

Ronda clínica y epidemiológica: aproximación a los modelos de predicción clínica

Sandra Isaza-Jaramillo¹, Fabián Jaimes-Barragán²

RESUMEN

La investigación relacionada con el pronóstico se puede clasificar así: fundamental, que revela diferencias en desenlaces de salud; de factores pronósticos, que identifica y caracteriza variables; de desarrollo, validación y utilidad de modelos predictivos; y finalmente, de medicina estratificada, donde se establecen grupos de riesgo que comparten un factor asociado con el desenlace de interés. El desenlace en salud, o la condición de enfermedad que tendrá un individuo se pueden predecir considerando ciertas características asociadas, con anterioridad o simultáneamente, con dicho desenlace. Lo anterior puede hacerse mediante modelos predictivos pronósticos o diagnósticos. El desarrollo de un modelo predictivo exige cuidado en la selección, definición, medición y categorización de las variables predictoras; en la exploración de interacciones; en el número de variables que se van a incluir; en el cálculo del tamaño de la muestra; en el manejo de los datos perdidos; en las pruebas estadísticas que se van a usar y en la forma de presentación del modelo. El modelo así desarrollado se debe validar en un grupo diferente de pacientes para establecer su calibración, discriminación y utilidad.

PALABRAS CLAVE

Diagnóstico; Índice; Modelo; Predicción; Pronóstico; Regla

SUMMARY

Clinical and epidemiological round: Approach to clinical prediction models

Research related to prognosis can be classified as follows: fundamental, which shows differences in health outcomes; prognostic factors, which identifies and characterizes variables;

¹ Estudiante de doctorado en Epidemiología, Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia. Profesora asistente, Sección de Neurología, Departamento de Medicina Interna, Grupo Académico de Epidemiología Clínica (GRAEPIC) Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Profesor Titular, Grupo Académico de Epidemiología Clínica (GRAEPIC), Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Investigador, Unidad de Investigaciones, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Sandra Isaza-Jaramillo; sandraisazaneuro@yahoo.com

Recibido: agosto 2 de 2016

Aceptado: septiembre 02 de 2016

Cómo citar: Isaza-Jaramillo S, Jaimes-Barragán F. Ronda clínica y epidemiológica: aproximación a los modelos de predicción clínica. *Iatreia*. 2017 Ene-Mar;30(1):92-99. DOI 10.17533/udea.iatreia.v30n1a10.

development, validation and impact of predictive models; and finally, stratified medicine, to establish groups that share a risk factor associated with the outcome of interest. The outcome of a person regarding health or disease status can be predicted considering certain characteristics associated, before or simultaneously, with that outcome. This can be done by means of prognostic or diagnostic predictive models. The development of a predictive model requires to be careful in the selection, definition, measurement and categorization of predictor variables; in the exploration of interactions; in the number of variables to be included; in the calculation of sample size; in the handling of lost data; in the statistical tests to be used, and in the presentation of the model. The model thus developed must be validated in a different group of patients to establish its calibration, discrimination and usefulness.

KEY WORDS

Diagnosis; Index; Model; Prediction; Prognosis; Rule

RESUMO

Clínica e epidemiológica rodada: Abordagem de modelos de previsão clínicos

Pesquisa relacionada com o prognóstico pode ser classificada como: crítica, revelando diferenças nos resultados da saúde; fatores prognósticos, que identifica e caracteriza as variáveis; desenvolvimento, validação e utilização de modelos de previsão; e, finalmente, estratificada medicina, onde os grupos que compartilham um fator de risco associado com o resultado do conjunto de interesses. O resultado em saúde, a doença ou condição que terá um indivíduo pode ser previsto considerando certas características associadas, antes de ou em simultâneo com esse resultado. Isto pode ser feito por modelos preditivos de prognóstico ou de diagnóstico. O desenvolvimento de um modelo preditivo requer cuidadosa seleção, definição, medição e categorização de variáveis de previsão; em explorar as interações; do número de variáveis a serem incluídas; no cálculo do tamanho da amostra; no manuseio de dados perdidos; em testes estatísticos a serem utilizados e a apresentação do modelo. O modelo bem desenvolvida deve ser validado em um grupo diferente de pacientes para estabelecer a calibração, a discriminação e utilidade.

PALABRAS CHAVE

Diagnóstico; Índice; Modelo; Previsões; Pronóstico; Regla

INTRODUCCIÓN

El futuro ha fascinado al hombre y predecirlo concede un poder que condiciona el presente y direcciona las decisiones que se toman. Desde Hipócrates (1), en el acto médico se toman decisiones basadas en posibilidades futuras, pero la diversidad de métodos diagnósticos y terapéuticos demanda conocimientos específicos sobre el efecto de cada decisión diagnóstica y terapéutica en la condición de salud futura del paciente. En consecuencia, se debe avanzar en la investigación del pronóstico de tal forma que sus resultados y conclusiones permitan avanzar en la toma de decisiones clínicas, generar políticas de salud pública, mejorar los servicios y tecnologías de salud, innovar en los mecanismos fisiopatogénicos y blancos terapéuticos, superar limitaciones diagnósticas e incluso para descubrir perfiles de nuevas enfermedades (2).

1. GENERALIDADES

1.1. Definiciones

1.1.1. Pronóstico: es la predicción del riesgo de un evento futuro en pacientes o grupos de individuos con enfermedades o determinadas condiciones de salud, y la clasificación de esos individuos según su riesgo (1,3).

1.1.2. Factor pronóstico: es una característica individual biológica, molecular, patológica, anatómica, fisiológica, imaginológica o clínica que se asocia con un resultado de salud o enfermedad determinado (4). Se puede considerar sinónimo de variable predictora o marcador (3).

1.1.3. Modelo de predicción: es una combinación formal de múltiples predictores que permite generar una estimación del riesgo o de la probabilidad de ocurrencia de la condición de enfermedad de un individuo. Son sinónimos los términos índice o regla pronóstica, índice o regla predictiva, modelo de predicción clínica o modelo predictivo de riesgo (3), y en

el caso del diagnóstico es índice, regla o modelo diagnóstico (5,6). Según el *Diccionario de epidemiología* de Last “es la representación abstracta de la relación entre los componentes lógicos analíticos o empíricos de un sistema”, y su uso inició con el esfuerzo de predecir el inicio y curso de las epidemias (7).

1.2. Proceso de investigación en pronóstico (figura 1)

1.2.1. Investigación fundamental: identifica diferencias en la condición de salud o enfermedad de las

personas, o en aspectos relacionados con la atención, en diferentes contextos naturales clínicos y demográficos. Un ejemplo es el estudio de Bravo y colaboradores en Cali, en el que evaluaron la supervivencia de personas en diferentes contextos socioeconómicos con base en información obtenida del registro poblacional de cáncer de Cali entre 1995 y 2004 (8). Encontraron que en personas de estrato socioeconómico bajo, la probabilidad de morir por cáncer de cérvix, mama o próstata, era de 1,2; 2,8 y 3,6 veces, respectivamente, la probabilidad de morir por estos mismos tipos de cáncer entre personas del estrato socioeconómico alto.



Figura 1. Proceso de investigación en pronóstico

1.2.2. Investigación en factor (es) de pronóstico: identifica factores específicos que se asocian con determinada condición de salud o enfermedad. Un ejemplo es un estudio en 684 pacientes que ingresaron a urgencias con sospecha de infección y sepsis, en ellos se observó que valores de dímero D superiores a 1180 ng/mL se asociaban con mayor mortalidad al día 28 (9).

1.2.3. Investigación en modelos de pronóstico: identifica la forma en que se relacionan diferentes factores

con un efecto sobre la salud o la enfermedad, generando una herramienta que permite predecir el riesgo para un individuo o grupo de individuos con el fin de informar, guiar las decisiones de médico y paciente o comparar diferencias en el desempeño de instituciones de salud, entre otros (1,10). Un ejemplo es un modelo predictivo de positividad de hemocultivos, que se desarrolló en una cohorte de 719 pacientes y se validó en una cohorte de 467 pacientes con sospecha o confirmación de infección. El modelo predictor

final mostró mayor asociación de las variables temperatura mayor de 38 °C, recuento de plaquetas menor de 150 000 μ L y escala de Glasgow menor de 15 con la probabilidad de un hemocultivo positivo. La calibración, determinada con la prueba de bondad de ajuste de Hosmer Lemeshow, fue adecuada en la cohorte de desarrollo y en la de validación; y la discriminación del modelo fue apenas aceptable en ambas cohortes (AUC-ROC = 0,68; IC95 % = 0,67-0,72 en la de desarrollo y AUC-ROC = 0,65; IC95 % = 0,61-0,70 en la de validación) (11).

1.2.4 Investigación de medicina estratificada: clasifica los individuos según la presencia o no de ciertos factores que determinan la toma de decisiones diagnósticas o terapéuticas. La medicina estratificada se inicia al identificar las diferencias entre los individuos, sigue con descubrir uno o varios factores asociados con determinada respuesta terapéutica para establecer subgrupos de riesgo, y finalmente permite examinar el impacto de las decisiones en salud para estos subgrupos por medio de experimentos clínicos, estudios de costo-efectividad, evaluación de tecnologías o de políticas (12).

2. Modelo pronóstico

2.1. Desarrollo de un modelo

El modelo estadístico depende del nivel de medición del desenlace. En el caso de desenlaces continuos, se pueden generar modelos de regresión lineal múltiple o modelos más flexibles como los aditivos generalizados que transforman automáticamente los predictores que no tienen una relación lineal con el desenlace (10). En el caso de desenlaces dicotómicos, se generan modelos de regresión logística o extensiones como la regresión logística bayesiana *naïve* o modelos aditivos generalizados (10). Otra forma de analizar este tipo de desenlaces son las particiones recursivas como el árbol de regresión y clasificación y diversos modelos de inteligencia artificial como las redes neuronales y las máquinas de soporte vectorial (10). Para desenlaces que modelan el tiempo hasta el evento se usa el método de riesgos proporcionales de Cox o métodos paramétricos que modelan en relación con las distribuciones exponencial, Weibul o de Poisson, entre otras (10).

2.1.1. Selección y manejo de predictores: se definen las variables predictoras en los pacientes antes de que presenten el desenlace que se va a predecir o la enfermedad por diagnosticar (3). Esto, no obstante, es uno de los elementos más complejos y difíciles de decidir en el desarrollo de un modelo de pronóstico, porque se deben balancear muy cuidadosamente la disponibilidad de información, el uso de recursos y sus costos, la aplicabilidad para la práctica clínica y la exactitud en la predicción. Usualmente se recoge información de más predictores de los necesarios, con base en los reportados en la literatura o los que son de conocimiento del experto, dado que se asume que con más fuentes disponibles hay menor riesgo de sesgo al seleccionarlos (10). Igualmente, se desaconseja excluir predictores simplemente por no tener asociación significativa con el desenlace en el análisis univariado (13). Considerando el principio de parsimonia (*Ockham's Razor*), el modelo que tenga menos predictores es más viable para su uso en la clínica (7,10). En este sentido, se podrían excluir predictores según el número de datos perdidos y la asimetría de la distribución, y también es posible que aquellos predictores relacionados entre sí se combinen en una sola variable (10). Aunque aumentar el número de predictores puede disminuir el error aleatorio, este cambio no es sustancial luego de cinco predictores. Aumentar el número de predictores más allá de cinco, por otra parte, puede causar sobreajuste al aumentar la diferencia entre el rendimiento del modelo en los datos que lo originaron y el rendimiento en un nuevo conjunto de datos (10).

Por otra parte, el modelo tiene mayor poder y menor sesgo si las variables conservan su medición original, especialmente en las continuas, aunque el clínico usa más fácilmente las dicotómicas (12). Para incluir los predictores continuos se debe verificar que tengan una relación lineal con el desenlace, de lo contrario se desarrollará un modelo inexacto (13). En situaciones especiales, con mucha atención a la comprensión y aplicabilidad clínica, se puede transformar el predictor con funciones como la cuadrática, cúbica o logarítmica, para que su relación sea lineal; o se pueden modelar las relaciones no lineales con técnicas avanzadas como polinomios fraccionales multivariantes o con *splines* cúbicos restringidos (13). Estas transformaciones, sin embargo, obligan a una validación mucho más exhaustiva del modelo pues pueden incurrir en sobreajuste a los datos (10).

2.1.2. Tamaño de la muestra: a diferencia de las pruebas de hipótesis convencionales para experimentos clínicos u otros estudios de asociación, no existe en los modelos predictivos una formulación estándar que permita estimar el número de individuos necesario para detectar la “diferencia que se espera encontrar” (13). Es claro que un criterio fundamental es el número absoluto de sujetos que presentan el desenlace de interés, más que el total de individuos en riesgo que componen la muestra, y que el modelo es más confiable si se desarrolla con bases de datos grandes y de calidad, aunque no exista una definición única para ese “grande” (3,10). En términos generales, de acuerdo con consideraciones como el tipo de predictores, su distribución y variabilidad, la necesidad de transformaciones o la presencia de interacciones, podría considerarse necesario tener de 10 a 50 desenlaces por cada variable independiente predictora en el modelo (10).

2.1.3. Elaboración del modelo: siguiendo la recomendación del grupo PROGRESS (*Prognosis Research Strategy Partnership*), se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones desde el protocolo de investigación (3):

- Las definiciones de las predictoras y su medición completamente estandarizadas. Es necesario excluir un predictor con un error de medición significativo por sus consecuencias en la calidad del modelo (3,13).
- La codificación de las variables categóricas y continuas se puede basar en estudios previos o en el mismo comportamiento de los datos, con prelación a la lógica de la interpretación clínica.
- El manejo que se les dará a los datos perdidos. La mejor forma de manejar la pérdida de datos es prevenirla, lo que no es posible en los diseños retrospectivos en los que se obtiene información de fuentes secundarias como historias clínicas o bases de datos administrativas. En general, no se deberían considerar las variables predictoras con altos porcentajes de datos perdidos porque pueden igualmente ser casi inexistentes en la práctica real. Por otra parte, analizar únicamente los pacientes con toda la información, los denominados casos completos, es ineficiente y puede generar un sesgo de selección, a menos que las pérdidas

sean inferiores al 5 % (3,13). Cuando la pérdida de datos en la variable predictora ocurre por azar y no supera un 20 % a 30 % del total, se considera adecuada la realización de la denominada imputación múltiple (10). Con esta técnica, la generación de los datos perdidos se hace con un modelo cuyo desenlace es la variable con dichos datos y los predictores son los mismos que harán parte del modelo, además del desenlace y otras variables auxiliares que pudieran explicar las pérdidas. Si se decide imputar, se deben presentar los resultados con y sin imputación (10).

- La interacción de las variables predictoras que se va a considerar (13). La decisión de incluir un término de interacción se debe basar en el conocimiento clínico, las publicaciones previas y ocasionalmente en el comportamiento de los datos. Si un término de interacción no mejora el rendimiento del modelo debe eliminarse.
- Los supuestos que debe cumplir el modelo (3) deben estar claros. Sin embargo, la mejor predicción no necesariamente ocurre cuando se cumplen estrictamente todos los supuestos (10). El intentar un modelo perfecto en cumplimiento del supuesto de linealidad o de la inclusión de todas las interacciones puede disminuir su utilidad y llevarlo a un sobreajuste.
- El método de entrada de las variables predictoras en el modelo final. Aunque no hay consenso en el mejor método, hay acuerdo en tener cuidado con el sobreajuste y el sesgo de selección (13). Un criterio de inclusión puede ser un valor de p de 0,1 o 0,15 en análisis univariado. Una opción puede ser el método de eliminación hacia atrás, que comienza con todas las variables en el modelo y las elimina paso a paso según los valores de p , teniendo en mente que puede llevar a sesgo de selección y sobreajuste.
- Debe primar la aplicabilidad clínica que se da cuando los modelos son simples y se expresan en puntajes fáciles de interpretar (13).
- La presentación del modelo predictivo como regla de predicción o decisión. La regla de predicción genera una probabilidad diagnóstica o pronóstica y puede presentarse con la fórmula de regresión, un puntaje, una tabla con predicciones o un

nomograma. La regla de decisión genera recomendaciones para tomar decisiones, presentadas en un árbol o puntaje, entre otros (10).

2.1.4. Valoración del modelo: en esta se determinan las medidas de rendimiento o exactitud predictiva y además deben especificarse la estabilidad y reproducibilidad del modelo (13). Para regresión logística una medida de exactitud es la calibración, que determina la concordancia entre los desenlaces que predice el modelo y los que realmente se observan con el seguimiento. Puede medirse con una gráfica de valores observados en el eje "X" y de predichos en el "Y", que al formar una línea de 45° o pendiente de 1 define una excelente calibración. Adicionalmente, una prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow con un valor de p superior a 0,05 está en consonancia con lo anterior, aunque tiene poder limitado para detectar una mala calibración (10,13). Una medida adicional de exactitud es la discriminación, o habilidad del modelo para separar a los individuos con el desenlace de aquellos que no lo presentan. La discriminación para modelos de regresión logística se puede medir con el estadístico C del área bajo la curva de características operativas del receptor (AUC-ROC), en el que los valores cercanos a uno representan la discriminación perfecta (10). En el caso de modelos de regresión lineal múltiple o modelos aditivos generalizados, el R^2 mide la discriminación del modelo. No es claro cómo valorar la discriminación de los modelos de tiempo hasta el evento, pero se describe el uso del estadístico C de Harell con una interpretación similar al área bajo la curva ROC (10). Recientemente se ha sugerido que el rendimiento de un modelo debe ir más allá de la discriminación y la calibración, especialmente hacia la habilidad y utilidad de clasificar mejor a los pacientes con el modelo que sin él. Para identificar la utilidad se debería hacer una curva de decisión que permita identificar, con diferentes umbrales ponderados de falsos positivos o falsos negativos, cuántos pacientes se tratan correctamente comparado con no tratar a los que no necesitan tratamiento (10).

2.2. Validación

Se debe hacer en un conjunto de datos diferente al que se desarrolló. Es común la validación en una muestra aleatoria de la población en que se

desarrolló el modelo, pero esto usualmente es ineficiente desde el punto de vista estadístico y débil metodológicamente (3). Ocasionalmente, puede ser útil para valorar mejor la variabilidad y probablemente anticipar el optimismo de un modelo, una forma de validación interna denominada *bootstrap* en la que se hace un remuestreo con reemplazo de los datos, creando muestras con diferentes observaciones y luego de determinadas repeticiones (50 a 500), obtener estimadores más estables (10). Un modelo es válido si la predicción del desenlace es igual en los datos en que se desarrolló y en los datos nuevos (14). Los problemas en la validez de la predicción pueden ocurrir por deficiencias en el diseño, sobreajuste a los datos de la cohorte inicial, deficiencias o diferencias en el sistema de salud, diferencias en los métodos de medición y en las características de los pacientes (14). Las diferencias mencionadas pueden llevar a cambios en el rendimiento del modelo, por ejemplo, si se incluye mayor proporción de casos graves se reducen el estadístico C y el beneficio neto. La transportabilidad del modelo temporal, geográfica, metodológica e independientemente de los investigadores y lugares, se refiere a la capacidad del modelo para predecir el desenlace a un individuo diferente del grupo de personas en quienes se desarrolló el modelo (10). Tanto la transportabilidad como la validación del modelo implican evaluarlo en un grupo de datos diferente al que fue desarrollado (13,14).

2.3. Evaluación del impacto y la aplicabilidad clínica del modelo

Busca estimar el efecto en la toma de decisiones y en los desenlaces del paciente, así como en los costos. Los estudios de impacto permiten definir la aplicabilidad del modelo y los factores que pueden afectar su implementación en la atención. Podrían ser ensayos clínicos controlados, estudios de cohorte, series de tiempo interrumpidas de antes y después o diseños de corte transversal (3). La aplicabilidad clínica ocurre cuando se prueba un impacto positivo en la toma de decisiones. La implementación de un modelo puede limitarse cuando la medición de los predictores no está disponible en el cuidado de rutina o si dicha medición es costosa. Un modelo complejo o que dificulta la toma de decisiones es difícil de usar en el contexto

clínico (3,15). Para su aplicabilidad clínica, un puntaje de riesgo debe ser creíble, bien calibrado, con buena habilidad discriminativa, generalizable, y proveer a los clínicos información para mejorar la toma de decisiones terapéuticas (14). Otras limitaciones en la aplicabilidad que afectan el rendimiento predictivo ocurren debido a los siguientes factores (15):

- La circunstancia que se va a predecir es infrecuente.
- La definición del predictor y/o del desenlace es ambigua.
- Los cambios que puede sufrir el pronóstico, tratamiento o diagnóstico de la condición desde el momento en que se desarrolló el modelo.
- La tendencia a crear nuevos modelos en lugar de actualizar los modelos previos que ahora tienen un menor rendimiento.
- La validación con una muestra menor que la usada para desarrollar el modelo.

2.4. Actualización

Se lleva a cabo cuando hay cambios en el diagnóstico o en el tratamiento de la enfermedad o cuando se considera que hay nuevos factores relacionados biológicamente con la misma. El modelo se evalúa nuevamente para ver cambios en la predicción y si es posible identificar diferentes grupos de riesgo (3). Dado que el rendimiento del modelo puede cambiar con el tiempo, la actualización luego de algunos años se relaciona con resultados exitosos en la validación y evaluación del impacto tiempo después de su desarrollo (14).

El reporte de estudios de modelos pronósticos está especificado en la guía TRIPOD (por la sigla en inglés de *transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis*), en la cual se listan y aclaran algunos de los aspectos de este tipo de investigación (16).

FINANCIACIÓN

Trabajo apoyado parcialmente por la Estrategia de Sostenibilidad de la Universidad de Antioquia, 2013-2014.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno que declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ* [Internet]. 2009 Feb [cited 2016 Sep 10];338:[b375]. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.b375>
2. Hemingway H, Croft P, Perel P, Hayden JA, Abrams K, Timmis A, et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: a framework for researching clinical outcomes. *BMJ* [Internet]. 2013 Feb [cited 2016 Sep 10];346:[e5595]. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.e5595>
3. Steyerberg EW, Moons KG, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001381. DOI 10.1371/journal.pmed.1001381.
4. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, Moons KG, Abrams K, Kyzas PA, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: prognostic factor research. *PLoS Med* [Internet]. 2013 [cited 2016 Sep 10];10(2):[e1001380]. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.e5595>
5. Ferrater Mora J. Predicción. En: *Diccionario de filosofía*. Barcelona: Ariel Filosofía; 2012. p. 2883.
6. Ferrater Mora J. Modelo. En: *Diccionario de filosofía*. Barcelona: Ariel Filosofía; 2012. p. 2432-3.
7. Last JM. Modelo. In: *A dictionary of epidemiology*. 4th ed. Oxford: Oxford university press; 2001. p. 116.
8. Bravo LE, García LS, Collazos PA. Cancer survival in Cali, Colombia: A population-based study, 1995-2004. *Colomb Med*. 2014 Jul-Sep;45(3):110-6.
9. Rodelo J, De la Rosa G, Valencia M, Ospina S, Arango C, Gomez C, et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med*. 2012 Nov;30(9):1991-9. DOI 10.1016/j.ajem.2012.04.033.
10. Steyerberg E. *Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating*. USA: Springer; 2009. p. 459.

11. Cuervo A, Correa J, Garcés D, Ascuntar J, León A, Jaimes FA. Desarrollo y validación de un modelo predictor para bacteriemia en pacientes hospitalizados por el servicio de urgencias con sospecha de infección. *Rev Chilena Infectol*. 2016 Apr;33(2):150-8. DOI 10.4067/S0716-10182016000200004.
12. Hingorani AD, Windt DA, Riley RD, Abrams K, Moons KG, Steyerberg EW, et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 4: stratified medicine research. *BMJ* [Internet]. 2013 Feb [cited 2016 Sep 10];[346:e5793]. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.e5793>
13. Royston P, Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *BMJ*. 2009 Mar;338:b604. DOI 10.1136/bmj.b604.
14. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KG. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ* [Internet]. 2009 May [cited 2016 Sep 10];338:[b605]. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.b605>
15. Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ*. 2009 Jun;338:b606. DOI 10.1136/bmj.b606.
16. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015 Jan;162(1):W1-73. DOI 10.7326/M14-0698.

