

ARTÍCULO ORIGINAL

Regresión logística binaria para crear un modelo predictivo de daño hepático en el paciente séptico

Dr. Juan Miguel Rodríguez Rueda¹, Dra. Vielka González Ferrer², Dra. Teresita de Jesús Montero González³, Dra. Ada Nersys Consuegra Carvajal¹

¹Hospital "Comandante Manuel Fajardo Rivero", Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Cardiocentro "Ernesto Che Guevara", Santa Clara, Villa Clara, Cuba

³Hospital Militar "Dr. Luis Díaz Soto", Habana del Este, La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción: la sepsis, por todos los eventos que desencadena afecta, de forma directa o indirecta, a la totalidad de los órganos. Es frecuente observar, en la evolución de estos enfermos, el desarrollo de disfunción o insuficiencia hepática que, rara vez, es diagnosticada, solo hasta que aparecen signos clínicos como ictericia o trastornos de la coagulación. **Objetivo:** diseñar un modelo predictivo de daño hepático en el paciente séptico. **Método:** se realizó un estudio observacional, de caso-control, retrospectivo y de desarrollo. Se tomaron 508 fallecidos con evidencias clínicas y anatomopatológicas de sepsis de la Unidad de Cuidados Intensivos que cumplieron los criterios de intencionalidad, de enero de 2006 hasta diciembre de 2015 en el Hospital "Manuel Fajardo Rivero". De estos fallecidos se tomaron 100 casos y 100 controles. **Resultados:** las variables que quedaron incluidas en el modelo, después del análisis de regresión logística binaria, fueron: síndrome de disfunción múltiple de órganos, bilirrubina directa, fosfatasa alcalina, colesterol total, creatinina, razón internacional normalizada y plaquetas. Prueba de Hosmer-Lemeshow=1,867 y p=0,985. Sensibilidad de 57,69 y especificidad de 100. Valor predictivo positivo de 100 y un valor predictivo negativo de 68,57, índice de validez de 78,00. El área observada bajo la curva *Receiver Operating Characteristic* es de 0,922, con una significación asociada al estadígrafo calculado de 0,000. **Conclusiones:** el modelo demostró buena capacidad discriminatoria y ser un buen predictor de daño hepático en el paciente séptico.

Palabras clave: sepsis; fallo hepático; insuficiencia hepática; predicción; modelos logísticos

ABSTRACT

Introduction: sepsis, for all the events it unleashes, affects, directly or indirectly, all the organs. It is common to observe, in the evolution of these patients, the development of dysfunction or hepatic failure that, rarely, it is diagnosed until clinical signs such as jaundice or coagulation disorders appear. **Objective:** to design a predictive model of liver damage in the septic patient. **Method:** an observational, retrospective and developmental study of case-control, of case-control, was carried out. A total of 508 deaths were taken with clinical and pathological evidence of sepsis from the Intensive Care Unit that met the intentionality criteria, from January 2006 to December 2015 at "Manuel Fajardo Rivero" Hospital. Of these deaths, 100 cases and 100 controls were taken. **Results:** the variables that were included in the model, after the binary logistic regression analysis, were: multiple organ dysfunction syndrome, direct bilirubin, alkaline phosphatase, total cholesterol, creatinine, international normalized ratio and platelets. Hosmer-Lemeshow test=1,867 and p=0,985. Sensitivity of 57,69 and specificity of 100. Positive predictive value of 100 and a negative predictive value of 68,57, validity index of 78,00. The area observed under the Receiver Operating Characteristic curve is 0,922, with a significance associated to the calculated statistic of 0,000. **Conclusions:** the model demonstrated good discriminatory capacity and to be a good predictor of liver damage in the septic patient.

Key words: sepsis; liver failure; hepatic insufficiency; forecasting; logistic models

INTRODUCCIÓN

La atención al paciente séptico debe realizarse en unidades de atención al grave porque cuentan con el personal calificado y con avances tecnológicos que

posibilitan un adecuado soporte de las funciones vitales y un óptimo monitoreo, lo que garantiza una atención médica apropiada y con calidad al paciente grave.

Los médicos responsables de la atención al paciente grave se apoyan en escalas pronósticas para predecir la evolución de estos enfermos y adecuar las acciones terapéuticas basadas en los resultados de estas escalas.

Para la evaluación del paciente grave existen escalas pronósticas de mortalidad y distintos sistemas de valoración de disfunción de órganos. Son las escalas *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) y *Sepsis-related Organ Failure Assessment o Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) las que más amplia aceptación parecen haber logrado en adultos.¹⁻³

En la década de los 80 el desarrollo de la terapia intensiva condicionó la presentación de un síndrome clínico-humoral que se presentaba en pacientes críticos que requerían los cuidados intensivos, el síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO).⁴

Las investigaciones realizadas en autopsias posibilitaron identificar las alteraciones estructurales de estos pacientes y agruparlas en el término de daño múltiple de órganos (DMO).⁵ El DMO se define al analizar e integrar un conjunto de alteraciones morfológicas bien establecidas en cada órgano que el Especialista en Anatomía Patológica diagnostica al culminar el estudio de la autopsia y analizar todas las alteraciones encontradas.^{5,6}

La sepsis se mantiene dentro de las principales causas de admisión en las unidades de atención al paciente grave; por todos los eventos que desencadena afecta de forma directa o indirecta a la totalidad de los órganos. Es frecuente observar, en la evolución de estos enfermos, el desarrollo de disfunción o insuficiencia hepática que rara vez es diagnosticada sino hasta que existen signos clínicos como ictericia o trastornos de la coagulación, por lo que se hace necesario contar con un modelo que prediga el daño hepático en estos pacientes y derivar de este aporte al conocimiento nuevas investigaciones para enfocar acciones terapéuticas objetivadas en evitar el desarrollo de insuficiencia hepática con la consiguiente perpetuación del SDMO y la evolución a la muerte en dicho contexto. Según el análisis del autor los modelos predictivos se pueden lograr mediante una combinación de predictores con riesgos diferentes que se asocian a un resultado final y que pueden ser calculados de forma individual para cada paciente, por lo que la utilización de modelos para realizar predicciones en pacientes individuales tiene mayor precisión que los que predicen riesgos grupales.

A pesar de existir abundantes modelos predictivos en la literatura médica son pocos los que se utilizan en la práctica clínica diaria pues los modelos predictivos para su utilización dependen, en gran medida, de una adecuada validación demostrada y una utilidad práctica no discutible.

El objetivo de este trabajo es diseñar un modelo predictivo de daño hepático en el paciente séptico.

Con esta investigación se pretende aportar un modelo predictivo que permita su validación externa y posteriormente su utilización en beneficio del paciente séptico.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, de caso-control, retrospectivo y de desarrollo en el período correspondiente a enero de 2006 hasta diciembre de 2015 en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente "Manuel Fajardo Rivero" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara.

Como población de estudio se tomó a 508 fallecidos provenientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) que, en sus expedientes clínicos y en los hallazgos anatomopatológicos, evidenciaron la presencia de sepsis y que cumplieron los criterios de intencionalidad.

Para la selección de los casos se utilizaron los siguientes criterios:

- Criterios de intencionalidad:

Fallecidos con sepsis

Estadía en la UCI igual o mayor a 72 horas.

- Criterios de exclusión:

Tener diagnóstico anatomopatológico de tumor hepático

Tener diagnóstico anatomopatológico de cirrosis hepática

Tener diagnóstico clínico o anatomopatológico de alcoholismo

Tener diagnóstico clínico, humoral o anatomopatológico de hepatopatía infecciosa demostrada.

- Criterios de salida:

Casos que en los que en el expediente clínico faltara alguna de las variables previstas en el estudio.

Se utilizó un muestreo probabilístico aleatorio simple. Para este procedimiento se utilizó el programa SPSS-PC para Windows en su versión 17.0.

Procedimiento

De los 508 fallecidos que conformaron la población de estudio se tomaron 100 fallecidos que en sus expedientes clínicos tenían plasmada, por el médico de asistencia, la sospecha clínica de disfunción hepática (SCDH) según la operacionalización de esa variable por el investigador, por lo que conformaron los casos del estudio. El número de casos representó el 19,6% del total de población de estudio. A cada caso se le asignó un control por la misma técnica de muestreo (100 fallecidos con sepsis), pero que no se evidenció en su expediente clínico la SCDH.

Para la selección de los pacientes que se incluyeron en el estudio se utilizó el Sistema Automatizado de Registro y Control de Anatomía Patológica (SARCAP), del que se seleccionaron como población de estudio 508 fallecidos con sepsis que cumplieron los criterios de intencionalidad, de ellos se tomaron 100 casos con SCDH, según lo definido en la operacionalización de la variable, que conformaron los casos del estudio, y 100 fallecidos con sepsis en los que en su expediente clínico nunca hubo evidencias de sospecha de disfunción hepática, estos se tomaron como controles. Se utilizó el método de muestreo probabilístico aleatorio simple. Se realizó un análisis bivariado entre cada uno de los factores candidatos a conformar un modelo predictivo de daño hepático y la variable SCDH. Teniendo en cuenta el gran número de factores candidatos con los que se contaba se agruparon en lo que se consideró como niveles de información de la manera siguiente: variables clínico-epidemiológicas, variables relacionadas con la sepsis, variables pronósticas, variables ventilatorias y variables de laboratorio. Se utilizó el estadígrafo Ji cuadrado de Pearson y el estadístico exacto de Fischer para las variables cualitativas y la prueba T de student para las cuantitativas. Se tuvo en cuenta un $\alpha=0,05$ para decidir sobre la presencia de una asociación significativa entre las variables, para lo que el nivel de significación asociado al estadígrafo calculado debía ser menor que 0,05.

Con las variables que se asociaron a la SCDH se construyeron modelos predictivos según se agregaran sucesivos niveles de información; se comenzó con un modelo constituido de variables clínico-epidemiológicas. La construcción de los modelos se realizó mediante la regresión logística binaria; para seleccionar las variables que conformaron el modelo se utilizó el método "hacia atrás" o *backward elimination*. En cada paso se eliminaron aquellas variables cuyo coeficiente β_i no fue significativamente diferente de cero, para esto se utilizó como criterio de selección la prueba de Wald.

La calibración del modelo se evaluó a través de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Se tomó como referencia una significación de 0,05 para decidir sobre su utilidad (si $p>0,05$ el modelo es adecuado), lo que quiere decir que no hay diferencias significativas entre los resultados observados y los predichos por el modelo.

Ante la sospecha de colinealidad entre las variables pronósticas por una parte y entre las de laboratorio por otra se construyeron matrices de correlación para detectarlas. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y se consideraron altas correlaciones si sus valores eran superiores a 0,8. Frente a un par de variables altamente correlacionadas se consideró eliminar del análisis a una de ellas, según la experiencia del investigador y la bibliografía consultada.

A medida que se agregaron niveles de información al modelo predictivo se determinó si mejoraba su desempeño y si no lo hacía atendiendo al principio de

preferir modelos simples a complejos en tanto tengan similar desempeño; estas variables no se añadieron al modelo.

El desempeño en cada paso, previa determinación de un punto de corte con valor de 0,5 y una vez que se obtuvo el modelo final, se evaluó mediante las siguientes medidas de calidad: sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo (VPN), valor predictivo positivo (VPP) e índice de validez. Luego, mediante un gráfico ROC (en inglés, *Receiver Operating Characteristic*), se compararon las curvas de los modelos y se analizaron, además, los valores de las áreas bajo las curvas con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Análisis y procesamiento estadístico de los datos

Para el análisis de la información se empleó el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) versión 17.0 y el Epidat 3.1, además del SARCAP. Se utilizó el editor de textos Microsoft Word versión 2008 para la confección de la memoria escrita y la publicación de los resultados de la investigación.

Consideraciones éticas

En la investigación se cumplió con los principios éticos de las investigaciones en humanos recogidos en la Declaración de Helsinki.⁷ El diseño de esta investigación fue discutido en el Consejo Científico y aprobado por el Comité de Ética del Hospital en el que se desarrolló el estudio.

RESULTADOS

Las variables que fueron incluidas en el modelo predictivo de daño hepático en el paciente séptico se representan en la tabla 1. Las siete variables que quedaron incluidas en el modelo para predecir daño hepático en el paciente séptico después de concluir el análisis de regresión logística fueron el SDMO, la bilirrubina directa, la fosfatasa alcalina, el colesterol total, la creatinina, el INR y las plaquetas. La prueba de Hosmer-Lemeshow demostró que no hubo diferencias significativas entre los resultados observados y los predichos por el modelo: χ^2 (prueba de Hosmer-Lemeshow)=1,867 y $p=0,985$.

Tabla 1. Variables incluidas en el modelo de regresión logística para la predicción de daño hepático en el paciente séptico

Variables del modelo	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para Exp(B)	
							Inferior	Superior
SDMO	2,014	0,127	19,716	1	0,000	7,496	2,156	9,775
Bilirrubina directa	0,461	0,138	11,141	1	0,001	1,585	1,210	2,078
Fosfatasa alcalina	0,007	0,003	3,959	1	0,047	1,007	1,000	1,014
Colesterol total	-0,360	0,210	2,935	1	0,087	0,697	0,462	1,053
Creatinina	0,031	0,012	7,045	1	0,008	1,031	1,008	1,055
INR	1,603	0,135	11,791	1	0,001	4,968	1,598	6,936
Plaquetas	0,011	0,006	3,667	1	0,056	1,011	1,000	1,022
Constante	-14,944	3,731	16,044	1	0,000	0,000		

INR: International Normalized Ratio

SDMO: síndrome de disfunción multiorgánica

χ^2 (prueba de Hosmer-Lemeshow)=1,867 y $p=0,985$

Fuente: modelo de recogida de datos

La fórmula del modelo predictivo de daño hepático en el paciente séptico quedó constituida de la siguiente forma:

$$p(y=DH)=\frac{1}{1 + \exp(14,944 - 2,014X_1 - 0,461X_2 - 0,007X_3 + 0,360X_4 - 0,031X_5 - 1,603X_6 - 0,011X_7)}$$

Donde:

X_1 (SDMO, donde si=1 y no=0), X_2 (valor de bilirrubina directa en $\mu\text{mol/l}$), X_3 (valor de fosfatasa alcalina en $\mu\text{mol/l}$), X_4 (valor de colesterol total en mmol/l), X_5 (valor de creatinina en $\mu\text{mol/l}$), X_6 (valor de INR), X_7 (valor de conteo de plaquetas por $10^9/\text{l}$) y valor de la exponencial (2,71828182845904).

Las probabilidades de presentar daño hepático en el paciente séptico, según el modelo predictivo, se encuentran entre cero y 1; mientras más cercano a 1, más probabilidad tiene el paciente de padecer el evento. Se tomó como punto de corte 0,5.

Los indicadores para evaluar la capacidad discriminadora del modelo predictivo de daño hepático en el paciente séptico se aprecian en la tabla 2. Se observa una sensibilidad de 57,69, con especificidad de 100. Se revela un valor predictivo positivo de 100 y un valor predictivo negativo de 68,57, con un índice de validez de 78,00. Lo que demostró que el modelo tiene buena capacidad discriminadora.

Tabla 2. Indicadores para evaluar la capacidad discriminadora del modelo predictivo de daño hepático en el paciente séptico

Indicadores de validez	Valor	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Sensibilidad	57,69	36,78	78,61
Especificidad	100,0	97,92	100,0
Valor predictivo positivo	100,0	96,67	100,0
Valor predictivo negativo	68,57	51,76	85,38
Índice de validez	78,00	65,52	90,48

Fuente: resultados de SPSS

En la figura 1 aparece la curva ROC del modelo predictivo de daño hepático en el paciente séptico. El área observada bajo la curva es de 0,922, con una significación asociada al estadígrafo calculado de 0,000. Estos valores demostraron que el modelo tiene buena capacidad discriminadora y es un buen predictor de daño hepático en el paciente séptico.

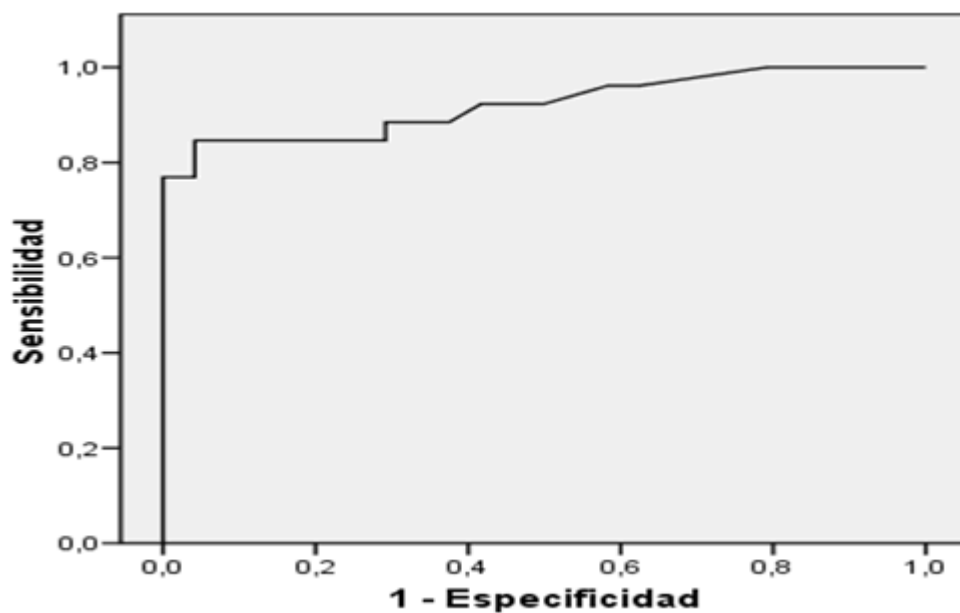


Figura 1. Curva ROC del modelo predictivo de daño hepático en el paciente séptico

Fuente: resultados de SPSS

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,922	0,039	0,000	0,845	1,000

DISCUSIÓN

La mayoría de los algoritmos matemáticos para desarrollar índices predictivos pueden ser expresados en términos de una función lineal, que asigna un puntaje a cada caso y combina las características de un caso con sus pesos mediante su producto. Este tipo de función de puntaje es conocida como una función predictora lineal y tiene la siguiente forma general:

$$\text{Puntaje } (X_i) = \beta_i * X_i$$

Donde:

X es el conjunto de características i , β_i son los pesos o coeficientes correspondientes a X_i y el puntaje (X_i) es el valor asociado con el caso i .

Los algoritmos que contienen esta construcción como base son conocidos como modelos lineales. Lo que los distingue es el procedimiento para determinar (entrenar) los pesos/coeficientes óptimos y la forma en que el puntaje es interpretado.

Tanto las variables independientes como la de respuesta pueden ser o no continuas, esta diferencia es muy importante pues algunos algoritmos solamente trabajan con datos categóricos. Muchos de los resultados que se evalúan en salud se expresan de manera dicotómica y la técnica estadística que más se utiliza para resolver este tipo de problemas de clasificación es la regresión logística,^{8,9} la que genera funciones lineales.

La regresión logística es un modelo de probabilidad directa que fue desarrollado por el estadístico D.R Cox en 1958.¹⁰ Es una de las llamadas técnicas de dependencia que tiene el objetivo de explicar o predecir un fenómeno definido por una variable que actúa como dependiente, en función de una serie de factores que se relacionan con él y que actúan como variables independientes (explicativas o predictoras).¹¹

En la regresión logística binaria el resultado es codificado usualmente como "0" o "1", por ser esta la forma de interpretación más directa.^{12,13} Si un resultado particular observado para la variable de respuesta es el peor posible (referido como un "éxito" o un "caso") es usualmente codificado como "1" y el resultado contrario (referido como un "fracaso" o un "no caso") como "0".^{12,14}

Para las aplicaciones en salud el modelo es más fácil de expresar de la siguiente forma:¹³

$$\Pr(y=1) = \frac{1}{1 + \exp(-\beta_0 - \beta_1 X_1 - \dots - \beta_i X_i)}$$

Aquí: exp significa exponencial de los términos entre paréntesis, y es el resultado a evaluar (la ocurrencia de un infarto agudo del miocardio), 1 es el código que lo identifica, $\beta_1 X_1 \dots \beta_i X_i$ es una función lineal en la que $X_1 \dots X_i$ es el conjunto de variables independientes y β_0 es el término independiente. Mediante esta expresión, si son conocidos los coeficientes, se puede calcular directamente la probabilidad del proceso binomial para los distintos valores de la variable X.^{12,15}

Desde el punto de vista estadístico el problema se reduce, en esencia, a determinar el grupo de predictores "importantes", aquellos en los que los coeficientes difieran de 0 en $f(x)$ y minimicen los errores de la clasificación. Para realizar esta tarea se han propuesto diferentes algoritmos, disponibles en los programas estadísticos en los que la técnica está implementada. Las tres formas básicas para seleccionar las variables del modelo son: por eliminación o "hacia atrás" (*backward*), por inclusión o "hacia adelante" (*forward*) y una variante conocida en la literatura como *stepwise*.^{12,16}

Para evaluar la significación estadística de una variable concreta dentro del modelo se puede utilizar el valor de Ji cuadrado (χ^2 , estadístico de Wald) correspondiente al coeficiente de la variable y a su nivel de probabilidad.¹⁷ La elección de este último, o sea, de p , influye sobre el número de variables seleccionadas. Un valor de 1% (0,01) casi siempre resulta en un modelo con menos variables que si selecciona un valor de 5% (0,05).^{12,18}

El uso de estrategias de selección escalonada tiene varios problemas, el principal se basa en el uso de niveles de significación convencionales (0,01 o 0,05) que traen consigo un sobreajuste del modelo: el modelo se adapta demasiado a los datos subyacentes y realiza predicciones erradas en datos independientes. Se plantea que, en caso de utilizar estas estrategias, se debe preferir la eliminación retrógrada y establecer el valor de $p=0,157$ que es equivalente a usar el criterio de información de Akaike (*Akaike Information Criterion -AIC-*)¹⁹ como regla de detención, el que tiende a evitar tal sobreajuste. En caso de muestras pequeñas, relajar aún más la regla de detención ($p=0,25-0,5$) con el fin de no ignorar predictores importantes.^{17,20} El AIC corresponde con menos dos veces el logaritmo de verosimilitud maximizada, más dos veces el número de parámetros.^{12,21}

Siempre que se construye un modelo de regresión es fundamental, antes de pasar a extraer conclusiones, corroborar que el modelo calculado se ajusta efectivamente a los datos usados para estimarlo. Esto se lleva a cabo mediante la prueba conocida como de Hosmer-Lemeshow,²² que emplea el estadígrafo χ^2 para la evaluación del modelo.^{12,23}

Cuando un nuevo índice es desarrollado es obvio que se requiera de alguna cuantificación de su desempeño que permita juzgar si es adecuado para cumplir con sus propósitos o si es mejor que uno existente.^{12,24}

La validez de un instrumento expresa la relación entre la medida y lo que se quiere medir; evaluarlo exige comprobar sus resultados con el verdadero valor que se trata de medir, para lo que se debe contar con otro instrumento de referencia (regla de oro, en inglés *gold standard*) que permita saber ese verdadero valor.^{12,25}

Las curvas ROC son útiles para evaluar estadísticamente las características de uno o más índices predictivos y se utilizan, de manera usual, para investigar su exactitud al discriminar entre los estados del paciente, típicamente enfermedad y no enfermedad.^{12,26}

En la literatura se han propuesto diferentes medidas de resumen de estas curvas, la más popular ha sido el área bajo la curva ROC.²⁷

El área bajo la curva ROC de un clasificador es equivalente a la probabilidad de que este le de una puntuación más alta a un caso seleccionado aleatoriamente del grupo de positivos que a un caso seleccionado aleatoriamente del grupo de negativos.^{12,26-29} Esta medida intuitivamente provee un estimado de la calidad del clasificador; a medida que el valor del área se acerque a 1 mayor capacidad de discriminación tiene.^{12,30}

CONCLUSIONES

La metodología ROC resulta de gran utilidad en salud para evaluar herramientas de clasificación y las hace ideales para comparar índices predictivos, sean o no obtenidos a partir de modelos estadísticos formales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med [Internet]. 1985 Oct [citado 20 Jun 2015];13(10): [aprox. 11 p.]. Disponible en: http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1985/10000/APACHE_II_A_severity_of_disease_classification.9.aspx
2. Safari S, Shojaee M, Rahmati F, Barartloo A, Hahshemi B, Forouzanfar MM, et al. Accuracy of SOFA score in prediction of 30-day outcome of critically ill patients. Turk J Emerg Med. 2016 Nov 19;16(4):146-150. eCollection 2016. PubMed PMID: 27995206.
3. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and SOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. JAMA. 2017 Jan 17; 317(3):290-300. doi: 10.1001/jama.2016.20328. PubMed PMID: 28114553.
4. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA [Internet]. 2016 Feb 23 [citado 20 Dic 2016];315(8):775-87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903336>
5. Montero T, Hurtado de Mendoza J, Walwyn V, Álvarez R. Importancia y diagnóstico del daño múltiple de órganos en autopsias clínicas. Rev Cubana Med Mil [Internet]. 2008 [citado 20 Jun 2014];37(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v37n2/mil06208.pdf>
6. Montero González T, Hurtado de Mendoza J. Preguntas y respuestas sobre el Daño Múltiple de Órganos. Reflexiones acerca de la temática. Rev Cubana Med Mil [Internet]. 2010 [citado 25 Jun 2014];39(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572010000100006
7. ISCIII: 64ª Asamblea General. Declaración de Helsinki de la AMM -Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Fortaleza, Brasil:

- ISCIII; 2013 [citado 25 Ago 2017]: [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>
8. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J*. 2014 Aug 1;35(29):1925-31.
 9. Min Oh S, Stefani KM, Chang Kim H. Development and application of chronic disease risk prediction models. *Yonsei Med J*. 2014 Jul;55(4):853-60. doi: 10.3349/ymj.2014.55.4.853
 10. Cox DR. The regression analysis of binary sequences (with discussion). *J Roy Stat Soc B*. 1958;20:215-42.
 11. López-Roldán P, Fachelli S. Análisis de regresión logística. En: Metodología de la investigación social cuantitativa [Internet]. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; 2016 [citado 25 Ago 2017]. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/caplli/2016/163565/metinvsocua_a2016_cap1-3.pdf
 12. González-Ferrer V, González-Ferrer Y, Ramírez-Marino M. Statistical Modeling in Health Research: Purpose Drives Approach. *MEDICC Review* [Internet]. 2017 [citado 25 Ago 2017];19(2-3): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/4375/437552190012.pdf>
 13. Sainani KL. Logistic regression. *PM R*. 2014 Dec;6(12):1157-62. doi: 10.1016/j.pmrj.2014.10.006. PubMed PMID:25463689
 14. McDonald JH. Simple logistic regression. En: Handbook of Biological Statistics. 3ra ed. Baltimore: Sparky House Publishing; 2014. p. 238-46.
 15. Barón López FJ. Identificación de factores de riesgo. En: Apuntes de Bioestadística: Tercer ciclo en Ciencias de la Salud y Medicina. Málaga: Universidad de Málaga; 2004. p. 50-7.
 16. Pérez Hoyos S, Téllez Montiel F. Introducción a la regresión logística [Internet]. Valencia: IVESP; 1996 [citado 25 Ago 2017]. Disponible en: http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/Quaderns_7V.2144-1996.pdf
 17. SEH-LELHA. Bioestadística. La regresión logística (II) [Internet]. España: Sociedad Española de Hipertensión, Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial; c1997-2006 [actualizado 15 Jun 2016; citado 18 Jul 2016]: [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.seh-lelha.org/la-regresion-logistica/>
 18. Royston P, Moons K, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: developing a prognostic model. *BMJ*. 2009 Mar 31;338:b604. doi: 10.1136/bmj.b604
 19. Sauerbrei W. The use of resampling methods to simplify regression models in medical statistics. *Appl Statist*. 1999;48(3):313-29.
 20. Berlanga V, Vilá Baños R. Cómo obtener un Modelo de Regresión Logística Binaria con SPSS. *Revista d'Innovació i Recerca en Educació* [Internet]. 2014 [citado 10 Dic 2016];7(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.raco.cat/index.php/REIRE/article/view/278697/366441>
 21. Iglesias Cabo T. Métodos de bondad de ajuste en regresión logística [tesis]. Granada: Universidad de Granada, Departamento de Estadística; 2013. http://masteres.ugr.es/moea/pages/tfm-1213/tfm_iglesias cabo_tania/
 22. Llopis Pérez J. La estadística: una orquesta hecha instrumento, aplicación del test de hosmer-Lemeshow en medicina [Internet]. 2014 Abr 2 [citado 10 Dic 2016]. Disponible en: <https://estadisticaorquestainstrumento.wordpress.com/2014/04/02/aplicacion-del-test-de-hosmer-lemeshow-en-medicina/>
 23. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression. 3ra ed. New York: Wiley; 2013.
 24. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et al. Assessing the Performance of Prediction Models. A Framework for Traditional and Novel Measures. *Epidemiology*. 2010 Jan;21(1):128-38. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2
 25. Latour J, Abaira V, Cabello JB, López Sánchez J. Las mediciones clínicas en cardiología: validez y errores de medición. *Rev Esp Cardiol*. 1997;50(2):117-28.
 26. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve analysis for medical diagnostic test evaluation. *Caspian J Intern Med* [Internet]. 2013 [citado 1 Abr 2017];4(2):627-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3755824/>
 27. Gonçalves L, Subtil A, Oliveira MR, Zea Bermúdez P. ROC curve estimation-an overview. *Revstat - Statistical Journal* [Internet]. 2014 [citado 1 Abr 2017];12(1):1-20. Disponible en: <https://www.ine.pt/revstat/pdf/rs140101.pdf>

28. Fawcett T. ROC graphs: notes and practical considerations for researchers; Technical Report HPL-2003-4 [Internet]. HP Laboratories, Palo Alto, CA; 2004 [citado 1 abr 2017]. Disponible en: <http://www.hpl.hp.com/techreports/2003/HPL-2003-4.pdf>
29. Kleinbaum DG, Klein M. Assessing discriminatory performance of a binary logistic model: Roc curves. In: Logistic Regression, Statistics for Biology and Health. New York: Springer Science; Business Media, LLC; 2010. p. 345-87.
30. Christopher B, Herbert D. Receiver operating characteristics curves and related decision measures: A tutorial. Chemometrics and intelligent laboratory systems. ScienceDirect [Internet]. 2006 Jan 20 [citado 1 abr 2017];80(1):24-38. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169743905000766>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Recibido: 31-8-2017

Aprobado: 9-11-2017

Juan Miguel Rodríguez Rueda. Hospital Militar Clínico Quirúrgico "Comandante Manuel Fajardo Rivero". Complejo Cultural "Abel Santamaría Cuadrado". Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50100 Teléfono: (53)42206061 juanmrr@infomed.sld.cu