

Índices de predicción, algunos aspectos metodológicos para su construcción y validación.

Prediction indexes, some methodological aspects for its bulding and validation.

Alexis Álvarez Aliaga; ¹ Liliana del Rosario Maceo Gómez; ² Adonis Frómeta Guerra. ³

1 Especialista de II Grado en Medicina Interna. Máster en Ciencias Médicas. Profesor Auxiliar. Hospital General Universitario "Carlos Manuel de Céspedes". Bayamo. Granma. E-mail: alexis.grm@infomed.sld.cu

2 Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente. Máster en Ciencias Médicas. Hospital General Universitario "Carlos Manuel de Céspedes". Bayamo. Granma.

RESUMEN

Los índices de predicción son herramientas muy útiles en práctica médica diaria, su génesis tiene lugar en países desarrollados, basados en las características de su población, así como en el empleo de ítems no siempre disponibles en los países en vía de desarrollo. A lo anterior se une, las diferencias encontradas en la predicción del riesgo, en diferentes investigaciones, cuando fueron aplicados en poblaciones de otras latitudes; aspectos que indican la necesidad de crear y validar nuevos instrumentos en las regiones donde serán empleados o al menos modificarlos. Es inevitable entonces, que países no desarrollados generen sus propios índices, teniendo en cuenta las características de su población y los recursos con los que cuentan, y no exclusivamente

dedicarse a utilizar los realizados por países industrializados, pues se puede correr la eventualidad de subestimar o sobreestimar el riesgo.

Descriptores DeCS: PREDICCIÓN; PRONÓSTICO

ABSTRACT

The prediction indexes are useful tools in the daily medical practice, their genesis occurs in developed countries, based on the population characteristics, as well as in the application of items that are not always available in the developed countries. Besides, there are some differences in the risk prediction, in several investigations when they were applied in populations from other countries; there are aspects that indicate the need to create and validate new instruments in the regions where they are supposed to be applied. It is inevitable then, that non- developed countries generate their own indexes, taking into consideration the characteristics of the population and their resources, without using exclusively the resources of industrialized countries, because there may occur a possibility to underestimate or overestimate the risk.

Subject heading: FORECASTING; PROGNOSIS

INTRODUCCIÓN

Establecer el pronóstico de un enfermo constituye, sin dudas, una de las tareas más complejas de la práctica médica y la que más agradece el paciente y sus familiares. Frente a esta tentativa, se han creado y validado índices o funciones en aras de predecir el riesgo de enfermar o morir. Pero sin dudas, es necesario el conocimiento de la estadística, para poder interpretar estas investigaciones tanto desde el punto de vista científico como clínico-práctico.

Por otra parte, el médico ante una serie de datos relacionados con un paciente, necesita conocer cómo estos datos se corresponden con la situación actual del enfermo (diagnóstico) o con su futuro (pronóstico). También la recomendación de una nueva

prueba diagnóstica, escala o tratamiento, requiere que haya demostrado estadísticamente superioridad al comparar con las alternativas existentes.¹

Sin embargo, la determinación cuantitativa y semicuantitativa del riesgo de enfermar o de morir por una enfermedad, es aún un problema actual. En ello influyen principalmente, las limitaciones en cuanto a sensibilidad y valor predictivo positivo de los índices que obligan al mejoramiento continuo.²

No obstante, su precisión y fiabilidad podrían mejorarse mediante el empleo de nuevos marcadores con buena capacidad predictiva, que sean fáciles de medir, económicos y asequibles, por ejemplo, el perímetro de la cintura, la función renal o los tratamientos farmacológicos.²

En la construcción de un índice predictivo se debe tener presente varios elementos, como son: la capacidad predictiva multifactorial es superior a la que muestra la consideración aislada de cada factor de riesgo; son modelos matemáticos basados en estudios prospectivos de cohorte que modelizan el riesgo de contraer una enfermedad o morir por ella, en función de diversos factores de riesgo o pronósticos, tanto modificables como no modificables; y finalmente, la utilidad de un índice como herramienta de apoyo en la toma de decisiones también necesita de estudios de validación que verifiquen su capacidad predictiva en la población a la que serán aplicados,³ aspectos no suficientemente investigados en nuestro país.

Actualmente, la amplia disponibilidad de los paquetes informáticos estadísticos, permite que los propios investigadores, a pesar de no contar con una formación muy extensa en estadística, puedan dedicarse al análisis de sus datos.

Teniendo en cuenta lo anterior comentado, la presente serie tiene como objetivo familiarizar a los profesionales de la salud con métodos estadísticos relacionados con la construcción y validación de índices predictivos.

PASOS A TENER EN CUENTA EN LA CONSTRUCCIÓN Y VALIDACIÓN DE UN ÍNDICE:

Búsqueda y selección de los factores de riesgo construcción validez validación de los índices.

Búsqueda y selección de los factores de riesgo hipotéticos

Para decidir aquellas variables que se incluirán en el índice, se debe realizar a priori una búsqueda sistemática y exhaustiva de todos los artículos potencialmente relevantes; seleccionados mediante criterios explícitos y reproducibles, además, de valorar el diseño metodológico; finalmente se efectuará la síntesis de los datos obtenidos y la interpretación de los resultados. Son útiles para dicha búsqueda, bases de datos bibliográficas electrónicas como: MEDLINE, EMBASE, Hinari, PubMed Central, Ebsco y SciELO. También, revisiones sistemáticas de la Cochrane, sumarios de revistas, resúmenes de congresos, tesis de grado, así como contactos con colegas experimentados en la materia (consulta a expertos).

Es importante que el investigador tenga presente la definición de la pregunta clínica de interés y los criterios de inclusión y exclusión de los estudios: ¿Cuáles son los factores de riesgo o pronóstico de determinada enfermedad? seguido de la localización y selección de las investigaciones relevantes y, posteriormente, la extracción y análisis de los datos de cada estudio.

También puede realizarse a través del método Delphy (oráculo de Delphy), que es un procedimiento prospectivo con estricta metodología; su fundamento es el análisis de las ideas respecto al futuro, de un grupo de expertos en un área del conocimiento, encaminada a la búsqueda de un consenso de opiniones. La calidad de los resultados de la encuesta depende, fundamentalmente, del cuidado en la elaboración del cuestionario y en la elección de los expertos consultados.⁴⁻⁷ Es un método apropiado para el estudio de temas en los cuales la información, tanto del pasado como del futuro no se encuentra disponible de forma clara.⁶

Modelos de regresión

Mediante estudios univariados (de casos y testigos, cohorte, etcétera) se deben identificar los factores de riesgo o de pronóstico; posteriormente se hace necesario elegir un modelo de regresión multivariado, en aras de reducir al menor número posible los ítems que integrarán el índice, pero que a la vez, permitan predecir el riesgo del evento adverso con exactitud adecuada.

Los modelos de regresión multivariantes se utilizan ampliamente en las investigaciones médicas, con el objetivo de explicar las interrelaciones que existen entre ciertas variables o para determinar los factores que influyen en la presencia o ausencia de un episodio adverso determinado. Es aquí, donde los modelos de regresión multivariantes se convierten en un instrumento útil, al suministrar una explicación matemática simplificada de dicha relación.⁸

El objetivo final será obtener un modelo simplificado que tenga sentido desde una perspectiva biológica, se ajuste estrechamente a los datos disponibles y aporte predicciones válidas al aplicarlo a datos independientes.⁸

Los modelos de regresión tienen en general una estructura común que debe resultar familiar a la mayoría; habitualmente tienen el siguiente patrón: $\text{respuesta} = \text{ponderación}_1 \times \text{predictor}_1 + \text{ponderación}_2 \times \text{predictor}_2 + \dots + \text{ponderación}_k \times \text{predictor}_k$. La variable a explicar se denomina variable dependiente (o de evaluación). Cuando la variable dependiente es binaria, la literatura médica se refiere a ella en términos de eventos clínicos o episodios adversos. Los factores que explican la variable dependiente se denominan variables independientes (o explicativas) y al resto de las variables, se nombran de manera genérica covariables.⁸

Existen varias estrategias para la elaboración de los modelos predictivos entre las más importantes se citan:⁸⁻¹¹ a) incorporar la mayor cantidad posible de datos exactos; b) imputar datos si es necesario, ya que mantener un adecuado tamaño de la muestra es de vital importancia; c) especificar de antemano la complejidad o el grado de no linealidad que deberá permitirse para cada predictor; d) limitar el número de interacciones e incluir solamente las preespecificadas y basadas en cierta plausibilidad biológica; e) seguir la regla de 10-15 eventos por variable dependiente para criterios de valoración binarios, con el fin de evitar la sobresaturación del modelo, y si esto no es

posible, utilizar técnicas para la simplificación de los datos; f) tener presente los problemas asociados al uso de las estrategias de selección escalonada; en caso de utilizarlas, preferir la eliminación retrógrada y establecer el valor de $p= 0,157$; 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; utilizar el conocimiento previo como guía en la selección de las variables siempre que sea posible; g) verificar el grado de colinealidad entre los predictores importantes y utilizar la experiencia y la información que se tenga del tema para decidir qué predictores colineales deben ser incluidos en el modelo final. La elección del método estadístico apropiado estará en función del resultado y el tipo de predicción que se proponga realizar (regresión lineal, regresión logística, binario con observaciones censuradas, regresión proporcional de Cox, regresión de supervivencia paramétrica, entre otros).

Construcción de los índices.

Una vez que se obtienen los factores de riesgo independientes, se procede a la construcción del índice. Para mayor exactitud de las ponderaciones de los ítems, los coeficientes de regresión, son los preferibles para tomar como "peso" para cada ítem, sin embargo su número decimal y pequeño nos obliga a amplificarlo multiplicando por diez y aproximándolo a números enteros (ejemplo, tabla 1).

Tabla 1. Factores pronóstico de muerte por neumonía adquirida en la comunidad. Modelo de regresión logística. Se incluye la ponderación de cada variable, al amplificar el coeficiente de regresión multiplicado por diez.

Variables	*B	Ponderación	p	OR	IC =95% para el OR	
					Inferior	Superior
Choque	2,070	21	0,000	7,929	2,899	21,682
Neumonía multilobar	1,728	17	0,000	5,630	2,173	14,585
Hipotensión arterial	1,485	15	0,012	4,414	1,389	14,032
Neoplasias malignas	1,257	13	0,004	3,513	1,480	8,341
Hipoxemia	1,158	12	0,012	3,184	1,284	7,895
Compromiso de la conciencia	1,156	12	0,007	3,177	1,381	7,309
EPOC	1,135	11	0,004	3,110	1,430	6,763
Edad mayor o igual a 65 años	0,919	9	0,031	2,506	1,089	5,765
Hepatopatía crónica	0,858	9	0,038	2,359	1,047	5,316
Constante	- 18,55 1		0,000	0,000		

***Coeficientes estimados del Modelo que expresa la probabilidad de enfermar en función de las variables.**

El índice se formaría por ítems que se integrarán en un índice global que tomaría la forma de una combinación lineal entre los ítems: $I = W_1X_1 + W_2X_2 + \dots + W_kX_k$.

Donde X_i es la i -ésima variable que constituyera factor de riesgo en cada análisis estadístico y W_i es el "peso" escogido para dicha variable. La fase de construcción se basa en la selección de los ítems que conformarían el indicador y la búsqueda de los "pesos" o ponderaciones que debería llevar cada ítem en la combinación lineal.

Hasta aquí, tenemos una variable cuantitativa, sin embargo, desde el punto de vista práctico, es preferible obtener una variable ordinal que ofrezca categorías o niveles de riesgo, de esta manera la estratificación del riesgo del paciente es más sencilla y comprensible. Para lograr lo antes expuesto, se clasifica el riesgo con una escala ordinal enmarcadas por percentiles (según en las categorías que pretenda dividir al índice; por ejemplo si son tres categorías, sería entre los percentiles 50 y 90, y si es cuatro sería entre los percentiles 10, 50, 90).¹²

Seguidamente, hay que determinar la capacidad predictiva (validez interna) del índice propuesto. Sin embargo, el concepto de validez de una función de riesgo es complejo porque en ocasiones se utilizan términos y pruebas estadísticas poco conocidos o utilizados por los profesionales de la salud y con frecuencia se confunde su terminología y aplicación.²

La validez es el grado en que un instrumento de medida calcula lo que realmente pretende medir, para ello se suele comparar con un estándar de referencia. Así por ejemplo, en el caso de las ECV se cuenta con un instrumento que se compara con la verdadera proporción de eventos cardiovasculares ocurridos durante un período, en un conjunto de personas. Se utilizan los conceptos siguientes:^{2,13,14}

-Sensibilidad: representa la probabilidad de que un individuo esté enfermo, habiendo dado positivo en la prueba diagnóstica (riesgo alto).

-Especificidad: representa la probabilidad de que un individuo esté sano, con un resultado negativo en la prueba diagnóstica (riesgo no alto).

-Valor predictivo positivo: proporción de personas con un resultado positivo en la prueba diagnóstica (riesgo alto) que tienen la enfermedad.

-Valor predictivo negativo: proporción de personas con un resultado negativo en la prueba diagnóstica (riesgo no alto) que no tienen la enfermedad.

Validación de los índices.

La validación trata de establecer hasta qué punto lo predicho por la función de riesgo se corresponde con la realidad. Se refiere sobre todo a la validez externa y, por tanto, constituye un mejor estimador de su rendimiento que los criterios clásicos de validez (sensibilidad, especificidad y valores predictivos), en este proceso se debe determinar la capacidad discriminativa y la calibración del índice.² Sin embargo, otros aspectos como validez de contenido, presentación, construcción y de criterio deben ser evaluados.¹²

Validez de contenido y presentación: estas fases se exploran juntas, mediante una encuesta a expertos los que se deben pronunciar sobre el cumplimiento de las cinco propiedades básicas que deben cumplir los índices.¹⁵ Los expertos se deben pronunciar sobre el grado de cumplimiento de cada uno de los elementos que integran el índice según tres posibilidades: nada, moderadamente o mucho (razonable y comprensible: comprensión de los diferentes ítems que se evalúan en relación con el fenómeno que se pretende medir; sensible a variaciones en el fenómeno que se mide: si del instrumento puede derivarse un índice que distinga las diferentes categorías de riesgo; con suposiciones básicas justificables: si se justifica la presencia de cada uno de los ítems que se incluyen en el instrumento; con componentes definidos: si cada ítem se define claramente; derivable de datos factibles de obtener: si es posible obtener la información deseada a partir de la aplicación del instrumento).^{12,15}

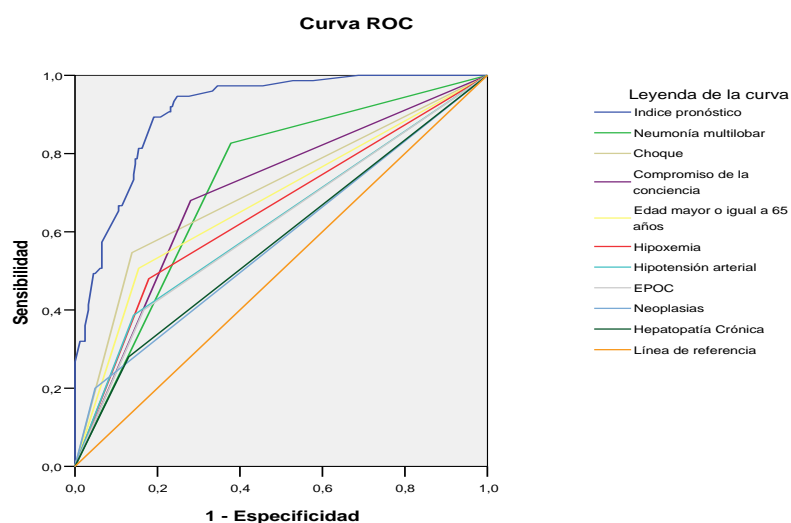
Validez de construcción: para evaluar este aspecto, se tiene en cuenta que la mayor morbilidad debe corresponder con los pacientes clasificados en las categorías de más riesgo. La asociación entre el índice ordinal y el riesgo de padecer el evento adverso se evalúa a partir del cálculo de un coeficiente de asociación para variables ordinales y nominales, por ejemplo el coeficiente Eta.

Validez de criterio: se debe determinar la asociación entre el índice en su forma ordinal y otro ya existente (para evaluar el mismo fenómeno), con igual número de categorías, y se debe realizar mediante el cálculo de un coeficiente de asociación para variables ordinales (ejemplo: Tau B de Kendall) y la prueba de Ji Cuadrado.

Para evaluar la asociación lineal entre los índices cuantitativos y el riesgo de evento adverso, se puede emplear el coeficiente de correlación de Pearson.

Discriminación: es la condición que describe con exactitud una predicción dada, es decir, se refiere a la capacidad de las funciones de riesgo para distinguir a los pacientes que tendrán la enfermedad o el evento de interés de los que no. Se representa mediante el área bajo la curva Característica Operador Receptor (ROC de sus siglas en inglés *Receiver Operating Characteristics*) valores de 0,5 o menos indican que el índice no discrimina mejor que el azar y valores cercanos a 1 revelan buena discriminación (son deseables valores mayores o iguales a 0,75).^{1,2,16-20}

Figura 1. Evaluación de la capacidad discriminativa del índice pronóstico de muerte por neumonía adquirida en la comunidad.



Un desplazamiento "hacia arriba y a la izquierda" de la curva ROC traduce la mayor exactitud predictiva de un índice. Esto sugiere que el área bajo la curva se puede emplear como un índice conveniente de exactitud global.

Calibración: consiste en comparar lo predicho por el índice (proporción predicha) con lo observado en realidad (verdadera proporción de enfermos con el evento). Se expresa mediante un valor de p que sigue una distribución de χ^2 de bondad de ajuste, utilizándose el estadístico c de Hosmer Lemeshow o alguna modificación. Si el valor p es mayor de 0,05 se concluye que el índice calibra adecuadamente.^{1,2}

Finalmente, para concluir la validación, se precisa conocer la confiabilidad del índice, que puede ser como se explica a continuación.

Confiabilidad: es necesario calcular el coeficiente de confiabilidad general y el grado de cumplimiento de dos de sus aspectos, la equivalencia en cuanto a concordancia entre "jueces" y la consistencia interna.¹²

El coeficiente de confiabilidad R brinda una estimación de la parte de la variación total que se debe a los paciente.¹²

La equivalencia se determina a través de "jueces," (profesionales de la salud que serían usuarios del índice) a quienes se les aplica por separado el instrumento. Los "jueces" deben ser instruidos sobre las características del índice bajo estudio, el cual será aplicado a la muestra de validación. Para evaluar la concordancia entre "jueces" se debe calcular los coeficientes de correlación para todos los posibles pares de jueces. Para el índice ordinal, se determinará el coeficiente Kappa ponderado para más de dos jueces y los Kappa para cada una de las categorías de riesgo. La significación estadística se calcula al Kappa global y para cada uno de los Kappa por categorías.

Para la evaluación de la consistencia interna de un índice o un instrumento se emplean varias fórmulas, pero una de las más recomendadas es el coeficiente alfa de Cronbach.²¹ Toma valores entre 0 y 1 y sirve para comprobar si el instrumento que se está evaluando recopila información defectuosa o si se trata de un instrumento fiable que hace mediciones estables y consistentes. Es un coeficiente de correlación al cuadrado que mide la homogeneidad, promediando todas las correlaciones entre todos los ítems para ver que, efectivamente, se parecen. Los ítems cuyos coeficientes ítem-total arrojan valores menores a 0,35 deben ser desechados o reformulados, ya que las correlaciones a partir de 0,35 son estadísticamente significativas más allá del nivel del 1%. Una baja correlación entre el ítem y el puntaje total puede deberse a una mala redacción del ítem o que el mismo no sirve para medir lo que se desea medir.²¹⁻²⁵

Con el mismo objetivo antes mencionado se puede determinar el coeficiente de correlación entre cada ítem y el que se formaría con la suma del resto de los ítems. También es útil determinar el coeficiente de determinación (R^2) que surge de poner cada ítem como variable dependiente y el resto como variable independiente. Estos cálculos ofrecen información del nivel de correlación entre los ítems.

Características que debería cumplir un índice

En opinión de los autores, para proponer un índice a la comunidad científica, el mismo debe cumplir con los siguientes aspectos: poder ser aplicado de forma fácil, sencilla, con sensibilidad y especificidad aceptablemente adecuadas; tener un mínimo de variables para facilitar su aplicación en la práctica asistencial diaria pero que a la vez sea capaz de detectar aquellos individuos que sufrirán el evento que se evalúa.

Finalmente, debería ser sensibles a modificaciones, es decir poseer la capacidad de recalificación.^{16,26-28}

Principales limitaciones y futuro de los índices de predicción

Entre las principales limitaciones se encuentran: el error de considerarlos pruebas diagnósticas; pueden estar limitados por la sensibilidad, especificidad y el coste; subestimar el riesgo al no incluir a todos los factores (aunque un número elevado de variables puede complejizar el cálculo) o sobrestimarlo al aplicarlo en regiones con menor incidencia.^{2,28-30}

En el futuro los índices para identificar el riesgo deben añadir nuevas factores con probado efecto predictivo, teniendo en cuenta los conocimientos fisiopatológicos actuales de las diferentes enfermedades. Una alternativa es incorporar elementos pronósticos recientes (biomarcadores o métodos diagnósticos) a la estimación del riesgo basada en factores de riesgo clásicos.³¹⁻³⁴

Otro aspecto a tener presente es que el riesgo asociado a los factores incluidos en los índices no siempre se mantiene constante toda la vida, por ejemplo, es conocido que a partir de los 65 años la fracción lipídica que predice mejor el riesgo es la HDL y no colesterol total, por tal motivo parece razonable construir modelos que calculen el riesgo a medio plazo sobre todo en el anciano.³⁵

En la actualidad, se proponen nuevos métodos de evaluación de los modelos predictivos. Por ejemplo, los que estiman en cuantos pacientes se reclasifica su riesgo al añadir al modelo un determinado marcador.³⁶ Aspecto que sin dudas perfeccionan su carácter predictor.

Por otra parte, se debe señalar que entre las principales limitaciones de los estudios observacionales es la existencia de diferencias basales entre grupos de pacientes tratados de distinta manera que pueden influir en las diferencias encontradas al comparar los tratamientos. Con el objetivo de reducir este sesgo potencial, se utiliza el *propensity score* (puntajes de susceptibilidad), que mide la probabilidad de que un paciente se encuentre en un determinado grupo de tratamiento por sus características antes del tratamiento. El principal aporte del *propensity score* es que se comporta como una variable única, que incluye todas las posibles covariables fuente de sesgo.³⁷

Control de sesgos

Otro aspecto importante a tener en cuenta en la elaboración de los índices predictivos, es el control de los sesgos.

El término sesgo, se refiere al error en la medición de un efecto causal. La abrumadora mayoría de las modalidades de sesgo asociadas a esta acepción, se deben a diseños o análisis inadecuados, y son formas de sesgo metodológico. Es un defecto estructural que no se corrige con grandes tamaños de muestras. La estadística, excelentemente equipada para el manejo de los sesgos aleatorios, poco puede hacer por sí misma frente a los sesgos sistemáticos.^{39,40}

Es fundamental entonces, para no arribar a conclusiones equivocadas que el investigador identifique los confusores, y como no se puede realizar a partir del análisis estadístico de datos empíricos, es necesario el conocimiento teórico específico del problema que origina la evaluación de la posible relación causal.⁴⁰

CONSIDERACIONES FINALES

A pesar de lo difícil, complejo y a veces abstracto, la construcción y validación de índices predictivos, fueron, son y serán herramientas muy útiles en la evaluación objetiva de los enfermos. Son aportes prácticos, que no solo mejoran la calidad de los servicios sino que permiten además, optimizar los recursos económicos y humanos, aspectos importantes a tener en cuenta en países como el nuestro. Aunque estas investigaciones tienen su origen en países desarrollados, son indispensables en naciones de bajos recursos, en aras de disminuir el coste de la asistencia médica, aspecto esencialmente necesario en países en vías de desarrollo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanchis J, Avanzas P, Bayes-Genis A, Pérez de Isla L, Heras M. Nuevos métodos estadísticos en la investigación cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(6):499-500.
2. Baena-Díez JM, Ramos R, Marrug J. Capacidad predictiva de las funciones de riesgo cardiovascular: limitaciones y oportunidades. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2009 [citado 25 Ago 2010]; 9 Supl:4B-13B. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/capacidad-predictiva-las-funciones-riesgo/articulo/13137261/>.
3. Grau M, Marrugat J. Funciones de riesgo en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:404-6.
4. Comet Cortas P, Escobar Aguilar G, González Gil T, de Ornijana Sáenz Hernández A, Rich Ruiz M, Vidal Thomas C, et al. To establish nurse research priorities in Spain: Delphi Study. *Enferm Clin*. 2010;20(2):88-96.
5. Jensen JL, Croskerry P, Travers AH. Paramedic clinical decision making during high acuity emergency calls: design a methodology of a Delphi study. *BMC Emerg Med*. 2009;9:17.
6. Guangyi X, Chongsuvivatwong V, Geater A, Ming L, Yun Z. Application of Delphi technique in identification of appropriate screening question for chronic low back pain from traditional Chinese medicine experts opinion. *J Altern Complement Med*. 2009;15(1):47-52.
7. Rodríguez Perón JM, Aldana Vilas L, Villalobos Hevia N. Método Delphi para la identificación de prioridades de ciencia e innovación tecnológica. *Rev Cubana Med Mil*. 2010;39(3-4):214-226
8. Núñez E, Steyerberg EW, Núñez J. Estrategias para la elaboración de modelos estadísticos de regresión. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(6):501-507.

9. Royston P, Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *BMJ*. 2009;338:b604.
10. Steyerberg EW. *Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating*. New York: Springer; 2009.
11. Silva Aycaguer LC, Alonso Galbán P. Explicación del tamaño muestral empleado: una exigencia irracional de las revistas biomédicas. *Gac Sanit*. 2013;27(1):53-57.
12. Jiménez RE, Vázquez J, Fariñas H. Construcción y validación de un índice de gravedad de la enfermedad para pacientes hospitalizados en áreas clínicas. *Gac Sanit* [Internet]. 1997 [citado 24 Feb 2009]; 11:122-30. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/gaceta-sanitaria-138/construccion-validacion-un-indice-gravedad-pacientes-hospitalizados-13141136-articulo-1997>.
13. Rodríguez-Escudero JP, López-Jiménez F, Trejo-Gutiérrez JF. Cardiología "basada en la evidencia": aplicaciones prácticas de la epidemiología. IV. Modelos de predicción de riesgo cardiovascular. *Arch Cardiol Mex*. 2012;82(1):66-72.
14. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-753.
15. Moriyama IM. Problems in the measurement of health status. En: Sheldon EB, Moore W. eds. *Indicators of social change: concepts and measurements*. New York: Russell Sage foundation. 1968: 573-99.
16. 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;21(1):128-138.
17. Dent TH. Predicting the risk of coronary heart disease I. The use of conventional risk markers. *Atherosclerosis*. 2010;213:345-351.

18. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., et al. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009; 119:3078-3084.
19. Yeboah J, McClelland R, Polonsky T, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308(8):788-795.
20. Royo-Bordonada MA, Lobos Bejarano JM, Villar Álvarez F, Sans S, Pérez A, Pedro-Botet J, et al. Comentarios del comité español interdisciplinario de prevención cardiovascular (CEIPC) a las guías europeas de prevención cardiovascular 2012. *Rev Esp Salud Pública*. 2013; 87:103-120.
21. Ledesma R, Molina Ibañez G, Valero Mora P. Análisis de consistencia interna mediante Alfa de Cronbach: un programa basado en gráficos dinámicos. *Psico-USF*. 2002.7(2):143-152.
22. García Cadena CH. La medición en las ciencias sociales y la psicología, en estadística con SPSS y metodología de la investigación de René Landeros Hernández y Mónica T González Ramírez. México, Trillas (comp). 2006.
23. Tamargo Barbeito TO, Jiménez Paneque RE, Álvarez Rodríguez JM, Terry Villa O. Utilidad del Índice de Gravedad de Servicios Clínicos del Hospital Hermanos Ameijeiras. *Rev Cub de Salud Pública*. 2013; 39(1)4-18.
24. Kooter AJ, Kostense PJ, Groenewold J, et al. Integrating information from novel risk factors with calculated risks: the critical impact of risk factor prevalence. *Circulation*. 2011;124:741-745.
25. Peña-Sánchez JN, Delgado A, Lucena-Muñoz JJ, Morales-Asencio JM. Adaptación y validación al español del cuestionario 4cornersat para la medida de la satisfacción profesional del personal médico de atención especializada. *Rev Esp Salud Pública*. 2013; 87:181-189.
26. Pepe MS. Problems With Risk Reclassification Methods for Evaluating Prediction Models. *Am J Epidemiol*. 2011;173(11):1327-1335.

27. Vasan RS. Commentary: C-reactive protein and risk prediction-moving beyond associations to assessing predictive utility and clinical usefulness. *Int J Epidemiol.* 2009;38:231-234.
28. Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med.* 2009;150:795-802.
29. Pencina MJ, D'Agostino RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-Year Risk of Cardiovascular Disease. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2009;119:3078-84.
30. Masson W, Siniawski D, Krauss J, Cagide A. Aplicabilidad clínica de la función de Framingham a 30 años. Utilidad en la estratificación del riesgo cardiovascular y en el diagnóstico de placa aterosclerótica carotídea. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(4):305-11.
31. Marrugat J, Vila J, Baena- Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:385-94.
32. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: as scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2009;119:2408-16.
33. Agüero F, Décano IR, Subirana I, Grau M, Zamora A, Sala J, et al. Impact of a Partial Smoke-Free Legislation on Myocardial Infarction Incidence, Mortality and Case Fatality in a Population-Based Registry: The REGICOR Study. *PLoS One.* 2013;8:e53722.
34. Terrasa S, Buéla G, Guenzelovich T, Sigal T, Vicente Lago I, Rubinstein F. Biomarcadores en la predicción del riesgo cardiovascular: ¿nuevos factores de riesgo? *Evid Act Pract Ambul.* 2011;14 (1):12-17.
35. Buitrago F, Cañón-Barroso L, Díaz-Herrera N, Cruces-Muro E, Escobar-Fernández M, Serrano-Arias JM. Comparación de las tablas REGICOR y SCORE para la

clasificación del riesgo cardiovascular y la identificación de pacientes candidatos a tratamiento hipolipemiente o antihipertensivo. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2007 [citado 28 Feb 2009]; 60:139-47. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/comparacion-las-tablas-regicor-score/articulo/13099460/>.

36. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, GerdsT, Gonen M, Obuchowski N, et al. Assessing the performance of prediction models. A Framework for traditional and novel measures. Epidemiology. 2010;21:128-38.
37. Rubin DB. Propensity Score Methods. Am J Ophtalmolgy. 2010;149:7-9.
38. Swaen E, van Amelsvoort M. A weight of evidence approach to causal inference. J Clin Epidemiol. 2009;62:270-7.
39. Ukoumunne OC, Williamson E, Forbes AB, Gulliford MC, Carlin JB. Confounderadjusted estimates of the risk difference using propensity score-based weighting. Statist Med. 2010;29:3126-36.
40. Bacallao Gallestey J. Enfoques modernos del sesgo y la causalidad en la investigación epidemiológica. Rev Cubana de Salud Pública. 2012; 38(5):686-701.

Recibido: 4 de marzo de 2014.

Aprobado: 27 de marzo de 2014.