



Universidad
Internacional
de Andalucía

TÍTULO

PROYECTO DE CREACIÓN, IMPLEMENTACIÓN Y VALIDACIÓN DE
UN MODELO DE PREDICCIÓN DE RIESGO QUIRÚRGICO

AUTOR

Javier Abrisketa Zabala

| | |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| | Esta edición electrónica ha sido realizada en 2025 |
| Director | Dr. Salvador Peiró Moreno |
| Institución | Universidad Internacional de Andalucía |
| Curso | <i>Diploma de Especialización en Digitalización e Innovación en Salud (2022-23)</i> |
| © | Javier Abrisketa Zabala |
| © | De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía |
| Fecha documento | 2023 |



Universidad
Internacional
de Andalucía



**Atribución-NoComercial-SinDerivadas
4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**

Para más información:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>

Diploma especialización en digitalización e innovación en salud - Curso académico 2022 /2023

**TFD: Proyecto de creación, implementación y validación de un modelo de predicción de
riesgo quirúrgico**

Autor: Javier Abrisketa Zabala

Director: Salvador Peiró Moreno

Índice:

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Resumen..... | 1 |
| Abstract..... | 3 |
| Palabras clave / keywords: | 4 |
| Antecedentes y estado del arte..... | 5 |
| Antecedentes | 5 |
| Justificación:..... | 6 |
| Hipótesis conceptuales | 8 |
| Objetivos | 9 |
| Métodos | 10 |
| Ámbito:..... | 18 |
| Criterios de elegibilidad:..... | 18 |
| Calculo del tamaño muestral:..... | 18 |
| Variables a analizar:..... | 19 |
| Limitaciones: | 21 |
| Consideraciones éticas:..... | 21 |
| Fase del desarrollo del trabajo que permita valorar el avance propuesto (en conocimiento, valoración y desarrollo de nuevos productos o servicios o toma de decisión)..... | 22 |
| Plan de trabajo | 23 |
| Año 2024:..... | 23 |
| AÑO 2025:..... | 23 |
| AÑO 2026:..... | 24 |
| Aplicabilidad, utilidad e impacto esperado..... | 25 |
| Medidas de explotación, difusión de resultados y evolución futura..... | 26 |
| Autorización de difusión: | 28 |
| Referencias bibliográficas..... | 29 |

Resumen

Este trabajo es un proyecto que tiene como objetivo la creación y validación de modelos de predicción de riesgo quirúrgico en cuanto a la predicción de complicaciones en pacientes pendientes de intervención quirúrgica durante la intervención, en el postoperatorio inmediato y hasta el mes del alta.

En este trabajo se plantea el análisis de datos de pacientes en un hospital.

Se plantea un estudio en tres fases:

1ª fase: Desarrollo del modelo predictivo mediante un estudio de cohortes retrospectivo en el que se reclutarán pacientes intervenidos en el hospital a lo largo de 2 años y se obtendrán datos desde el preoperatorio hasta el mes del alta de la intervención. Para la identificación y creación de estos modelos se utilizarán técnicas de machine learning, que es la rama que más peso tiene actualmente dentro de la inteligencia artificial. Dentro del machine learning, el aprendizaje supervisado es el área con más aplicaciones. El aprendizaje supervisado permite a los ordenadores aprender a realizar tareas mediante el descubrimiento de patrones complejos en grandes cantidades de datos y la posterior explotación de los mismos. En el caso concreto de los datos procedentes de la historia clínica electrónica (en adelante, HCE), los algoritmos de machine learning nos permiten emplear el histórico de datos de cada paciente para que el ordenador aprenda a anticipar eventos futuros de manera personalizada, basándose en combinaciones complejas de los históricos de las variables disponibles.

2ª fase: Evaluación de resultados tras la implementación de los modelos en la HCE.

3ª fase: Validación externa de los modelos creados en la primera fase en una cohorte de pacientes intervenidos otros hospitales.

Para este trabajo se emplearán variables sociodemográficas y clínicas. Esta información será extraída del sistema de explotación de datos de la HCE corporativa y de la herramienta bussiness intelligence (BI) corporativa.

Hay varios objetivos en este trabajo:

- Crear un instrumento de ayuda a la toma de decisiones que permita revertir en mejores resultados para el paciente y en su seguridad.
- Sostenibilidad del sistema sanitario: con este instrumento de apoyo a la toma de decisión se espera que la asistencia urgente sea prestada de manera más eficiente, es decir, discriminando mejor a los pacientes que más lo necesitan

- Modernizar los sistemas actuales: mediante la integración de estos modelos en la HCE.

Abstract

This work is a project that aims to create and validate predictive models for surgical risk in terms of predicting complications in patients undergoing surgery, both during the procedure, in the immediate postoperative period, and up to one month after discharge.

The analysis of patient data in a hospital is proposed in this work.

A three-phase study is proposed:

1st phase: Development of the predictive model through a retrospective cohort study, in which patients operated on in the hospital over a period of 2 years will be recruited, and data will be collected from the preoperative period until one month after the surgery. Machine learning techniques will be used for the identification and creation of these models, as it is currently the most prominent branch within artificial intelligence. Within machine learning, supervised learning is the area with the most applications. Supervised learning allows computers to learn to perform tasks by discovering complex patterns in large amounts of data and subsequently exploiting them. In the specific case of data from the electronic medical record (EMR), machine learning algorithms enable us to use each patient's data history to train the computer to anticipate future events in a personalized manner, based on complex combinations of the available variables' histories.

2nd phase: Evaluation of results after implementing the models in the EMR.

3rd phase: External validation of the models created in the first phase on a cohort of patients operated on in other hospitals.

Sociodemographic and clinical variables will be employed for this work. This information will be extracted from the corporate EMR data mining system and the corporate business intelligence (BI) tool.

There are several objectives in this work:

- Create a decision support tool that leads to better patient outcomes and improved safety.
- Sustainability of the healthcare system: With this decision support tool, it is expected that urgent care will be provided more efficiently, meaning better prioritization of patients who need it the most.
- Modernize current systems: By integrating these models into the EMR.

Palabras clave / keywords:

- Modelo predictivo / Predictive Model
- Machine learning
- Inteligencia artificial / Artificial Intelligence
- Anestesiología / Anesthesiology
- Caso de Uso / Use Case

Antecedentes y estado del arte

Antecedentes

En anestesiología, como en el resto de las áreas de la medicina, es fundamental la seguridad del paciente. Uno de los componentes de las estrategias de seguridad quirúrgica es una rigurosa consulta de preanestesia en la que se valoren los antecedentes médicos, medicación habitual y, en algunos casos, información procedente de diferentes pruebas diagnósticas.

La valoración preoperatoria suele incluir, como resumen global, la clasificación del estado del paciente en alguno de los niveles de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA). La clasificación ASA, introducida en 1941,¹ es un sistema ampliamente utilizado para categorizar el estado preoperatorio de los pacientes y cuenta con diversos estudios clinimétricos^{2,3}. La clasificación ASA es un buen predictor independiente de morbilidad y mortalidad relacionada con la cirugía. Se trata de una escala ordinal de seis puntos, que permite a los anestesiólogos asignar un nivel de riesgo a cada paciente programado para anestesia. Sin embargo, son muchos los estudios que cuestionan la fiabilidad entre evaluadores al asignar los niveles de la clasificación y existen definiciones conflictivas, particularmente para las clases III, IV y V, por lo que se han introducido nuevas herramientas de valoración preoperatoria.

El *Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity* (POSSUM) evalúa el riesgo de complicaciones y mortalidad en cirugía general y puede ser utilizado en cirugía electiva y urgente. Está siendo ampliamente utilizada para predecir la mortalidad y la morbilidad en gran variedad de procesos quirúrgicos^{4,5,6}, además de ser una herramienta útil para la comparación (entre hospitales, servicios o cirujanos) por riesgo ajustado⁷. Esta escala incluye tanto variables fisiológicas (antes de la cirugía) como quirúrgicas (al acabar la cirugía). Un desarrollo posterior, la escala Portsmouth-POSSUM (P-POSSUM)⁸ parecía corregir la sobrestimación de mortalidad de POSSUM en los pacientes con cirugías menos complejas⁹.

La Surgical Risk Scale (SRS) es otra escala de riesgo quirúrgico ampliamente utilizada que se obtiene de la suma de tres variables: tipo de patología quirúrgica (programada, urgente o emergente), extensión de la cirugía que se va a practicar (cirugía menor, mayor o extremadamente compleja) y el ASA (I, II, III, IV). Al compararlo con la escala POSSUM y P-POSSUM en cuanto a predicción de morbimortalidad postoperatoria se ha visto que la discriminación de las tres escalas es excelente, aunque cada una tiene sus peculiaridades¹⁰. POSSUM y P-POSSUM predicen mejor la mortalidad postoperatoria y la SRS tiene la ventaja de que es muy sencilla, sirve para pacientes de bajo riesgo y se puede obtener de forma preoperatoria.

Recientemente han aparecido las primeras publicaciones que hablan del desarrollo de modelos predictivos desarrollados con inteligencia artificial (IA) ^{11,12,13,14} que intentan mejorar la capacidad predictiva de las escalas clásicas¹⁵. El objetivo de este trabajo es plantear el desarrollo de soluciones en el campo de las consultas de preanestesia para estimar el riesgo intraoperatorio y postoperatorio precoz (primeras 48 horas tras cirugía) y tardío (hasta el mes de la intervención) en un intento por mejorar los sistemas predictivos o de estratificación del riesgo utilizados actualmente.

Justificación:

La amplia difusión en España de la historia clínica electrónica (HCE), junto con la integración de nuevas tecnologías en el análisis y explotación de datos, abre una gran oportunidad de cara al desarrollo de algoritmos basados en información exhaustiva del paciente para ofrecer una predicción más exacta de sus riesgos.

El envejecimiento general de la población, así como la creciente oferta de prestaciones sanitarias, conlleva un aumento importante de la carga asistencial, tanto a los facultativos como al propio sistema. Todo ello sumado a un crecimiento exponencial del conocimiento médico y una evidente limitación en los recursos económicos y profesionales, hace necesario el desarrollo de herramientas que aporten eficiencia y asegure la sostenibilidad del modelo, garantizando la seguridad del paciente.

Es necesaria la creación de nuevas estratificaciones de riesgo prequirúrgico que sean objetivas y universales, que sean precisas y seguras y que se puedan aplicar de manera automatizada e integrada con las plataformas digitales de la HCE.

La propuesta de este proyecto es la creación de un modelo predictivo para la clasificación del riesgo anestésico/quirúrgico basándose en datos de la HCE, mediante técnicas de modelización clásicas combinadas con técnicas de aprendizaje automático.

Todo ello debería contribuir a la mejora en la vigilancia preoperatoria, ofreciendo a la organización una serie de ventajas:

- Reducción de consultas preoperatorias, teniendo la opción en pacientes de bajo riesgo de evitarles el traslado al hospital.
- Valoración automática de pacientes que hoy en día no son valorados por los servicios de anestesia.

- Identificación precisa de pacientes de alto riesgo o con necesidades particulares que en el momento actual no son contemplados por las escalas utilizadas, así como de aquellos pacientes que puedan beneficiarse de una cirugía ambulatoria.
- Mayor fiabilidad de la estratificación, reduciendo la posibilidad de que los mismos pacientes puedan ser clasificados en estratos de riesgo diferentes por diferentes anestesiastas.
- Optimización de la programación quirúrgica con una disminución de intervenciones canceladas, con ahorro de costes y gestión más eficiente y dinámica del proceso quirúrgico.
- Mayor seguridad al paciente.

Se anticipa que el desarrollo exitoso de algoritmos basados en el aprendizaje automático para predecir resultados postoperatorios adversos impactará de forma relevante en la atención de los pacientes quirúrgicos. A medida que se vayan digitalizando datos en el ámbito quirúrgico y unidades de cuidados intensivos, se esperaría poder usarlos en tiempo real para proporcionar a los facultativos predicciones dinámicas de los riesgos de sus pacientes para resultados adversos específicos.

Es el momento de introducir nuevos instrumentos que permitan dotar a las HCE de la capacidad de anticipar las necesidades de los profesionales. Propuestas como la telemedicina en una consulta de preanestesia, o la inteligencia artificial no son viables, sin aportar a los sistemas la capacidad de aprovechar los datos que dispone. Adicionalmente, los modelos predictivos se podrían ir perfeccionando, en el futuro, conforme se van introduciendo más pacientes, de tal forma que el propio sistema va mejorando de manera autónoma, mediante sistemas de inteligencia artificial. En definitiva, la incorporación de algoritmos de pronóstico de aprendizaje automático complementará la experiencia de los clínicos y tiene el potencial de aumentar tanto la seguridad como la eficiencia ¹⁶.

Hipótesis conceptuales

- 1) Es posible combinar variables antropométricas, antecedentes médico-quirúrgicos, tratamiento habitual, variables clínicas y analíticas y variables relacionadas con el riesgo intrínseco del proceso quirúrgico intercurrente en modelos predictivos de mortalidad y complicaciones intra y post-operatorias de capacidad predictiva (áreas bajo la curva [AUC] ROC >0,80) superior a los modelos actuales.
- 2) La implementación de estos modelos en la historia clínica electrónica se traducirá en una mejor identificación de los pacientes en riesgo de complicaciones intra y postoperatorias respecto a la utilización de la escala ASA y en el desarrollo de protocolos preventivos específicos para las diferentes categorías de riesgo.
- 3) El diseño de intervenciones preventivas específicas para cada categoría de riesgo resultará en un menor porcentaje de pacientes fallecidos o con complicaciones en el periodo intra y post-operatorio respecto al periodo previo a la implementación y respecto a centros en donde se sigue la práctica clínica habitual.
- 4) Los algoritmos presentarán una capacidad discriminativa y una calibración superiores a los modelos clásicos en las cohortes de desarrollo y validación de un conjunto de hospitales.

Objetivos

- 1) Desarrollar una modelización predictiva de mortalidad perioperatoria y postoperatoria inmediata a partir de la combinación de variables relacionadas con antropometría, antecedentes médico-quirúrgicos, tratamiento habitual, variables clínicas y analíticas, proceso quirúrgico intercurrente en algoritmos predictivos de mortalidad y complicaciones intra y postoperatorias.
- 2) Evaluar la capacidad predictiva de dicha modelización en una cohorte diferente (y extensa) a la de desarrollo.
- 3) Comparar la capacidad predictiva de la nueva modelización con la de la escala ASA.
- 4) Integrar la modelización en la historia clínica electrónica.
- 5) Evaluar los posibles cambios en el porcentaje de complicaciones intra y postoperatorias y muerte entre el periodo posterior tras la implementación de los modelos con las tendencias previas a su implementación. Idem con las tendencias en el porcentaje de complicaciones en otros centros en donde se sigue la práctica clínica habitual.

Métodos

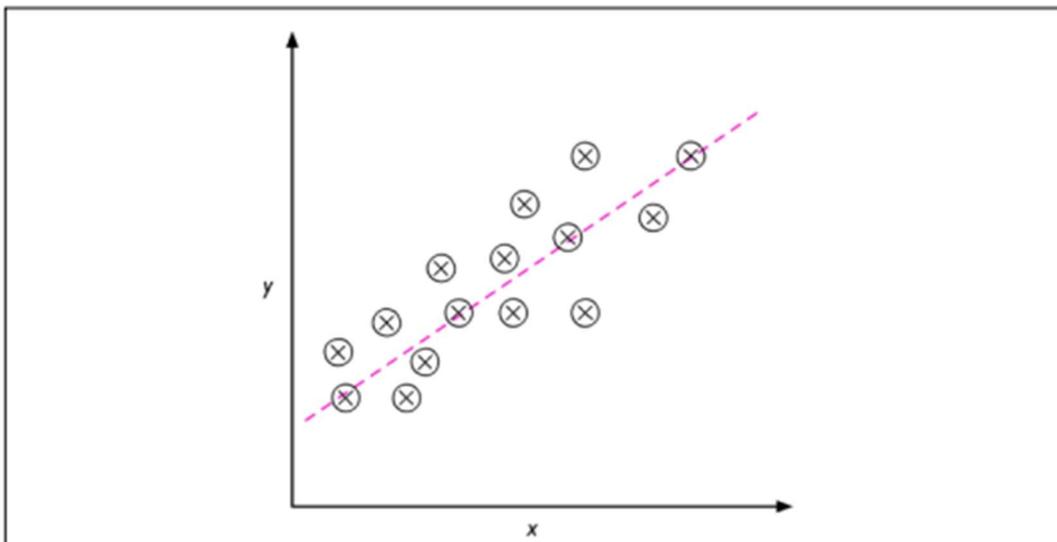
El proyecto se desarrollaría en fases sucesivas para alcanzar los diferentes objetivos.

Fase 1: Desarrollo del modelo predictivo mediante un estudio de cohortes retrospectivo en el que se reclutarían pacientes intervenidos en el hospital a lo largo de 2 años y se obtendrían datos desde el preoperatorio hasta el mes del alta de la intervención. Para la identificación y creación de estos modelos se utilizarán técnicas de *machine learning* con el fin principal de identificar variables.

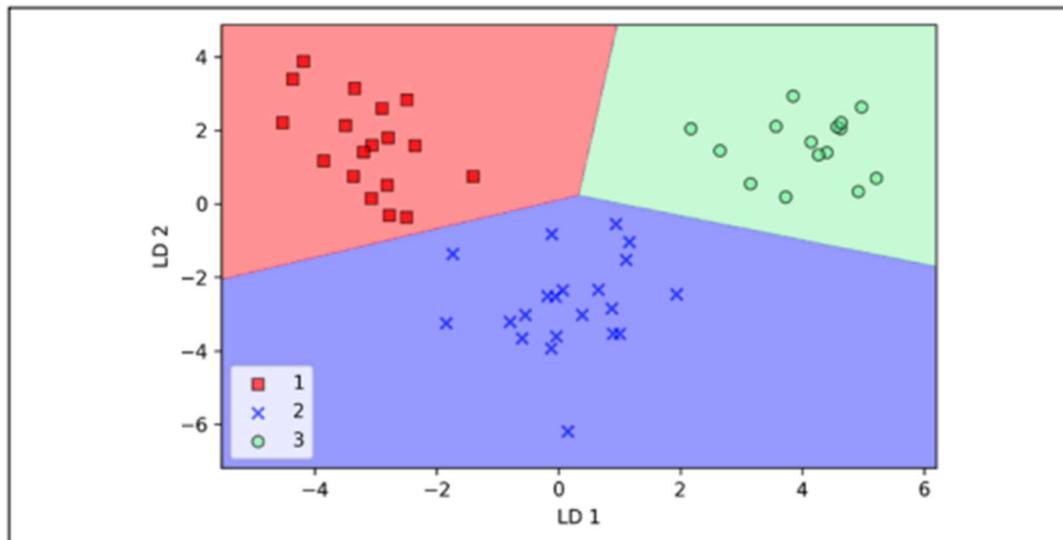
Se detalla el análisis preliminar de técnicas algorítmicas:

Modelos de regresión:

Regresión lineal: Intenta modelar la relación entre dos o más variables explicativas y una variable de respuesta cuantitativa ajustando una ecuación lineal a los datos observados. Cada valor de la variable independiente x está asociada con un valor de la variable dependiente y se usa con fines predictivos ¹⁷.



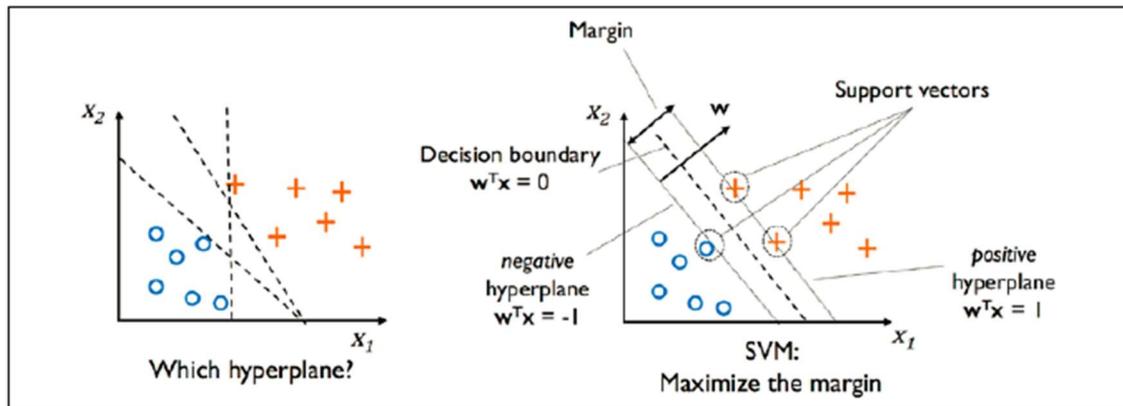
Regresión Logística: Es un tipo de modelo lineal generalizado que utiliza análisis estadístico para dar la probabilidad de que un dato pertenezca a una categoría dicotómica en función de las variables conocidas. Es el clasificador de máxima entropía.



Modelos basados en kernels:

Son algoritmos que procesan la información representada mediante el uso de funciones kernel. Denominados de forma genérica métodos de núcleo, únicamente reciben la información a procesar en forma de matrices calculadas con una función kernel.

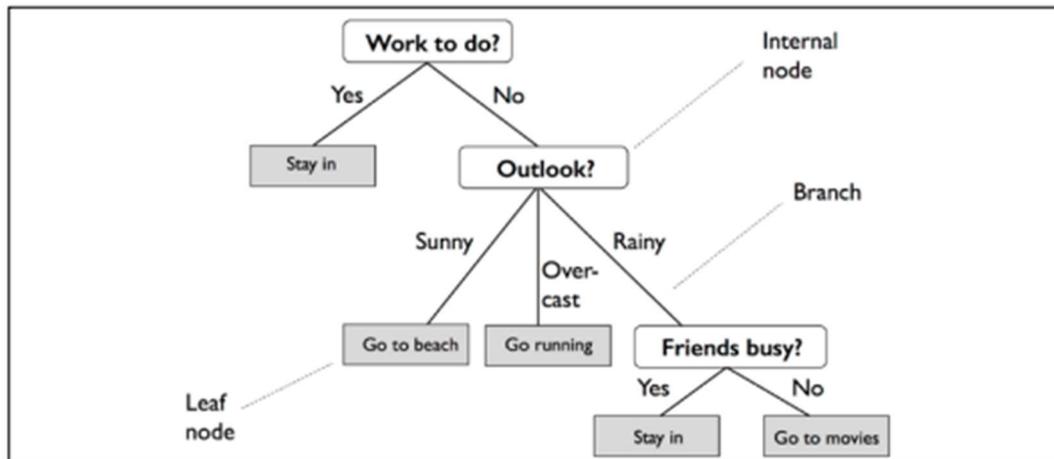
Máquinas de vectores soporte (SVM). El método kernel más popular son las máquinas de vectores soporte, conocidas como SVM (Support Vector Machines). Esta técnica se clasifica dentro de los tipos basados en funciones separadoras lineales. Su objetivo es la identificación de un hiperplano que divida el espacio de salida en las diferentes categorías. Este modelo determinará como solución del problema de clasificación el hiperplano equidistante a los dos ejemplos más cercanos a él de cada clase (que no tienen por qué ser los más cercanos entre sí), o sea, el hiperplano que maximice la distancia a ambas. La estrategia utilizada para el cálculo de este hiperplano es reducir el problema a un problema de optimización convexa de una función cuadrática bajo restricciones de desigualdad.



Máquinas de vectores soporte para regresión (SVR): Las máquinas de vectores soporte también pueden ser utilizadas como método de regresión, manteniendo las principales características que determinan el modelo (máximo margen). La versión de máquinas de vectores soporte para regresión usa los mismos principios que las SVM para clasificación, con algunas diferencias. La idea principal es transformar los datos a un espacio de características y aplicar regresión lineal sobre ese espacio.

Árboles de clasificación y regresión:

La representación que se utiliza para las descripciones del concepto adquirido es el *árbol de decisión* ¹⁸, que consiste en una representación del conocimiento relativamente simple y que es una de las causas por la que los procedimientos utilizados en su aprendizaje son más sencillos que los de sistemas que utilizan lenguajes de representación más potentes, como redes semánticas, representaciones en lógica de primer orden, etc. Como contrapartida, la potencia expresiva de los árboles de decisión es también menor que la de esos otros sistemas. El aprendizaje de árboles de decisión suele ser más robusto frente al ruido y conceptualmente sencillo. Un árbol de decisión puede interpretarse esencialmente como una serie de reglas compactadas para su representación en forma de árbol.



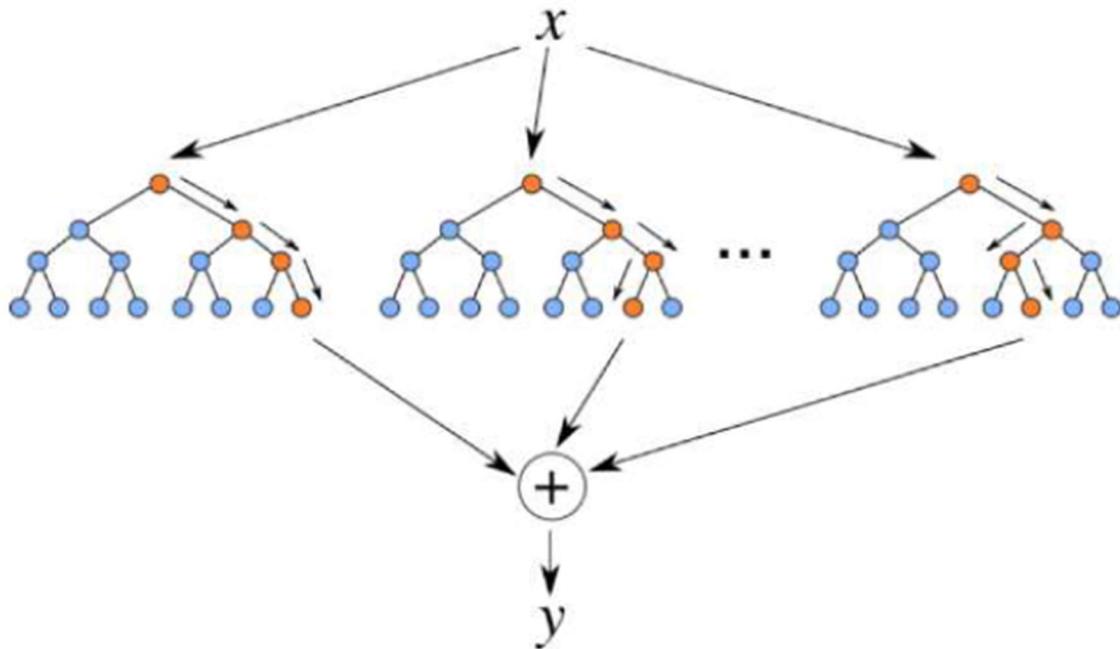
Dado un conjunto de ejemplos, estructurados como vectores de pares ordenados atributo-valor, de acuerdo con el formato general en el aprendizaje inductivo a partir de ejemplos, el concepto que estos sistemas adquieren durante el proceso de aprendizaje consiste en un árbol con el esquema que aparece en el dibujo de ejemplo. Cada eje está etiquetado con un par atributo-valor y las hojas con una clase, de forma que la trayectoria que determinan desde la raíz los pares de un ejemplo de entrenamiento alcanza una hoja etiquetada -normalmente- con la clase del ejemplo. La clasificación de un ejemplo nuevo del que se desconoce su clase se hace con la misma técnica, solamente que en ese caso al atributo clase, cuyo valor se desconoce, se le asigna de acuerdo con la etiqueta de la hoja a la que se accede con ese ejemplo.

Las principales ventajas de los árboles es que modelan muy bien problemas no lineales cuando se tienen pocos datos de entrenamiento y escalan aceptablemente con el número de datos. Los árboles de decisión, donde la variable de destino puede tomar valores continuos (por lo general números reales) se llaman árboles de regresión.

Gradient boosting

El Boosting es una técnica de ML para problemas de regresión y clasificación que ensambla secuencialmente una combinación de diferentes clasificadores de complejidad baja o media (llamados predictores débiles) para crear un modelo predictivo muy potente que normalmente supera a técnicas como los árboles aleatorios o los árboles de decisión. Empíricamente este tipo de técnicas alcanzan muy buenos resultados y son un referente en muchos problemas de modelado predictivo.

La explicación estadística es que los diferentes predictores débiles pueden aprender diferentes formas de clasificar un dato y su consenso hace que se reduzca el riesgo de tomar una mala elección.



Otra de sus ventajas es el coste computacional, al trabajar con modelos de complejidad media y después combinarlos se pueden abordar problemas de gran dimensión que no serían abordables por algoritmos más complejos debido a su coste computacional. Un ejemplo popular de gradient boosting¹⁹ es el algoritmo XGBoost²⁰, que ha demostrado ser efectivo en una amplia gama de problemas de aprendizaje automático.

Se instalará y configurará dentro de la intranet del hospital el hardware y software necesario para el tratamiento de los datos. En esta primera fase, se utilizará un servidor dedicado donde se alojará el desarrollo del software de *machine learning*. Por tanto, ni los datos ni los modelos saldrán nunca de dicha intranet del hospital. La solución propuesta se basa en desarrollo *open source*.

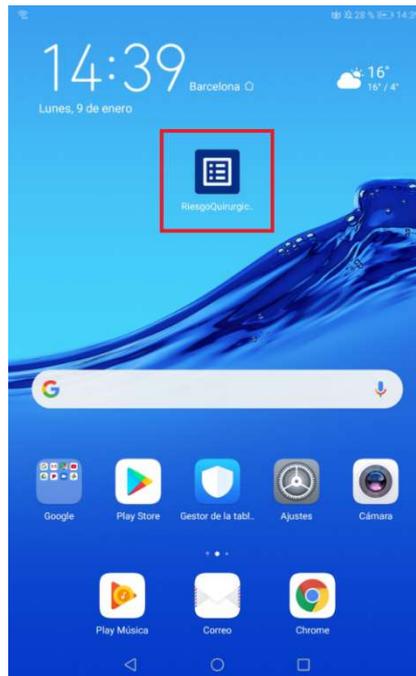
El software instalado y configurado consistirá principalmente en aquel necesario para la comunicación y descarga de datos, así como aquel necesario para el análisis de datos y entrenamiento de modelos de *machine learning*. En concreto, se instalarán máquinas con sistema operativo Linux, y se empleará el *stack* científico del lenguaje de programación Python Jupyterlab²¹, empleando principalmente las siguiente librerías: numpy²² (funciones matemáticas y vectores y matrices grandes multidimensionales), pandas²³ (manipulación y análisis de datos), scikit-learn²⁴ (aprendizaje automático), matplotlib (generación gráficos)²⁵, mlflow²⁶ (plataforma ML para ciclo de vida), shap²⁷ (explicabilidad de modelos ML), plotly²⁸ (graficos), jupyter-dash²⁹ (*framework* aplicaciones web), etc. Por otro lado, y siguiendo la filosofía *open source* se utilizará una base de datos Postgres³⁰.

Fase 2: Implementación software en hospital extrayendo datos de la historia clínica electrónica

Una vez generado el algoritmo y la escala de riesgo, esta será implementada como un sistema de alarmas en la historia clínica electrónica del hospital. Para ello se creará una guía de actuación. El sistema funcionará basándose en los elementos RIC asociados a las variables seleccionadas por el algoritmo desarrollado en la fase previa, y guiará a los profesionales en el proceso, de modo que al facultativo le irán apareciendo los datos que se hayan mostrado necesarios para calcular el riesgo, y en caso de que al paciente no se le haya registrado esa información, recomendaciones de consulta. Una vez que el sistema cuente con todos los datos, saltará en la pantalla un aviso con los resultados de la escala de riesgo y la categoría de riesgo leve-moderado-grave y un informe con las recomendaciones de actuación.

Una propuesta podría ser esta, una *app* que se ejecute en la consulta por el facultativo. Este seleccionará al paciente que pertenecerá a una de las agendas del día de la consulta y obtendrá las variables necesarias de la historia clínica del paciente y las mostrará en la pantalla. Una vez hecho esto, se calculará el riesgo a través del algoritmo estimando un resultado, que se mostrará en pantalla y se almacenará también en una base de datos alojada en el servidor local. Con posterioridad a esta acción habrá un interfaz web que permitirá acceder a los datos almacenados y permitirá la comparación del cálculo del algoritmo con la estimación del facultativo. Los pasos serían los siguientes:

- 1) Ejecutar la *app* en la Tablet de consulta y autenticarse el profesional



2) Acceder a las agendas diarias y dentro de ellas al paciente agendado



- 3) Se recogerán las variables necesarias del paciente y se calculará el riesgo ejecutando el algoritmo que haya resultado elegido.

Identificador de paciente: XXXXXXX

Edad: 82

Genero: Mujer Hombre

Consumo de alcohol: No Si

Consumo de tabaco: No Si Ex fumador

Infarto de miocardio: No Si

Insuficiencia cardiaca congestiva: No Si

Enfermedad vascular periférica: No Si

Enfermedad cerebrovascular: No Si

Demencia: No Si

EPOC: No Si

Enfermedad reumática: No Si

Úlcera péptica: No Si

Enfermedad hepática leve: No Si

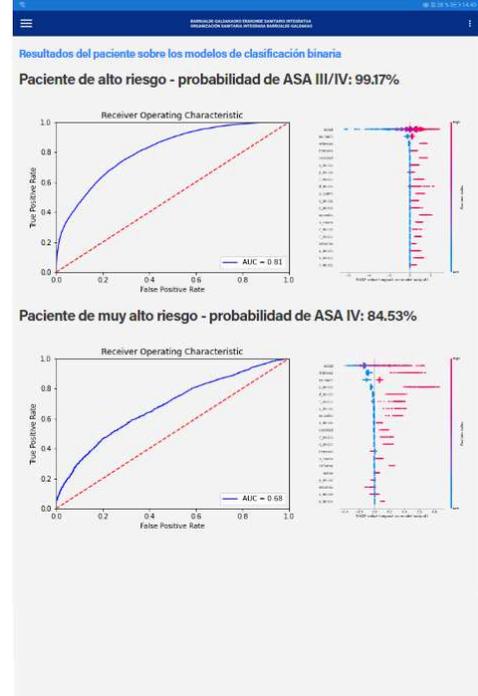
Diabetes Melitus sin complicaciones: No Si

Diabetes Melitus con complicaciones: No Si

Hemiplejia o paraplejia: No Si

Enfermedad renal: No Si

CALCULAR RIESGO



- 4) Asimismo, y, por otro lado, habrá un interfaz web que permitirá analizar el conjunto de los cálculos realizados.

Hola JAVIER | Salir Euskara | Castellano | English

Procesos | Proyectos | Perfiles y seguridad | Mi usuario | Administración

INICIO | CENSO

Centro: HOSPITAL Agenda: Desde: 27/03/2023 Hasta: 27/03/2023 CIC: CIC Estado: Activo

Citas HOSPITAL

Mostrar 10 registros

| | CIC | Paciente | Fecha Cita | Resultado Inicial | Resultado Final | Estado |
|--------------------------|--------|------------------------------|----------------|-------------------|-----------------|--------|
| <input type="checkbox"/> | 650001 | XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX | 27/03/23 08:00 | 0.68 - IIIIV | 0.6 - IV | Activo |
| <input type="checkbox"/> | 650002 | XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX | 27/03/23 08:00 | 0.51 - IIIIV | 0.52 - III | Activo |
| <input type="checkbox"/> | 650003 | XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX | 27/03/23 08:00 | 0.76 - IIIIV | 0.5 - III | Activo |
| <input type="checkbox"/> | 650004 | XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX | 27/03/23 08:00 | 0.51 - IIIIV | 0.52 - III | Activo |
| <input type="checkbox"/> | 650005 | XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX | 27/03/23 08:45 | 0.68 - IIIIV | 0.6 - IV | Activo |
| <input type="checkbox"/> | 650006 | XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX | 27/03/23 08:45 | 0.51 - IIIIV | 0.52 - III | Activo |
| <input type="checkbox"/> | 650007 | XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX | 27/03/23 09:00 | 0.76 - IIIIV | 0.5 - III | Activo |
| <input type="checkbox"/> | 650008 | XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX | 27/03/23 09:15 | 0.51 - IIIIV | 0.52 - III | Activo |
| <input type="checkbox"/> | 650009 | XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX | 27/03/23 09:30 | 0.68 - IIIIV | 0.6 - IV | Activo |
| <input type="checkbox"/> | 650010 | XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX | 27/03/23 09:30 | 0.51 - IIIIV | 0.52 - III | Activo |

Mostrando registros del 1 al 10 de un total de 54 registros

Primero Anterior 2 3 4 5 Siguiente Ultimo

Este sistema será presentado en el hospital por parte de los colaboradores clínicos y un analista de datos contratado a cargo del proyecto. El analista de datos será, junto con los colaboradores clínicos, la persona encargada de generar el sistema de alarmas, de participar en las reuniones y posteriormente, realizará una exploración constante de la utilización y adherencia de la escala de riesgo, recogerá dudas y problemas que puede suponer la implementación. El analista de datos, además, comparará las propiedades de discriminación y calibración de nuestros modelos comparándolas con las de la escala ASA recogida en consulta preoperatoria. En esta fase del proyecto, la implementación será en el hospital y hasta que el anestesista no complete la escala ASA no le aparecerá la alarma correspondiente a nuestro algoritmo.

Al mismo tiempo que se implementa la Guía de Actuación en el hospital se iniciarán los trámites para la obtención de permisos de implementación de una interfaz web que permita el fácil manejo de los algoritmos y la potencial implementación en el resto de hospitales.

Fase 3: Validación externa de los modelos creados en la primera fase en una cohorte de pacientes geográfica y temporalmente diferentes. Se aplicarán la metodología propuesta por Debray ³¹. Se compararán los porcentajes de complicaciones en el hospital con los porcentajes de pacientes que se complican y/o mueren en los otros hospitales, en donde se seguirá la práctica clínica habitual, basándose en la escala ASA.

Ámbito:

Servicios de anestesia de los 4 hospitales revisando los procedimientos bajo algún tipo de técnica anestésica.

Criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años pendientes de intervención quirúrgica programada o urgente en cirugía no cardíaca.

Pérdidas: traslados a otros centros, altas voluntarias. Se espera menos de un 1% de pérdidas.

Calculo del tamaño muestral:

Se determinará un tamaño muestral mínimo para la validación interna y externa del modelo predictivo. Los estudios de desarrollo de modelos predictivos establecen que es necesario contar con al menos 10 sucesos de la variable dependiente de interés principal (por ejemplo, podría ser:

muerte y complicaciones intra y post-operatorias.) por cada variable independiente incluida en el modelo multivariante de regresión logística como indica Steyerberg³². Dado que se pretende incluir en el modelo multivariante un número limitado pero exhaustivo de variables (previsiblemente, no menos de 10), se estima que será necesario que se den al menos 100 sucesos de la variable dependiente en la muestra de derivación para asegurar que el modelo de regresión converja adecuadamente. Habría que analizar el porcentaje de eventos de la variable dependiente muerte-complicaciones para ver si se pueden cumplir con los objetivos expuestos (Collins GS, 2016³³).

A la hora de calcular el tamaño muestral y basándose en datos del hospital, también habrá que tener en cuenta el porcentaje de pérdidas considerado aceptable (Marshall³⁴).

En referencia a la validación externa, habrá que pensar en el número de ingresos que se evaluarán de manera prospectiva por centro. Se estimará que la implementación de la regla de predicción va a disminuir al menos en un porcentaje determinado las complicaciones intra y postoperatorias, para determinar el número de pacientes que habrá que analizar.

Variables a analizar:

Aunque habrá que determinarlo con los facultativos, se presenta una propuesta a modo de ejemplo:

Variables de exposición

- Datos socio-demográficos: edad, sexo...
- Antecedentes médico-quirúrgicos: diagnóstico principal y comorbilidades (CIE-10); procedimientos realizados en el año previo (CIE-10), tratamientos previos farmacológicos/no farmacológicos (códigos ATC), ingresos en el último año (diagnóstico principal y fecha); visitas a urgencias ...
- Datos referentes al episodio índice:
 - Servicio de ingreso. Tipo de ingreso: urgente o programado.
 - Clasificación ASA
 - Tipo de Cirugía
 - Datos de la intervención
 - Datos del post-operatorio

- Datos del ingreso: complicaciones médicas (infección, TEP, arritmia) o quirúrgicas (dehiscencia de sutura, reintervención), dolor, necesidad de fármacos de rescate u otros procedimientos...
- Signos: frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura, tensión arterial, diuresis, estado neurológico, saturación oxígeno.
- Parámetros de laboratorio: hematocrito, recuento plaquetas, ...
- Días de estancia; Destino al alta.
- Otros

Variables de resultado

- Mortalidad intraoperatoria y hasta un mes tras la intervención
- Complicaciones intraoperatorias:
 - Hipotensión
 - Despertar intraoperatorio
 - Evento cardiovascular.
 - Náuseas/ vómitos
 - Complicación vía aérea
 - Complicaciones postoperatorias
 - Complicaciones cardiovasculares
 - Complicaciones respiratorias
 - Complicaciones renales
 - Infección herida quirúrgica
 - Infección / sepsis
 - Delirio/ deterioro cognitivo
 - Dolor no controlable
 - Ingreso en UCI, REA, UCRI hasta un mes tras el ingreso
 - Reingresos hospitalarios hasta un mes tras el ingreso.
 - otras

Limitaciones:

- *Falta de datos:* Es mayoritario el porcentaje de dato estructurado que se va a estudiar, pero hay que tener en cuenta que mucha de la información relativa al paciente durante su proceso quirúrgico se encuentra en forma de dato no estructurado, texto libre, en el caso de evolutivos o informes de alta... y por otro lado parte de la información que se recoge nosotros recogemos en el momento actual no se realiza digitalmente. Se podría analizar en una fase posterior el uso de inteligencia artificial para el procesamiento del lenguaje natural, que transforma textos de notas médicas en bases de datos que pueden ser consultadas de manera rápida y sencilla para la realización de investigación clínica. Un ejemplo de ello, es el proyecto PROSA-MED³⁵ (PROcesamiento Semántico textual Avanzado para la detección de diagnósticos, procedimientos, otros conceptos y sus relaciones en informes MEDicos.)
- *Generalización en la HCE y actualización de los modelos:* A pesar de que el algoritmo que se genere sería subsidiario de ser implementado en la HCE y actualizado automáticamente, dada la complejidad de hacerlo en un sistema corporativo inicialmente no se plantea realizarlo en esta fase del proyecto y se decide validarlo en cohortes generadas manualmente. Esto supone un retraso en la obtención de modelos óptimos, pero a la vez hay seguridad de su correcta validación externa antes de la implementación definitiva. No obstante, en este periodo se trabajará en la creación de un interfaz web susceptible de ser implementada con *web services*.

Consideraciones éticas:

El proyecto ha de ser evaluado por la comisión de investigación del hospital y por el comité de ética de la investigación con medicamentos (CEIm)³⁶ de Euskadi. Se seguirán la regulación sobre datos de carácter personal asegurando que el tratamiento de datos personales se realizará de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a personas identificadas o identificables (RGPD 2018). Mientras funcione como un proyecto, con estas consideraciones serán suficientes, pero si hubiera una implementación real, dado que funciona como un dispositivo de ayuda al diagnóstico requeriría certificación (probablemente IIb) tal y como lo indica el reglamento (UE) 2017/745 del parlamento europeo y del consejo sobre productos sanitarios³⁷ por parte de un organismo notificado, En España, El centro nacional de certificación de productos sanitarios (CNCps)³⁸, adscrito a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)³⁹.

Ampliando el párrafo anterior, es importante incidir en:

- el concepto de la seguridad de los datos: confidencialidad, integridad y disponibilidad de los datos utilizados y medidas de seguridad adecuadas para proteger los datos de acceso no autorizado, como encriptación, autenticación y control de acceso
- Políticas y procedimientos claros y cumplimiento legal de todas las etapas de implementación del proyecto
- Importancia de contar con personal capacitado para que sigan las mejores prácticas
- Realización de auditorías para garantizar que el modelo se mantenga en cumplimiento de las normas aplicables.

Fase del desarrollo del trabajo que permita valorar el avance propuesto (en conocimiento, valoración y desarrollo de nuevos productos o servicios o toma de decisión).

Este proyecto, a pesar de iniciarse en una fase básica de creación de algoritmos de ayuda a la toma de decisiones, contempla, a lo largo de los años del proyecto, su validación. Es por lo que a la vez que se están validando, y gracias a la colaboración entre los diferentes entes implicados, en este tiempo se pueden crear herramientas (interfaz web) y una cultura para una posterior implementación de los algoritmos en sistemas corporativos del servicio de salud y permitir su utilización de una forma global en los centros sanitarios de la red.

Plan de trabajo

Se describen las etapas de desarrollo del proyecto, la distribución de tareas y la estructura organizativa para llevarlo a cabo:

Año 2024:

- Enero: Seleccionar, adquirir, montar, configurar y poner en marcha el hardware asociado al trabajo. Este hardware será instalado en el hospital objeto del trabajo.
- Febrero- Marzo: Realizar el pre-procesamiento y limpieza de los datos, que serán llevados a cabo en estrecha colaboración con el personal médico del trabajo, ya que el conocimiento del escenario médico es imprescindible para no perder en este proceso información relevante.
- Abril- Agosto: Diseñar, desarrollar y comparar múltiples algoritmos de Machine Learning para la predicción de eventos adversos, siempre bajo la supervisión y constante comunicación con el personal médico y técnico del trabajo.
- Septiembre- Octubre: Desarrollar el o los algoritmos ganadores, evaluar exhaustivamente la calidad de sus predicciones. Tras el visto bueno por parte del equipo médico en cuanto a la calidad de las predicciones conseguida, se realizará la implementación en producción de los mismos, la cual es fundamental para lograr un sistema escalable y conseguir control exhaustivo que minimice el número de errores.
- Noviembre-Diciembre: Crear sistema compuesto por varios nodos: *back end*, *front end* y nodo de *machine learning*. El propósito de este sistema es alojar, configurar y explotar el/los modelos creados. De esta forma, el equipo médico podrá gestionar fácilmente dichos modelos a través de un interfaz web, y potencialmente las predicciones del sistema también podrían ser integradas en la historia clínica electrónica a través de *web services*.

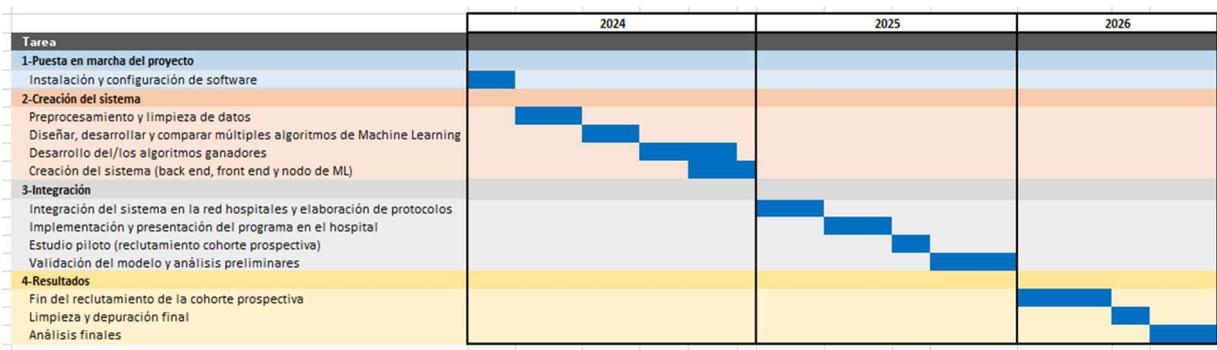
AÑO 2025:

- Enero-Marzo: integración del sistema en la red de hospitales. El objetivo es descargar de forma automática y en tiempo real los datos necesarios para realizar las predicciones, para poder ofrecer al equipo médico predicciones actualizadas cuando así lo requieran. Una vez implantado el sistema y hasta el final del trabajo se realizará un mantenimiento del sistema, detección y corrección de errores, etc.
- Enero-Marzo: elaboración de los protocolos clínicos asociados a cada categoría de riesgo.

- Abril-Junio: inicio del periodo de implementación. Inclusión en la HCE del Hospital de los niveles de riesgo y las recomendaciones asociadas
- Julio-Agosto: estudio piloto. Reclutamiento de la cohorte prospectiva post-implementación.
- Septiembre-Diciembre: validación del modelo.
- Septiembre-Diciembre: análisis preliminares (analista).

AÑO 2026:

- Enero-Julio: fin del reclutamiento de la cohorte prospectiva.
- Agosto-Septiembre: limpieza y depuración final
- Octubre-Noviembre: análisis finales (comparación de resultados).



Aplicabilidad, utilidad e impacto esperado

- Impacto socio económico.

Si tiene éxito el proyecto, se puede adivinar que el desarrollo de algoritmos basados en el aprendizaje automático para predecir resultados postoperatorios adversos, tendrá un importante impacto en la atención perioperatoria de los pacientes quirúrgicos. Debido a que los algoritmos utilizarán datos de series de tiempo, se esperan poder usarlos en tiempo real para proporcionar a los médicos de atención perioperatoria predicciones dinámicas de los riesgos de sus pacientes para resultados adversos específicos. Los modelos también pueden ayudar a los médicos a tomar decisiones con respecto a la disposición postoperatoria de sus pacientes (unidad de cuidados intensivos frente al ingreso en planta del hospital, o el ingreso de pacientes hospitalizados frente al alta).

Cómo se ha citado previamente, la implementación de esta tecnología en el sistema es la primera piedra para introducir el concepto de telemedicina en la consulta de preanestesia. El reducir el número de consultas preoperatorias así como mejorar la tasa de suspensiones, supondría amortizar la inversión en un breve plazo de tiempo, ofreciendo una eficiente herramienta al sistema y una garantía de comodidad y seguridad al paciente.

- Impacto en el desarrollo tecnológico e innovación en el servicio nacional de salud.

Esperamos que este proyecto sea la base de otros proyectos de investigación clínica que necesiten establecer un riesgo basándose en la información contenida en las bases de datos electrónicas.

Este proyecto se alinea con las ideas referentes a la sostenibilidad y modernización del sistema sanitario. Por un lado, se espera hacerlo más sostenible, ya que con este instrumento de apoyo a la toma de decisión se espera que la asistencia prequirúrgica sea prestada de manera más eficiente, es decir, discriminando mejor a los pacientes que más lo necesitan y, por otro lado, el objetivo último del proyecto es que sea la base de desarrollo tecnológico, es decir, que modernice al sistema actual, mediante la integración de estos modelos en los sistemas corporativos de la HCE.

Medidas de explotación, difusión de resultados y evolución futura.

- Generación de patentes, publicaciones, productos de transferencia u otros resultados explotables comercialmente.

La medida de difusión inmediata es la presentación en congresos de los resultados preliminares del proyecto.

Como productos de transferencia se obtendrá, el modelo y la escala de riesgo, así como el sistema de evaluación de riesgo quirúrgico, que es claramente exportable a otros sistemas de salud y, por ende, puede proporcionar retorno económico.

- Descripción del proceso de la potencial aplicación de los resultados en el sistema sanitario y la posibilidad de generalización de los resultados del trabajo.

Una vez probada la efectividad de la implementación del sistema de evaluación de riesgo quirúrgico, se realizará una evaluación económica. De obtenerse resultados satisfactorios, el modelo de estratificación de riesgo prequirúrgico que debería ser implementado en los centros implicados y se piensa que será de interés para todos los centros hospitalarios del servicio de salud.

A día de hoy, cómo ya se ha comentado, el riesgo quirúrgico se establece en base a la opinión clínica del facultativo en la consulta de pre-anestesia. Con el uso de nuevas herramientas en el ámbito de la Anestesia, tales como BIS, TOF... que en un primer momento suponían un coste añadido, ha quedado ampliamente demostrado que una mayor monitorización y objetivización de la práctica clínica, obtenemos una gestión más eficiente de los recursos, además de en una mayor seguridad para los pacientes.

Por otro lado, esperamos que el objetivo secundario sea el empoderamiento del facultativo a la hora de la toma de decisiones, dinamizando el proceso de consulta de anestesia, y ofreciendo al profesional y a la organización una valoración mecanizada que facilite su gestión y manejo de cara al proceso quirúrgico.

Tras haber terminado su implantación en los hospitales, la historia clínica electrónica finalizará su despliegue en la atención primaria, áreas de cuidados críticos y quirófano, haciendo realidad el objetivo de una historia clínica digital por paciente, por lo que la capacidad de las herramientas que se propone desarrollar cada vez será mayor en la medida que haya más datos que manejar.

Asimismo, hay el firme convencimiento que, llevada la aplicación a término, con los recursos necesarios, gozaría de un alto interés en el mercado privado para potenciales consumidores en todo el mundo, que podrían beneficiarse de las ventajas que hemos desarrollado en el servicio de salud.

Para finalizar, transmitir la posibilidad de generar un sistema totalmente automatizado en el que el propio programa se encargue de la valoración del paciente, la gestión de los recursos destinados para ese procedimiento concreto, y la implementación de las medidas oportunas para el mismo, de tal forma que los médicos sólo sean los certificadores del proceso, pudiendo descargar su atención en pacientes más complejos o en áreas de mayor demanda asistencial.

- Integración de la perspectiva de género.

Se integrará en el grupo de trabajo del proyecto una adecuada representación de mujeres y hombres, buscando una proporción de 50/50% respectivamente.

Además de la propia composición del grupo, los y las integrantes del mismo tienen presentes aspectos de igualdad de género. En cuanto a las líneas de investigación, la variable sexo está siempre presente en los análisis de datos de estudios relacionados con personas, y en especial en las aplicaciones en salud. El sexo se considerará como hecho diferencial para poder detectar, en su caso, la existencia de diferencias significativas entre hombres y mujeres por ejemplo a la hora de construir modelos predictivos de cara a la práctica clínica. Asimismo, encontrar diferencias significativas entre hombre y mujeres no implica necesariamente que esta variable deba ser incorporada en la modelización, en especial cuando su incorporación podría llevar a posibles discriminaciones. Muy al contrario, las diferencias que se detecten deberían servir para proponer soluciones que nos permitan avanzar en la igualdad de oportunidades entre hombres y mujeres en los diferentes ámbitos.

Autorización de difusión:

“El/la abajo firmante, matriculado/a en el Diploma Universitario de Digitalización e Innovación en Salud autoriza a las entidades coordinadoras del DUDIS a difundir y utilizar con fines académicos, no comerciales y mencionando expresamente a sus autores el presente Trabajo Fin de Diploma, realizado durante el curso académico 2022-2023 bajo la dirección de Don Salvador Peiró Moreno, con el objeto de incrementar la difusión, uso e impacto del trabajo y garantizar su preservación y acceso a largo plazo”.

Fdo. Javier Abrisketa Zabala

Referencias bibliográficas

- ¹ Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia*. **2019**; 74(3):373-379.
- ² Irlbeck T, Zwißler B, Bauer A. ASA classification: Transition in the course of time and depiction in the literature. *Anaesthesist*. **2017**; 66(1):5-10.
- ³ Riley R, Holman C, Fletcher D. Inter-rater reliability of the ASA physical status classification in a sample of anaesthetists in Western Australia. *Anaesth Intensive Care*. **2014**;42(5):614-8.
- ⁴ Machado F, Barberousse C, Santiago P, Barrios E, Carriquiry L. Comparación de resultados de la cirugía en dos poblaciones ajustadas por riesgo mediante el sistema POSSUM. *Cir Esp*. **2007**; 81(1):31-7.
- ⁵ Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg*. **1991**;78:355-60
- ⁶ Bann SD, Sarin S. Comparative audit: the trouble with POSSUM. *J R Soc Med*. **2001**; 94:632-4.
- ⁷ Copeland GP. The POSSUM system of surgical audit. *Arch Surg*. **2002**; 137:15-9.
- ⁸ Yosif SMA, Hamza AA, Mahadi SI. Comparison between POSSUM and P-POSSUM Scores in Prediction of Post-Operative Mortality and Morbidity in Patients Undergoing Emergency Laparotomy at Omdurman Teaching Hospital. *Sch J App Med Sci*. **2015**;3(2B):650-653
- ⁹ Brooks MJ, Sutton R, Sarin S. Comparison of Surgical Risk Score POSSUM and p-POSSUM in higher risk surgical patients. *Br J Surg*. **2005**; 92:1288-92.
- ¹⁰ Ngulube A, Muguti GI, Muguti EG. Validation of POSSUM, P-POSSUM and the surgical risk scale in major general surgical operations in Harare: A prospective observational study. *Ann Med Surg (Lond)*. **2019**; 41:33-39.
- ¹¹ Kendale S, Kulkarni P, Rosenberg AD, Wang J. Supervised Machine-learning Predictive Analytics for Prediction of Postinduction Hypotension. *Anesthesiology*. **2018**; 129(4):675-688.
- ¹² Hatib F, Jian Z, Buddi S, Lee C, Settels J, Sibert K, Rinehart J, Cannesson M. Machine-learning Algorithm to Predict Hypotension Based on High-fidelity Arterial Pressure Waveform Analysis. *Anesthesiology*. **2018**; 129(4):663-674.
- ¹³ Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, Thrun S. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. **2017**; 542(7639):115-118.
- ¹⁴ Goodfellow I, Bengio Y, Courville A. Deep learning. Cambridge, MA: The MIT Press; 2016.
- ¹⁵ Lee CK, Hofer I, Gabel E, Baldi P, Cannesson M. Development and Validation of a Deep Neural Network Model for Prediction of Postoperative In-hospital Mortality. *Anesthesiology*. **2018**; 129(4):649-662.
- ¹⁶ Murdoch TB, Detsky AS. The inevitable application of big data to health care. *JAMA*. **2013**; 309(13):1351-2.
- ¹⁷ Raschka S, Mirjalili V. Python Machine Learning, 3th. Ed. Packt Publishing; 2019.
- ¹⁸ Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. Classification and regression trees. *Brooks/Cole Publishing, Monterey, 1984*.
- ¹⁹ Friedman JH. Greedy Function Approximation: A Gradient Boosting Machine. *Ann Stat*. **2001**;29(5):1189-1232

-
- ²⁰ Chen T, Guestrin C. XGBoost: A Scalable Tree Boosting System". In Krishnapuram B, Shah M, Smola AJ, et al (eds.). *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining, San Francisco, CA, USA, August 13-17, 2016*. ACM. pp. 785–794. arXiv:1603.02754. doi:10.1145/2939672.293978
- ²¹ Jupyterlab. Disponible en : <https://jupyter.org/>
- ²² Numpy. Disponible en: <https://numpy.org/>
- ²³ Pandas. Disponible en: <https://pandas.pydata.org/>
- ²⁴ Scikit-learn. Disponible en: <https://scikit-learn.org/stable/>
- ²⁵ Matplotlib. Disponible en: <https://matplotlib.org/>
- ²⁶ Mlflow. Disponible en <https://mlflow.org/>
- ²⁷ Shap. Disponible en: <https://pypi.org/project/shap/>
- ²⁸ Plotly. Disponible en: <https://plotly.com/python/>
- ²⁹ Jupyter-dash. Disponible en: <https://pypi.org/project/jupyter-dash/>
- ³⁰ Postgres. Disponible en: <https://www.postgresql.org/>
- ³¹ Riley RD, Ensor J, Snell KI, Debray TP, Altman DG, Moons KG, Collins GS. External validation of clinical prediction models using big datasets from e-health records or IPD meta-analysis: opportunities and challenges. *BMJ*. **2016**;353:i3140.
- ³² Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J*. **2014**; 35(29):1925-31.
- ³³ Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement. *Ann Intern Med*. **2016**; 162(1):55-63.
- ³⁴ Marshall A, Altman DG, Royston P, Holder RL. Comparison of techniques for handling missing covariate data within prognostic modelling studies: a simulation study. *BMC Med Res Methodol*. **2010**;10:7.
- ³⁵ Proyecto PROSA-MED. Disponible en : <http://ixa2.si.ehu.es/prosamed/es.html>
- ³⁶ Comité de ética con medicamentos de Euskadi. Disponible en: <https://www.euskadi.eus/comite-etico-investigacion-con-medicamentos/>
- ³⁷ Reglamento (UE) 2017/725 del parlamento europeo y del consejo sobre productos sanitarios. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=DA>
- ³⁸ Centro nacional de certificación de productos sanitarios. Disponible en: <https://certificaps.gob.es/organismo-notificado-0318/>
- ³⁹ Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-ce-publica-hoy-la-designacion-del-centro-nacional-de-certificacion-de-productos-sanitarios-para-actuar-como-organismo-notificado/>