

# Predictores del resultado de una lesión cerebral traumática: Nueva Insight Usando receptor curva índices y análisis de red bayesiana

Zsolt Zador<sup>1,2\*</sup>, Mateo Sperrin<sup>3</sup>, Andrew T. King<sup>1</sup>

**1** Departamento de Neurocirugía, Salford Royal Foundation Trust, Salford, Greater Manchester, Reino Unido, **2** Instituto de Ciencias Cardiovasculares, Centro de Investigación Vascular y Accidentes Cerebrovasculares, Universidad de Manchester, Manchester, Reino Unido, **3** Salud e-Investigación Centro, Instituto Farr, Manchester Academic Health Science Center de la Universidad de Manchester, Manchester, Reino Unido

\* [zadzso@gmail.com](mailto:zadzso@gmail.com)



## Abstracto

### Fondo

Lesión cerebral traumática sigue siendo un problema de salud global. La comprensión de la importancia relativa de los predictores de resultado ayuda a optimizar nuestras estrategias de tratamiento, informando a los protocolos de evaluación, las decisiones clínicas y los diseños del ensayo. En este estudio establecemos importancia ranking de predictores de resultados en base a los índices de funcionamiento del receptor para identificar predictores clave de resultado y crear modelos predictivos simples. a continuación, se exploran las asociaciones entre los predictores de resultados clave que utilizan las redes bayesianas para ganar una mayor comprensión de la importancia del predictor.

### métodos

Hemos analizado la aleatorización de corticosteroides después de la base de datos significativa lesión en la cabeza (caída) de prueba de 10008 pacientes y se incluyeron pacientes en los que la demografía, las características de las lesiones, la tomografía computarizada (TC) conclusiones y Glasgow Outcome Scale (GCS) se registraron (total de 13 predictores, lo que estar a disposición de los médicos dentro de unas pocas horas después de la lesión en 6945 pacientes). Las predicciones de los resultados clínicos (muerte o discapacidad grave a los 6 meses) se realizaron utilizando modelos de regresión logística con 5 veces la validación cruzada. rendimiento predictivo se midió utilizando área parcial estandarizada (pAUC) bajo la curva de funcionamiento del receptor (ROC) y se utilizó la prueba DeLong para las comparaciones. ranking de importancia variable se basa en pAUC dirigido a la especificidad (pAUC<sub>sp</sub>) y la sensibilidad (pAUC<sub>se</sub>) intervalos de 90 - 100%. asociaciones probabilísticos fueron representados usando redes bayesianas.

### resultados

análisis AUC completa mostró una muy buena capacidad de predicción (AUC = 0,8237, IC del 95%: 0,8138 - 0,8336) para el modelo completo. Especificidad importancia centrado ranking de edad, pupilar, las respuestas motoras, obliteración de las cisternas basales / 3er ventrículo y desplazamiento de la línea media destacó.



**Citación:** Zador Z, M Sperrin, el rey AT (2016) predictores del resultado de una lesión cerebral traumática: Nueva Insight Uso receptor curva índices y análisis de red bayesiana. PLoS ONE 11 (7): e0158762. doi: 10.1371 / journal.pone.0158762

**Editor:** Jinglu Ai, Hospital de San Miguel, Universidad de Toronto, Canadá

**Recibido:** 7 de abril de, el año 2016

**Aceptado:** 21 de junio de, el año 2016

**Publicado:** 7 de julio de, el año 2016

**Derechos de autor:** © 2016 Zador et al. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la

[Licencia Creative Commons](#), Que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acreditan.

**Disponibilidad de datos Declaración:** El conjunto de datos completo para el estudio CRASH está disponible en <https://ctu-app.lshlm.ac.uk/index.php/freebird/> / disponibles juicios / .

**Fondos:** ZZ es un Profesor Clínico Académico, financiado por el Instituto Nacional de Salud e Investigación. MS es apoyado por la Universidad de Manchester 's Health Center eResearch (Herc), financiado por el Consejo de Investigación Médica de Grant MR / K006665 / 1.

**Conflicto de intereses:** Los autores han declarado que no existen conflictos de intereses.

Es interesante que cuando la orientación de la sensibilidad del modelo, las variables de más alto rango fueron la edad, lesión extracraneal grave, la respuesta verbal, hematoma en la TC y la respuesta del motor. modelos simplificados, que incluyeron sólo estos predictores clave, tuvieron un rendimiento similar ( $pAUC_{SP} = CI\ 0,6523, 95\%: 0,6402 - 0,6641$  y  $pAUC_{SE} = CI\ 0,6332, 95\%: 0,62 - 0,6477$ ) en comparación con los modelos completos ( $pAUC_{SP} = CI\ 0,6664, 95\%: 0,6543 - 0,679$ ,  $pAUC_{SE} = CI\ 0,6436, 95\%: 0,6289 - 0,6585$ , valor de  $p$  de  $0,1165$  y  $0,3448$  largo, respectivamente). redes bayesianas mostraron los predictores que no figuraban en los modelos simplificados se asociaron con los que lo hicieron.

## Conclusión

Se demuestra que la selección variable basada importancia permite que los modelos predictivos simplificados para crear manteniendo precisión de la predicción. La selección de variables de orientación especificidad confirmó componentes clave de la evaluación clínica en TBI mientras que la clasificación basada en la sensibilidad sugirió lesiones extracraneales como uno de los predictores más importantes. Estos resultados ayudan a refinar nuestro enfoque para dirigir la evaluación por lesión, toma de decisiones y la predicción de resultados dirigidos a la sensibilidad del modelo y especificidad. redes bayesianas demostraron ser una herramienta completa para representar asociaciones probabilísticas para predictores clave que dan una idea de por qué el modelo simplificado ha mantenido precisión.

## Introducción

lesión cerebral traumática sigue siendo un problema de salud mundial, con una incidencia aproximada de  $0,2 - 0,5\%$  cada año [ 1 ]. No ha habido un interés creciente en las predicciones basadas en modelos para el resultado clínico para mejorar las estrategias de gestión, informar a los pacientes expectativas / relativos y también facilitar la futura ensayo clínico de diseño [ 2 , 3 , 4 ]. Los estudios que utilizan la Misión Internacional de Pronóstico y análisis de ensayos clínicos en los conjuntos de datos de TBI (IMPACT) ha cedido clasificación importancia de las variables de admisión. Los resultados destacan la edad del paciente, Glasgow Coma Scale motor, las características de respuesta de la pupila y la tomografía computarizada (TC) (Marshall clasificación) como algunos de los predictores más influyentes del resultado clínico [ 3 ]. La combinación de los conjuntos de datos de ensayos clínicos en la lesión cerebral traumática ha llevado a marcar los modelos de predicción basados [ 4 ]. Sin embargo, las técnicas estadísticas en las ciencias biomédicas permiten una mayor comprensión de predicción de datos. En este estudio se analizan una serie de modelos predictivos utilizando características de regresión y la curva de funcionamiento del receptor logísticos para determinar influyente ( " llave ") predictores de resultado. A continuación, aplicamos redes bayesianas para evaluar las asociaciones de estos predictores clave con el resto de variables para una mayor comprensión.

La curva de funcionamiento del receptor (ROC) es un indicador resumen ampliamente utilizado la evaluación de precisión de la predicción de un modelo de clasificación binario. Traza sensibilidad (true fracción positiva) contra 1-especificidad (true fracción negativa), y el área bajo la curva (AUC) da una medida de la precisión de la predicción. AUC, sin embargo, considera toda la curva, que no es relevante en cada caso como regiones de interés son a menudo las áreas de alta sensibilidad o especificidad. Análisis de área parcial estandarizado bajo la curva (pAUC) aborda esta limitación y permite la comparación de rendimiento predictivo dentro de una región pre-especificado [ 5 , 6 , 7 ]. La contribución de las distintas variables de precisión de la predicción se ha evaluado en base a los incrementos en los valores de PAUC [ 6 ]. En el estudio actual se adopta este enfoque para establecer ranking de importancia variable en función de la disminución de pAUC cuando la variable de interés se deja caer desde el modelo predictivo.

Hemos probado entonces si un modelo simplificado puede ser creado usando los predictores de más alto rango mientras se mantiene predicciones igualmente precisos como los modelos más complejos.

**redes bayesianas permiten la representación completa de las relaciones probabilísticas entre variables [ 8 , 9 ].** En el campo de la biomedicina han sido principalmente aplicado en base a sus capacidades de predicción para estimar los resultados clínicos de pulmón [ 8 ] Y hepatocelular cáncer [ 9 ]. Además algoritmos de búsqueda automatizadas se pueden aplicar para construir redes bayesianas y con esto determinar las asociaciones probabilísticas entre variables. En la segunda parte del estudio se utilizó este método para obtener una mayor comprensión de la estructura de datos y evaluar cómo las variables restantes se asocian con los predictores de más alto rango.

## métodos

### la base de datos del paciente

Se utilizó la base de datos abierta del estudio CRASH (aleatorización de corticosteroides después de lesión en la cabeza significativo).

**Esto internacional aleatorizado y controlado de colaboración de investigación [ 10 , 11 ] Probado el beneficio de la infusión intravenosa de** corticosteroides después de una lesión cerebral traumática. El estudio incluyó 10008 pacientes que sufrieron lesiones en la cabeza dentro de las 8 horas de la evaluación clínica inicial de 239 hospitales en 49 países. La base de datos de prueba de choque y la lista completa de **las variables incluidas en el estudio están disponibles en línea: [https://ctu-app.lshtm.ac.uk/freebird/index.php/disponibles\\_juicios/](https://ctu-app.lshtm.ac.uk/freebird/index.php/disponibles_juicios/) [ 12 ].**

**Definimos las variables de admisión de tal manera que en paralelo estudios anteriores por el impacto y CRASH Colaboradores [ 2 , 3 , 4 ].** La consideración para la selección de estas variables fueron que: 1) que reflejan la información clínica disponible para los médicos dentro de unas pocas horas después de la lesión 2) la relevancia clínica de estos predictores verificados por publicado previamente Nagelkerke R<sup>2</sup> clasificación [ 3 ] Y 3) estas variables de admisión estaban disponibles para un número sustancial de pacientes. Las variables utilizadas en el análisis fueron: 1) " características de los pacientes y de lesiones " que incluyeron edad, sexo, causa lesiones graves y lesiones extracraneales, este último definido como una lesión que requiere ingreso hospitalario en su propio derecho [ 13 ], 2) " las variables de evaluación "

que consistía en respuesta pupilar, y componentes de la Escala de Coma de Glasgow (GCS), siendo esta última la escala clínica universal, más ampliamente utilizado para evaluar el nivel consciente (que consiste en la abertura del ojo, verbal y la respuesta del motor) [ 14 ]. De acuerdo con el protocolo de prueba [ 11 ] Evaluación clínica se llevó a cabo dentro de las 8 horas de la lesión. Para pacientes en los que GCS no era evaluable debido a la intubación se registró la puntuación más reciente GCS. 3) " Los hallazgos de imagen " que consistía en 1 o más de sangrado petequiral, obliteración del tercer ventrículo o cisternas basales, sangrado subaracnoideo, desplazamiento de la línea media de más de 5 mm y hematoma intracraneal en tomografía ordenador del cerebro. En términos de resultados clínicos definición que fue paralelo estudios previos [ 2 , 3 , 4 ] Y considerado pobre como resultado la muerte o discapacidad grave y favorable como resultado una discapacidad moderada o buena recuperación a los 6 meses después de la lesión cerebral traumática. Se excluyeron los pacientes en los que no se registraron todas estas variables, dejando a 6945 pacientes. La mayoría de los pacientes excluidos, por medio de este enfoque se debió a la falta de resultados completos TC cerebral para 2191 de los 10008 pacientes (21,9%) de los cuales 2.063 (20,6%) se registró a no haber tenido un escáner cerebral TC realizado en absoluto y sólo 128 (1,3%) tenían uno o más hallazgos de imagen realmente falta en el conjunto de datos. Lista completa de 12 predictores, los detalles sobre los datos que faltan de frecuencia variable y se resumen en [tabla 1](#) . Múltiples imputaciones de datos que faltan no se llevaron a cabo en este estudio debido a la potencial dificultad técnica de la aplicación de nuestro posterior análisis estadístico incluyendo redes bayesianas a los datos imputados. análisis Además anterior de los modelos de predicción utilizando la base de datos de prueba CRASH encontraron resultados similares para los conjuntos de datos imputados y completos [ 4 ]. Estudios anteriores sobre los conjuntos de datos de CRASH también señalan un mejor resultado a los 14 días después de la lesión para los países de ingresos altos, las regiones de ingresos medios bajos comparados, posiblemente atribuible a una mejor infraestructura en la región de altos ingresos. Sin embargo los resultados a los 6 meses no mostró diferencias significativas entre las diferentes regiones del ingreso

Tabla 1. Características de los datos del paciente. Resumen de la distribución de frecuencias de las variables continuas y categóricas considerados en nuestro análisis.

variable Categoría	Variable (abreviatura)	Categoría	Únicos datos completa (total de 6945 pacientes)		Solo los datos que faltan (total de 3063 pacientes)		conjunto de datos completo (total de 10008 pacientes)
			Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
Epidemiología	Sex (sexo)	masculino	5706	81.81	2437	79.56	8143
		hembra	1239	17.76	626	20.44	1865
	Edad (años)	< 20	892	12.79	336	10.97	1228
		20 - 24	1191	17.08	501	16.36	1692
		25 - 29	860	12.33	442	14.43	1302
		30 - 34	754	10.81	367	11.98	1121
		35 - 44	1199	17.19	567	18.51	1766
		45 - 54	899	12.89	352	11.49	1251
		> 55	1150	16.49	498	16.26	1648
	Causa lesiones (causa)	el tráfico por carretera fi c accidente	4780	68.53	1638	53.48	6418
Evaluación		Fall> 2 metros	920	13.19	389	12.70	1309
		otro	1245	17.85	893	29.15	2138
		sin datos	N / A	N / A	143	4.67	143
	lesión extracraneal mayor (CE)	si	1638	23.48	559	18.25	2197
		no	5307	76.09	2266	73.98	7573
		sin datos	N / A	N / A	238	7.77	238
	apertura de los ojos (ojo)	ninguna respuesta	2680	38.42	688	22.46	3368
		al dolor	1261	18.08	382	12.47	1643
		al estímulo verbal	1764	25.29	1210	39.50	2974
		espontáneo	1240	17.78	783	25.56	2023
	respuesta Motor (motor)	ninguna respuesta	601	8.62	213	6.95	814
		extensión	407	5.84	124	4.05	531
		abnormal Florida flexión	515	7.38	169	5.52	684
		retirada	933	13.38	303	9.89	1236
		localiza	2723	39.04	1089	35.55	3812
		sigue órdenes	1766	25.32	1165	38.03	2931
	respuesta verbal (verbal)	ninguna respuesta	2640	37.85	645	21.06	3285
		sonidos incomprensibles	1124	16.11	320	10.45	1444
		solo palabras	821	11.77	402	13.12	1223
		confuso	2006	28.76	1412	46.10	3418
		orientado	354	5.08	284	9.27	638
(Continuado)	la respuesta pupilar (alumnos)	tanto reactiva	5791	83.03	2266	73.98	8057
		sin respuesta unilateral	496	7.11	92	3.00	588
		ninguna respuesta	658	9.43	167	5.45	825
		no se puede evaluar	N / A	N / A	538	17.56	538

Tabla 1. (Continuado)

variable Categoría	Variable (abreviatura)	Categoría	Únicos datos completa (total de 6945 pacientes)	Solo los datos que fallan (total de 3063 pacientes)	conjunto de datos completo (total de 10008 pacientes)
Imaging fi hemorragia petequeial hallazgos (phm)	Variable (abreviatura)	Imaging fi hemorragia petequeial hallazgos (phm)			
		si	1974	28.30	2235
		no	4971	71.27	5583
		escanear no se hace	N/A	N/A	2063
		sin datos	N/A	N/A	127
		si	2206	31.63	2461
		no	4739	67.94	5357
		escanear no se hace	N/A	N/A	2063
		sin datos	N/A	N/A	127
		si	1663	23.84	1823
		no	5282	75.73	5984
		escanear no se hace	N/A	N/A	2063
		sin datos	N/A	N/A	128
		si	1021	14.64	1141
Salir	Variable (abreviatura)	Resultado a los 6 meses (resultado)			
		si	5924	84.93	6677
		no	N/A	N/A	2063
		escanear no se hace	N/A	N/A	127
		sin datos	N/A	N/A	127
		si	2718	38.97	3080
		no	4227	60.60	4740
		escanear no se hace	N/A	N/A	2063
		sin datos	N/A	N/A	125
		muerte o discapacidad grave	2763	39.61	3558
		discapacidad moderada o buena recuperación	4182	59.96	5997
		Viva*	N/A	N/A	120
		sin datos	N/A	N/A	333
					3.33

\* los datos sobre discapacidad no conocidos

doi: 10.1371 / journal.pone.0158762.t001

[ 2 ]. Además, el modelo de predicción construido en el conjunto de datos que incluye los datos de todos los niveles de ingresos fueron validados con éxito con los conjuntos de datos externos [ 4 ]. Por lo tanto, en nuestro estudio no diferenció entre los datos de las regiones de renta alta y baja-media. Los resultados finales del ensayo MRC CRASH mostraron un aumento de la morbilidad y la mortalidad tras la administración de methylprednisolone [ 15 ]. Sin embargo, no incluirá la asignación al tratamiento en nuestro análisis, ya que no habría tenido ninguna influencia sobre los predictores de resultado debido al proceso de aleatorización. Este enfoque está de acuerdo con el modelo de pronóstico publicado anteriormente sobre la base de la base de datos CRASH, donde tampoco se consideraron las asignaciones de tratamiento [ 2 ]. Además, este modelo predictivo se verificó utilizando varias bases de datos externas, tales como el impacto o TARN [ 4 , dieciséis ], y también conjuntos de datos en un solo centro [ 17 ].

### Predictivo rango variable basado en el ajuste del modelo

Se aplicaron modelos de regresión logística para predecir la muerte o discapacidad grave a los 6 meses como se describió anteriormente, paralela a la metodología de los estudios anteriores [ 3 , 4 ]. Las predicciones fueron realizadas con 5 veces la validación cruzada para evitar la sobre apropiado. Durante este proceso de datos se muestrearon aleatoriamente sobre 6 ciclos con cada ciclo que incluye un 5: split 1 de datos en formación y la prueba conjuntos de datos. conjuntos de datos de formación se usaron para ajustar el modelo de predicción (a " tren " el algoritmo). A continuación se utilizó este modelo para predecir la variable de interés del conjunto de datos de prueba. Para permitir la comparación con estudios anteriores [ 3 ] Y la clasificación basada en " bondad de ajuste " utilizamos Nagelkerke R<sup>2</sup> de puntuación [ 18 ]. Esta técnica se ha utilizado previamente en modelos de regresión logística [ 3 ] Y se expresa numéricamente el porcentaje de variabilidad atribuida a un predictor. Para permitir la comparación con estos resultados se derivan primera importancia en la clasificación de la gota en el Nagelkerke R<sup>2</sup> valor para el modelo producido mediante la exclusión de la variable de interés como se describe en estudios anteriores [ 3 ].

### Importancia de clasificación basado en las características ROC

En el primer caso que probamos un métodos bien establecidos de la selección del modelo aplicando el criterio de información de Akaike (AIC) [ 19 ] A eliminación hacia atrás. Esta técnica de selección de modelo penaliza a la complejidad del modelo contra la bondad de ajuste. Se inicia con el modelo más complejo y después de dejar caer una sola variable y vuelve a evaluar la calidad del modelo mediante el cálculo de su puntuación AIC en cada paso. El mejor modelo es el que tiene la puntuación más baja AIC, que representa el mejor ajuste del modelo equilibrado en contra de la complejidad del modelo. Hemos adoptado otro enfoque para la selección de modelo en el que el poder predictivo de cada modelo se evaluó por área parcial y completo bajo las curvas de funcionamiento del receptor (PAUC y AUC respectivamente) y se compararon usando el DeLong ' s de prueba [ 20 ]. La mayoría de nuestro análisis se centró en áreas de alta sensibilidad y especificidad (90 - 100%) dado Estas son las áreas de interés clínico. Todo el AUC también se estableció para la comparación. Como un nuevo enfoque a la Nagelkerke R<sup>2</sup> clasificación basada, derivamos la importancia de cada predictor de la disminución de la AUC normalizada pAUC y cuando el predictor particular, se eliminó en el modelo. Una mayor disminución en estos parámetros indica mayor importancia para la variable caída.

### Modelado de relaciones probabilísticas utilizando redes bayesianas

redes bayesianas representan las relaciones probabilísticas entre variables mediante gráficos dirigidos acíclicos (DAG). El DAG comprende nodos, que en nuestro estudio representan variables clínicas; y los bordes, que conectan los nodos que indican la dependencia condicional entre ellos. La red puede ser interrogado durante probabilidades marginales de una variable, que es la probabilidad de que las posibles categorías de la variable puede asumir dado el estado del nodo padre. Para establecer qué estructura de red describe mejor las relaciones probabilísticas entre las variables que utilizan el algoritmo de escalada [ 21 ] Para buscar las posibles redes. Este proceso de búsqueda comienza

con una estructura de red empírica, a continuación, durante varias etapas iterativas altera los bordes dentro de la red llegan a una estructura que describe mejor los datos.

La construcción de modelos y predicciones

Todo edificio análisis y modelo estadístico se llevó a cabo en " R "[ 22 ], Un entorno de software libre para la programación y gráficos estadísticos ( <https://www.r-project.org/> ). los " bnlearn "[ 23 ] Paquete se utilizó para el análisis de redes bayesianas. análisis de la curva de funcionamiento del receptor se realizó usando el " Proc " paquete [ 7 ]. Las áreas bajo las curvas ROC se compararon mediante De Long ' parte de la prueba de s " Proc " paquete.

resultados

Variable de clasificación por importancia

Se categorizaron las variables de admisión en las características del paciente y de lesiones, las características de evaluación de imagen o frecuencias que se resumen en **tabla 1** . R Nagelkerke  $\chi^2$  rango de edad se confirma, GCS puntuación motora, respuesta pupilar, y hallazgos anormales CT (obliteración del tercer ventrículo / cisternas basales) como los predictores más influyentes de mal resultado (discapacidad grave o la muerte) ( **Figura 1** ) De acuerdo con los resultados publicados anteriormente del conjunto de datos de impacto [ 3 ]. También clasificamos las variables de admisión en función de su contribución a modelar poder predictivo evaluada por tres propiedades diferentes (ROC **Figura 1** ): 1) toda la curva ROC (clasificación basada AUC) 2) 90 -

100% de especificidad (pAUC<sub>SP</sub> clasificación basada) 3) y 90 - 100% rango de sensibilidad (pAUC<sub>SE</sub> clasificación basada). Sobre la base de la caída por ciento en el AUC, pAUC<sub>SP</sub> y pAUC<sub>SE</sub> valores en respuesta a la exclusión de la variable de interés hemos sido capaces de asignar una clasificación, con una mayor caída que se traduce en una fila más alta importancia (véase también **métodos** ). Mientras que los valores de porcentaje de disminución en pAUC / AUC eran pequeños y posiblemente no significativa en una escala absoluta, que no nos permite hacer una evaluación comparativa entre las variables e informar a la variable de selección posterior. La clasificación basada en el AUC ha confirmado la edad y la respuesta motora influyentes como predictores de mal resultado (muerte o discapacidad grave a los 6 meses después de la lesión) en concordancia con la Nagelkerke  $\chi^2$  clasificación basada. lesión extracraneal grave también altamente clasificado seguido por pupilar, respuesta verbal y hallazgos anormales CT. Un patrón similar se observó cuando la orientación especificidad de 90 - 100% dentro de la República de China (pAUC<sub>SP</sub>). A pesar de la lesión extracraneal fue interesante la variable de clasificación más baja. Sin embargo cuando se considera la región de 90 - 100% de sensibilidad (pAUC<sub>SE</sub>), edad fue seguido por lesiones graves extracraneal, la respuesta verbal, hematoma en la respuesta de TC y el motor. Hemos observado valores negativos en todos los enfoques basados AUC para bajas las variables de clasificación que sugieren que la exclusión de éstos del modelo puede mejorar la precisión del modelo. En potencial explicación para esto puede ser un elemento de sobreajuste, que ocurre en el modelo que incluye todas las variables.

La sensibilidad y la selección del modelo basado especificidad

Se aplicó por primera vez la eliminación hacia atrás como un método establecido de selección de modelo al modelo de regresión con todas las variables incluidas 12 (modelo completo) para predecir una discapacidad grave o la muerte a los 6 meses después de la lesión cerebral traumática. Esta técnica produjo simplificación limitada del modelo completo sugiriendo " causa lesiones " sólo como un resultado potencialmente excluibles variable (modelo de AIC

7.266,79). Estamos próximos a prueba el enfoque alternativo de la utilización de índices área bajo (AUC) de la curva de funcionamiento del receptor (ROC) para la selección de modelos para crear modelos más simples que predicen una discapacidad grave o la muerte a los 6 meses. Como se detalla en los métodos con esta técnica se consideró la alta especificidad (SP) y la región de sensibilidad (SE) de la República de China e incorpora la pAUC el ranking descrito anteriormente. Para ambos grupos, los Lowe ranking de las variables fueron excluidos en

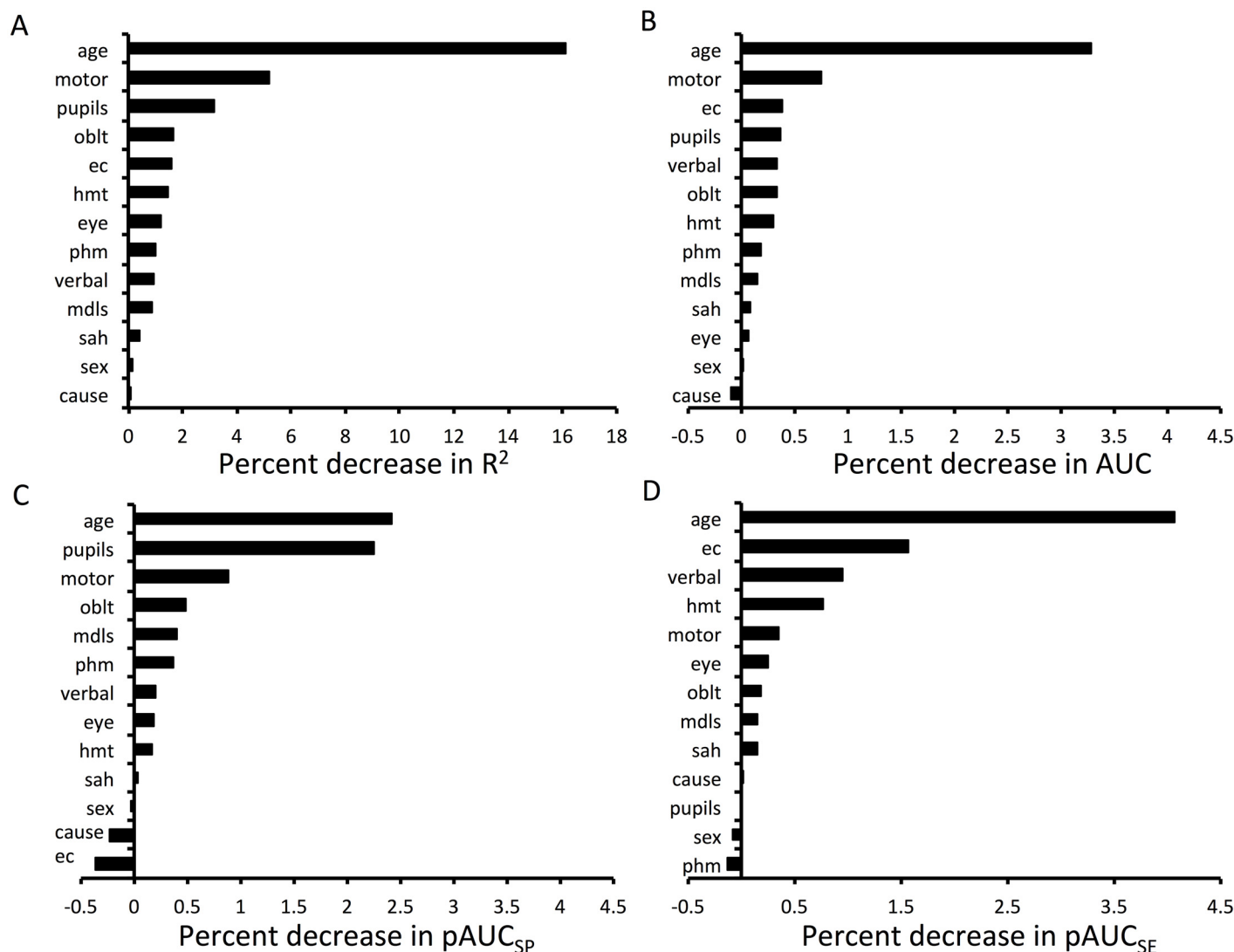


Fig 1. rango importancia variable. clasificación importancia de las variables utilizando parcial Nagelkerke  $R^2$  puntuaciones (A), las características de ROC considerando todo el AUC (B),  $pAUC$  en 90 - 100% de especificidad (C) y 90 - una sensibilidad del 100% (D). Ver [tabla 1](#) para las abreviaturas.

doi: 10.1371/journal.pone.0158762.g001

una manera gradual hasta que la gota en  $pAUC$  en comparación con el modelo completo alcanzó significación basada en DeLong's de prueba (Tablas 2 y 3). Este enfoque produjo dos modelos simplificados (uno para especificidad y uno para enfoque impulsado por la sensibilidad) que tuvo el menor número de variables, pero mantiene su precisión de la predicción en comparación con el modelo completo (Tablas 2 y 3 y Figura 2). Para los modelos de especificidad impulsado las variantes simplificadas  $pAUC_{se}$  fue 0,6523 (IC del 95%: 0,6402 - 0,6641) sólo ligeramente menor que el  $pAUC_{se}$  del modelo completo: CI 0,6664 (95%: 0,6543 - 0,679), y esta diferencia no fue significativa con la prueba De Longs ( $p = 0,1165$ ). Del mismo modo, la sensibilidad enfoque basado en  $pAUC_{sp}$  fue 0,6332 (IC del 95%: 0,62 - 0,6477) en comparación con el rendimiento modelos completos de CI 0,6436 (95%: 0,6289 - 0,6585), que de nuevo no fue significativa con De anhela prueba ( $p = 0,3448$ ). El análisis comparativo de las curvas ROC se resumen en Figura 2. Las variables que se incluyeron en estos modelos simplificados fueron etiquetados como "predictores clave" (Mesas 2 y 3).



Tabla 2. Resumen de selección de modelo usando especificidad rango variable basado. variable rango

		Modelo													
		Completar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1	años	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
2	alumnos	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
3	motor	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
4	ObIt	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
5	mdls	+	+	+	+	+	+	+	+	+					
6	pcm	+	+	+	+	+	+	+	+						
7	verbal	+	+	+	+	+	+	+							
8	ojo	+	+	+	+	+	+								
9	HMT	+	+	+	+	+									
10	SAH	+	+	+	+										
11	sexo	+	+	+											
12	porque	+	+												
13	CE	+													
	pAUC	0.6664	0.6678	0.6672	0.6668	0.6673	0.6635	0.6623	0.6539	0.6523	0.6484		0.63	0.613	0.5401
	IC del 95%	0.6543 - 0.679	0.6544 - 0.6793	0.6555 - 0.6802	0.6551 - 0.6801	0.6552 - 0.6794	0.6512 - 0.6758	0.6505 - 0.6755	0.6416 - 0.6665	0.6402 - 0.6641	0.6364 - 0.6604	0.6181 - 0.6422	0.6033 - 0.624	0.5314 - 0.5491	
	DeLong pag	N / A	0,9191	0,8707	0,9289		0,964	0,6474	0,1612	0,1165	0,7535	0,0439	4.33E-05	1.15E10	2.20E16

modelo de selección paso a paso mediante la exclusión de la variable menos importante en cada paso (modelos 1 - 12). Las variables incluidas en el modelo se indican mediante "+". Modelo 1 a 8 a mantener su precisión en comparación con el modelo completo (valores de p DeLong> 0,05) con el modelo 8 siendo el más simplista. Las variables clave son (resaltado en negrita) se de fi define como los predictores que constituyen el modelo más simplista. Ver [tabla 1](#) para las abreviaturas variables.

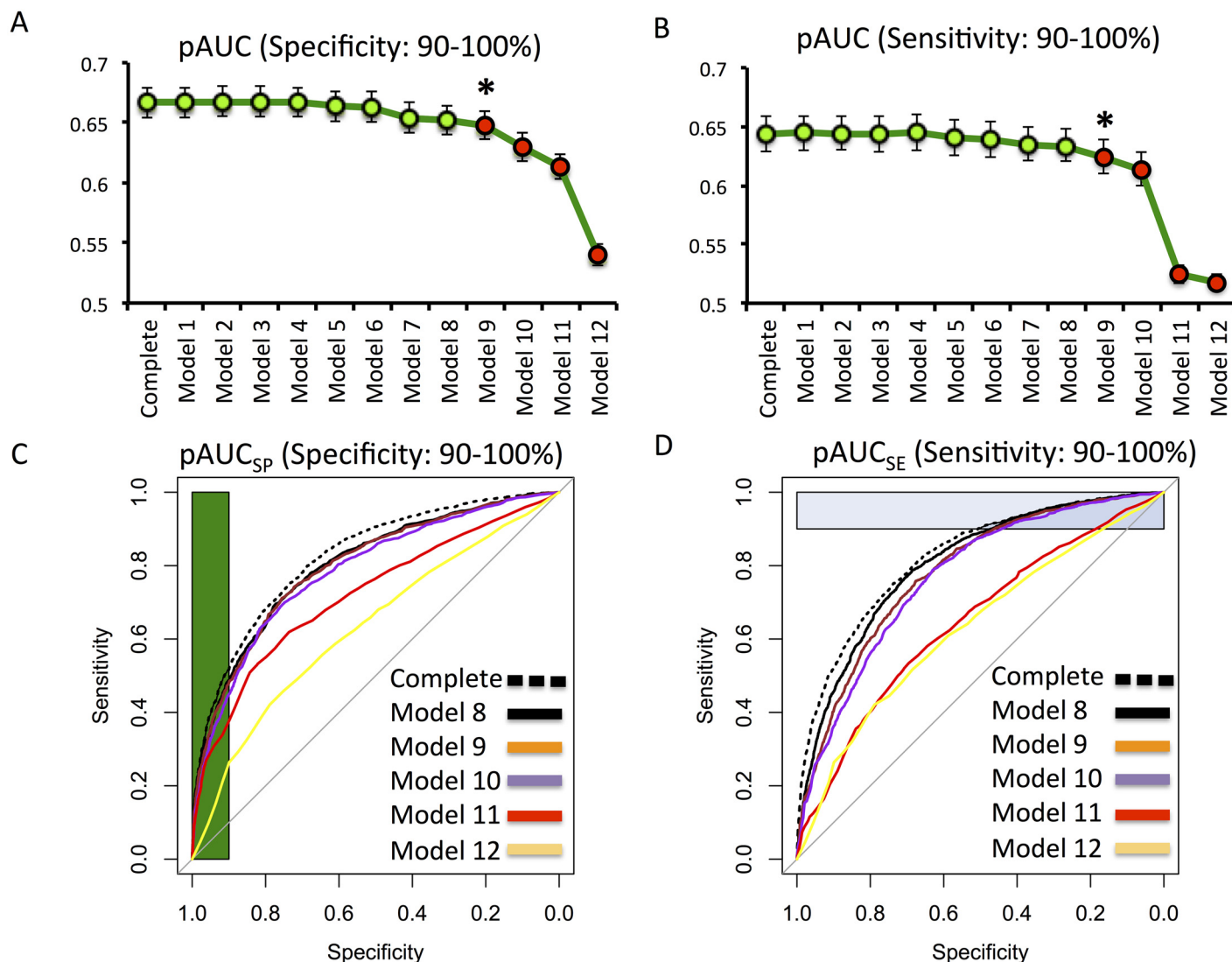
doi: 10.1371 / journal.pone.0158762.t002

Tabla 3. Resumen de selección de modelo usando sensibilidad rango variable basado. variable rango

		Modelo												
		Completar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	años	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	CE	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
3	verbal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
4	HMT	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
5	motor	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
6	ojo	+	+	+	+	+	+	+	+					
7	ObIt	+	+	+	+	+	+	+						
8	mdls	+	+	+	+	+	+							
9	SAH	+	+	+	+	+								
10	porque	+	+	+	+									
11	alumnos	+	+	+										
12	sexo	+	+											
13	pcm	+												
	pAUC	0.6436	0.6442 0.6433 0.6445 0.6444 0.6408 0.6385						0.635 0.6332 0.6241			0.6138	0.5241 0.5177	
	IC del 95%	0.6289 - 0.6585	0.6297 - 0.6594	0.6304 - 0.6594	0.6286 - 0.6587	0.6297 - 0.66	0.6256 - 0.6556	0.6241 - 0.6537	0.6212 - 0.6495	0.62 - 0.6477	0.6102 - 0.6388	0.5999 - 0.6277	0.5167 - 0.5323	0.511 - 0.5242
	DeLong paq	N / A	0,9556 0,9805 0,9323 0,9382 0,8043 0,6408 0,4234 0,3448 0,07603 0,006258 2.20E-										dieciséis	2.20E16

El mismo principio de la selección del modelo se usó como para la especificidad fi modelos basados en las ciudades en [Tabla 2](#) . Las variables clave se resaltan en negrita. Ver [tabla 1](#) para las abreviaturas variables.

doi: 10.1371 / journal.pone.0158762.t003



**Fig 2. Modelo de selección y comparación de rendimiento predictivo.** Gráfico que representa valores PAUC para la especificidad (A) y sensibilidad (B) la selección del modelo basado. ver Tablas 2 y 3 para descripciones de los modelos. Tenga en cuenta la disminución progresiva en el rendimiento del modelo con modelos cada vez más simplistas sólo llega a ser significativa para el modelo 9 en la clasificación basada especificidad y significación marginal en el enfoque de sensibilidad específica. Las curvas ROC de los modelos de diferencias de la especificidad (C) y sensibilidad (D) enfoque basado.

doi: 10.1371/journal.pone.0158762.g002

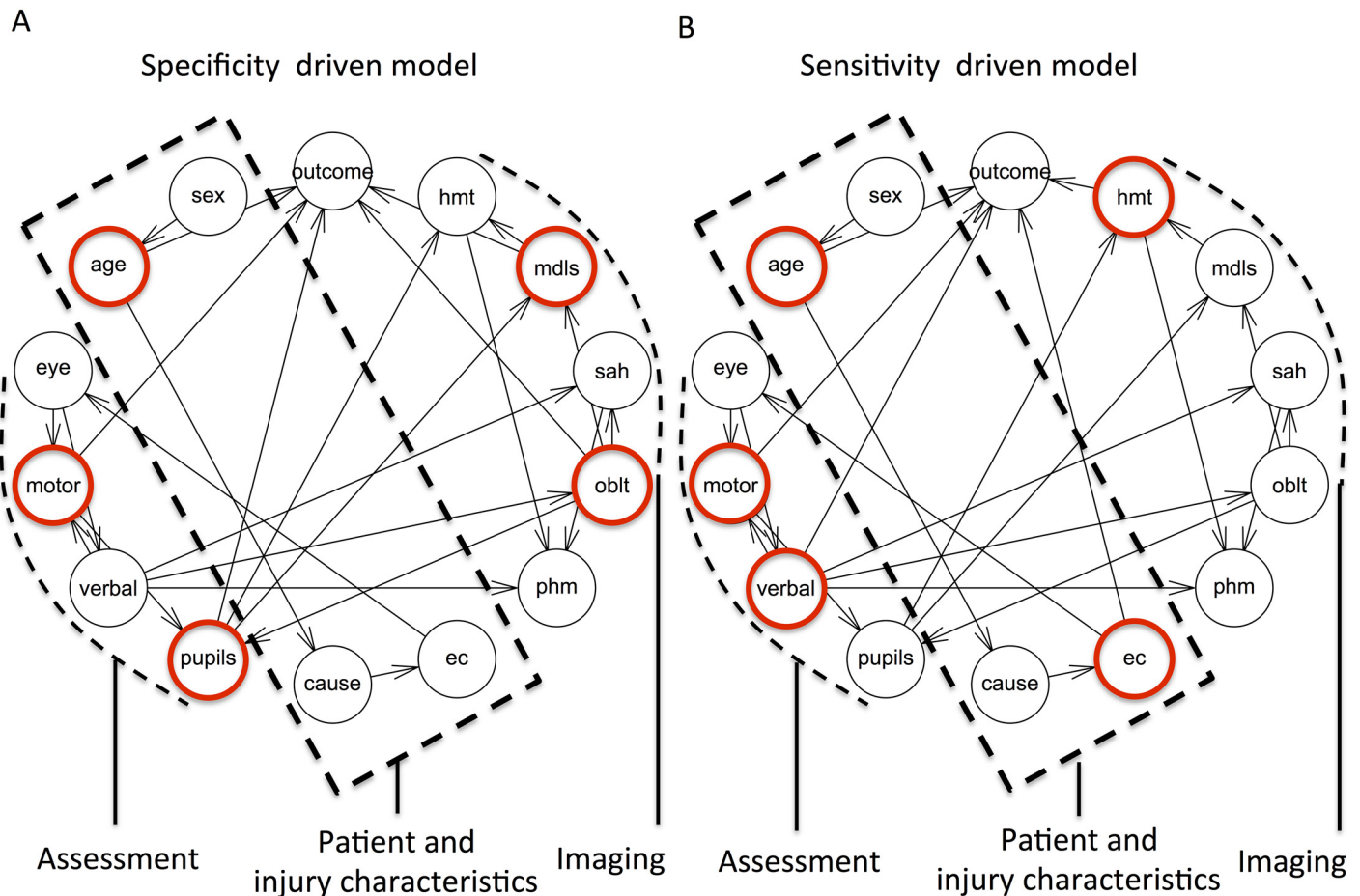
## asociaciones probabilísticas de predictores clave con el resto de variables

Construimos redes bayesianas de una manera limitada, en parte para analizar las asociaciones de la

**"predictores clave" con otras variables (Fig. 3). Bordes entre los resultados y los nodos clave de predicción fueron**

pre-fijadas y las relaciones de probabilidad para las variables restantes se analizaron utilizando la búsqueda de escalada.

**predictores clave del modelo impulsado especificidad.** La edad tuvo asociaciones directas con causa de la lesión e indirectamente la presencia de lesiones extracraneales. Hubo un aumento constante en la probabilidad de caídas con la edad, con 9,4% por debajo de los 20 años en comparación con 21,7% para la edad mayor de 55. La probabilidad de lesión extracraneal fue 27,2% y 22,2% para RTA y cae respectivamente en comparación con 10,4% para otros mecanismos (asalto, herida de bala, caen desde menos de 2 m ect). Las asociaciones de probabilidad para las variables restantes eran en su mayoría



**Fig 3. Bayesian de predictores clave. TROZO DE CUERO 's que representa las relaciones probabilísticas entre " predictores clave " ( resaltado en rojo) y las variables restantes. Descripción en texto, consulte [tabla 1](#) para las abreviaturas variables.**

doi: 10.1371 / journal.pone.0158762.g003

probabilidades marginales complejas rendimiento multifactoriales. la respuesta del motor se asoció con los restantes componentes de GCS. respuesta pupilar se asoció con la respuesta del motor y borra tercer ventrículo o cisternas basales en la TC. Otras observaciones interesantes fueron que la respuesta pupilar se asoció con un hematoma y la línea media de cambio (ambos son características de efecto de masa en las imágenes). Por otro lado la respuesta verbal se asoció con hemorragia subaracnoidea traumática y hemorragias petequiales en su mayoría lo que sugiere lesiones no masas focales. Obliteración de la tercera / cisternas basales ventrículo, que puede ser una consecuencia de la masa de efecto global o focal se asoció con tanto verbal como respuesta pupilar.

**predictores clave del modelo impulsado sensibilidad.** Las asociaciones para la edad, lesiones extracraneales y respuesta verbal fueron similares al modelo impulsado especificidad. Hematoma en la TC se asoció con la respuesta pupilar, cambio de línea media y sangrado petequial.

## Discusión

Nuestro estudio establece medidas de importancia para los predictores de resultado en lesión cerebral traumática utilizando características ROC. Se demuestra la viabilidad de este nuevo enfoque de la importancia de la variable clasificación basada en la especificidad y sensibilidad índices basados en. Con la selección del modelo en base a estas medidas de importancia se demuestra que un número limitado de los más

predictores influyentes son suficientes para lograr un rendimiento predictivo igual en comparación con los modelos más complejos. El análisis de sensibilidad impulsado pone de relieve la importancia de la lesión extracraneal en el resultado predicción, que curiosamente no está corroborada por enfoque basado en la especificidad. Finalmente nuestro estudio es el primero en dar una idea de las asociaciones probabilísticas de estas variables clave que utilizan las redes bayesianas.

## importancia de las variables medidas y la selección del modelo

importancia de la variable es relevante ya que ayuda a enfocar los protocolos de evaluación clínica, informa a la construcción de modelos de predicción y diseño de ensayos clínicos. Convencionalmente la relevancia de los predictores de resultado fue interpretado basado en el tamaño del efecto y niveles de significación en los modelos multivariantes uni o [ 24 ]. En estudios más recientes se utilizaron estos resultados de modelos para informar a los pesos asignados a las variables en tablas de puntuación [predictor 4 ]. clasificación formal de los predictores de resultado en lesión cerebral traumática se presentaron por primera vez por Murray et al [ 3 ] Que se basa en la disminución de la Nagelkerke  $R^2$  valor, una medida de la bondad de ajuste del modelo se aplica a la base de datos IMPACT. Nuestro análisis de la base de datos CRASH confirma sus conclusiones: edad, GCS puntuación motora, respuesta de la pupila, y hallazgos anormales de TC fueron los predictores de más alto rango en base utilizando los mismos principios metodológicos. Estudios posteriores evaluaron incrementos en los valores de AUC en respuesta a la inclusión de una variable. Ejemplos importantes son la relevancia de considerar las lesiones extracraneales [ 4 , 25 ]. Hallazgos de la TC de imagen, lesiones secundarias o parámetros de laboratorio en el modelo predictivo [ 25 ]. Nuestro análisis de toda la gama de AUC mostró clasificación similar a la Nagelkerke  $R^2$  enfoque basado en la excepción de lesiones extracraneales, que se encontraba entre las variables más influyentes con toda AUC pero no con  $R$  Nagelkerke  $R^2$ . La ventaja conceptual de AUC basado el ranking utilizado en nuestro estudio sobre el Nagelkerke  $R^2$  es que refleja la capacidad de predicción atribuida a cada variable en lugar de " bondad de ajuste ". Por otro lado el inconveniente de la clasificación basada AUC es que considera la predicción a través de toda la curva mientras que escenarios clínicos son en su mayoría relevante en rangos de alta sensibilidad y / o especificidad. Abordar esta deficiencia fue el concepto de AUC parcial introducida por McClish [ 5 ]. En su ejemplo de estudio de los autores demuestran que la inclusión de información clínica con formación de imágenes CT craneal mejora significativamente la exactitud diagnóstica de la presentación de informes radiológica cuando se considera un único punto de la curva ROC. Sin embargo, este beneficio no nace cuando la orientación de una gama de alta especificidad de la República de China entre el 90 - 100%. Había estudios posteriores que apliquen el presente concepto de pAUC para demostrar añadido poder predictivo de los biomarcadores en la hemorragia subaracnoidea por aneurisma [ 6 , 7 ]. Hemos adoptado el concepto de clasificación de variables basadas en la caída de los valores pAUC en respuesta a su exclusión del modelo, lo que permite una sensibilidad y especificidad clasificación impulsadas. La clasificación impulsado especificidad fue similar en su mayoría a Nagelkerke  $R^2$  y la clasificación basada en el AUC, curiosamente la clasificación basada sensibilidad mostró lesiones extracraneales como un predictor influyente. Nosotros entonces " skeletonized " el modelo completo de forma gradual mediante la exclusión de la variable de clasificación más baja. Nos reevaluar los cambios en la capacidad de predicción de los valores pAUC después de cada exclusión, hasta que se alcanzó la significación en comparación con el modelo completo que contiene todas las variables. Esta técnica dio lugar a dos modelos simplificados impulsados por especificidad y sensibilidad produciendo una colección de predictores esenciales para mantener la exactitud del modelo (denominado " predictores clave " en nuestro estudio). Durante este edificio modelo estaba anclado sensibilidad proceso o especificidad entre 90 - 100% de sensibilidad y especificidad enfoques basados respectivamente. En términos prácticos, esta limitación dicta que al menos 9 de cada 10 veces ambos modelos identificar correctamente a los pacientes con favorable resultado (discapacidad moderada o buena recuperación de 6 meses después de la LCT) en el enfoque basado en la especificidad y pobre resultado (muerte o discapacidad severa 6 meses después de la LCT) para los modelos de sensibilidad impulsada. En términos de valor de traslación clínica, modelo optimizado con el especificidad enfoque basado sería útil que las consecuencias de clasificación errónea

en pacientes pobre resultado cuando el resultado real es favorable ( falso positivo) podría tener serias consecuencias. Tal escenario es una decisión de proceder a una vida de ahorro intervención neuroquirúrgica. La desventaja de este enfoque en comparación con el sensibilidad-modelo basado es que un mayor número de pacientes se clasificó erróneamente en favorable resultado cuando el resultado real es pobre. Por otro lado el modelo optimizado para sensibilidad puede ser útil en informar a los pacientes de pacientes / familiares expectativa con respecto a un mal resultado. Una vez más la compensación para este enfoque en comparación con la selección del modelo basado en la sensibilidad es que una mayor proporción de pacientes que logran favorable resultado se predijo discapacidad grave o la muerte. Además valor de traslación de los dos modelos es que la " variables clave " proporcionar un enfoque para nuestra evaluación clínica durante el proceso de toma de decisiones clínicas en los escenarios anteriores.

## predictores clave y sus asociaciones probabilísticas

Se categorizaron las variables de admisión como las características del paciente y las lesiones, evaluación o hallazgos de imagen ( Fig. 3 ). Nuestros resultados muestran que al menos una o más variables de cada una de estas categorías se encontraban entre los predictores clave para la sensibilidad o especificidad modelos impulsada. Estos predictores claves se asociaron con el resto de variables, ya sea directa o indirectamente en las redes bayesianas. Interpretamos que a través de estas asociaciones el efecto probabilística de todas las demás variables se llevan a los predictores clave que apoyan su importancia. El análisis de estas asociaciones reveló algunas conclusiones intuitivas, que en su mayoría se superponen en la sensibilidad y especificidad de los modelos impulsados.

**Pacientes y lesiones características.** Esta sección de la red sugiere que la demografía de la lesión cerebral traumática parecen ser impulsado edad, un indicador clave incluido en ambos modelos de sensibilidad y especificidad basada. El mecanismo de lesión cambió con la edad avanzada de los accidentes de tráfico a las caídas y otros mecanismos. Otras asociaciones demuestran el aumento de la probabilidad de lesión extracraneal grave con RTA y caídas. Paralelamente a estos hallazgos Estudios anteriores mostraron resultados clínicos empeoran con la edad cada vez mayor [ 26 , 27 , 28 ] Con bajo consumo de energía cae ser cuatro veces como mecanismo común sobre la edad de 65 [ 28 ]. No está emergiendo relevancia de la LCT en la población de edad avanzada debido a su creciente incidencia, que es una de las características clave de los cambios en la epidemiología en la lesión cerebral traumática [ 1 ]. Hay otras sugerencias de que la meseta observada en la mejora de los resultados de TBI desde 1990 se explica en parte por el resultado clínico peor en el creciente número de pacientes ancianos [ 29 ]. Análisis del Banco de Datos Traumatic Coma entre 1984 y 1987 [ 30 ] Mostraron una mediana de edad de 25 con 15% de los pacientes sobre la edad de 50. En comparación, otro análisis de entre 1.997 -

2007 [ 31 ] La mediana de edad subió a 45 años para los pacientes que sufren TBI con 44% de los pacientes sobre la edad de 50. Los factores que impulsan el aumento de la incidencia de TBI en los ancianos se sugieren para ser 1) la creciente esperanza de vida y una mayor movilidad en los ancianos [ 32 ] 2) medidas preventivas, tales como las leyes del casco de la motocicleta [ 33 ] Han logrado reducir la incidencia de la lesión cerebral traumática que ocurren en accidentes de tráfico que en su mayoría involucran a individuos más jóvenes. La causa subyacente para mal resultado clínico en los ancianos son multifactoriales e incluyen pobre reserva fisiológica, la alta incidencia de comorbilidades [ 34 ], El uso de anticoagulantes y medicamentos anti-plaquetas aumentando el riesgo de hemorragia intracraneal [ 1 , 28 ]. Mientras que la edad parece ser un factor pronóstico de resultado primario GCS se ha utilizado históricamente como un factor de triaje en la toma de decisiones clínicas. Una implicación demostrado recientemente la mayoría de edad es que los pacientes de edad avanzada parecen presentar con puntuaciones GCS más altos en comparación con los jóvenes. Este hallazgo nos lleva a examinar cómo las personas mayores son triaged [ 28 ] Como una mayor escala de Glasgow está generalmente asociada con un mejor resultado en la población general, mientras que el aumento de edad dicta peor pronóstico como se mencionó anteriormente. Aunque nuestro análisis de red no muestra asociación directa entre la edad y GCS Resultado este es probablemente explica por el estudio anterior análisis aislado de TBI con exclusión de extracraneal

lesiones. Con las redes bayesianas pudimos formalizar las asociaciones importantes entre edad, características de lesiones y las variables restantes en un gráfico pintoresco usando proporcionar una visión completa de propiedades epidemiológicos.

las variables de evaluación. La puntuación motora y la respuesta pupilar GCS se ha destacado anteriormente como uno de los predictores más influyentes del resultado clínico [ 3 ]. Nuestro rango de especificidad importancia conducido y estructura de la red bayesiana es compatible con este hallazgo. apertura de los ojos y la respuesta verbal (los componentes restantes de la GCS) se asocian de forma independiente con la respuesta del motor, que a su vez se asocia con la respuesta pupilar. se encontró respuesta Motor ser un predictor clave tanto en modelos basados en la especificidad y la sensibilidad, mientras que la respuesta verbal solamente se consideró influyente por el modelo de sensibilidad conducida. La correlación entre los tres componentes de la GCS se basa intuitiva en el " sitios anatómicos " de coma, que se pueden clasificar en términos generales en el compartimento supratentorial, tálamo bilateral y las estructuras del tallo cerebral (discutido por Bateman [ 35 ]). lesiones Considerando en estas características de evaluación de ubicaciones de apertura de los ojos, la respuesta verbal y motor a menudo puede verse afectada de forma simultánea y potencialmente se traduce en la correlación capturada por la red bayesiana en nuestro estudio. En cuanto a los componentes de correlación clínico-radiológica de la GCS puede también refleja el carácter de la lesión intracraneal. Por ejemplo respuesta pupilar anormal puede ser interpretado como parte de la compresión en el tallo cerebral / tercera nervio craneal, que requiere focal significativa o efecto de masa mundial que causa aumento de la presión intracraneal [ 36 ]. Esto se confirma en nuestro análisis de la red, como respuesta pupilar se asoció directamente con hematoma, desplazamiento de línea media y borrado tercer ventrículo en la TC. Por otro lado la respuesta verbal se asoció con la hemorragia y petequiales hemorragias subaracnoideas traumáticas, lesiones que son o bien no necesariamente causa efecto de masa o más probable que se difunda en la naturaleza respectivamente. La asociación entre la apertura de los ojos y la lesión extracraneal grave no se explica fácilmente por la intuición clínica y podemos especular que es más bien un artefacto de lesiones faciales o dolor relacionado con el malestar.

funciones de imagen. El modelo impulsado especificidad destacó obliterada espacios de LCR y de desplazamiento de la línea media como la mayoría de los predictores de imágenes influyentes. desplazamiento de la línea media implica efecto de masa focal debido a la contusión clásicamente, edema focal o hematoma subdural / extradural. Estudios previos han sugerido hemorragia subaracnoidea traumática como un importante factor pronóstico de resultado en el contexto en el que otras características de las imágenes fueron transmitidas por Marshall CT clasificación [ 3 ]. Aunque no hemos encontrado HSA como una variable de alto rango, el análisis mostró red se asocia con espacios borrados CSF e indirectamente de la línea media de cambio y hematoma predictores clave de en la especificidad y sensibilidad modelos impulsados respectivamente. espacios de LCR borrado se producen en relación con efecto de masa sustancial y su asociación con el cambio de la línea media a soportes esta intuición. La sensibilidad del modelo impulsado incluido un hematoma como la única variable influyente de características de imagen. Esta variable fue bien conectado con el de formación de imágenes restantes características a través de desplazamiento de la línea media, uno de los indicadores clave de evacuación quirúrgica del hematoma [ 37 ]. Una limitación de nuestro estudio es que la causa del desplazamiento de la línea media no está registrado aunque esta característica tiene un impacto muy conocida en el resultado clínico.

Papel de las lesiones extracraneales en la predicción de resultados

Prevalencia de lesión extracraneal varía de 23 - 41% [ 2, 38 ] En el TBI y el alcance de su contribución a la evolución clínica ha sido discutida en la literatura. Análisis de la base de datos IMPACT que consta de tres estudios de observación y ocho ensayos controlados aleatorios en cabeza lesión [ 39 ] Sugirió que había un cierto valor añadido de la incorporación de las lesiones extracraneales cuando se considera la totalidad de la población de pacientes [ 25 ]. Sin embargo, la importancia de las lesiones extracraneales se hizo más pronunciada en los pacientes con lesiones cerebrales menos graves tales como GCS alta admisión o alteraciones sutiles CT. Un estudio basado en la Red de Auditoría de Investigación de Trauma

(Tarn), un registro de trauma nacional recogieron de forma prospectiva, mostró lesiones extracraneales como un predictor **importante para todas las gravedades lesión en la cabeza [ 40 ] Con un mayor efecto pronóstico en menos TCE grave.** El estudio señaló que la exclusión de los pacientes que murieron dentro de las 6 horas de admisión reduce el efecto de la lesión extracraneal en los resultados a un nivel comparable a los ensayos IMPACT y de choque. El subgrupo de pacientes que no sobreviven las primeras etapas es poco probable que han sido reclutados para ensayos clínicos que explican la diferencia entre los resultados. Esto también pone de relieve el impacto de la población del estudio, en particular, el sesgo de reclutamiento de los ensayos clínicos por lo que desde esta perspectiva menos robusto en comparación con las bases de datos prospectivos. Utilizando el enfoque basado en la sensibilidad de nuestros resultados apoyan el papel pronóstico **de las lesiones extracraneales para toda la gama de TBI en la base de datos CRASH. 40 ] Sin embargo paciente con** aislado lesión grave en la cabeza (es decir, GCS de 8 o por debajo) también son propensos a tener un mal resultado y como resultado no siempre correctamente identificado de mal pronóstico por lesión extracraneal.

#### Las limitaciones del estudio

Nuestro análisis se restringió a las variables registradas en el estudio CRASH con el enfoque simplista de la exclusión de los datos que faltan. Anterior comparación de modelos de predicción utilizando imputado frente a los datos completos del estudio CRASH mostraron **resultados similares [ 4 ]. Por lo tanto, esto puede no representar un problema importante desde la perspectiva de este estudio. aplicar** Además, cada paso estadística de nuestro estudio incluyendo el análisis de la red bayesiana para multiplicar los datos imputados sería técnicamente complejo, llegando más allá del alcance de este documento.

La mayoría de los pacientes fueron excluidos del análisis debido a la tomografía computarizada del cerebro no se realiza. Esto plantea una limitación importante en nuestro estudio y por lo tanto, nuestros resultados no se debe generalizar a toda la población de pacientes que sufren de TBI. Otra limitación es el elemento de sesgo reclutamiento utilizando conjuntos de datos de ensayos clínicos. Un ejemplo de esto es la probable exclusión de la mortalidad temprana / admisión del conjunto de datos de prueba, que como se mencionó anteriormente puede compensar, por ejemplo, el papel de las lesiones extracraneales a influir en el resultado clínico. Además limitación es los avances en las estrategias de tratamiento que han ocurrido desde los datos **del estudio se recogió (matrícula entre 1999 y 2004 para CRASH). 41 ]**.

#### Conclusión

Nuestro estudio es el primero en informar de sensibilidad y especificidad de clasificación basada predictores de resultados en la lesión cerebral traumática enfocar nuestra evaluación clínica sobre los predictores de alto rango. En una sensibilidad impulsado ranking de importancia encontramos lesiones extracraneales como un predictor influyente pero no con los modelos de especificidad impulsada. redes bayesianas proporcionados información útil sobre las dependencias entre los predictores formalización intuición clínica como las de: 1) los aspectos impulsado edad de la epidemiología TBI 2) correlaciones de radio-clínica entre el motor, respuesta pupilar con efecto de masa sobre CT 3) la respuesta verbal y apertura de los ojos con no Actos lesiones. La aplicación de estas técnicas para otros conjuntos de datos **tales como TARN o Collaborative Research neurotrauma Europea Eficacia en TBI (CENTER-TBI) [ 42 ] Nos proporcionará una mejor** comprensión de los predictores de resultado y también la generación de hipótesis para estudios posteriores.

#### Expresiones de gratitud

Nos gustaría agradecer al Dr. Kenny Yu y el profesor Ian Roberts por sus debates sobre el concepto de estudio.

## Contribuciones de autor

Concebido y diseñado los experimentos: ZZ. Realizado los experimentos: ZZ. Analizados los datos: ZZMS. Contribuido reactivos / materiales / herramientas de análisis: ZZMS ATK. Escribió el documento: ZZ MS ATK.

## referencias

1. Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK. Cambios en la epidemiología de la lesión cerebral traumática. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9: 231 - 6. doi: [10.1038/nrneurol.2013.22](#) PMID: [23443846](#)
2. MRCCrash Trial colaboradores, Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, Poccock S, et al. La predicción del resultado después de una lesión cerebral traumática: modelos de pronóstico prácticas basadas en gran cohorte de pacientes internacionales. *BMJ*. 2008; 338: 425 - 9. doi: [10.1136/bmj.39461.643438.25](#) PMID: [18270239](#)
3. Murray GD, carniceiro I, McHugh GS, Lu J, Mushkudiani NA, Maas AI, et al. anal-pronóstica multivariable Ysis en la lesión cerebral traumática: resultados del estudio de impacto. *J Neurotrauma*. 2007; 24: 329 - 37. PMID: [17375997](#)
4. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, carniceiro I, Lu J, McHugh GS, Murray GD, et al. La predicción de OUT-llegado después de una lesión cerebral traumática: el desarrollo y la validación internacional de los índices pronósticos basados en las características de admisión. *PLoSMed*. 2008; 5: e165 doi: [10.1371/journal.pmed.0050165](#) PMID: [18684008](#)
5. McClish DK. El análisis de una porción de la curva ROC. *Med Decision Making*. 1989; 9: 190 - 5. PMID: [2668680](#)
6. Turck N, Vutskits L, Sánchez-Pena P, Robin X, Hainard A, GEX-Fabry M, et al. Panel Amultiparameter método para la predicción de resultados siguiente hemorragia subaracnoidea por aneurisma. *Intensive Care Med*. 2010; 36: 107 - 15. doi: [10.1007/s00134-009-1641-y](#) PMID: [19760205](#)
7. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti A, Lisacek F, Sánchez JC, et al. Proc: un paquete de código abierto para R y S + para analizar y comparar las curvas ROC. *Bioinformática BMC*. 2011; 12:77. doi: [10.1186/1471-2105-12-77](#) PMID: [21414208](#)
8. Sesen MB, Nicholson AE, Banares-Alcantara R, Kadir T, redes Brady M. bayesianos para deci-clínica sión de apoyo en el tratamiento del cáncer de pulmón. Más uno. 2013; 8: e82349. doi: [10.1371/journal.pone.0082349](#) PMID: [24324773](#)
9. Cai ZQ, Si SB, Chen C, Zhao Y, Ma YY, Wang L, et al. Análisis de los factores pronósticos de supervivencia después de hepatectomía para el carcinoma hepatocelular basado en una red bayesiana. Más uno. 2015; 10: e0120805. doi: [10.1371/journal.pone.0120805](#) PMID: [25826337](#)
10. Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G, et al. colaboradores de prueba de choque. Efecto de corticosteroides por vía intravenosa sobre la muerte dentro de los 14 días en 10008 adultos con lesión en la cabeza clínicamente significativa (ensayo MRCCrash): ensayo aleatorio controlado con placebo. *Lanceta*. 2004; 364: 1321 - 8. PMID: [15474134](#)
11. El grupo de gestión CRASH; Los colaboradores de prueba de choque. El protocolo del ensayo CRASH (corticales asignación al azar costeroide después de lesión en la cabeza significativo) [ISRCTN74459797]. *BMC Emerg Med*. 2001; 1: 1. PMID: [11439175](#)
12. Freebird Banco de Datos de Investigación de Lesiones y de emergencia. <https://ctu-app.lshtm.ac.uk/freebird/index.php/> -disponibles ensayos / Consultado el 14 de de junio de 2.016
13. CRASHHead pronóstico lesión. <http://www.crash.lshtm.ac.uk/Risk%20calculator/index.html> Consultado 14 de junio 2016
14. Teasdale G, Jennett B. Evaluación de la coma y la alteración de la conciencia. A escala práctica. *Lanceta*. 1974; 2:81 - 4. PMID: [4136544](#)
15. Edwards P, Arango M, Balica L, CottinghamR, El-Sayed H, Farrell B, et al. colaboradores de prueba de choque. Los resultados finales de MRCCrash, un ensayo controlado con placebo aleatorizado de corticosteroides por vía intravenosa en adultos con cabeza de lesiones en resultados a los 6 meses. *Lanceta*. 2005; 365: 1957 - 9. PMID: [15936423](#)
16. van Leeuwen N, Lingsma HF, Perel P, Lecky F, Roozenbeek B, Lu J, Shakur H, et al. Valor pronóstico de la mayor lesión extracraneal en la lesión cerebral traumática: un meta-análisis de datos de pacientes individuales en 39,274 pacientes. Misión internacional sobre pronóstico y diseño de ensayos clínicos en TBI Grupo de Estudio; La aleatorización corticosteroide Después significativo lesión en la cabeza de prueba colaboradores; Red de Investigación de Trauma Auditoría y Control. *Neurocirugía*. 2012; 70: 811 - 8; doi: [10.1227/NEU.0b013e318235d640](#) PMID: [21904253](#)
17. Wong GK, Teoh J, Yeung J, Chan E, Siu E, Woo P, et al. Los resultados de la lesión cerebral traumática en Hong Kong: la validación de los modelos TRISS, choque, y el impacto. *J Clin Neurosci*. 2013; 20: 1693 - 6. doi: [10.1016/j.jocn.2012.12.032](#) PMID: [23993210](#)
18. Nagelkerke N. una nota en una definición general del coeficiente de determinación. *Biometrika*. 1991; 78: 691 - 692.



19. La teoría de Akaike H. Información y una extensión del principio de máxima verosimilitud. En: Petrov, BN, Csáki, F., editores 2º Simposio Internacional sobre Teoría de la Información. Budapest: Akadémiai Kiadó; 1973. pp. 267 - 281.
20. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. La comparación de las áreas bajo dos o más correlacionadas operar el receptor curvas características: un enfoque no paramétrico. *La biometría*. 1988; 44: 837 - 45. PMID: [3203132](#)
21. Korb K, Nicholson AE. *Bayesiano Inteligencia Artificial*. Boca Raton FL: Chapman & Hall / CRC, 2ª Ed. 2010
22. Equipo Central R. R: Un lenguaje y entorno para el cálculo estadístico. R Fundación para la estadística Computing, Viena, Austria. 2016 URL <http://www.R-project.org/>. Consultado el 22 de febrero de el 2016.
23. Nagarajan R, Scutari M, L mi bre S, eds. *redes bayesianas en I con aplicaciones en la biología de sistemas*. Nueva York, Nueva York: Springer; 2013
24. Andrews PJ, Sleeman DH, StathamPF, McQuatt A, Corruble V, Jones PA, et al. La predicción de la recuperación de los pacientes que sufren de lesiones cerebrales traumáticas mediante el uso de variables de admisión y los datos fisiológicos: una comparación entre el análisis del árbol de decisión y regresión logística. *J Neurosurg*. 2002; 97: 326 - 36. PMID: [12186460](#)
25. Lingsma H, Andriessen TM, Haitsema I, Horn J, van der Naalt J, Franschman G, et al. El pronóstico en la lesión cerebral traumática moderada y grave: validación externa de los modelos de impacto y el papel de las lesiones extracraneales. *J Trauma Surg cuidados intensivos*. 2013; 74: 639 - 46. doi: [10.1097 / TA. 0b013e31827d602e](#) PMID: [23354263](#)
26. Patel HC, Bouamra O, Woodford M, Yates DW, Lecky FE. Artículo clínico: la mortalidad asociada con traumatismo craneoencefálico grave en los ancianos. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010; 152: 1353 - 7.
27. Wong GK, GrahamCA, Ng E, Yeung JH, Rainer TH, PoonWS. los resultados neurológicos de neurosurgi-Cal para operaciones múltiples pacientes de edad avanzada con traumatismos en Hong Kong. *J Emerg Trauma Shock*. 2011; 4: 346 - 50. doi: [10.4103 / 0974-2.700.83861](#) PMID: [21887023](#)
28. Kehoe A, Smith JE, Bouamra O, Edwards A, Yates D, los pacientes Lecky F. mayores con lesión cerebral traumática presentar con una puntuación más alta GCS que los pacientes jóvenes para una gravedad dada de lesión. *Emerg Med J*. 2016; 33: 381 - 5. doi: [10.1136 / emmed-2015-205180](#) PMID: [26825613](#)
29. Stein SC, Georgoff P, Meghan S, Mizra K, Sonnad SS. 150 años de tratar a craneoencefálico grave lesiones: una revisión sistemática de los progresos en la mortalidad. *J Neurotrauma*. 2010; 27: 1343 - 53. doi: [10.1089 / neu.2009.1206](#) PMID: [20392140](#)
30. Foulkes MA, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Marshall LF, y la Coma Data Bank traumática El Grupo de Investigación Traumatic Coma Data Bank: características de diseño, métodos, y la línea de base. *J Neurosurg*. 1991; 75: S8 - S13
31. Stocchetti N, Paternò R, Citerio G, Beretta L, Colombo A. La lesión cerebral traumática en una población que envejece. *J Neurotrauma*. 2012; 29: 1119 - 25. doi: [10.1089 / neu.2011.1995](#) PMID: [22220762](#)
32. Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado VG. lesión cerebral traumática en los Estados Unidos: servicio de urgencias Ment visitas, hospitalizaciones y muertes 2002 - 2006. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, Centro Nacional para la Prevención y Control de Lesiones, 2010, disponible: [http://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/tbi\\_ed.html](http://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/tbi_ed.html) Consultado el 14 de junio de 2016.
33. ChiuWT, Kuo CY, Hung CC, Chen M. El efecto de la ley el uso del casco de la motocicleta Taiwán en la cabeza injurias. *Am J Public Health*. 2000; 90: 793 - 6. PMID: [10800433](#)
34. Perdue PW, Watts DD, Kaufmann CR, Trask AL. Las diferencias en la mortalidad entre personas mayores y jóvenes los pacientes de trauma para adultos: estado geriátrico aumenta el riesgo de muerte retardada. *J Trauma*. 1998; 45: 805 - 10. PMID: [9783625](#)
35. Bateman DE. evaluación neurológica del coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71: i13 - 7. PMID: [11511736](#)
36. Chen JW, Gombart ZJ, Rogers S, Gardiner SK, Cecil S, Bullock RM. reactividad pupilar como una indicación temprana Cator de aumento de la presión intracraneal: La introducción del índice neurológico pupila. *Surg Neurol Int*. 2011; 2:82. doi: [10.4103 / 2.152-7806.82248](#) PMID: [21748035](#)
37. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, et al. El tratamiento quirúrgico de aguda Los hematomas subdurales. Tratamiento quirúrgico de la lesión cerebral traumática Autor Grupo. *Neurocirugía*. 2006; 58: S16 - 24. PMID: [16710968](#)
38. Heinzelmann M, Platz A, Imhof HG. Resultado después de un hematoma extradural aguda, la influencia de los adicional lesiones y complicaciones neurológicas en la UCI. *Lesión*. 1996; 27: 345 - 9. PMID: [8763290](#)
39. Marmarou A, Lu J, carniceiro I, McHugh GS, Mushkudiani NA, Murray GD, et al. base de datos de impacto de lesión cerebral traumática: el diseño y la descripción. *J Neurotrauma*. 2007; 24: 239 - 50. PMID: [17375988](#)
40. van Leeuwen N, Lingsma HF, Perel P, Lecky F, Roozenbeek B, Lu J, et al. Valor pronóstico de la mayor lesión extracraneal en la lesión cerebral traumática: un meta-análisis de datos de pacientes individuales en 39,274 pacientes.

- Misión internacional sobre pronóstico y diseño de ensayos clínicos en TBI Grupo de Estudio; La aleatorización corticosteroide Después significativo lesión en la cabeza de prueba colaboradores; Red de Investigación de Trauma Auditoría y Control. *Neurocirugía*. 2012; 70: 811 - 8. doi: [10.1227 / NEU.0b013e318235d640](https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318235d640) PMID: 21904253
41. Lecky F. Veinticinco años de la auditoría trauma y red de investigación: una evolución continua para impulsar la mejora Emerg Med J 2015; 32: 906 - 908. doi: [10.1136 / emmed-2015 a 205460](https://doi.org/10.1136/emmed-2015-a-205460) PMID: 26598627
42. Maas A, Menon D, Steyerberg E, Citerio G, Lecky F, Manley G, et al. En nombre del Centro-TBI Los participantes y los investigadores Europeo de Investigación Colaborativa neurotraumatología Eficacia en la lesión cerebral traumática (TBI-CENTRO): Un longitudinal prospectivo estudio observacional. *Neurocirugía*. 2015; 76:67 - 80. doi: [10.1227 / NEU.0000000000000575](https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000575) PMID: 25525693