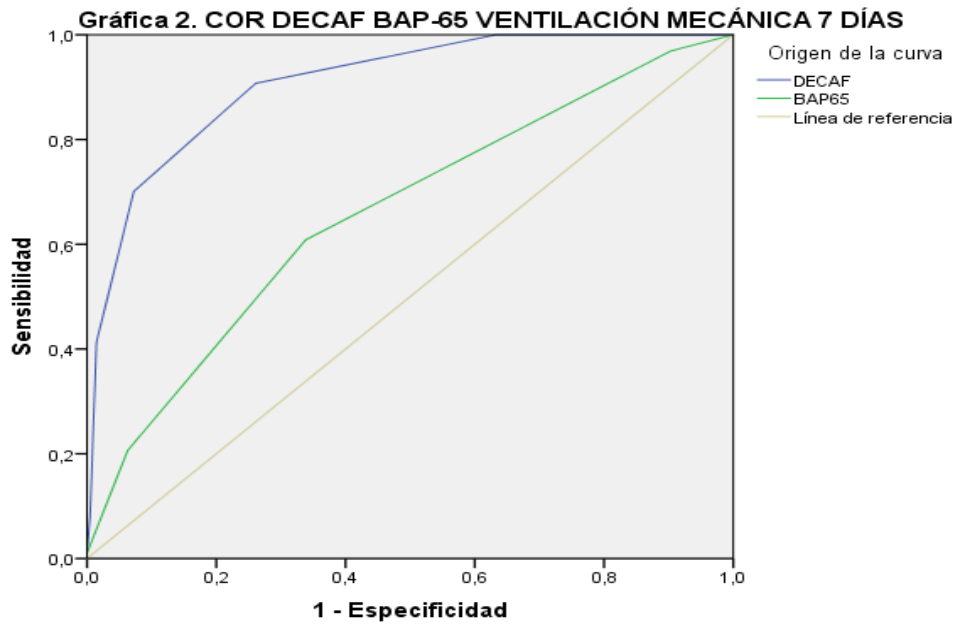
\*\*p<0,005

En la gráfica 1 Se observa el área bajo la curva COR cohorte de derivación mortalidad y ventilación mecánica del DECAF y BAP-65 con relación a mortalidad 7 días.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

En la gráfica 2 Se observa el área bajo la curva COR cohorte de derivación mortalidad y ventilación mecánica del DECAF y BAP-65 con relación a ventilación mecánica 7 días.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.



En la tabla 13 se muestran las áreas bajo la curva de características operativas de receptor para la regresión logística y red neuronal perceptrón en la cohorte de derivación mortalidad y ventilación mecánica a los 7 días.

Tabla 13. Área bajo la curva COR cohorte derivación mortalidad y ventilación mecánica 7 días regresión logística y red neuronal perceptrón.

	Mortalidad		
	ACOR*	IC95%	valor p**
Regresión logística (sexo, glasgow, disnea, BUN)	0,971	0,945-0,998	<0,0001
Red neuronal perceptrón (sexo, glasgow, disnea, BUN)	0,999	0,997-1	<0,0001
Red neuronal perceptrón (edad, disnea)	0,883	0,819-0,948	<0,0001
Red neuronal perceptrón (pH, glasgow)	0,857	0,739-0,976	<0,0001
Red neuronal perceptrón variable DECAF	0,941	0,877-1	<0,0001
	Ventilación mecánica		
	ACOR*	IC95%	valor p**
Regresión logística (disnea mMRC, FC, pH)	0,956	0,934-0,979	<0,0001
Red neuronal perceptrón (disnea mMRC, FC, pH)	0,968	0,944-0,991	<0,0001
Red neuronal perceptrón (edad, disnea)	0,944	0,916-0,972	<0,0001
Red neuronal perceptrón (pH, glasgow)	0,812	0,753-0,871	<0,0001
	0,967		<0,0001

Red neuronal perceptrón variable DECAF	0,944- 0,990
-------------------------------------------	-----------------

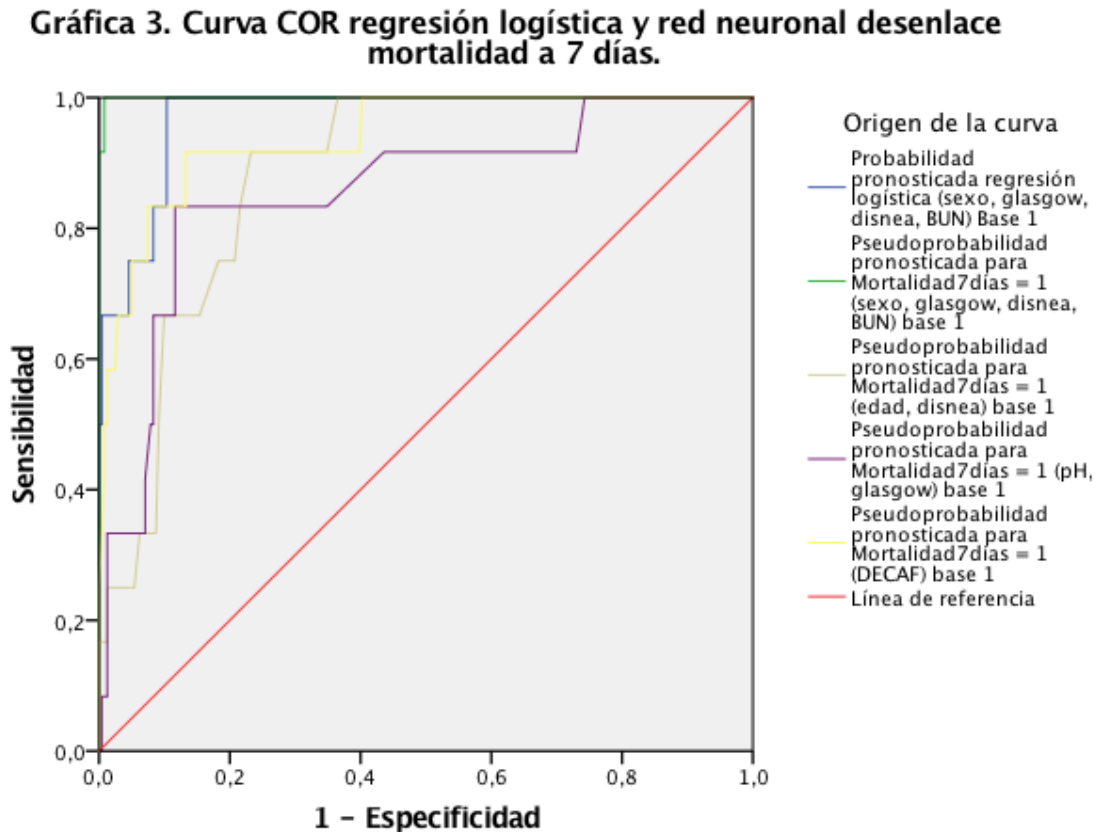
---

\*ACOR Área bajo la curva operativa del receptor.

\*\* $p < 0,05$

\*\*\*BUN nitrógeno uréico

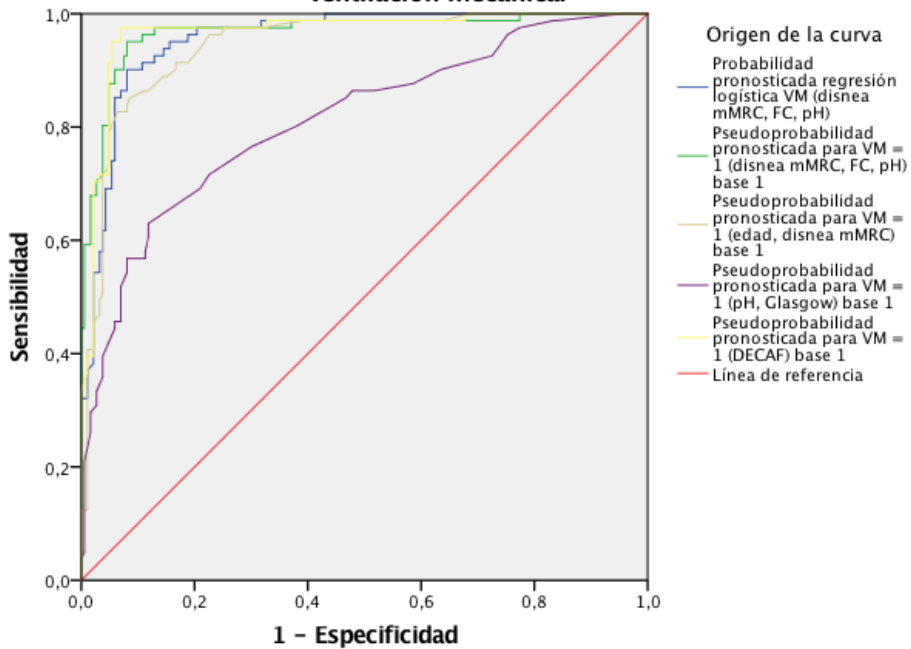
En la gráfica 3 Se observa el área bajo la curva COR cohorte de derivación mortalidad y ventilación mecánica a los 7 días, regresión logística y red neuronal desenlace mortalidad.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

En la gráfica 4 Se observa el área bajo la curva COR cohorte de derivación mortalidad y ventilación mecánica a los 7 días, regresión logística y red neuronal desenlace ventilación mecánica.

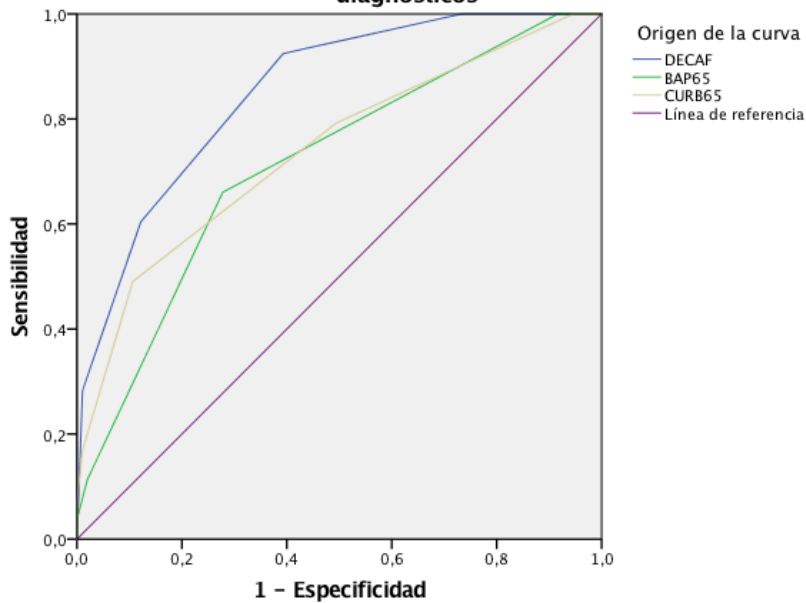
**Gráfica 4. Curva COR Regresión logística y red neuronal desenlace ventilación mecánica.**



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

En la gráfica 5 Se observa el área bajo la curva COR cohorte de derivación mortalidad a los 30 días, Scores diagnósticos.

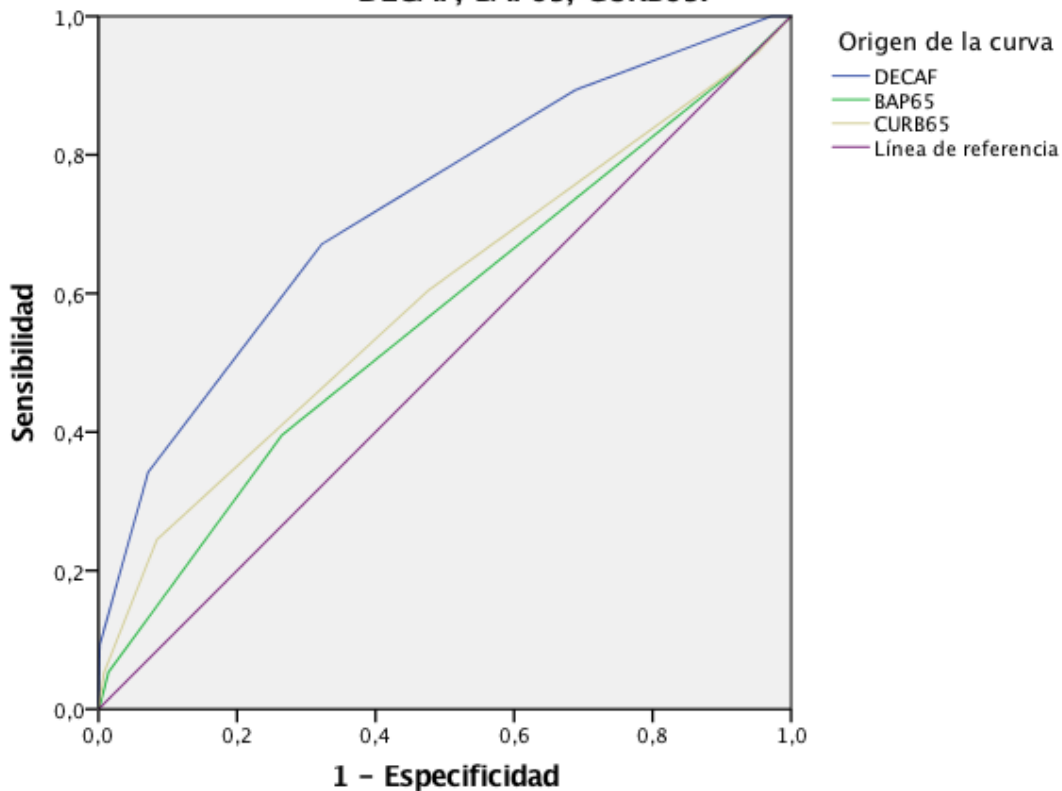
**Gráfica 5. Curva COR cohorte de derivación mortalidad a los 30 días, Scores diagnósticos**



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

En la gráfica 6 Se observa el área bajo la curva COR. cohorte de derivación No 3, mortalidad a 7 y 30 días, DECAF, BAP65, CURB65.

**Gráfica 6. Curva COR Cohorte de derivación No 3, mortalidad a 7 y 30 días, DECAF, BAP65, CURB65.**



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

#### Discusión:

Este es el primer estudio llevado a cabo en Colombia donde se evalúan técnicas de inteligencia artificial como herramientas para la predicción de desenlaces en sujetos con exacerbación aguda de la EPOC, la utilización de los síntomas en las primeras horas del ingreso a urgencias en el paciente con exacerbación y la evaluación de los desenlaces a través del tiempo permite determinar la relación temporal necesaria para la evaluación pronóstica de los puntajes de severidad y de la evaluación de la red neuronal tipo perceptrón multicapa utilizada; el área bajo la curva COR para el desenlace de muerte

Con áreas bajo de curva ROC de 0.76 para la corte de derivación de mortalidad a los siete días, de 0.71 para corte de derivación de mortalidad a los 30 días y de 0.83 a los siete días y de 0.72 a los 30 días en la corte de validación es muy bueno, este rendimiento obtenido con la utilización de la información principal de las variables de la escala de la edad, Glasgow, disnea mMRC extendida, pH, nitrógeno ureico concuerda con variables utilizadas para la construcción de los puntajes disponibles para predecir mortalidad en pacientes exacerbados, por ejemplo el DECAF evalúa la disnea con mMRC extendida y pH, el BAP-65 la edad y alteración del estado de conciencia y el CURB65 el nitrógeno ureico y la también la edad, esta información sugiere que los pacientes con exacerbación de la EPOC con aumento en el riesgo de mortalidad son aquellos con mayor compromiso orgánico, y una disminución de la reserva funcional asociada a la edad, sin embargo, en este caso la predicción de este desenlace puede realizarse a través de puntajes, en este estudio el de mayor rendimiento DECAF o con la combinación de variables a través de una red neuronal.

Entre los otros factores asociados a mortalidad en especial a los treinta días, encontramos que los antecedentes de patologías crónicas como la falla cardíaca y la insuficiencia renal, así como hallazgos electrocardiográficos de fibrilación auricular, estas características pueden también ser útiles en la evaluación del pronóstico a través de los puntajes disponibles y/o de herramientas como la red neuronal de nuestro estudio, los pacientes con EPOC pueden tener comorbilidades asociadas al consumo de cigarrillo, así como, enfermedades crónicas y/o complicaciones las mismas cuya presencia aumenta el riesgo de muerte (9) (14), Evensen et al, considera como factores de riesgo para severidad de la exacerbación la presencia de enfermedades crónicas como la cardiopatía isquémica, la falla renal, falla hepática, diabetes mellitus y presentar de base un cuadro de EPOC severa (4).

La evaluación del recuento de eosinófilos en el presente estudio no mostró una asociación estadística significativa con mortalidad, sólo en una de las tres cohortes evaluadas la relación del recuento de eosinófilos con mortalidad se encontró con una diferencia significativa, sin embargo, esta variable fue evaluada en nuestro estudio como parte del puntaje DECAF y de la red neuronal que utiliza las mismas variables, es posible, que el conteo de eosinófilos no cumpla un papel pronóstico tan relevante como las variables que representan de manera directa alteración orgánica severa (Glasgow, severidad disnea, pH, nitrógeno uréico), Bafadhel et al, en un estudio de cohorte prospectiva con 243 pacientes admitidos por exacerbación encuentra que un conteo de eosinófilos  $\geq$  de 200 células/mcL o  $\geq$  2% de conteo total de leucocitos se relacionó con menor estancia hospitalaria, sin encontrarse cambios en mortalidad a un año (27), el papel de los eosinófilos como factor pronóstico también ha sido evaluado en condiciones como la sepsis, y el valor de los mismos puede tener un papel pronóstico en combinación con otros desenlaces, no obstante su valor como variable independiente para predecir mortalidad es discutida.

El rendimiento de la red neuronal para el desenlace de ventilación mecánica también fue muy bueno, en las cohortes de derivación de 0.908, 0,725 y en la

cohorte de validación de 0.969, el mayor rendimiento con la utilización principal de las variables de disnea mMRC extendida, pH, frecuencia respiratoria se relaciona con la fisiopatología que se presenta durante la exacerbación de la EPOC (28) donde la obstrucción bronquial aumenta el trabajo respiratorio con la generación de aumento progresivo de la disnea, fatiga muscular y cambios gasimétricos que pueden alterar el pH sanguíneo llevando finalmente a falla respiratoria y necesidad de ventilación mecánica (11). Los hallazgos radiológicos de consolidación parecen no afectar de una manera importante la predicción sobre la necesidad de ventilación, pero de manera similar como los eosinófilos la presencia de consolidación con otros factores puede ser útil como factor pronóstico en mortalidad (18), creemos que la presencia de consolidación puede estar asociada a neumonía o infecciones severas que pueden deteriorar la función respiratoria de manera marcada pacientes con patología respiratoria crónica(4). Wells et al, y Du et al reportan hallazgos radiológicos como el aumento del diámetro de la arteria pulmonar y las bronquiectasias como factores para exacerbación severa (6, 7), sin embargo, nosotros no evaluamos estos aspectos en nuestro estudio.

La red neuronal artificial también mostro un buen rendimiento en evaluación pronostica cuando se utilizaron un número menor de variables, cuando se utilizaron las variables de edad y grado de disnea mMRC extendida se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0.883 para mortalidad y de 0.944 para ventilación mecánica en la cohorte de validación, y cuanto se utilizó el valor de pH y Glasgow con un área bajo de curva de 0.857 para mortalidad y de 0.812 para ventilación mecánica en la corte de validación, valores comparables a los obtenidos con los puntajes de BAP64 y CURB65 los cuales utilizan de cuatro a cinco variables, en el mismo sentido cuanto se utiliza en la red neuronal que se utilizan en el puntaje DECAF el área bajo la curva ROC es mayor con la red neuronal, lo anterior posiblemente relacionado a que un pH de 7,3 tiene el mismo peso que un puntaje de 7,1 en el puntaje DECAF y un pH de 7,3 tendrá un peso menor que 7,1 en la red neuronal.

La presencia de disnea es un criterio diagnóstico utilizado para la exacerbación (28), pero cuando se toma esta variable como positiva o negativa parece no influir como un factor pronóstico, de igual manera el aumento o no de la expectoración o de su volumen, en este trabajo el puntaje de Anthonisen resultado de la combinación de estas variables no mostró ser útil como una herramienta para pronóstico, Steer et al, en una cohorte de 920 pacientes, encuentra una mejor discriminación que el CURB65 cuando utiliza la escala de disnea mMRC para evaluar mortalidad hospitalaria en pacientes con exacerbación de EPOC incluso cuando el análisis se realiza en pacientes con neumonía y exacerbación, el área bajo la curva ROC encontrada sólo con la escala de severidad de disnea es del 0,71 para la predicción de mortalidad (29). Otras variables que evalúan el estado de conciencia y el estado ácido básico son también importantes, la escala de Glasgow utilizada en muchos puntajes de pronóstico como el Apache, SOFA y en nuestro estudio el BAP65 se comporta como un buen discriminador, la evaluación del estado del sistema

nervioso central se considera también en puntajes como el CURB65 para neumonía a través del test mental abreviado donde el compromiso del sistema nervioso central puede ser reflejo de disfunción multi-orgánica; La alteración del sistema nervioso central en pacientes con exacerbación de EPOC puede presentarse por diferentes causas, entre ellas cambios en los niveles de PaCO<sub>2</sub>, oxigenación, alteración equilibrio ácido base entre las principales.

La evaluación del estado ácido base es otro aspecto importante en la exacerbación de la EPOC, este parámetro es utilizado al igual que el estado de conciencia en muchos puntajes de severidad, incluido Apache, DECAF, SMART-COP, representando un claro criterio de severidad, en la guía colombiana la alteración del estado ácido base asociada al aumento de la PaCO<sub>2</sub> es un criterio de severidad en los pacientes con exacerbación, la alteración del pH en la exacerbación puede ser resultado de varias condiciones, la acidosis respiratoria, hipoxemia severa, estados de hipoperfusión, como complicación de comorbilidades como la falla renal, y su evaluación es importante para la predicción de desenlaces en varias patologías, una posible desventaja de esta variable puede ser la necesidad de una máquina de gases arteriales la cual no puede estar disponible en todos los centros donde puede llegar un paciente con exacerbación de EPOC, sin embargo, la evaluación de otras variables o combinación de las mismas a través de mecanismos como las redes neuronales podría reemplazarla hasta cierto punto.

Thomsen en un estudio de cohorte reporta la proteína C reactiva  $\geq 3$  mg/L, fibrinógeno  $\geq 14$  mcmol/L y un recuento de leucocitos  $\geq 9 \times 10^9/L$  mayor riesgo de exacerbación, sin embargo no hay datos conclusivos de los mismos para predecir severidad (8), los niveles elevados de troponina se han asociado a peores desenlaces en la exacerbación de la EPOC, y si bien, puede ser una herramienta objetiva de esta condición relacionada con la función miocárdica(30), su rendimiento como variable única es posible que no supere el rendimiento de los puntajes disponibles ni de la red neuronal realizada en nuestro estudio los cuales utilizan variables cuya obtención puede ser más rápida y económica, por otra parte, variables como la edad, los niveles de pH, también pueden ser herramientas paraclínicas no sujetas a evaluación subjetiva y como mencionamos previamente con buen rendimiento pronóstico, en nuestro estudio también se encontró una relación con los niveles de oxigenación medido con la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, hallazgo que consideramos amerita estudios y análisis posteriores, sobre todo, dado la altitud donde se realizó el estudio en Bogotá que es 2600 msnm, los niveles de oxigenación también se utilizan en diferentes puntajes (30), en un estudio de cohorte realizado en Bogotá, se encontró un área bajo la curva ROC de para la predicción de ventilación mecánica en Bogotá (31).

Patil et al reportó una mortalidad hospitalaria del 2,5%, donde los factores asociados a mortalidad en pacientes con diagnóstico de egreso hospitalario de EPOC donde se incluía entre los factores de riesgo asociado a mortalidad la edad, el sexo masculino, ingreso económico y comorbilidades (14), la mortalidad encontrada en



este estudio fue en general más elevada 2,6, 4,3, 5,8 y 7,4%, y la ventilación mecánica del 31,3, 31,9 y 14,3%, posiblemente asociado a la complejidad del hospital de III nivel donde se llevó a cabo el estudio, donde puede existir un sesgo de espectro de enfermedad donde se evalúan pacientes generalmente más graves, entre otras debilidades

La mortalidad las cohortes de derivación fue de 0.844 y de 0.813, y en la de validación fue de 0.969, resultados similares a los encontrados para la valoración de escalas como el DECAF y BAP65, la ventilación mecánica fue de 0.908 y de 0.660 en las cortes de derivación y de 0.951 en la de validación, el desenlace de mortalidad ha sido evaluado en unidad de cuidado intensivo con aprendizaje de maquina utilizando variables clínicas con buenos rendimientos, sin embargo siguen siendo necesario estudios para valorar si los resultados son consistentes, para considerar estas herramientas para la toma de decisiones y evaluación pronosticas que sirvan al médico como una herramienta adicional para el manejo de los pacientes.

En nuestro estudio no se evaluó la etiología ni la influencia del tratamiento en los desenlaces y no se calculó el tamaño muestral para prueba de hipótesis y comparación de áreas bajo la curva ROC. La realización en un solo centro y el nivel de complejidad de tercer nivel no descarta del todo el sesgo de espectro de enfermedad que se puede presentar en este tipo de estudios de prueba diagnóstica.

#### Conclusiones:

La red neuronal artificial tipo perceptrón multicapa ha resultado, en nuestro estudio, una herramienta útil para predecir desenlaces en la exacerbación de EPOC.

Al compararla con escalas pronósticas de uso habitual en esta patología, se ha encontrado que su rendimiento diagnóstico es similar o superior al de las escalas diagnósticas aún con la utilización de menos variables, posiblemente debido a la capacidad de la red neuronal para estratificar con mayor o menor severidad a los pacientes según el grado de compromiso multi orgánico de la enfermedad.

Debido a que este es el primer estudio llevado a cabo en Colombia donde se evalúan técnicas de inteligencia artificial como herramientas para la predicción de desenlaces en sujetos con exacerbación aguda de la EPOC, no se tuvo en cuenta la etiología de la misma ni la influencia del tratamiento en el desenlace de la enfermedad, no obstante, con los datos obtenidos vale la pena profundizar en estos aspectos para definir medidas que sean más precisas para determinar el pronóstico de los pacientes con exacerbación de EPOC, son necesarios además estudios de implementación de las herramientas para predicción de desenlaces y evaluación de sensibilidad al cambio de los mismos en estos pacientes.

## Referencias:

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. *Respirology*. 2017;22(3):575-601.
2. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2010;363(12):1128-38.
3. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2002;347(7):465-71.
4. Evensen AE. Management of COPD exacerbations. *American family physician*. 2010;81(5):607-13.
5. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015;147(4):999-1007.
6. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Marmay AJ, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine*. 2012;367(10):913-21.
7. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;11(3):e0150532.
8. Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Jama*. 2013;309(22):2353-61.
9. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest*. 2012;142(5):1126-33.
10. Ko FW, Ip M, Chan PK, Fok JP, Chan MC, Ngai JC, et al. A 1-year prospective study of the infectious etiology in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2007;131(1):44-52.
11. Tsoumakidou M, Siafakas NM. Novel insights into the aetiology and pathophysiology of increased airway inflammation during COPD exacerbations. *Respiratory research*. 2006;7:80.
12. Colombia Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) en población adulta. Bogotá D.C: Ministerio de Salud y Protección Social, (2014).
13. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of internal medicine*. 1987;106(2):196-204.
14. Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, Diette GB. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of internal medicine*. 2003;163(10):1180-6.

15. Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, Stenton SC, Hickey PM, Hughes R, et al. Validation of the DECAF score to predict hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2016;71(2):133-40.
16. Chang CL, Sullivan GD, Karalus NC, Mills GD, McLachlan JD, Hancox RJ. Predicting early mortality in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using the CURB65 score. *Respirology*. 2011;16(1):146-51.
17. Edwards L, Perrin K, Wijesinghe M, Weatherall M, Beasley R, Travers J. The value of the CRB65 score to predict mortality in exacerbations of COPD requiring hospital admission. *Respirology*. 2011;16(4):625-9.
18. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67(11):970-6.
19. Shorr AF, Sun X, Johannes RS, Derby KG, Tabak YP. Predicting the need for mechanical ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: comparing the CURB-65 and BAP-65 scores. *Journal of critical care*. 2012;27(6):564-70.
20. Shorr AF, Sun X, Johannes RS, Yaitanes A, Tabak YP. Validation of a novel risk score for severity of illness in acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2011;140(5):1177-83.
21. Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, Stenton SC, Hickey PM, Hughes R, et al. The PEARL score predicts 90-day readmission or death after hospitalisation for acute exacerbation of COPD. *Thorax*. 2017.
22. Lugo-Reyes SO, Maldonado-Colin G, Murata C. [Artificial intelligence to assist clinical diagnosis in medicine]. *Revista alergía Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico : 1993)*. 2014;61(2):110-20.
23. Lima AN, Philot EA, Trossini GH, Scott LP, Maltarollo VG, Honorio KM. Use of machine learning approaches for novel drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*. 2016;11(3):225-39.
24. Singh S, Kaur S, Goel N. A Review of Computational Intelligence Methods for Eukaryotic Promoter Prediction. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids*. 2015;34(7):449-62.
25. Xie J, Ding W, Chen L, Guo Q, Zhang W. Advances in protein contact map prediction based on machine learning. *Medicinal chemistry (Sharjah (United Arab Emirates))*. 2015;11(3):265-70.
26. Roche N, Zureik M, Soussan D, Neukirch F, Perrotin D. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. *The European respiratory journal*. 2008;32(4):953-61.
27. Bafadhel M, Greening NJ, Harvey-Dunstan TC, Williams JE, Morgan MD, Brightling CE, et al. Blood Eosinophils and Outcomes in Severe Hospitalized Exacerbations of COPD. *Chest*. 2016;150(2):320-8.
28. Bach PB, Brown C, Gelfand SE, McCrory DC. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Annals of internal medicine*. 2001;134(7):600-20.
29. Steer J, Norman EM, Afolabi OA, Gibson GJ, Bourke SC. Dyspnoea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2012;67(2):117-21.

30. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013;10(2):81-9.
31. Martínez GM, Casas DP, RODRIGO BASTIDAS A, Oliveros H, Pinilla PA, Calderón WJ, et al. Índices de oxigenación como predictores de ventilación mecánica en neumonía a 2600 metros de altitud. *Acta Médica Colombiana*. 2016;41(3).