

Biomarcadores de la inflamación como predictores de gravedad y mortalidad en pacientes con COVID-19 grave: estudio basado en algoritmos de clasificación de aprendizaje automático

Inflammatory biomarkers as predictor of the outcome in COVID-19 patients: A comparative study based on machine learning classification algorithms.

Xóchitl Jiménez Jiménez,¹ Iván de Jesús Barragán Hernández,² Saúl Jiménez Jiménez,³ César Rubén Vuelvas Olmos,⁴ Nadia Yanet Cortés Álvarez⁵

Resumen

OBJETIVO: Evaluar, a través de algoritmos de clasificación de aprendizaje automático, el valor predictivo de los biomarcadores de inflamación para predecir el alta del hospital de pacientes con COVID-19 grave.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo observacional de un solo centro que evaluó los registros clínicos de pacientes atendidos entre marzo de 2021 y enero de 2022 con un método de muestreo sistemático. Se utilizaron como variables predictoras los valores demográficos y clínicos que incluyeron los valores de dímero D, procalcitonina, ferritina y fibrinógeno de cada paciente.

RESULTADOS: Se incluyeron 191 pacientes. El análisis de diferentes algoritmos de aprendizaje automático mostró que el algoritmo de máquina de vectores de soporte con núcleo obtuvo el mejor rendimiento con precisión de 0.80, desviación estándar de 0.06 y sensibilidad de 0.71. Asimismo, el dímero D (RM: 1.0032 [1.0130, 1.7230], $p < 0.05$; AUC: 0.580), la ferritina (RM: 1.023 [1.019, 1.843], $p < 0.05$, AUC: 0.885) y la relación ferritina-procalcitonina (RM: 1.324 [1.012, 1.478], $p < 0.05$; AUC: 0.859) fueron predictores potenciales de la progresión y de eventos fatales generados por la COVID-19.

CONCLUSIONES: Los algoritmos de clasificación obtenidos por aprendizaje automático son una herramienta útil para predecir la gravedad y los desenlaces fatales en los brotes infecciosos. En este estudio se demostró que el dímero D es el mejor predictor de la gravedad y de eventos fatales por COVID-19 grave.

PALABRAS CLAVE: Dímero D; ferritina; procalcitonina; fibrinógeno; COVID-19; aprendizaje automático.

Abstract

OBJECTIVE: To assess through of machine learning classification algorithms the predictive value of inflammation biomarkers for fatal outcomes in patients with different severity by COVID-19.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, observational study evaluated clinical records of Mexican patients from March 2021 to January 2022 using a systematic sampling method. Demographic and clinical values including D-dimer, procalcitonin, ferritin and fibrinogen of each patient were used as predictors.

RESULTS: There were included 191 patients. Analysis of different machine learning algorithms showed that the kernel support vector machine algorithm showed the better

¹ Departamento de Medicina Interna.

² Departamento de Reumatología.

Centro Médico Naval, Ciudad de México.

³ Laboratorio de Investigación y Posgrado en Tecnología Farmacéutica, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Estado de México.

⁴ Escuela de Medicina, Universidad de Colima, México.

⁵ Departamento de Enfermería y Obstetricia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México.

Recibido: 1 de abril 2024

Aceptado: 16 de mayo 2024

Correspondencia

Xóchitl Jiménez Jiménez

xoch_345@hotmail.com

Iván de Jesús Barragán Hernández

dr.ivan.barragan@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Jiménez-Jiménez X, Barragán-Hernández IJ, Jiménez-Jiménez S, Vuelvas-Olmos CR, Cortés-Álvarez NY. Biomarcadores de la inflamación como predictores de gravedad y mortalidad en pacientes con COVID-19 grave: estudio basado en algoritmos de clasificación de aprendizaje automático. Med Int Méx 2024; 40 (6): 346-355.

performance achieving 0.80 accuracy, 0.06 standard deviation and 0.71 sensitivity. Additionally, D-dimer (OR: 1.0032 [1.0130, 1.7230], $p < 0.05$; ROC: 0.580), ferritin (OR: 1.023 [1.019, 1.843], $p < 0.05$; ROC: 0.885), and ferritin/procalcitonin ratio (OR: 1.324 [1.012, 1.478], $p < 0.05$; ROC: 0.859) were potential predictors of progression and fatal events due to COVID-19.

CONCLUSIONS: The machine learning classification algorithms could be useful to the prediction of the severity and fatal events in infectious outbreaks. In this study, it was shown that D-dimer is a good predictor of severity and fatal outcomes due to COVID-19.

KEYWORDS: D-dimer; Ferritin; Procalcitonin; Fibrinogen; COVID-19; Machine learning.

ANTECEDENTES

La enfermedad del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2) es causada por el virus del coronavirus 2019¹ y actualmente es una enfermedad que ha disminuido sus repercusiones clínicas debido a la vacunación y a la respuesta inmunitaria adquirida frente a la reinfección. Durante la pandemia se identificó que los pacientes con una condición grave estaban estrechamente relacionados con un aumento en los biomarcadores inflamatorios, como el dímero D, la ferritina y el fibrinógeno plasmático.²⁻⁶ Con estos hallazgos se propuso el papel de la vía de señalización inflamatoria como una ruta esencial que contribuye a la patogénesis y a la progresión de la enfermedad de COVID-19.⁷ En este contexto, algunos biomarcadores de la inflamación han podido utilizarse como predictores del desenlace de la COVID-19; sin embargo, se sigue estudiando la magnitud de su valor predictivo.^{8,9,10}

Una alternativa para resolver este problema se basa en los algoritmos de clasificación a través de aprendizaje automático, que son modelos de alta calidad, en constante actualización y

que son útiles para la clasificación de nuevos casos clínicos.^{11,12,13} Estos métodos alternativos son útiles para ayudar al médico a priorizar el tratamiento y mejorar la toma de decisiones en la práctica clínica basada en evidencia, con la ventaja de su constante actualización a partir de nuevos datos.

Este estudio tuvo por objetivo evaluar, a través de algoritmos de clasificación de aprendizaje automático, el valor predictivo de los biomarcadores de inflamación para predecir el alta hospitalaria de pacientes con COVID-19 grave.

MÉTODOS Y MATERIALES

Estudio retrospectivo, observacional, de un solo centro que incluyó pacientes atendidos en el Centro Médico Naval de la Ciudad de México entre marzo de 2021 y enero de 2022 con evidencia etiológica de SARS-CoV-2 confirmada por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Se recopilaron y registraron datos clínicos, demográficos, de laboratorio de cada paciente y después de la evaluación del daño pulmonar por

rayos X o tomografía los pacientes se clasificaron con base en sus requerimientos de oxigenación. Los pacientes se dividieron en dos grupos: vivos (como criterios de inclusión solo se consideraron pacientes clasificados como moderados y graves) y pacientes vivos que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos y que finalmente fallecieron por COVID-19.

Los pacientes categorizados como moderados a graves tenían valores de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 95\%$, disnea, tasa respiratoria de 30 rpm e infiltrados pulmonares al 50% a las 24 a 48 horas, mientras que los pacientes graves tenían insuficiencia respiratoria, choque séptico e insuficiencia orgánica múltiple.

Los pacientes con COVID-19 moderada recibieron aporte de oxígeno a través de puntas nasales o cánulas de alto flujo y los pacientes con COVID-19 grave requirieron asistencia mecánica ventilatoria. La recolección de muestras clínicas se llevó a cabo al inicio de la hospitalización una vez confirmado el diagnóstico de COVID-19. Para los pacientes con más de una lectura se consideró el valor máximo obtenido de todas éstas. Posteriormente, todos los grupos se asignaron de acuerdo con las directrices de práctica clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México que incluyó como tratamiento de fondo la administración de glucocorticoides y medicamentos tromboprolifáticos. No obstante, durante la pandemia se siguieron las diferentes recomendaciones para el tratamiento clínico de la enfermedad, que incluía antirretrovirales, antimaláricos, inhibidores de Jak, inhibidor de IL-6 y remdesivir, etc. El alta del hospital de cada paciente se consideró la variable respuesta y se utilizó en los modelos de aprendizaje automático. Con la información recopilada se hizo un análisis estadístico exploratorio para variables categóricas y continuas. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo para todos los ensayos. Se usó Minitab V. 21.1.0. para el análisis estadístico exploratorio.

Desarrollo de modelos de aprendizaje automático

En este trabajo se aplicaron algunas técnicas de aprendizaje supervisado para predecir la mortalidad y la gravedad por COVID-19 con base en diferentes biomarcadores y datos demográficos y clínicos. Se implementó un modelo independiente para predecir la mortalidad y la gravedad en pacientes con COVID-19 utilizando los siguientes algoritmos de clasificación de aprendizaje automático: árboles de decisión, máquina de vectores de soporte, máquina de vectores de soporte con núcleo, algoritmo de vecinos cercanos (K-NN), regresión logística, Naïve-Bayes y el algoritmo de bosque aleatorio.

El preprocesamiento de los datos incluyó la redistribución y la reducción estadística de datos a través del método de componentes principales. Para el adiestramiento de cada modelo se utilizó el 75% de los datos y el otro 25% fueron datos de prueba. Como métricas de rendimiento se calculó la precisión, la exactitud y la sensibilidad de cada modelo. Los datos se analizaron en Python versión 6.0 usando la librería Pandas.

Guía ética

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética Médica bajo el número de registro CONBIOETICA09-CEI-005-20201111.

RESULTADOS

Se incluyeron 191 pacientes: 74 que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos y que fallecieron por COVID-19 grave (65.93 ± 12.35 años) y 117 pacientes vivos (subgrupos: 76 pacientes graves con 56.7 ± 16.16 años y 41 pacientes moderados con 65.93 ± 12.35 años). El **Cuadro 1** muestra una comparación de las características sociodemográficas entre cada grupo (vivos vs

Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes mexicanos con COVID-19: análisis comparativo entre pacientes vivos y fallecidos

Variable	Pacientes fallecidos ^a (n = 74)	Pacientes vivos ^o (n = 117)	Comparación: vivos vs fallecidos (^e vs ^Δ) Valor p	Pacientes vivos con COVID-19 grave ^v (n = 76)	Comparación: vivos con COVID-19 grave vs fallecidos (^v vs ^Δ) Valor p	Pacientes vivos con COVID-19 moderado ^b (n = 41)	Comparación: vivos con COVID-19 moderado vs fallecidos (^Δ vs ^Δ) Valor p	Comparación: vivos con COVID-19 moderado vs vivos con COVID-19 grave moderado (^Δ vs ^v) Valor p
Sexo								
Hombre ^a	52 (70.27)	71 (60.68)	0.021	44 (57.90)	0.010	24 (58.54)	0.018	0.329
Mujer ^a	22 (29.73)	46 (39.32)	0.049	32 (42.10)	0.043	17 (41.46)	0.041	0.938
IMC^b	29.57 ± 3.87	26.24 ± 2.42	0.592	30.25 ± 4.43	0.559	28.48 ± 4.58	0.084	0.139
Comorbilidades^c								
Diabetes mellitus tipo 2 ^a	50 (68)	46 (39.21)	0.034	42 (55)	0.122	23 (56)	0.221	0.248
Hipertensión arterial ^a	32 (43)	27 (23.08)	0.021	42 (55)	0.141	17 (41)	0.853	0.083
Coinfección^a	48 (65)	32 (27.25)	0.002	37 (49)	0.046	15 (37)	0.004	0.048
Datos para biomarcadores inflamatorios								
Ferritina ^b	2837.94 ± 405	1211.89 ± 212	> 0.000	1948.83 ± 235	0.234	474.64 ± 92.63	> 0.000	0.005
Dímero D ^b	4507.67 ± 435.52	1249.32 ± 195.12	> 0.001	1510.25 ± 135.19	> 0.001	1002.42 ± 184.44	> 0.001	0.031
Fibrinógeno ^b	885.95 ± 130.23	517.29 ± 40.19	0.132	663.82 ± 928.17	0.867	566.95 ± 38.49	0.799	0.762
Procalcitonina ^b	5.88 ± 2.08	3.12 ± 1.24	0.003	5.33 ± 1.37	0.195	1.31 ± 0.18	0.002	> 0.001
Dímero D/fibrinógeno ^b	7.98 ± 1.50	4.04 ± 0.44	> 0.001	2.76 ± 0.60	> 0.001	1.88 ± 0.55	> 0.001	0.438
Ferritina/procalcitonina PC ^b	4489 ± 705.83	2354.48 ± 492.24	0.009	3799 ± 389.8	0.632	1504.29 ± 102.20	0.132	> 0.001

^Δ Pacientes fallecidos.

^o Pacientes vivos.

^v Pacientes vivos con COVID-19 grave.

^Δ Pacientes vivos con COVID-19 moderado.

^a Los datos se expresan como frecuencia y porcentaje.

^b Los datos son expresados como promedio y desviación estándar.

* Diferencias significativas (valores de p < 0.05). Prueba t de Student.

^c Coexistencia de una o más afecciones que ocurren con una enfermedad o trastorno primario en un individuo.

^d En este estudio también se incluyeron pacientes con otras comorbilidades: enfermedad renal crónica, neuropatía y cardiopatías.

Se utilizó la existencia-ausencia de comorbilidades registradas en los pacientes para el análisis categórico respectivo.

fallecidos), destacan las diferencias significativas por sexo y existencia de coinfecciones y comorbilidades, como la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial sistémica.

Al calcular el riesgo de mortalidad, se encontró que los pacientes con COVID-19 grave y moderado tenían un riesgo mayor de alrededor del 5% (RM: 1.0496 [1.0187, 1.0814], $p < 0.05$) y del 4% por cada año de vida (RM: 1.0394 [1.0123, 1.0672], valor de $p < 0.05$), respectivamente.

Cuadro 2

El análisis categórico mostró que los pacientes que tuvieron coinfecciones durante su hospitalización y que fallecieron tenían un 29% más riesgo de mortalidad que los que no las padecieron (RM: 1.288 [1.023, 1.328], $p < 0.05$; ROC: 0.908) **Cuadro 2**

El análisis categórico también mostró el riesgo asociado con desenlaces fatales en pacientes con COVID-19 grave, así como el riesgo de migrar a un estado de mayor gravedad (**Cuadro 2**). Asimismo, el dímero D (RM: 1.032 [1.0130, 1.7230], $p < 0.05$; AUC: 0.580), la ferritina (RM: 1.023 [1.019, 1.843], $p < 0.05$, AUC : 0.885) y la relación ferritina/procalcitonina (RM : 1.324 [1.012, 1.478], $p = 0.05$, AUC = 0.859) se identificaron como predictores potenciales de desenlaces fatales generados por la COVID-19, mientras que la relación dímero D/fibrinógeno se identificó como factor de riesgo de migrar de un COVID-19 moderado a un COVID-19 grave (RM: 1.741 (1.276, 2.376), $p < 0.05$; AUC: 0.8088).

El fibrinógeno es un biomarcador con valores diferentes, pero no significativos entre el grupo de vivos y fallecidos, más aún, esta diferencia no es clara cuando se comparan los valores de fibrinógeno entre los pacientes vivos con COVID grave y COVID moderado, por lo que su interpretación debe analizarse con precaución.

Posteriormente, se utilizaron diversos algoritmos de aprendizaje automático para formar un modelo predictivo para clasificar nuevos casos clínicos en pacientes con COVID-19. En esta investigación, se analizaron siete algoritmos de aprendizaje automático para la predicción de la mortalidad (vivo o muerto) y la gravedad de la COVID-19 (moderado, grave y fallecido), que incluyeron: el algoritmo de árbol de decisión, la máquina de soporte vectorial no lineal (Kernel-SVM), la máquina de soporte vectorial (SVM), los vecinos más cercanos (K-NN), la regresión logística, el algoritmo Naïve-Bayes y el de bosque aleatorio. Luego se evaluó el rendimiento de cada modelo utilizando como métricas de rendimiento la precisión, exactitud y sensibilidad (**Cuadro 3**). Como se muestra en el **Cuadro 3**, la máquina vectorial de soporte del núcleo (SVM) fue suficiente para alcanzar una precisión del 0.80, desviación estándar de 0.06 y sensibilidad de 0.70. El algoritmo de árbol de decisiones demostró el rendimiento más bajo, indicado por sus valores de 0.54 de precisión, desviación estándar de 0.12 y sensibilidad de 0.52. **Cuadro 3**

DISCUSIÓN

En este estudio se aplicaron algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para determinar el valor predictivo de los biomarcadores inflamatorios en conjunto con datos clínicos y demográficos en los desenlaces fatales y el tipo de gravedad en pacientes con COVID-19.

Con un análisis descriptivo de datos demográficos y clínicos se observó coherencia con reportes previos.¹⁴⁻¹⁷ Además, se identificó que la ferritina, el dímero D y la relación ferritina-procalcitonina podrían ser un factor de riesgo potencial de mortalidad, pero estos biomarcadores por sí solos no son lo suficientemente claros para diferenciar la gravedad de la enfermedad durante la hospitalización de los pacientes. En particular, el fibrinógeno no mostró diferencias significativas

Cuadro 2. Factores predictores asociados con desenlaces fatales y con la gravedad de la COVID-19 en una muestra de pacientes mexicanos admitidos en un Hospital de Tercer Nivel con diagnóstico confirmado durante el primer y segundo brote de contagios en México desde abril a diciembre de 2020

Variable	Riesgo de mortalidad de la muestra total de pacientes		Riesgo de mortalidad de los pacientes vivos con COVID-19 grave		Riesgo de mortalidad de los pacientes vivos con COVID-19 moderada		Riesgo de incrementar la gravedad en pacientes con COVID-19	
	RM _s ¹ (IC95%)	Valor p	RM _s ¹ (IC 95%)	Valor p	RM _s ¹ (IC95%)	Valor p	RM _s ¹ (IC95%)	Valor p
Sexo	0.344 (0.131, 0.898)	0.003	0.597 (0.269, 1.325)	0.205	0.582 (0.296, 1.143)	0.116	1.027 (0.475, 2.218)	0.946
Índice de masa corporal	2.871 (1.245, 6.681)	0.013	1.059 (0.968, 1.160)	0.212	0.961 (0.888, 1.039)	0.314	1.089 (0.996, 1.191)	0.062
Diabetes mellitus tipo 2	1.209 (0.314, 5.284)	0.025	1.630 (0.743, 3.577)	0.223	1.686 (0.868, 3.277)	0.123	0.967 (0.450, 2.077)	0.931
Hipertensión arterial	0.731 (0.308, 3.492)	0.477	1.076 (0.496, 2.330)	0.853	0.617 (0.324, 1.176)	0.142	1.744 (0.809, 3.761)	0.156
Coinfección**	1.288 (1.023, 1.328)	0.026	3.200 (1.445, 7.084)	0.004	1.946 (1.010, 3.749)	0.047	1.644 (0.755, 3.582)	0.211
Comorbilidades ^c	1.288 (1.023, 1.328)	0.026	3.200 (1.445, 7.084)	0.004	1.946 (1.010, 3.749)	0.047	1.644 (0.755, 3.582)	0.211
↑ Ferritina	1.023 (1.019, 1.843)	0.017	1.008 (1.005, 1.011)	<0.001	1.000 (0.999, 1.000)	0.322	1.008 (1.004, 1.011)	<0.001
↑ Dímero D	1.032 (1.013, 1.723)	0.048	1.002 (1.001, 1.002)	<0.001	1.000 (1.000, 1.001)	0.002	1.000 (1.000, 1.001)	0.041
↑ Fibrinógeno	1.000 (0.999, 1.006)	0.132	1.001 (0.999, 1.002)	0.237	1.001 (0.999, 1.002)	0.131	1.000 (0.997, 1.002)	0.915
↑ Procalcitonina	0.997 (0.978, 1.017)	0.759	1.245 (1.053, 1.473)	0.011	0.997 (0.990, 1.005)	0.469	1.129 (0.971, 1.315)	0.116
↑ Relación dímero D/ fibrinógeno	0.825 (0.636, 1.070)	0.748	1.741 (1.276, 2.376)	<0.001	1.204 (1.069, 1.355)	0.002	1.249 (0.986, 1.583)	0.066
↑ Relación ferritina/ procalcitonina	1.324 (1.012, 1.478)	0.034	1.000 (1.000, 1.000)	0.014	1.000 (1.000, 1.000)	0.459	1.000 (1.000, 1.000)	0.002

Para la interpretación de la RM considere: el sexo (masculino vs femenino) y para cualquier otra variable las RMs se basan en la presencia frente a la ausencia. AUC: característica de funcionamiento del receptor.

* Diferencias significativas (valores de p < 0.05).

** Coinfecciones identificadas en este estudio: neumonía bacteriana nosocomial, infección de vías urinarias nosocomial y bacteriemias.

^c Coexistencia de una o más enfermedades adicionales a la enfermedad o trastorno primario en un individuo.

Cuadro 3. Evaluación del desempeño de los algoritmos de clasificación para aprender a predecir el desenlace fatal y la gravedad en pacientes con COVID-19

Variable respuesta		Desenlace fatal ³	Condición de gravedad ⁴	Desenlace fatal ³	Condición de gravedad ⁴	Desenlace fatal ³	Condición de gravedad ⁴	Desenlace fatal ³	Condición de gravedad ⁴	Desenlace fatal ³	Condición de gravedad ⁴
Algoritmo de clasificación ¹	Métrica de performance ²	Dímero D	Procalcitonina	Fibrinógeno	Ferritina	Relación dímero-D/fibrinógeno	Relación ferritina/procalcitonina	Relación dímero-D/fibrinógeno	Relación ferritina/procalcitonina	Todos los biomarcadores ⁵	Todos los biomarcadores ⁵
	Exactitud:	70%	73%	73%	73%	74%	74%	69%	74%	72%	74%
	Precisión:	0.12	0.10	0.11	0.10	0.13	0.11	0.13	0.12	0.12	0.12
Regresión logística	Sensibilidad:	0.71	0.65	0.68	0.68	0.69	0.74	0.69	0.65	0.76	0.76
Máquina de soporte de decisión vectorial no lineal	Exactitud:	70%	73%	73%	73%	70%	74%	70%	72%	75%	76%
	Precisión:	0.12	0.09	0.11	0.10	0.11	0.08	0.11	0.13	0.10	0.09
	Sensibilidad:	0.75	0.59	0.61	0.70	0.77	0.71	0.77	0.69	0.62	0.68
Árboles de decisión	Exactitud:	68%	72%	64%	61%	61%	69%	61%	63%	73%	76%
	Precisión:	0.13	0.09	0.09	0.07	0.13	0.15	0.13	0.10	0.12	0.09
	Sensibilidad:	0.62	0.68	0.77	0.61	0.50	0.47	0.50	0.60	0.71	0.85
Máquina de soporte de decisión vectorial	Exactitud:	72%	78%	74%	71%	72%	78%	72%	75%	76%	76%
	Precisión:	0.09	0.08	0.11	0.08	0.09	0.07	0.09	0.12	0.09	0.09
	Sensibilidad:	0.62	0.68	0.65	0.66	0.58	0.68	0.58	0.71	0.68	0.79
Bosque aleatorio	Exactitud:	73%	71%	69%	68%	68%	72%	68%	68%	67%	75%
	Precisión:	0.09	0.06	0.09	0.09	0.08	0.09	0.08	0.14	0.09	0.08
	Sensibilidad:	0.67	0.62	0.56	0.66	0.58	0.56	0.58	0.59	0.62	0.74
Vecinos más cercanos, KNN	Exactitud:	67%	75%	73%	70%	67%	77%	67%	68%	72%	79%
	Precisión:	0.10	0.07	0.08	0.06	0.10	0.08	0.10	0.09	0.10	0.11
	Sensibilidad:	0.63	0.56	0.58	0.60	0.62	0.65	0.62	0.68	0.71	0.76
Naive-Bayes	Exactitud:	67%	72%	72%	66%	67%	77%	67%	68%	70%	76%
	Precisión:	0.11	0.11	0.11	0.14	0.10	0.10	0.10	0.10	0.09	0.14
	Sensibilidad:	0.51	0.50	0.62	0.59	0.60	0.44	0.60	0.48	0.56	0.79

Los algoritmos utilizan como datos de adiestramiento los biomarcadores y datos demográficos de pacientes mexicanos admitidos en un hospital de tercer nivel con diagnóstico confirmado durante el primer y segundo brote de contagios en México desde marzo de 2021 hasta enero de 2022.

¹ Como predictores: sexo (hombre/mujer), edad (años), peso (kg), estatura (m), índice de masa corporal (IMC), cantidad de comorbilidades (de 0 a 3), coinfección (sí/no), tratamiento: esteroides (sí/no) y anticoagulantes (sí/no) y diferentes biomarcadores inflamatorios (dímero-D, procalcitonina, fibrinógeno, ferritina, relación dímero D/ fibrinógeno, relación ferritina/procalcitonina).

² Calculamos Recall o sensibilidad como promedio de cada clase (para la predicción de clases múltiples): (TP: cantidad de falsos positivos)/(TP: cantidad de positivos falsos + FN: número del negativo falso) con valores entre 0 y 1.

³ Tipo de desenlace: vive o fallece.

⁴ Condición de gravedad: progresión de los pacientes con COVID-19 para el uso de cánula nasal de alto flujo, ventilación mecánica o condición fatal.

⁵ Perfil de biomarcadores inflamatorios en este estudio: dímero D, procalcitonina, fibrinógeno y ferritina.

para distinguir los niveles de gravedad generados por la COVID-19 relacionados con los valores bajos en precisión y exactitud para predecir mortalidad y gravedad de la enfermedad mediante el método de aprendizaje automático.

En contraste con estos resultados se ha demostrado que la concentración de fibrinógeno puede utilizarse como indicador en casos críticos. Una situación opuesta ocurre con la concentración de dímero D que, además de ser un indicador para el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa de las extremidades inferiores, también puede utilizarse para determinar con éxito la evolución de los pacientes con COVID-19.¹⁸⁻²²

El dímero D, el biomarcador inflamatorio cuyos valores revelan un desequilibrio entre los factores procoagulantes y los anticoagulantes, fue el mejor indicador para predecir la condición fatal y la gravedad en pacientes con COVID-19.²³ Varios informes han demostrado que los pacientes con COVID-19 y concentraciones de dímero D mayores de 1000 ng/mL tienen riesgo de mortalidad 20 veces mayor en comparación con sujetos con concentraciones de dímero D más bajas, lo que sugiere que éstas se correlacionan mejor con la gravedad de la enfermedad, lo que consolida a esta proteína como un marcador pronóstico confiable para predecir los desenlaces fatales hospitalarios en pacientes con COVID-19.²⁴⁻²⁸

También se ha identificado que la ferritina y otros parámetros clínicos tienen un papel relevante en la evolución y en los desenlaces fatales por COVID-19; sin embargo, estos datos mostraron un mejor desempeño del dímero D en comparación con los otros biomarcadores.^{5,9,23-27} En este estudio, otros biomarcadores, como la procalcitonina, un precursor peptídico de la hormona calcitonina, mostró que sus valores se elevan durante esta enfermedad, similar a lo sucedido en las infecciones bacterianas y virales, lo que demuestra que esta proteína está implicada en las infecciones respiratorias agudas

y es un potencial predictor de la gravedad de la COVID-19.²⁸⁻³¹

Este biomarcador, en particular, se analizó en metanálisis que revelaron que las mayores concentraciones de procalcitonina se relacionan con un riesgo de mortalidad casi cinco veces mayor en pacientes con infección severa por SARS-CoV-2.³²⁻³⁵

Varios estudios que utilizaron algoritmos de aprendizaje automático demostraron que los datos demográficos y clínicos pueden utilizarse para predecir los desenlaces fatales en pacientes con COVID-19. En este trabajo se destaca la importancia de vigilar los biomarcadores de coagulación e inflamación en pacientes con COVID-19 grave, en particular, el dímero D. Estos datos permitirán la construcción de buenos modelos de predicción para alcanzar una precisión, exactitud y sensibilidad aceptables a pesar de contar con un grupo reducido de datos.^{3,6,36-39}

CONCLUSIONES

Los algoritmos de clasificación de aprendizaje automático permiten predecir los desenlaces fatales y el nivel de gravedad de la infección por SARS-CoV-2. Los biomarcadores inflamatorios son decisivos para mejorar la capacidad predictiva de estos modelos de nuevos casos. En este estudio, en particular, se corroboró la utilidad de los algoritmos de clasificación de aprendizaje automático para demostrar que las concentraciones de dímero D proporcionan información clínica valiosa para la predicción de desenlaces fatales y la evolución de la enfermedad en pacientes con COVID-19.

REFERENCIAS

1. Msemburi, W, Karlinsky, A, Knutson, V, Aleshin-Guendel, S, et al. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature* 2023; 613 (7942). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05522-2>

2. Akman C, Bakirdöğen S. The role of serum inflammatory markers, albumin, and hemoglobin in predicting the diagnosis in patients admitted to the emergency department with a pre-diagnosis of COVID-19. *Rev Assoc Med Bras* 2021; 67. doi: 10.1590/1806-9282.67.Suppl1.20200917
3. Conway EM, Mackman N, Warren RQ, Wolberg AS, et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nature Reviews Immunology* 2022; 22 (10): 639-649. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00762-9>
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
5. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)* 2020; 395 (10229): 1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
6. Pranata R, Henrina J, Lim MA, Lawrensia S, et al. Clinical frailty scale and mortality in COVID-19: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2021; 93: 104324. doi: 10.1016/j.archger.2020.104324
7. Beltrán-García J, Osca-Verdegal R, Pallardó FV, Ferreres J, et al. Oxidative stress and inflammation in COVID-19-associated sepsis: the potential role of anti-oxidant therapy in avoiding disease progression. *Antioxidants* 2020; 9 (10): 936. doi: 10.3390/antiox9100936
8. Hu H, Yao N, Qiu Y. Comparing rapid scoring systems in mortality prediction of critically ill patients with novel coronavirus disease. *Acad Emerg Med* 2020; 27 (6): 461-8. doi: 10.1111/acem.13992
9. Yan L, Zhang H-T, Goncalves J, Xiao Y, et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nature Mach Intell* 2020; 2: 283-8. <https://doi.org/10.1038/s42256-020-0180-7>
10. Malki Z, Atlam E-S, Hassanien AE, Dagnev G, et al. Association between weather data and COVID-19 pandemic predicting mortality rate: machine learning approaches. *Chaos Solitons Fractals* 2020; 138: 110137. doi: 10.1016/j.chaos.2020.110137
11. Shanbehzadeh M, Nopour R, Kazemi-Arpanahi H. Comparison of four data mining algorithms for predicting colorectal cancer risk. *J Adv Med Biomed Res* 2021; 29 (133): 100-8. DOI:10.30699/jams.29.133.100
12. Shipe ME, Deppen SA, Farjah F, Grogan EL. Developing prediction models for clinical use using logistic regression: an overview. *J Thorac Dis* 2019; 11 (Suppl 4): S574. doi: 10.21037/jtd.2019.01.25
13. Gao Y, Cai G-Y, Fang W, Li H-Y, et al. Machine learning based early warning system enables accurate mortality risk prediction for COVID-19. *Nat Commun* 2020; 11 (1): 1-10. doi.org/10.1038/s41467-020-18684-2
14. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem* 2020; 81: 1-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.05.012
15. Sui J, Noubouossie DF, Gandotra S, Cao L. Elevated plasma fibrinogen is associated with excessive inflammation and disease severity in COVID-19 patients. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11. doi: 10.3389/fcimb.2021.734005
16. Sukrisman L, Sinto R. Coagulation profile and correlation between Dímero-D, inflammatory markers, and COVID-19 severity in an Indonesian national referral hospital. *J Int Med Res* 2021; 49 (11). doi: 10.1177/03000605211059939
17. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 96: 467. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.055
18. Alvarez-Perez FJ, Castelo-Branco M, Alvarez-Sabin J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82 (9). doi: 10.1136/jnnp.2010.230870
19. Hajsadeghi S, Kerman SR, Khojandi M, Vaferi H, et al. Accuracy of D-dimer:fibrinogen ratio to diagnose pulmonary thromboembolism in patients admitted to intensive care units. *Cardiovasc J Afr* 2012; 23 (8). doi: 10.5830/CVJA-2012-041
20. Kara H, Bayir A, Degirmenci S, Kayis SA, et al. D-dimer and D-dimer/fibrinogen ratio in predicting pulmonary embolism in patients evaluated in a hospital emergency department. *Acta Clin Belg* 2014; 69 (4). doi: 10.1179/2295333714Y.0000000029
21. Kucher N, Kohler HP, Dornhöfer T, Wallmann D, Lämmle B. Accuracy of D-dimer/fibrinogen ratio to predict pulmonary embolism: A prospective diagnostic study. *J Thromb Hemost* 2003; 1 (4). doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00145.x
22. Murat S, Murat B, Dural M, Mert GO, Cavusoglu Y. Prognostic value of D-dimer/fibrinogen ratio on in-hospital outcomes of patients with heart failure and COVID-19. *Biomark Med* 2021; 15 (16). doi: 10.2217/bmm-2021-0341
23. Rajendran V, Gopalan S, Varadaraj P, Pandurangan V, et al. Course of COVID-19 based on admission D-dimer levels and its influence on thrombosis and mortality. *J Clin Med Res* 2021; 13 (7). doi: 10.14740/jocmr4550
24. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
25. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol* 2020; 13 (11): 1265-1275. doi: 10.1080/17474086.2020.1831383
26. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care* 2020; 8 (1). doi: 10.1186/s40560-020-00466-z

27. Yu HH, Qin C, Chen M, Wang W, Tian DS. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res* 2020; 195: 219-225. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.047
28. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (5): 1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810
29. Alunno A, Carubbi F, Rodríguez-Carrio J. Storm, typhoon, cyclone or hurricane in patients with COVID-19? Beware of the same storm that has a different origin. *RMD Open* 2020; 6 (1). doi: 10.1136/rmdopen-2020-001295
30. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; 46 (5): 846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
31. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol* 2017; 29 (9): 401-409. doi: 10.1093/intimm/dxx031
32. Ramonfaur D, Aguirre-García GM, Diaz-Garza CA, Torre-Amione G, et al. Early increase of serum ferritin among COVID-19 patients is associated with need of invasive mechanical ventilation and with in-hospital death. *Infect Dis (London)* 2022; 54 (11): 810-818. doi: 10.1080/23744235.2022.2101691
33. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (7): 681-686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5
34. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2020; 70 (3): 538-542. doi: 10.1093/cid/ciz545
35. Lippi G, Plebani. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020; 505: 190. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004
36. Moulaei K, Shanbehzadeh M, Mohammadi-Taghiabad Z, Kazemi-Arpanahi H. Comparing machine learning algorithms for predicting COVID-19 mortality. *BMC Med Inform Decis Mak* 2022; 22 (1): 2. <https://doi.org/10.1186/s12911-021-01742-0>
37. Subudhi S, Verma A, Patel AB, Hardin CC, et al. Comparing machine learning algorithms for predicting ICU admission and mortality in COVID-19. *npj Digit Med* 2021; 4 (1): 87. <https://doi.org/10.1038/s41746-021-00456-x>
38. Hachim IY, Hachim MY, Hannawi H, Naeem KB, et al. The inflammatory biomarkers profile of hospitalized patients with COVID-19 and its association with patient's outcome: A single centered study. *PloS One* 2021; 16 (12). doi: 10.1371/journal.pone.0260537
39. Jiménez-Jiménez X, Alvarado-Romano V, Galaviz-Pérez RA, Maya-Piña LV, et al. Identification of clinical and demographic variables associated with severe Covid-19 in subjects with rheumatic disease in a third-level hospital in Mexico City. *Salud Publica Mex* 2023; 65 (3): 300-302. doi: 10.21149/14235

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.