

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DEL LITORAL



**FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICAS**

PROYECTO DE TITULACIÓN

PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:

**“MAGÍSTER EN ESTADÍSTICA CON MENCIÓN EN GESTION DE
LA CALIDAD Y PRODUCTIVIDAD”**

TEMA:

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE NEONATOS PREMATUROS EN UNA
UNIDAD HOSPITALARIA DEL ECUADOR

AUTOR:

EVELYN STEFANIA CAMACHO CERCADO

Guayaquil - Ecuador

2019

DEDICATORIA

Con cariño a Henry Jurado,
por su ayuda incondicional.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por permitirme cumplir esta meta académica, a mi amado esposo Henry Jurado por su amor y ayuda incondicional en cada momento, a mi mamá Vilma Cercado por sus consejos, a mis hermanos, profesores, amigos y en especial a la unidad hospitalaria que me permitió recopilar los datos y llevar a cabo esta investigación.

DECLARACIÓN EXPRESA

La responsabilidad por los hechos y doctrinas expuestas en este Proyecto de Graduación, me corresponde exclusivamente; el patrimonio intelectual del mismo, corresponde exclusivamente a la **Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas, Departamento de Matemáticas** de la Escuela Superior Politécnica del Litoral.



Evelyn Stefania Camacho Cercado

TRIBUNAL DE GRADUACIÓN



Wendy Plata Alarcón, Mgtr.
Presidente



Francisco Vera Alcívar, Ph.D.
Director



Sandra García Bustos, Ph.D.
Vocal



Eva María Mera Intriago, Mgtr.
Vocal

AUTOR DEL PROYECTO



Evelyn Stefania Camacho Cercado

ÍNDICE GENERAL

PRESENTACIÓN.....	XI
CAPÍTULO 1	1
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. ANTECEDENTES.....	1
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
1.3. JUSTIFICACIÓN	5
1.4. OBJETIVOS DEL PROYECTO.....	5
1.5. ALCANCE	6
1.6. ESTADO DEL ARTE	7
CAPÍTULO 2	14
2. METODOLOGÍA	14
2.1. INTRODUCCIÓN	14
2.2. HIPÓTESIS ESTADÍSTICA	14
2.3. TABLAS DE CONTINGENCIA	16
2.4. PRUEBA DE INDEPENDENCIA DE VARIABLES.....	17
2.5. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	17
2.6. MÉTODOS UTILIZADOS PARA SELECCIONAR EL MEJOR MODELO	21
2.6.1. SELECCIÓN HACIA ADELANTE.....	21
2.6.2. MODELO SATURADO.....	22
2.7. EVALUANDO EL DESEMPEÑO DEL MODELO.....	22
2.7.1. PRUEBA DE HOSMER Y LEMESHOW.....	23
2.7.2. MATRIZ DE CONFUSIÓN	23
2.7.3. ÁREA BAJO LA CURVA ROC.....	25
2.8. ALGUNAS DEFINICIONES A SER USADAS EN EL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	27
CAPÍTULO 3	30
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO: DESCRIPTIVO, INFERENCIAL Y RESULTADOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA TRADICIONAL	30
3.1. INTRODUCCIÓN	30
3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	30
3.3. MEDICIÓN DE VARIABLES.....	31
3.4. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE DATOS	32
3.5. ANÁLISIS DE TABLAS DE CONTINGENCIA.....	34
3.5.1. TABLAS DE CONTINGENCIAS	34
3.5.2. ANÁLISIS DE INDEPENDENCIA ENTRE VARIABLES	39
3.6. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA TRADICIONAL	44
3.6.1. PREDICCIÓN DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PESO AL NACER	44
3.6.2. PREDICCIÓN DE SUPERVIVENCIA SEGÚN EDAD GESTACIONAL.....	46
3.6.3. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE TRADICIONAL	48
CAPÍTULO 4	51
4. ASÍNTOTAS VERTICALES EN EL MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	51
4.1. INTRODUCCIÓN	51
4.2. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA CON ASÍNTOTA VERTICAL	51
4.2.1. ESTIMACIÓN DE LA ASÍNTOTA VERTICAL PARA EL MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA... ..	52
4.2.2. ESTIMACIÓN DE LA ASÍNTOTA VERTICAL PARA LA EDAD DE GESTACIÓN.....	53
4.2.3. ESTIMACIÓN DE LA ASÍNTOTA VERTICAL PARA EL PESO AL NACER.....	54

4.3.	PREDICCIÓN DE SUPERVIVENCIA SEGÚN EDAD GESTACIONAL	58
4.4.	PREDICCIÓN DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PESO AL NACER.....	60
4.5.	LOG ODD RATIO DEL MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA TRADICIONAL VS MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA CON ASÍNTOTA VERTICAL.....	62
4.6.	MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA CON ASÍNTOTA VERTICAL CON MÚLTIPLES VARIABLES. 64	
4.7.	ENCONTRANDO EL MEJOR MODELO	65
4.8.	CURVA ROC DEL MODELO CON MEJOR AJUSTE	66
4.9.	COMPARATIVO MATRIZ DE CONFUSIÓN	67
4.10.	COMPARATIVO: BONDAD DE AJUSTE Y CAPACIDAD DE DISCRIMINACIÓN	69
4.11.	COMPARATIVO PROBABILIDADES DE SUPERVIVENCIA MODELO REGRESIÓN LOGÍSTICA TRADICIONAL Y CON ASÍNTOTA VERTICAL.	70
4.12.	TABLAS DE PROBABILIDADES DE SUPERVIVENCIA	72
CONCLUSIONES		77
RECOMENDACIONES		81
FUTUROS TRABAJOS.....		82
BIBLIOGRAFÍA.....		83

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-1: Nacimientos en el Ecuador 2014-2017	2
Tabla 2-1: Tabla de clasificación para efectividad de tratamiento médico.	24
Tabla 3-1: Edad gestacional Nacidos Vivos.....	33
Tabla 3-2: Peso al Nacer de Nacidos Vivos.....	33
Tabla 3-3: Estadísticos descriptivos de peso y edad gestacional	33
Tabla 3-4: Tabla de contingencia Grupo edad gestacional * Supervivencia	34
Tabla 3-5: Razón de Odd Grupo edad gestacional.....	35
Tabla 3-6: Tabla de contingencia Grupo peso al nacer * Supervivencia	36
Tabla 3-7: Razón de Odd Grupo peso al nacer	36
Tabla 3-8: Tabla de contingencia Sexo * Supervivencia	37
Tabla 3-9: Tabla de contingencia Tipo de Parto * Supervivencia	38
Tabla 3-10: Tabla de contingencia Nacimiento Múltiple * Supervivencia.....	38
Tabla 3-11: Tabla de contingencia Grupo edad gestacional * Nacimiento Múltiple * Supervivencia	39
Tabla 3-12: Pruebas de chi-cuadrado Sexo*Supervivencia.....	40
Tabla 3-13: Pruebas de chi-cuadrado Tipo de Parto * Supervivencia	41
Tabla 3-14: Pruebas de chi-cuadrado Nacimiento Múltiple * Supervivencia	41
Tabla 3-15: Pruebas de chi-cuadrado Grupo edad gestacional*Supervivencia	43
Tabla 3-16: Pruebas de chi-cuadrado Grupo Peso al nacer*Supervivencia.....	44
Tabla 3-17: Coeficientes modelo de Regresión Logística Supervivencia*peso	45
Tabla 3-18: Prueba de Hosmer y Lemeshow: Supervivencia *Peso al nacer	46
Tabla 3-19: Coeficientes modelo de Regresión Logística Supervivencia*Edad gestacional.....	48
Tabla 3-20: Prueba de Hosmer y Lemeshow: Supervivencia*Edad gestacional	48
Tabla 3-21: Coeficientes modelo de Regresión Logística Supervivencia*Múltiples Variables	49
Tabla 3-22: Prueba de Hosmer y Lemeshow: Regresión logística múltiple tradicional	49
Tabla 4-1: Prueba de Hosmer y Lemeshow: Supervivencia *Edad gestacional	60
Tabla 4-2: Prueba de Hosmer y Lemeshow: Supervivencia *Peso al nacer	62
Tabla 4-3: Prueba de Hosmer y Lemeshow: Supervivencia *EGA,P,S,VP, NM	65
Tabla 4-4: Prueba de Hosmer y Lemeshow: Supervivencia *EGA,P,S,NM	66
Tabla 4-5: Matriz de confusión para el modelo de regresión logística tradicional	67
Tabla 4-6: Matriz de confusión para el modelo de regresión logística con asíntota vertical.....	68
Tabla 4-7:Matriz de confusión para el modelo de regresión logística tradicional, punto corte 0.1.....	69
Tabla 4-8:Matriz de confusión para el modelo de regresión logística con asíntota vertical, punto corte 0.1	69
Tabla 4-9: Comparativo Test de Hosmer & Lemeshow y Área ROC	70
Tabla 4-10: Comparativo de probabilidades de supervivencia según edad gestacional	71
Tabla 4-11:Comparativo de probabilidades de supervivencia según peso al nacer	71

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1.1: Porcentaje de nacimientos prematuros por región en 2010	1
Gráfico 2.1: Sensibilidad vs 1 - Especificidad para todos los posibles cortes en la UIS	25
Gráfico 3.1: Probabilidad de supervivencia según peso al nacer	45
Gráfico 3.2: Probabilidad de supervivencia según edad gestacional	47
Gráfico 4.1: Función de máxima verosimilitud $L(a) Eg$	54
Gráfico 4.2: Función de máxima verosimilitud $L(b) P$ parte 1.....	55
Gráfico 4.3: Función de máxima verosimilitud $L(b) P$ parte 2.....	56
Gráfico 4.4: Curva de diferencias de $L(b) Peso$	58
Gráfico 4.5: Probabilidad de supervivencia según edad gestacional	59
Gráfico 4.6: Probabilidad de supervivencia según el peso al nacer	61
Gráfico 4.7: Log de Odd Ratio para la supervivencia según Edad gestacional.....	63
Gráfico 4.8: Log de Odd Ratio para la supervivencia según Peso al nacer	64
Gráfico 4.9: Curva ROC de modelo de regresión con asíntota vertical	67

PRESENTACIÓN

Este trabajo de investigación, no solo pretende hacer un análisis descriptivo de las variables relacionadas con la supervivencia del neonato prematuro, sino intenta diseñar un modelo estadístico que permita predecir la supervivencia de los niños que nacen bajo esta condición, en función de algunas características del neonato que se describen en el desarrollo de este proyecto.

Los datos de este estudio fueron recopilados de expedientes médicos de una unidad hospitalaria de la ciudad de Guayaquil, y están conformados por 4.258 pacientes que nacieron prematuros entre los años 2014 al 2016. Esta investigación consta de cuatro capítulos más un conjunto de conclusiones, recomendaciones y referencias bibliográficas.

El primer capítulo se titula “Introducción”, aquí se describe una visión general de la prematurez a nivel mundial y de la supervivencia de los neonatos que nacen bajo esta condición, se define la problemática de la investigación, y qué se quiere lograr con este proyecto, adicional, se expone el estado del arte, dónde se detallan algunas investigaciones relacionada con este tema.

El segundo capítulo se denomina “Metodología”, explicar la teoría de los métodos estadísticos que se utilizan para el análisis de supervivencia de neonatos prematuros y algunos conceptos relacionados con el tema de investigación.

En el tercer capítulo “Análisis Estadístico: Descriptivo, Inferencial y Resultados de Regresión Logística Tradicional”, se define la población de estudio y las características de los neonatos que se van a investigar, luego se realiza un análisis descriptivo de los datos, se postulan algunos contrastes de hipótesis y se muestran los resultados preliminares del modelo de regresión logística.

Finalmente en el cuarto capítulo “Asíntotas verticales en el modelo de regresión logística”, se define el modelo de regresión logística con asíntota vertical, se describe el procedimiento utilizado para calcular dicha asíntota, se hacen comparativos de este modelo con el de regresión logística tradicional, se establece el mejor modelo, se evalúa su bondad de ajuste y la capacidad de discriminación.

Se destaca que la aplicación de asíntotas verticales en el modelo de regresión logística es una investigación inédita, no se he encontrado el uso de esta técnica para mejorar la predicción en el modelo logístico.

CAPÍTULO 1

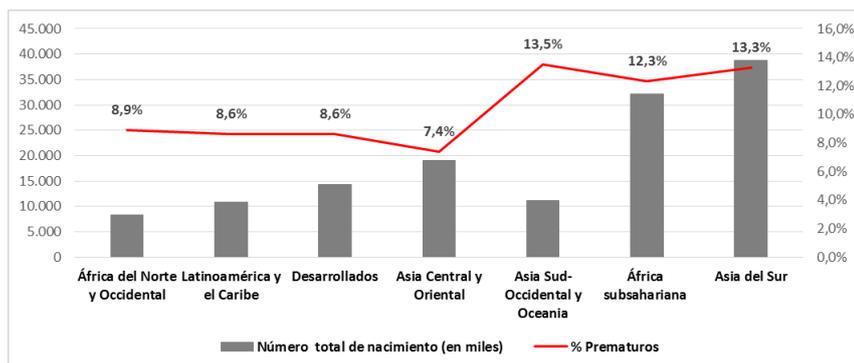
1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES

Se considera nacimiento prematuro, a un bebé que haya nacido vivo antes de cumplir las 37 semanas de gestación¹. Estimaciones globales de prematuridad, revelan que de los 135 millones de nacidos vivos, en el año 2010 en todo el mundo, 15 millones nacen antes de tiempo, es decir, antes de cumplir las 37 semanas de gestación, lo que representa un porcentaje de nacimientos prematuros o pre-termino del 11,1% (Blencowe & et al, 2012).

Los porcentajes de prematuridad varían según el lugar geográfico del nacimiento, como se muestra en el siguiente gráfico:

Gráfico 1.1: Porcentaje de nacimientos prematuros por región en 2010



Autor: Evelyn Camacho

Fuente: (Blencowe H., et al., 2012)

La región con el porcentaje de prematuridad más alto es Asia Sud-Occidental y Oceanía 13,5%, seguido por Asia del Sur, 13,3%,

¹ WHO. (1992) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (2010 ed., Vol. 2)

mientras que, el porcentaje más bajo de prematuridad la tiene Asia Central y Oriental, del 7,4%, seguido por la región Desarrollados y Latinoamérica y el Caribe del 8,6%.

A nivel de país, según Blencowe H., los tres países con los porcentajes de prematuridad más altos en el mundo son: Malawi (18,1%), Congo (16,7%) y Comoras (16,7%); y los tres países con las tasas más bajas: Belarús (4,1%), Ecuador (5,1%) y Letonia (5,3%).

Los porcentajes de prematuridad en el Ecuador, obtenidas de las bases de datos de nacidos vivos publicadas en el portal web del INEC (Instituto Nacional de Estadística y Censos) para los años 2014 al 2017 varían entre 6,3% y 6,9%.

Tabla 1-1: Nacimientos en el Ecuador 2014-2017

Años	Total de Nacidos Vivos*	% Prematuros
2017	288.123	6,9%
2016	266.464	6,5%
2015	273.280	6,3%
2014	229.476	6,6%

* Corresponde a nacidos vivos registrados en el mismo año de nacimiento

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: INEC, Bases de datos de nacimientos y defunciones

El nacimiento prematuro está relacionado como la principal causa de mortalidad neonatal, y es la responsable de un millón de muertes anuales en el mundo. (March of Dimes, PMNCH, Save the Children, & WHO, 2012).

En el Ecuador, las dos principales causas de muerte neonatal son: dificultad respiratoria, y trastornos relacionados con duración corta de gestación y con bajo peso al nacer. (INEC, Estadísticas vitales, 2017)

La supervivencia de los niños prematuros, ha mejorado de manera significativa en las últimas décadas, se cree que esto ha ocurrido por el progreso de la medicina materno-neonatal, mejoramiento de las unidades de cuidados intensivos neonatales, desarrollo de la ventilación mecánica e implementación de procedimientos modernos para el tratamiento de neonato (Ramírez & Hübner, 2002).

La probabilidad de supervivencia de un niño prematuro aumenta a medida que incrementa su edad gestacional (Qiu et al., 2011). En el año de 1990 el 60% aproximadamente de los bebés nacidos antes de las 28 semanas de gestación sobrevivieron en países que tenían altos ingresos, (Mohangoo, & et al, 2011)

Según (Blencowe & et al, 2012) la diferencia de las tasas de supervivencia en el mundo son crudas, por ejemplo: en la mayoría de los países con ingresos altos, alrededor del 95% de los nacidos vivos entre las 28 y 32 semanas de gestación sobreviven, mientras que, en la mayoría de los países de ingresos bajo sólo el 30% de los nacidos entre las 28 y 32 semanas de gestación sobreviven, la mayor parte de los bebés que no sobreviven mueren el primer día en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIN).

Un estudio realizado por un grupo de investigadores de la Sociedad Española de Neonatología (SEN), donde incluyen un total de 3.236 nacidos vivos menores a 37 semanas de gestación, en el periodo 2004 al 2010, muestra como resultados de un análisis descriptivo, tasas de supervivencia específica al alta hospitalaria por edad gestacional de 12,5% (22 semanas), 13,1%(23 semanas), 36,9%(24 semanas), 55,7%(25 semanas) y 71,9%(26semanas). (Garcia, Garcia, & et al, 2014)

Otro estudio de supervivencia de recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer (<1.500 gramos), que toma como fuente de información las bases de datos de la Red Neonata Neocosur, conformada por 26 unidades de cuidados intensivos, de seis países de América del Sur: Argentina, Brasil, Chile, Paraguay, Perú y Uruguay, muestra como resultados de un análisis descriptivo, tasas de supervivencia específicas al alta hospitalaria según edad gestacional, de 29% (24 semanas), 47%(25), 59%(26), 70%(27) y 77%(28), en la investigación se analizaron, 8.234 pacientes del periodo 2001 al 2011 (Fernandez, D'Apremont, & et al, 2014)

Para Ecuador no se ha encontrado investigaciones relacionadas a la supervivencia de neonatos prematuros, al menos en la búsqueda realizada en bases de datos de libre acceso en la Web. Esta investigación mostrará los porcentajes de supervivencia al alta hospitalaria en función de algunas características del neonato tales como: edad gestacional, peso al nacer, sexo y otras.

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial y a nivel de nuestra región de Sur América hay investigaciones relacionada con la supervivencia de neonatos prematuros, especialmente para las edades que se encuentran en el límite de viabilidad, es decir, menores a 26 semanas de gestación.

En un estudio de límites de prematuridad en España (Solís, Pérez, & et al, 2014), el grupo de investigadores recomienda que cada centro hospitalario debería tener y manejar sus propios resultados de supervivencia, porque la dispersión de los resultados es muy importante entre países y centros hospitalarios, además menciona que, los padres deben saber las posibilidades que tienen sus hijos de sobrevivir con y sin secuelas.

En relación a lo expuesto, esta investigación busca dar respuesta a la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las probabilidades de supervivencia de los neonatos prematuros de una unidad hospitalaria de Guayaquil entre 22 y 36 semanas de gestación y qué factores o característica de los niños influyen en la sobrevida al alta hospitalaria de estos pacientes?

1.3. JUSTIFICACIÓN

Esta investigación es necesaria para poder obtener las probabilidades de supervivencia de los neonatos prematuros de la unidad hospitalaria de Guayaquil, y de esta manera pueda servir como información para los médicos materno-neonatal, quienes a su vez, podrán analizar estos datos, compararlos con otros países, y plantear mejoras en la atención, para incrementar la supervivencia, complementariamente también es importante este estudio para los padres de neonatos prematuros, quienes podrán tener información más clara sobre la posibilidades de sobrevivir de sus hijos, cabe señalar que no existe este tipo de información en el Ecuador y por esos también es importante este estudio.

1.4. OBJETIVOS DEL PROYECTO

El objetivo de esta investigación es diseñar un modelo estadístico que permita calcular la probabilidad de supervivencia del bebé prematuro, en función de ciertas características del recién nacido como: edad gestacional, peso al nacer, sexo, vía del parto y producto único o múltiple en el parto, se han seleccionado estas características porque en otros estudios han sido relevantes para

predecir la supervivencia. (García, Zuluaga, & et al, 2005), (Zernikow, Holtmannspoetter, & et al, 1998).

Este objetivo se persigue a través de los siguientes objetivos específicos:

1. Analizar si las características del neonato prematuro mencionadas en el objetivo general aportan a su supervivencia, a través de análisis de independencia de variables y modelos de regresión logística simple.
2. Desarrollar un modelo de regresión logística modificado que permita realizar una mejor predicción de la supervivencia especialmente en el límite inferior de las características del neonato.
3. Evaluar la precisión del modelo de predicción, y su bondad de ajuste.
4. Y finalmente generar información para los profesionales de la salud materno-neonatal referente a la supervivencia de los neonatos prematuros.

1.5. ALCANCE

Esta investigación es un estudio observacional de los años 2014 y 2016, y tiene como alcance el seguimiento de los bebés prematuros desde que nace y se lo recibe en la UCIN hasta que fallece o se le da el alta hospitalaria.

Los datos corresponden a sólo una unidad hospitalaria de la ciudad de Guayaquil, pero por ser una unidad referente a nivel del país se puede utilizar este análisis para estimar la realidad nacional o al menos la del Litoral ecuatoriano.

1.6. ESTADO DEL ARTE

En este apartado se pretende, describir los resultados más reciente de investigaciones que se han realizado, con respecto al tema de supervivencia de neonatos prematuros.

Un grupo de investigadores: Rocío Fernandez, Ivonne D'Apremont, Angélica Domínguez, José Tapia y miembros de la Red Neonatal Neocosur, publicaron en Arch Argent Pediatr journal en el 2014 "Supervivencia y morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en una Red Neonatal Sudamericana". El objetivo de esta investigación es analizar la supervivencia y morbilidad según la edad gestacional (EG) en recién nacidos de muy bajo peso al nacer ($o < 1500$ g) y diseñar una cartilla para proporcionar información a profesionales de la salud perinatal y padres de los niños prematuros.

Para el estudio se recogieron datos prospectivamente de recién nacidos con peso entre 500 y 1.500 gramos, ingresados en 45 centros participantes de la Red Neonatal Neocosur entre el 2017 a 2011. Analizaron un total de 8.234 recién nacidos con bajo peso, entre las 24 y 31 semanas de gestación. La mortalidad global fue del 26%, la supervivencia al alta hospitalaria² aumento de 29% a las 24 semanas de gestación a un 91% a las 31 semanas. (Fernandez, D'Apremont, & et al, 2014)

En el estudio de la Red Neonatal Neocosur, descrito anteriormente no se especifica si existe supervivencia a las <24 semanas de gestación, sin embargo, se presenta un porcentaje de supervivencia del 29% a las 24 semanas, en esta investigación se muestran las probabilidades de supervivencia solo en función a la edad gestacional.

² El neonato prematuro conserva la vida al momento de dejar el hospital.

Rodrigo García, Alix García y et al, en estudio “Morbimortalidad en recién nacidos al límite de la viabilidad en España: estudio de base poblacional”, menciona que la asistencia perinatal a recién nacidos extremadamente inmaduros constituye un problema clínico y ético para profesionales y familias, por lo cual es necesario tener información actualizada y de buena calidad acerca de la supervivencia de los niños. El objetivo de este estudio es conocer los porcentajes de supervivencia al alta hospitalaria con y sin morbilidad para bebés ≤ 26 semanas en España.

La fuente de este estudio son los datos registrados en la SEN1500 de la Sociedad Española de Neonatología, un total de 3.236 pacientes fueron incluidos, la supervivencia por edad gestacional fue de 12,5%, 13,1%, 36,9%, 55,7% y 71,9% a las 22, 23, 24, 25 y 26 semanas de gestación, respectivamente. La supervivencia sin hemorragia intracraneal grave, leucomalacia periventricular, displasia broncopulmonar y/o retinopatía de la prematuridad fue del 1,5%, 9,5%, 19,0% y 29,9% a las 23, 24, 25 y 26 semanas respectivamente. Finalmente concluye que los recién nacidos ≥ 25 semanas de gestación tienen posibilidades de supervivencia, y si no tuvieran malformaciones mayores u otras complicaciones graves, se les debería ofrecer reanimación activa y cuidados intensivos. (Garcia, Garcia, & et al, 2014)

En el estudio que toma como fuente de datos las SEN1500 existe supervivencia desde las 22 semanas de gestación, a las 24 semanas la supervivencia es del 55,7%, a diferencia de la investigación de la Red Neonatal Neocosur que es del 29%.

Stoll, Hansen y et al, publicaron en la revista Pediatrics en el 2010 el estudio “Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network” este informe presenta datos de Investigaciones Neonatales del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver sobre

el cuidado y las tasas de morbilidad y mortalidad de lactantes de muy bajo peso al nacer, según la edad gestacional.

Se recopilaron datos de 9.575 bebés con edad gestacional extremadamente baja (22-28 semanas) y muy bajo peso al nacer (401-1500 g) entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2007. Como resultados de la investigación se presenta lo siguiente:

Las tasas de supervivencia al alta hospitalaria aumentaron a medida que incrementó la edad gestacional, sólo el 6% de los prematuros de 22 semanas sobrevivieron, mientras que, los prematuros de 28 semanas el 92% sobrevivieron. (Stoll, Hansen, & et al, 2010)

El estudio de la NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) de los Estados Unidos también demuestra supervivencia desde las 22 semanas de gestación, al igual que el estudio de España. En ambos estudios sólo consideran la variable edad gestacional para determinar los porcentajes de supervivencia.

Estas tres primeras investigaciones son las que han tomado datos de varios centros de salud de sus regiones, y por ende son los estudios que más tamaño de muestra consideran: 8.234 (Sur América), 3.236 (España) y 9.575 (Estados Unidos), cabe señalar que corresponden al niños con peso <1.500 g; entre 22 y 26 semanas; entre 22 y 28 semanas correspondientemente.

Las tres siguientes investigaciones muestran un análisis de supervivencia de unidades de salud individuales:

En estudio realizado en un Centro Médico de Monterrey titulado "Límites de la Viabilidad Neonatal", donde refieren que determinar el límite de viabilidad neonatal es deseable para evitar intervenciones costosas, dolorosa y sin utilidad en el recién nacido

extremo que no tiene oportunidad de sobrevivir, sin embargo, querer establecer un lumbral límite de viabilidad es un reto mayor, ya que es dudoso poder decidir quién tiene mayor posibilidades de sobrevivir.

Para el estudio se recopilaron información de nacidos vivos (17.979) por un periodo de 4 años, 71 casos corresponde a menores de 28 semanas de gestación, entre los resultados obtenidos describen que con 23 semanas de gestación o menos no hay posibilidad de supervivencia, a las 24 semanas las probabilidad de sobrevivir es de 0,29, a las 25, 26, 27 y 28 las probabilidades de sobrevivir son 0,12, 0,22, 0,65 y 0,72. Finalmente concluyen que no se deben considerar, la edad gestacional, el peso al nacer u otra característica como variables para medir los límites de viabilidad de los prematuros, sino la implicación de una conciencia moral, ética y sentido humanitario. Las decisiones respecto a los extremadamente prematuros deberán estar apoyadas en consensos publicados sobre procedimientos medicamente avalados (Lozano, Flores, & et al, 2013)

G. Solís, C. Perez y et al, en su estudio “Periviabilidad: el límite de la prematuridad en un hospital regional de referencia durante los últimos 10 años”, publicado en el 2014, denomina Periviabilidad neonatal al periodo comprendido entre las 22 y 25 semanas de gestación de un feto, e indica que el nacimiento de un niño a esta edad gestacional supone un problema importante desde el punto de vista ético y clínico. Este periodo es considerado actualmente el límite de comienzo de la vida extrauterina y de la supervivencia neonatal.

El estudio es retrospectivo y descriptivo, los datos son del Hospital Universitario Central de Asturias, de Oviedo, España. El periodo de estudio comprende desde el 2002 al 2011 y está conformado por 76 nacidos vivos entre las 22 y 25 semanas de gestación. De los 76 pacientes, 16 fallecieron en el parto y 60 ingresaron a la unidad

de cuidados intensivos. No hubo supervivencia en los menores a 24 semanas, de los 26 supervivientes, 4 presentaron alteraciones neurológicas importantes y 11, normalidad neurológica aparente. (Sánchez, Pérez, & et al, 2014)

Un grupo de miembros del departamento de Pediatría del hospital Delta University Teaching de Nigeria publicó "Prevalence and Outcome of Preterm Admissions at the Neonatal Unit of a Tertiary Health Centre in Southern Nigeria" en el 2014 en Open Journal of Pediatrics.

Durante el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2012, fueron admitidos 634 bebés en la unidad de cuidados especiales, de los cuales, se estudiaron a 138 neonatos prematuros, su edad gestacional varía entre 24 y 36 semanas, con una edad promedio de 31.43 ± 3.65 semanas, su peso al nacer osciló entre 700 y 3200 gramos, con un promedio de 950 ± 100 g. La duración de la estancia en el hospital varió de 1 a 72 días con una duración media de $13,33 \pm 12,05$ días, De los 138 prematuros, 76 (55,1%) fueron dados de alta, 47 (34,1%) murieron, mientras que 15 (10,9%) fueron dados de alta contra el consejo médico.

Respecto a la supervivencia al alta hospitalaria, fue medido en base a la edad gestacional, obteniendo como resultado: supervivencia del 11% para las edades entre 26 y 27 semanas, 47,8% de supervivencia para las edades de 28 a 31 semanas y 83,8% para las edades de 32 a 36 semanas de gestación. (Kunle-Olowu, Peterside, & Adeyemi, 2014)

Existe supervivencia desde las 24 semanas de gestación en el análisis de supervivencia de unidades individuales: de un hospital de México desde las 24 semanas, de España desde las 25 y Nigeria desde las 26 semanas de gestación. Hasta aquí, todos los estudios descritos anteriormente solo presentar los porcentajes de supervivencia en función de la edad gestacional.

García M, Zuluaga P y et al, en un estudio publicado en el 2005 en la revista Anales de Pediatría, estudiaron los factores de riesgo en la mortalidad de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer con membrana hialina³. Este estudio tiene como objetivo averiguar en base a conjunto de variables las más influyentes en la mortalidad. Para el estudio tomaron una muestra de 209 pacientes con muy bajo peso al nacer (≤ 1500 gramos) que tengan enfermedad de membrana hialina y que hayan sido asistidos en el servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, la investigación toma datos de un periodo aproximado de 16 años (entre 1983 a 1999). Consideraron las siguientes variables a estudiar: fecha de parto, grado de enfermedad de membrana hialina, sexo, peso al nacimiento, semana de gestación, procedencia, administración de corticoides prenatales, tipo de gestación, tipo de parto, momento de la amniorrexis, puntuación del test de Apgar al minuto y a los 5 min, administración de surfactante, horas de vida en la administración de la primera dosis de surfactante y sepsis precoz.

El método estadístico que utilizaron para identificar los factores de riesgo fue el modelo de regresión logística múltiple, para medir la bondad de ajuste utilizaron el test de Hosmer and Lemeshow y análisis de curva ROC.

Resultaron significativas las variables: peso al nacimiento (valor p =0,0000), test de apgar al min 5 (valor p =0,0166), corticoides prenatales (valor p =0,0240), grado de membrana hialina (valor p =0,0000), y tratamiento con agentes tensioactivo (valor p =0,0050), el test de bondad de ajuste tiene un valor p de 0,5863 y el área bajo la curva ROC de 85,5%. (Garcia, Zuluaga, & et al, 2005)

³ Trastorno respiratorio en los recién nacidos ocasionado por la falta de madurez de los pulmones.

En el estudio anterior, factores de riesgo de mortalidad de niños con muy bajo peso al nacer, utilizaron como técnica estadística el modelo de regresión logística para medir la importancia de dicho factores, teniendo como características significativas: peso al nacimiento, test de apgar al min 5, corticoides prenatales y tratamiento con agentes tensioactivo.

En otro estudio donde utilizan también la técnica de regresión logística para predecir la mortalidad neonatal (AJ Houweling, Van Klaveren, & et al, 2018), se describe como factores de riesgo para la mortalidad los siguientes: nivel económico y educativo bajo de la madre, maternidad joven y avanzada; prematuridad, embarazo múltiple y test de apgar a los 5 minutos.

También hay una técnica estadística conocida como análisis de supervivencia, tal vez, algunos lectores se pregunten por qué no la aplico a mi investigación, el motivo es porque el análisis de supervivencia es un conjunto de técnicas que estudia la variable tiempo en el que ocurre un evento y su dependencia de otras posibles variables explicatorias (Lee & Wang, 2003), en mi estudio yo no cuento con el tiempo de supervivencia de los niños prematuros, sólo cuento con la condición (vivo o fallecido) al alta hospitalaria.

CAPÍTULO 2

2. METODOLOGÍA

2.1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo se trata de explicar los métodos estadísticos que se utilizan para realizar el análisis descriptivo e inferencia de la supervivencia de neonatos prematuros, así como la descripción del modelo de regresión logística utilizado para determinar las probabilidades de sobrevivir de los pacientes al alta hospitalaria. De igual manera, se detallan algunos conceptos relacionados con la Neonatología, por ejemplo: nacido vivo, periodo neonatal, bajo peso al nacer, etc.

2.2. HIPÓTESIS ESTADÍSTICA

Una hipótesis es una suposición, que se plantea, tratando de explicar un fenómeno, es un pensamiento que no necesariamente es verdadero, que se formula en base a información previa y que se comprueba con la investigación que se realiza.

“Una hipótesis estadística es la afirmación o conjetura acerca de la distribución de una o más variables aleatorias” (Freund, Miller, & Miller, 2000)

“La prueba de una hipótesis estadística es la aplicación de un conjunto explícito de reglas para decidir si aceptamos la hipótesis nula o la rechazamos en favor de la hipótesis alterna. Supongamos que se quiere probar la hipótesis nula $\theta = \theta_0$ contra la hipótesis alternativa $\theta = \theta_1$. Para tomar una decisión se generaran datos

muestrales, y después se calculará un valor de **estadístico de prueba**, que le dirá que acción tomar para cada resultado posible del espacio muestral. El procedimiento de la prueba divide los valores posibles de la estadística en dos subconjuntos: una **región de aceptación** para H_0 y una **región de rechazo** para H_0 “ (Fernandez, D'Apremont, & et al, 2014)

El procedimiento descrito anteriormente puede generar dos tipos de errores que se definen en lo siguiente:

Error tipo I

Rechazar la hipótesis nula H_0 , cuando esta es verdadera. (Freund, Miller, & Miller, 2000)

Error tipo II

No rechazar la hipótesis nula H_0 , cuando esta es falsa. (Freund, Miller, & Miller, 2000)

La probabilidad de cometer el error tipo I, también se lo conoce como nivel de significancia y se lo denota como α . (Freund, Miller, & Miller, 2000)

VALOR P DE UNA PRUEBA

Es un estadístico al que se lo denota $p(x)$, que satisface la condición $0 \leq p(x) \leq 1$, para toda muestra observada x . Se pretende que $p(x)$ dé evidencias de rechazar la hipótesis nula cuando sea pequeño.

Siendo así el Valor p el nivel de significancia a partir del cual un Investigador que esté utilizando el estadístico de prueba rechaza H_0 basado en los datos de la muestra observada. (Zurita, G., 2008)

Respecto al valor p “grande o pequeño”, si es mayor o igual a 0.10 es grande si es menor a 0.05 es pequeño, si está entre 0.05 y 0.1 se deja a decisión del Investigador de cómo lo quiera tomar. (Zurita, 2008).

Para valores pequeños se rechaza la hipótesis nula, es decir, si el valor p es menor a 0.05 se rechaza H_0 .

2.3. TABLAS DE CONTINGENCIA

La tabla de contingencia es una manera de resumir datos categóricos, y en general es utilizada para conocer si existe alguna relación entre al menos dos variables y/o calcular la intensidad de dicha asociación.

Sean X y Y dos variables categóricas con I y J categorías respectivamente, las clasificaciones de los sujetos en ambas variables $I \times J$ son las posibles combinaciones.

La tabla se denomina de contingencia o tabla cruzada, cuando las casillas de la tabla tienen los valores observados, término que fue introducido por Pearson en 1904. (Agresti, A., 2002).

Ejemplo:

X\Y	I_1	I_2	I_3	...	I_s	Total
J_1	n_{11}	n_{12}	n_{13}	...	n_{1s}	$n_{1.}$
J_2	n_{21}	n_{22}	n_{23}	...	n_{2s}	$n_{2.}$
J_3	n_{31}	n_{32}	n_{33}	...	n_{3s}	$n_{3.}$
J_r	n_{r1}	n_{r2}	n_{r3}	...	n_{rs}	$n_{r.}$
Total	$n_{.1}$	$n_{.2}$	$n_{.3}$...	$n_{.s}$	n

2.4. PRUEBA DE INDEPENDENCIA DE VARIABLES

Pone a prueba a la hipótesis nula de que no existe asociación entre la variable de la fila y la variable de columna en una tabla de contingencia.

La hipótesis Nula H_0 , es la afirmación de que las variables categóricas son independientes; la hipótesis alternativa H_1 es la afirmación de que las variables categóricas son dependientes. (Triola, M., 2009)

Por lo que con $(1-\alpha)$ 100% de confianza, H_0 debe ser rechazada en favor de H_1 si el Estadístico de Prueba.

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^s \left| \frac{(n_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \right|$$

Es mayor que el percentil $(1-\alpha)$ 100% de la Distribución χ^2 que tiene $(r-1)(s-1)$ grados de libertad.

2.5. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

El método de regresión se ha convertido en un componente muy importante en la investigación, donde se trata de explicar la relación entre una variable o característica de respuesta y una o más características de explicación.

La técnica de regresión logística es ampliamente utilizada en la ciencia de salud, constantemente se quiere dar respuesta a la ausencia o presencia de determinada característica en una población, cada vez se presentan más investigaciones que utilizan esta herramienta, por ejemplo: en estudios patológicos, en estudios de efectividad de tratamientos médicos, en estudios

epidemiológicos, efectividad de diagnósticos por imágenes o por laboratorio, etc.

“El modelo de regresión logística se utiliza para predecir la probabilidad estimada $P(Y)$ de que la variable dependiente Y tome uno de los dos valores posibles ($1 = \text{Sí}$ ó $0 = \text{No}$) en función de los diferentes valores que adoptan el conjunto de variables independientes” (Jovell, A., 1995)

Para el caso de esta investigación, el modelo de regresión logística nos permitirá calcular la probabilidad de supervivencia de los neonatos prematuros en función de otras características que se definen en el capítulo 3.

DEFINICIÓN:

El modelo de regresión logística con parámetro θ se define de la siguiente manera:

“Una variable aleatoria X se dice que tiene una Distribución Logística con parámetro θ , cuando y solo cuando,

$$f(x) = \frac{e^{-(x-\theta)}}{(1 + e^{-(x-\theta)})^2} ; \text{con soporte } S = R, \theta \in R$$

El caso particular más reconocido es aquel en que θ es cero llamándose simplemente Distribución Logística” (Zurita, G., 2008)

Cuando $\theta = 0$, la Distribución sería:

$$f(x) = \frac{e^{-x}}{(1 + e^{-x})^2} ; \text{con soporte } S = R$$

Y su Distribución Acumulada sería:

$$F(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} ; \text{ con soporte } S = R$$

La función de distribución Acumulada de la regresión logística toma la forma de una S, donde $F(x)$ toma valores entre 0 y 1.

“La Regresión Logística es una forma de análisis de regresión que es utilizado cuando la variable dependiente o variable de respuesta es binaria, es decir, toma dos valores 1 o 0 (Sí o No), lo cual está basado en la transformación logística,

$$\text{Logit}(p) = \frac{p}{(1 - p)}$$

Donde;

$$p = P(Y = 1)$$

$$(1 - p) = P(Y = 0)$$

La función de Regresión Logística es la transformación de P.

Donde;

$$\text{Logit}(P) = \ln\left(\frac{p}{1 - p}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_q x_q$$

β_0 es la constante de la ecuación, y los β_i son los coeficientes de las variables predictoras x_i . La transformación logística es usada para evitar valores fuera del rango $[0, 1]$ (Abdelrahman, A., 2010)

ESTIMACIÓN DE LOS PARÁMETROS

La estimación de los parámetros β_i es obtenida a través del proceso iterativo de máxima verosimilitud que se explica a continuación:

La variable Y que es la variable dependiente o característica a explicar que se la expresa como un vector, contenido de ceros y unos:

$$Y = \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_n \end{pmatrix}$$

Luego tenemos el conjunto de las covariables o característica que explican, expresadas en forma matricial, de n filas por m columnas.

$$X = \begin{pmatrix} 1 & x_{1,2} & \dots & x_{1,m+1} \\ 1 & x_{2,2} & \dots & x_{2,m+1} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & x_{n,2} & \dots & x_{n,m+1} \end{pmatrix}$$

Finalmente, un conjunto de coeficientes de regresión β .

$$\beta = (\beta_1 + \beta_2 \dots \beta_{m+1})$$

El proceso se inicia construyendo la función de máxima verosimilitud, de la ecuación de regresión logística.

$$l(\beta) = p_i^{\sum_{i=1}^n y_i} (1 - p_i)^{n - \sum_{i=1}^n y_i}$$

Su transformación logarítmica,

$$L(\beta) = \ln(l(\beta)) = \sum_{i=1}^n y_i \ln(p_i) + \left(N - \sum_{i=1}^n y_i \right) \ln(1 - p_i)$$

Donde p_i es la probabilidad de ocurrencia de $y=1$, con los valores muestrales de las covariables $X \in \{x_1, x_2, \dots, x_{m+1}\}$. Para conocer aquellos valores de β que hacen maximizar el logaritmo de la función de verosimilitud $L(\beta)$ nosotros derivamos con respecto a β_0 y β_1 e igualamos las ecuaciones a cero:

$$\sum_{i=1}^n (y_i - p_i) = 0$$

$$\sum_{i=1}^n x_i (y_i - p_i) = 0$$

Para regresión logística las expresiones anteriores no son lineales en β_0 y β_1 por lo cual requiere un método iterativo especial para sus soluciones que por lo general ha sido programados en los software de regresión logística. (Hosmer, D., & Lemeshow, S., 2000)

2.6. MÉTODOS UTILIZADOS PARA SELECCIONAR EL MEJOR MODELO

El objetivo es seleccionar aquellas variables o características explicativas que dan como resultados el mejor modelo dentro del contexto del problema. Veremos a continuación dos métodos de exploración del espacio del modelo:

2.6.1. SELECCIÓN HACIA ADELANTE

Se basa en un algoritmo estadístico que verifica la importancia de las variables, y las incluye en base a reglas de decisión, y que se definen en términos de la medida de significancia estadística de los coeficientes para la variable, en lo siguiente se la una breve descripción del algoritmo:

1. Se empieza con el ajuste del modelo solo con el intercepto, es decir, sin predictores, y una evaluación de su probabilidad logarítmica.
2. A continuación, se ajusta cada uno de los posibles modelos de regresión logística univariable y se comparan sus respectivas probabilidades logarítmicas, se añade al modelo la variable que tiene el menor valor p .

3. Se comienza con el ajuste del modelo de regresión logística que tiene la variable con el menor valor p del paso anterior, y añadimos al modelo la otra variable que resulte con el menor valor p de entre todos los modelos con dos variables.
4. Y se continúa así sucesivamente agregando variables hasta que una regla de parar se cumpla, por ejemplo hasta cuando las variables restantes tengan un valor p de paso superior a cierto umbral. (Hosmer & Lemeshow, 2000)

2.6.2. MODELO SATURADO

1. Se empieza con un modelo saturado, es decir que contenga todas las variables predictoras.
2. Se elimina las variables con mayor valor p .
3. Se ajusta un nuevo modelo que contiene $(p-1)$, y se elimina la variable que tiene mayor valor p .
4. Se continúa así hasta cuando todas las variables en el modelo tengan un valor p inferior a cierto umbral.

2.7. EVALUANDO EL DESEMPEÑO DEL MODELO

Luego de ajustar un modelo de regresión logística y que según nuestros conocimientos el modelo contiene aquellas variables que han sido ingresadas en la forma funcional correcta, nos gustaría conocer que tan eficazmente el modelo predice la variable de respuesta o de resultado, para ello utilizamos los siguientes métodos:

2.7.1. PRUEBA DE HOSMER Y LEMESHOW

Es una prueba de bondad de ajuste de un modelo propuesto, lo que hace es comprobar si el modelo propuesto puede explicar lo que se observa.

Hosmer and Lemeshow (1982) propusieron una agrupación basada en los valores de las probabilidades estimadas del modelo de regresión $\hat{p}_1, \hat{p}_2, \dots, \hat{p}_n$. El primer grupo está conformado aproximadamente por las $\frac{n}{G}$ observaciones cuyas probabilidades pronosticadas sean más pequeñas, el segundo grupo por las siguientes $\frac{n}{G}$ más pequeños y así sucesivamente, en cada uno de los grupos se determinan las frecuencias esperadas y observadas, en cada uno de los grupos utilizados en el cálculo de los del estadístico C_g denotado por $d_i = 1, 2, \dots, 10$, los deciles de riesgo de las probabilidades estimadas.

El estadístico de prueba se define de la siguiente manera:

$$C_g = \sum_{k=0}^1 \sum_{g=1}^G \frac{(o_{kg} - e_{kg})^2}{e_{kg}}$$

C_g tiene una distribución asintótica χ_{G-2}^2 (Hosmer & Lemeshow, 2000)

2.7.2. MATRIZ DE CONFUSIÓN

O también conocida como tabla de clasificación, esta matriz consiste en hacer una clasificación cruzada de la variable de resultado, con la variable dicotómica que se deriva de las probabilidades logísticas estimadas, y se compara lo esperado vs lo observado, para entender mejor se muestra el siguiente ejemplo:

Tabla 2-1: Tabla de clasificación para efectividad de tratamiento médico.

		Valor Observado		Total
		Tratamiento efectivo	Tratamiento no efectivo	
Valores Clasificados (Predichos)	Tratamiento efectivo	100 (VP)	2 (FP)	102
	Tratamiento no efectivo	10 (FN)	50 (VN)	60
Total		110	52	

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Datos de ejemplo

En el ejemplo anterior podemos notar que de los 110 tratamientos que fueron efectivos en los pacientes, 100 fueron predichos correctamente como efectivos y el resto como no efectivo, teniendo así un porcentaje del 9.09% de mal clasificación, es decir de falsos negativos, respecto al tratamiento no efectivo en los pacientes de los 52, 50 fueron clasificados correctamente, mientras que 2 no, lo que nos da una mal clasificación de 3.85%, es decir de falsos positivos. En total son 12 los elementos mal clasificados, que representan el 7.4%.

Tasa correcta de Clasificación (CCR)

La tasa de correcta de clasificación es el número de casos clasificados correctamente con respecto al total de casos. Se calcula de la siguiente manera:

$$CCR = \frac{VP + VN}{VP + FP + VN + FN}$$

Dónde;

VP es Verdaderos Positivos, VN es Verdaderos Negativos, FP es Falsos positivos y FN es Falsos Negativos.

2.7.3. ÁREA BAJO LA CURVA ROC

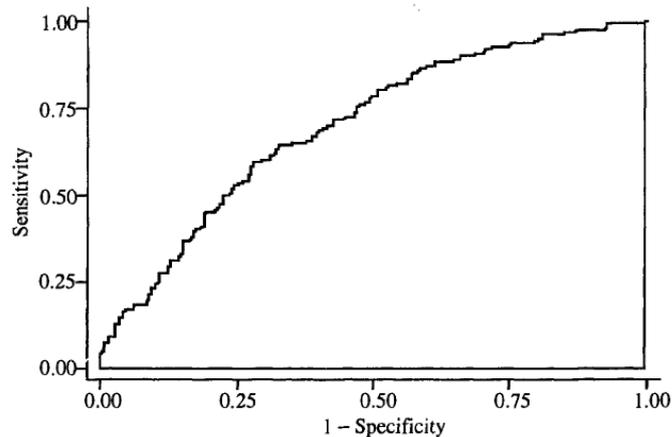
La curva ROC (Característica Operativa del Receptor) es una herramienta visual que sirve para evaluar la capacidad de discriminación que tiene el modelo de predicción de supervivencia. Consiste en contrastar la sensibilidad (tasa de verdaderos positivos) versus $1 -$ especificidad (tasa de falsos positivos) para una serie de puntos de corte establecidos previamente.

“Una descripción más completa de la precisión de la clasificación viene dada por el área bajo la curva ROC. Esta curva, originada por la teoría de detección de señal, muestra cómo el receptor opera la existencia de señal en presencia de ruido, traza la probabilidad de detectar señal verdadera (sensibilidad) y señal falsa ($1 -$ especificidad) para un rango completo de posibles puntos de corte.

El área bajo la curva ROC, que varía de cero a uno, proporciona una medida de la capacidad del modelo para discriminar entre aquellos sujetos que experimentan el resultado de interés frente a aquellos que no lo hacen.

Entonces lo que hace es definir una serie de puntos de cortes, por ejemplo puede ser de 0 a 0.6 con incrementos de 0.05 y se calcula para cada uno de ellos su especificidad y ($1 -$ sensibilidad), que luego se procede a graficar y calcular el área bajo la curva ROC.

Gráfico 2.1: Sensibilidad vs $1 -$ Especificidad para todos los posibles cortes en la UIS



Fuente: Tomado de (Hosmer & Lemeshow, 2000)

Sensibilidad

La sensibilidad es una medida de cuántos resultados positivos se predicen correctamente:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{(VP + FN)}, \text{ donde:}$$

$VP = \text{Verdaderos Positivos}$; $FN = \text{Falsos Negativos}$

Especificidad

La Especificidad es la medida de cuántos resultados negativos se predicen correctamente:

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{(FP + VN)}, \text{ donde:}$$

$VN = \text{Verdaderos Negativos}$, $FP = \text{Falsos Positivos}$

Una regla general para el área de la curva ROC:

Si $ROC = 0.5$; Sugiere que no hay discriminación,

Si $0.7 \leq ROC < 0.8$; Es considerado una discriminación aceptable.

Si $0.8 \leq ROC < 0.9$; Es considerado una discriminación excelente.

Si $ROC \geq 0.9$; Es considerado una discriminación sobresaliente

“tomado de (Hosmer & Lemeshow, 2000)

2.8. ALGUNAS DEFINICIONES A SER USADAS EN EL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

En lo siguiente se describen algunas definiciones dadas por la Organización Mundial de la Salud, en el Manual de Instrucciones (WHO, 1992) y la CIE-10 Clasificación Internacional de Enfermedades 10° edición, las cuales serán importantes para la comprensión del trabajo de investigación.

NACIMIENTO VIVO

Nacido vivo es todo producto de la concepción extraído o expulsado del cuerpo de la madre, independientemente de las semanas de gestación, que, después de la mencionada separación, dé cualquier señal de vida, que pueden ser latidos del corazón, pulsaciones del cordón umbilical o movimiento de músculos.

DEFUNCIÓN FETAL

Defunción fetal o feto mortinato, es la muerte de un producto de la concepción, que se produce antes de la separación del cuerpo de su madre, independientemente de la duración del embarazo; que luego de dicha división el feto no respira ni da ninguna otra señal de vida. (WHO, 1992)

PERIODO NEONATAL

El período neonatal empieza desde el nacimiento hasta los 28 días completos de vida del bebé. (WHO, 1992)

MUERTE NEONATAL

Es la muerte causada dentro de los 28 días completos de vida, pueden subdividirse en muertes neonatales precoces, que suceden durante los siete primeros días de vida, y muertes

neonatales tardías, después del séptimo día pero antes de los 28 días completos de vida. (WHO, 1992)

PREMATURO

Se considera prematuro o pretérmino si ha nacido antes de que cumpla las 37 semanas completas de gestación. (WHO, 1992)

EDAD GESTACIONAL

La edad gestacional se expresa en días o semanas completas se mide a partir del primer día del último período menstrual, o si no se conoce esta fecha, a través de un análisis ecográfico. En esta investigación la edad gestacional que se toma como dato, es la valorada por el médico neonatólogo una vez nace el niño, esto se lo hace a través de la medición de características físicas y neurológicas. (WHO, 1992)

PESO AL NACER

Es la primera medida que se toma al feto o recién nacido después del nacimiento. (WHO, 1992)

PESO BAJO AL NACER

Menos de 2500 g (hasta 2499 g inclusive). (WHO, 1992)

PESO MUY BAJO AL NACER

Menos de 1500 g (hasta 1499 g inclusive). (WHO, 1992)

PESO EXTREMADAMENTE BAJO AL NACER

Menos de 1000 g (hasta 999 g inclusive). (WHO, 1992)

UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

Es una unidad de vigilancia intensiva utilizada por para aquellos neonatos que tienen condiciones de salud grave, y que ponen su vida en peligro.

CAPÍTULO 3

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO: DESCRIPTIVO, INFERENCIAL Y RESULTADOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA TRADICIONAL.

3.1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo se define la población de estudio y las características de los neonatos que se van a investigar, luego se realiza un análisis descriptivo de los datos, un análisis de contingencia entre variables y finalmente se muestran los resultados preliminares del modelo de regresión logística tradicional.

3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Este estudio está conformado por 4.258 neonatos prematuros que fueron ingresados a una unidad hospitalaria de la ciudad de Guayaquil entre los años 2014 a 2016. El conjunto de datos está delimitado por la edad gestacional entre 22 a 36 semanas, y el peso al nacer entre 500 a 2.500 gramos. Inicialmente se tomó solo datos del 1 de enero 2015 al 30 de junio 2016, pero se tuvo que agregar 58 casos más del año 2014, para las semanas gestacional de 22 a 25, debido los pocos casos existentes (52 neonatos) para estas edades.

Se señala también que el alcance de este estudio es hasta el alta hospitalaria, donde se confirma si el neonato prematuro sobrevivió o falleció al egreso del hospital.

Exclusiones:

De la población de estudio se excluyen: los mortinatos, es decir, que nace muerto, las malformaciones incompatibles con la vida, los pacientes transferidos a otras unidades hospitalarias, las altas a petición y recién nacidos que tengan datos incompletos de alguna variable a analizar.

3.3. MEDICIÓN DE VARIABLES

Se recopiló datos de 6 características del recién nacido:

Supervivencia al alta hospitalaria

Esta variable mide si el bebé al alta hospitalaria salió con vida, o falleció.

Edad gestacional:

Medida en semanas y obtenida por el test de Ballard Físico que calcula la edad gestacional en base a alguna característica del neonato tales como:

Peso:

Es el peso medido en gramos que tuvo el bebé al nacimiento.

Tipo de Parto:

Es la vía por medio de la cual salió el bebé del útero, se consideran dos tipos: Parto natural o normal y Parto abdominal o cesárea.

Nacimiento Múltiple:

Se considera nacimiento múltiple cuando el parto tuvo dos o más bebés, caso contrario se lo denomina nacimiento único.

Sexo:

Sexo del recién nacido (masculino o femenino).

3.4. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE DATOS

En el Ecuador para los años 2014 al 2016 se inscribieron en el Registro Civil en el mismo año de nacimiento un total de 49.793 nacidos vivos prematuros, menores a 37 semanas de gestación (INEC, Estadísticas vitales, 2014-2017), el conjunto de pacientes para este estudio está conformada por un total de 4.258 nacidos vivos prematuros, los cuales representarían un 8,6% de la población total de prematuros en el Ecuador para estos años.

El porcentaje de prematurez en el Ecuador para los años 2014 al 2016 es del 6,5% aproximadamente, es decir de cada 100 nacidos vivos 6,5 en promedio nacen prematuros, en la unidad hospitalaria de estudio el porcentaje de prematurez es del 15%, un 8,5% más si se compara con el porcentaje nacional, esto es, debido a que, el centro de estudio de dónde se tomó los datos es un hospital de referencia nacional, especializado para tratar casos de alta complejidad.

De los 4.258 pacientes a estudiar, el 51% (2.171) de los casos son mujeres y el 49% (2.087) hombres, con lo que respecta al tipo del parto, el 24.9% (1.060) de recién nacidos fueron obtenidos por parto vaginal o normal y el 75.1% (3.198) por cesárea, los nacimientos múltiples representan el 18.4% (784) del total. El porcentaje de mortalidad para el conjunto en general (4.258 pacientes a estudiar) es de 11.9% (507 casos) al alta hospitalaria.

La distribución de nacidos vivos por grupo de edad gestacional y por grupo de pesos al nacer se muestra en las tablas 3.1 y 3.2.

Tabla 3-1: Edad gestacional Nacidos Vivos

Edad Gestacional	Cantidad	Porcentaje
22 a 24 semanas	39	0,92%
25 a 27 semanas	215	5,05%
28 a 30 semanas	455	10,69%
31 a 33 semanas	983	23,09%
34 a 36 semanas	2566	60,26%
Total	4.258	100,00%

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Tabla 3-2: Peso al Nacer de Nacidos Vivos

Peso al Nacer	Cantidad	Porcentaje
500-999	422	9,9%
1000-1499	789	18,5%
1500-1999	1.373	32,2%
2000-2500	1.674	39,3%
Total	4.258	100,0%

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

El peso al nacer y edad gestacional promedio del conjunto de neonatos estudiados es de 1.761 gramos y 33 semanas con error estándar de 7,67 gramos y 0,04 semanas correspondientemente, mayor detalle véase en la tabla 3.3.

Tabla 3-3: Estadísticos descriptivos de peso y edad gestacional

Estadísticos	Peso	Edad Gestacional
Media	1.761,40	33,28
Error típico	7,67	0,04
Moda	2.000	36
Desviación estándar	500,60	2,91
Curtosis	-0,54	1,12
Coficiente de asimetría	-0,60	-1,28
Rango	2.000	14
Mínimo	500	22
Máximo	2.500	36
Primer Cuartil	1.430	32
Mediana	1.860	34
Tercer Cuartil	2.170	36
Total	4.258	4.258

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

3.5. ANÁLISIS DE TABLAS DE CONTINGENCIA

3.5.1. TABLAS DE CONTINGENCIAS

En el periodo de tiempo estudiado entre los años 2014 a 2016 se encontró supervivencia al alta hospitalaria desde las 25 semanas de gestación y desde los 600 gramos de peso al nacer. El objetivo de este estudio es poder analizar la asociación entre dos o más características del neonato prematuro.

En la tabla 3.4, se muestra la sobrevivencia de los neonatos prematuros según algunos grupos de edad gestacional del conjunto de datos que se estudia para los años 2014 a 2016, donde podemos observar que el porcentaje de supervivencia aumenta a medida que incrementa la edad gestacional, en el grupo de 22 a 24 semanas no hay supervivencia, en el grupo de 25 a 27 semanas el porcentaje de los que sobreviven es del 18,1%, en el grupo de 28 a 30 semanas es de 63,34%, en el grupo de 31 a 33 de 92,3% y finalmente para los de 34 a 36 semanas de 98,1%.

Tabla 3-4: Tabla de contingencia Grupo edad gestacional * Sobrevivencia

Grupo edad gestacional		Sobrevivencia		Total
		No	Sí	
22 a 24 semanas	Recuento	39	0	39
	% dentro de Grupo edad gestacional	100,0%	0,0%	100,0%
25 a 27 semanas	Recuento	176	39	215
	% dentro de Grupo edad gestacional	81,9%	18,1%	100,0%
28 a 30 semanas	Recuento	167	288	455
	% dentro de Grupo edad gestacional	36,7%	63,3%	100,0%
31 a 33 semanas	Recuento	76	907	983
	% dentro de Grupo edad gestacional	7,7%	92,3%	100,0%
34 a 36 semanas	Recuento	49	2517	2566
	% dentro de Grupo edad gestacional	1,9%	98,1%	100,0%
	Recuento	507	3751	4258
	% dentro de Grupo edad gestacional	11,9%	88,1%	100,0%

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Las razones de Odd para los diferentes grupos de edad gestacional se escriben en la Tabla 3.5.

Tabla 3-5: Razón de Odd Grupo edad gestacional

Razón de Odd	Valor
OR (28 a 30/25 a 27)	7,78
OR (31 a 33/25 a 27)	53,86
OR (34 a 36/25 a 27)	231,81
OR (31 a 33/28 a 30)	6,92
OR (34 a 36/28 a 30)	29,78
OR (34 a 36/31 a 36)	4,3

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

La razón de Odd (OR) para los grupos de 28 a 30 semanas y de 25 a 27 semanas es de 7.78, es decir, los neonatos que tienen entre 28 a 30 semanas de gestación tiene 7,78 veces más posibilidades de sobrevivir que los tienen entre 25 a 27 semanas, los neonatos de 34 a 36 semanas tiene 29,78 veces más posibilidades de sobrevivir que los 28 a 30 semanas.

La sobrevivencia de los neonatos prematuros según el peso al nacer se describe en la Tabla 3.6, donde podemos observar que para el grupo de peso entre 500 y 999 gramos, el porcentaje de supervivencia es del 30.8%, para el grupo de 1000 a 1499 es del 81.7% y de 2000 a 2500 es de 98.3%.

Tabla 3-6: Tabla de contingencia Grupo peso al nacer * Supervivencia

Grupo peso al nacer		Supervivencia		Total
		No	Sí	
500-999	Recuento	292	130	422
	% dentro de Grupo peso al nacer	69,2%	30,8%	100,0%
1000-1499	Recuento	144	645	789
	% dentro de Grupo peso al nacer	18,3%	81,7%	100,0%
1500-1999	Recuento	42	1331	1373
	% dentro de Grupo peso al nacer	3,1%	96,9%	100,0%
2000-2500	Recuento	29	1645	1674
	% dentro de Grupo peso al nacer	1,7%	98,3%	100,0%
	Recuento	507	3751	4258
	% dentro de Grupo peso al nacer	11,9%	88,1%	100,0%

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Los neonatos con peso al nacer entre 1.000 y 1.499 gramos tienen 10 veces más posibilidad de sobrevivir que los de 500 a 999 gramos, los de 1.500 a 1.999 gramos tienen 71 veces más posibilidad de sobrevivir que los de 500 a 999 gramos, mientras que, los bebés con peso entre 1.500 a 2.999 gramos tienen 7 veces más posibilidades que los de 1.000 a 1.499 gramos.

Tabla 3-7: Razón de Odd Grupo peso al nacer

Razón de Odd	Valor
OR (1000 a 1499/500 a 999)	10,06
OR (1500 a 1999/500 a 999)	71,18
OR (2000 a 2500/500 a 999)	127,41
OR (1500 a 2999/1000 a 1499)	7,08
OR (2000 a 2499/1000 a 1499)	12,66
OR (2000 a 2499/1500 a 1999)	1,79

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Del conjunto de neonatos estudiados, de los 2.171 de sexo femenino 1.953 sobrevivieron, lo que representa el 90%, mientras que, de los 2.087 masculinos 1.798 sobrevivieron, es decir, el 86.2%.

La razón de odd de los femeninos frente a los masculinos es de, 1.44, es decir que, las mujeres tienen 1.44 veces más posibilidades de sobrevivir que los hombre.

Tabla 3-8: Tabla de contingencia Sexo * Supervivencia

Sexo		Supervivencia		Total
		No	Sí	
Femenino	Recuento	218	1953	2171
	% dentro de Sexo	10,0%	90,0%	100,0%
Masculino	Recuento	289	1798	2087
	% dentro de Sexo	13,8%	86,2%	100,0%
Recuento		507	3751	4258
% dentro de Sexo		11,9%	88,1%	100,0%

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Referente al tipo de parto, el 89% de los nacidos por Cesárea sobrevivieron, y el 85.3% de los nacidos por parto normal o vaginal.

La razón Odd nos dice que los bebés nacidos por Cesárea tienen 1.1 veces más de sobrevivir que los nacidos por vía Vaginal.

Tabla 3-9: Tabla de contingencia Tipo de Parto * Supervivencia

Tipo de Parto		Supervivencia		Total
		No	Sí	
Cesárea	Recuento	351	2847	3198
	% dentro de Tipo de Parto	11,0%	89,0%	100,0%
Vaginal	Recuento	156	904	1060
	% dentro de Tipo de Parto	14,7%	85,3%	100,0%
	Recuento	507	3751	4258
	% dentro de Tipo de Parto	11,9%	88,1%	100,0%

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

La diferencia entre el porcentaje de supervivencia de Nacimientos únicos (88.2%) y de nacimientos múltiple (87.5%) es mínima, su odd ratio es de 1.07, es decir, los nacimientos únicos tiene 1.07 veces más posibilidades de sobrevivir que los nacimientos múltiples, lo cual es aproximadamente igual. Pero si a esta dos características, se las contrasta con una tercera, por ejemplo grupo de edad gestacional, los resultados son diferentes véase Tabla 3.11.

Tabla 3-10: Tabla de contingencia Nacimiento Múltiple * Supervivencia

Nacimientos Múltiple		Supervivencia		Total
		No	Sí	
Múltiple	Recuento	98	686	784
	% dentro de Nacimiento Múltiple	12,5%	87,5%	100,0%
Único	Recuento	409	3065	3474
	% dentro de Nacimiento Múltiple	11,8%	88,2%	100,0%
	Recuento	507	3751	4258
	% dentro de Nacimiento Múltiple	11,9%	88,1%	100,0%

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Para en grupo de 25 a 27 semanas de gestación, el porcentaje de supervivencia para los nacimientos múltiples es de 0, mientras que para los nacimientos únicos es del 22.3%, de igual manera para el grupo de 28 a 30 semanas, el porcentaje de supervivencia de los nacimientos únicos es mayor al de nacimientos múltiples.

Tabla 3-11: Tabla de contingencia Grupo edad gestacional * Nacimiento Múltiple * Supervivencia

Grupo edad gestacional	Nacimiento Múltiple		Supervivencia		Total
			No	Sí	
25 a 27	Múltiple	Recuento	40	0	40
		% dentro de Nacimiento Múltiple	100,0%	0,0%	100,0%
	Único	Recuento	136	39	175
		% dentro de Nacimiento Múltiple	77,7%	22,3%	100,0%
28 a 30	Múltiple	Recuento	39	43	82
		% dentro de Nacimiento Múltiple	47,6%	52,4%	100,0%
	Único	Recuento	128	245	373
		% dentro de Nacimiento Múltiple	34,3%	65,7%	100,0%

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

3.5.2. ANÁLISIS DE INDEPENDENCIA ENTRE VARIABLES

Con el análisis que se hace en esta sección se pretende demostrar independencia entre la variable supervivencia al alta hospitalaria con cada una de las siguientes características del neonato: sexo, tipo de parto y nacimiento múltiple, edad gestacional y peso al nacer.

Se mencionó en el capítulo uno que el objetivo de esta investigación es desarrollar un modelo estadístico que permita calcular la probabilidad de supervivencia del bebé prematuro, en función de ciertas características de mismo, por tal motivo es importante analizar si las variables mencionadas anteriormente muestran independencia.

Para las siguientes pruebas de hipótesis se utiliza un contraste estadístico basado en la prueba χ^2 (Chi-cuadrado)

Contraste de Hipótesis:

Contraste 1: Sexo vs Supervivencia

H_0 : Existe independencia entre las características sexo y supervivencia al alta hospitalaria vs

H_1 : No existe independencia entre las características sexo y supervivencia al alta hospitalaria.

Tabla 3-12: Pruebas de chi-cuadrado Sexo*Supervivencia

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14,696 ^a	1	,000		
Corrección por continuidad ^b	14,336	1	,000		
Razón de verosimilitudes	14,725	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
N de casos válidos	4258				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 248,50.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Con un valor p menor a 0,05 se rechaza H_0 a favor de H_1 , se concluye que no son independientes el Sexo de neonato y Supervivencia al alta hospitalaria.

Contraste 2: Tipo de parto vs Supervivencia

H_0 : Existe independencia entre las características Tipo de parto y supervivencia al alta hospitalaria vs

H_1 : No existe independencia entre las características Tipo de parto y supervivencia al alta hospitalaria.

Tabla 3-13: Pruebas de chi-cuadrado Tipo de Parto * Supervivencia

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,624 ^a	1	,001		
Corrección por continuidad ^b	10,271	1	,001		
Razón de verosimilitudes	10,201	1	,001		
Estadístico exacto de Fisher				,001	,001
N de casos válidos	4258				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 126,21.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Con un valor $p=0,001$, menor a 0,05 se rechaza H_0 que contrasta que las variables son independiente, por lo cual se puede concluir que Tipo de Parto y Supervivencia no son independientes.

Contraste 3: Nacimiento múltiple vs Supervivencia

H_0 : Existe independencia entre las características Tipo de nacimiento y supervivencia al alta hospitalaria vs

H_1 : No existe independencia entre las características Tipo de nacimiento y supervivencia al alta hospitalaria.

Tabla 3-14: Pruebas de chi-cuadrado Nacimiento Múltiple * Supervivencia

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,322 ^a	1	,570		
Corrección por continuidad ^b	0,257	1	,612		
Razón de verosimilitudes	0,319	1	,572		
Estadístico exacto de Fisher				,583	,304
N de casos válidos	4258				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 93,35.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Con un valor $p = 0.570$, no se rechaza H_0 es decir, cuando se contrastan estas dos variables, Nacimiento Múltiple y Supervivencia existen independencia entre las características.

Pero, como vimos en las tablas de contingencia, no hay una diferencia significativa entre el porcentaje de supervivencia de los nacimientos múltiples y los nacimientos únicos, sin embargo, cuando estas características son contrastadas con una tercera variable, por ejemplo semana gestacional, se nota la diferencia en los porcentajes de supervivencia en ciertos grupos de edad, para las edades más pequeñas.

Para probar lo expuesto anteriormente, se va a realizar análisis de tabla de contingencia de 3 vías, con las variables edad gestacional, nacimientos múltiples y supervivencia.

Modelo Log-Lineal saturado:

Con este análisis se pretende probar que las características, supervivencia al alta hospitalaria y nacimiento múltiple no son independientes cuando interactúan con edad gestacional.

Nacimiento Múltiple*Grupo edad gestacional*Sobrevivencia

χ^2	df	P(> χ^2)
Likelihood Ratio	0	0
		1

Modelo sin interacción de las tres variables:

χ^2	df	P(> χ^2)
Likelihood Ratio	35.42224	4
		3.804154e-07

Como podemos notar en el resultado anterior, cuando se quita la interacción de las variables, Nacimiento Múltiple, Grupo edad gestacional y Supervivencia, el modelo pierde su significancia, valor p aproximadamente cero, por lo cual se concluye que no se pueden separar estas tres variables o características, es decir, existe una dependencia entre Nacimiento Múltiple y Supervivencia condicionada por edad gestacional.

Contraste 4: Grupo edad gestacional vs Supervivencia

H_0 : Existe independencia entre las características Grupo edad gestacional y supervivencia al alta hospitalaria vs

H_1 : No existe independencia entre las características Grupo edad gestacional y supervivencia al alta hospitalaria.

Tabla 3-15: Pruebas de chi-cuadrado Grupo edad gestacional*Supervivencia

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1819,123 ^a	4	0,000
Razón de verosimilitudes	1287,079	4	0,000
Asociación lineal por lineal	1558,041	1	0,000
N de casos válidos	4258		

a. 1 casillas (10,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,64.

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Con valor p igual a cero aproximadamente se rechaza H_0 que contrasta que las variables son independiente, por lo cual se puede concluir dependencia entre Grupo de edad gestacional y Supervivencia.

Contraste 5: Grupo peso al nacer vs Supervivencia

H_0 : Existe independencia entre las características Grupo peso al nacer y supervivencia al alta hospitalaria vs

H_1 : No existe independencia entre las características Grupo peso al nacer y supervivencia al alta hospitalaria.

Tabla 3-16: Pruebas de chi-cuadrado Grupo Peso al nacer*Sobrevivencia

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1618,302 ^a	3	0,000
Razón de verosimilitudes	1169,546	3	0,000
Asociación lineal por lineal	1137,738	1	0,000
N de casos válidos	4258		

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 50,25.

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Con valor p igual a cero aproximadamente se rechaza H_0 que contrasta que las variables son independiente, por lo cual se puede concluir dependencia entre Grupo de peso al nacer y Supervivencia.

3.6. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA TRADICIONAL

3.6.1. PREDICCIÓN DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PESO AL NACER

Para la predicción de supervivencia al alta hospitalaria de neonatos prematuros según el Peso al Nacer se ha planteado un modelo de regresión logística tradicional.

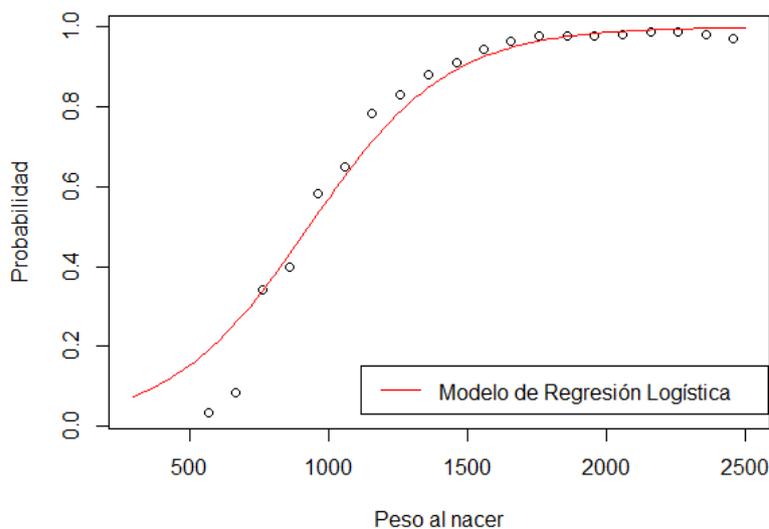
Podemos visualizar en el gráfico N° 3.1 la probabilidad de supervivencia (eje y) según peso al nacer (eje x) y se nota claramente como incrementa la probabilidad de supervivencia según aumenta el peso.

Para los pesos menores a 700 gramos, se observa que el modelo no está pronosticando adecuadamente la probabilidad de supervivencia.

Ecuación Modelo de Regresión Logística tradicional según peso al nacer:

$$p = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1(\text{Peso})}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1(\text{Peso})}}$$

Gráfico 3.1: Probabilidad de supervivencia según peso al nacer



Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

En la tabla 3.17 se muestran los coeficientes del modelo de regresión logística tradicional, donde notamos que la variable peso es significativa para el modelo, valor p (Sig) es igual a 0. El signo del valor Beta de la variable Peso es positivo (0.004) lo cual indica que a medida que incrementa el peso incrementa la probabilidad de supervivencia como ya lo habíamos mencionado anteriormente.

Tabla 3-17: Coeficientes modelo de Regresión Logística Supervivencia*peso

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Peso	0,004	0	670,736	1	0	1,004
Constante	-3,729	0,196	361,969	1	0	0,024

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Evaluando el desempeño del modelo

Para evaluar la bondad de ajuste del modelo propuesto anteriormente, se realiza la prueba de Hosmer y Lemeshow, que propone como hipótesis nula H_0 : ¿el modelo de predicción propuesto (supervivencia dado peso) explica lo que se observa?, y cuyos resultados se pueden visualizar en la Tabla 3.18.

Tabla 3-18: Prueba de Hosmer y Lemeshow: Supervivencia *Peso al nacer

Modelo	Chi-square	df	p-value
Regresión logística tradicional	93.348	9	3.31e-16

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Con un valor p de aproximadamente cero (menor a 0.05) se rechaza la hipótesis nula de que el modelo de regresión logística tradicional donde incluye a peso como variable independiente y a supervivencia como variable dependiente se ajusta a los datos.

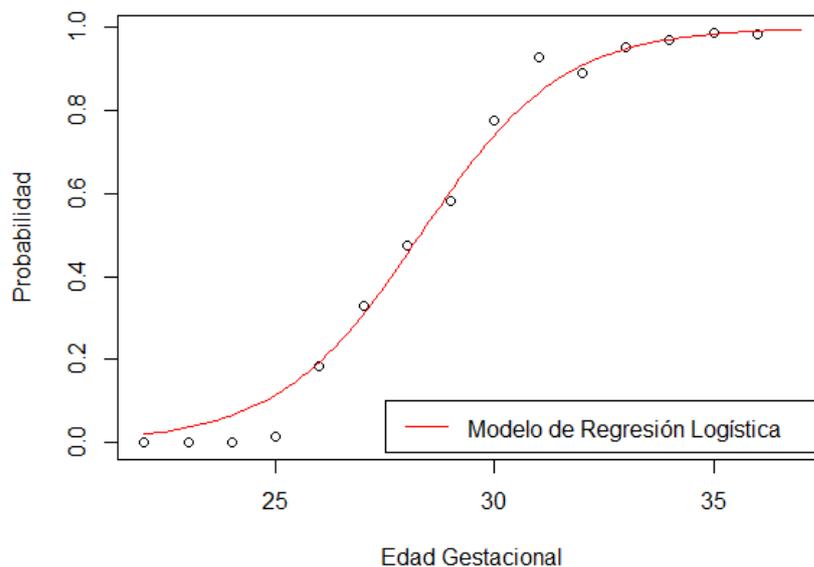
3.6.2. PREDICCIÓN DE SUPERVIVENCIA SEGÚN EDAD GESTACIONAL

La probabilidad de supervivencia según la Edad Gestacional, se muestra en el Gráfico 3.2 como podemos visualizar en el a mayor edad gestacional hay más posibilidad de que neonato prematuro sobreviva al alta hospitalaria. También se observa que para las edades gestacionales inferiores a 26 semanas el modelo no está realizando un buen ajuste.

Ecuación Modelo de Regresión Logística tradicional según edad gestacional:

$$p = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1(\text{Edad Gestacional})}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1(\text{Edad Gestacional})}}$$

Gráfico 3.2: Probabilidad de supervivencia según edad gestacional



Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Los coeficientes del modelo de regresión logística tradicional, se describen en la tabla 3.19, donde observamos que la variable edad gestacional es significativa para el modelo, valor p (Sig) es cero aproximadamente. El signo del valor Beta de la variable Edad gestacional es positivo (0.619) lo cual indica que a medida que incrementa la edad gestacional incrementa la probabilidad de supervivencia, la razón de Odds o ventaja de supervivencia al aumentar una unidad a la semana de gestación es $\exp(0.619) = 1.857$, casi se duplica.

Tabla 3-19: Coeficientes modelo de Regresión Logística Supervivencia*Edad gestacional

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
EdadGestacional	,619	,023	748,298	1	,000	1,857
Constante	-17,516	,691	642,705	1	,000	,000

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Evaluando desempeño del modelo

Para evaluar la bondad de ajuste del modelo propuesto anteriormente, se realiza la prueba de Hosmer y Lemeshow, que propone como hipótesis nula H_0 : ¿el modelo de predicción propuesto (supervivencia dado edad gestacional) explica lo que se observa?, y cuyos resultados se pueden visualizar en la Tabla 3.20.

Tabla 3-20: Prueba de Hosmer y Lemeshow: Supervivencia*Edad gestacional

Modelo	Chi-square	df	p-value
Regresión logística tradicional	21.811	9	0.009497

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Con un valor p menor a 0.05 se rechaza H_0 lo cual indica que hay un mal ajuste.

3.6.3. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE TRADICIONAL

Luego de realizar el análisis del modelo de regresión logística simple tradicional, con las variables independientes peso al nacer y edad gestacional se procede a realizar un modelo con múltiples variables como podemos observar en la Tabla 3.21.

Según el modelo, las variables significativas Valor p (Sig.) menor a 0.05 son Peso, Edad gestacional y sexo, mientras que, las variables tipo de parto y Nacimiento múltiple no son significativas valor p mayor a 0.05, aunque anteriormente, en el análisis de tabla de contingencia se había demostrado que sí aportaban a la sobrevivencia.

Tabla 3-21: Coeficientes modelo de Regresión Logística Sobrevivencia*Múltiples Variables

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Peso	,002	,000	36,090	1	,000	1,002
EdadGestacional	,400	,041	97,310	1	,000	1,492
Sexo(1)	,340	,127	7,131	1	,008	1,405
TipoParto(1)	,096	,152	,400	1	,527	1,101
NacimientoMúltiple(1)	-,072	,163	,196	1	,658	,930
Constante	-13,168	,961	187,584	1	,000	,000

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Para el siguiente análisis se consideraran todas las variables independientes propuestas en el modelo anterior.

Evaluando desempeño del modelo

La prueba de Hosmer y Lemeshow, que propone como hipótesis nula H_0 : ¿el modelo de regresión logística múltiple tradicional se ajusta a los datos?, el resultado se puede visualizar en la Tabla 3.22, donde, con un vapor p menor a 0.05 se rechaza H_0 .

Tabla 3-22: Prueba de Hosmer y Lemeshow: Regresión logística múltiple tradicional

Modelo	Chi-square	df	p-value
Regresión logística múltiple tradicional	38.895	9	1.203e-5

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

En conclusión podemos decir que todas las variables propuestas (Peso, edad gestacional, sexo, tipo de parto y nacimiento múltiple) son significativas para predecir la supervivencia de los neonatos prematuros al alta hospitalaria, aunque, Tipo de parto y Nacimiento múltiple tengan un valor p ligeramente mayor a 0.05 en el modelo de regresión logística múltiple tradicional, se las considera importante, ya que como vimos en el análisis de Tabla de contingencia estas características son importantes cuando la edad gestacional es pequeña.

Si bien, estas variables son significativas para predecir la supervivencia de los neonatos prematuros debido al grado de dependencia que tienen con la sobrevivencia al alta hospitalaria, el modelo de regresión logística tradicional no lo hace bien en todo el rango de valores de edad gestacional y peso al nacer, como lo vimos en los apartados 3.1 y 3.2 para los valores pequeños de estas características la probabilidad de supervivencia no se ajusta bien.

Por el motivo que se explica anteriormente, se propone realizar una modificación al modelo de regresión logística tradicional agregando una asíntota vertical, de tal manera que, la probabilidad de supervivencia para los valores pequeños de edad gestacional y peso al nacer se ajusten mejor, esto se lo revisará en el capítulo 4.

CAPÍTULO 4

4. ASÍNTOTAS VERTICALES EN EL MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

4.1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo se define el modelo de regresión logística con asíntota vertical, se describe el procedimiento utilizado para calcular la asíntota, se hacen comparativos del modelo de regresión logística tradicional y el modelo de regresión logística con asíntota vertical, se encuentra el mejor modelo, se evalúa su bondad de ajuste y la capacidad que tiene para discriminar.

Antes de pasar a los siguientes puntos quiero destacar que el modelo de regresión logística con asíntota vertical es una investigación inédita, no he encontrado estudios a través del estado del arte sobre el uso de esta técnica para mejorar la predicción en el modelo logístico, la idea surgió de mi tutor y la diseñamos en conjunto para así poder mejorar el ajuste del modelo en los límites inferiores de las variables edad gestacional y peso al nacer.

4.2. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA CON ASÍNTOTA VERTICAL.

Como se expuso en el capítulo anterior, el modelo de regresión logística tradicional, no hace un buen ajuste a los datos, en especial para los niños con peso extremadamente bajo (<1.000 gramos) y edad gestacional < a 26 semanas.

Por tal motivo, se plantea hacer una modificación al modelo de regresión logística, que consiste en, agregar una asíntota vertical al modelo y sumar un componente no lineal, como se muestra en la ecuación 4.1.

$$p = \begin{cases} x \leq a; & \approx 0 \\ x > a; & \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 \log(x-a)}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 \log(x-a)}} \end{cases} \quad (4.1)$$

Dónde:

x : Característica de estudio

a : Asíntota vertical

4.2.1. ESTIMACIÓN DE LA ASÍNTOTA VERTICAL PARA EL MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.

Sea a , el valor de la asíntota vertical, si fijamos este valor, el predictor lineal estaría definido de la siguiente manera:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = -100, \text{ si } x \leq a; \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 \log(x-a) \quad (4.2)$$

Dónde:

x : Característica de estudio

a : Asíntota vertical

Para este valor a fijo, se puede calcular los estimadores de máxima verosimilitud, suponga que $L(a)$ es la verosimilitud maximizada con respecto a los parámetros beta, ahora se quiere maximizar $L(a)$ con respecto a a .

$$L(a) = L\left(\ln\left(\frac{p}{1-p}\right)\right) = L(\beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 \log(x-a)) \quad (4.3)$$

Finalmente, el valor estimado máximo verosímil que se obtenga de la ecuación 4.3 evaluando la característica de estudio, será el valor a de la asíntota vertical.

4.2.2. ESTIMACIÓN DE LA ASÍNTOTA VERTICAL PARA LA EDAD DE GESTACIÓN.

En este apartado se trata de estimar el valor de la asíntota vertical “a” para el modelo de regresión logística, con edad gestacional como variable independiente, se sigue el método explicado en el apartado 4.2.1.

Para un valor fijo de a, el predictor lineal está definido de la siguiente manera:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = -100, \text{ si } Eg \leq a; \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 Eg + \beta_2 \log(Eg - a) \quad (4.4)$$

Dónde:

Eg: Edad gestacional

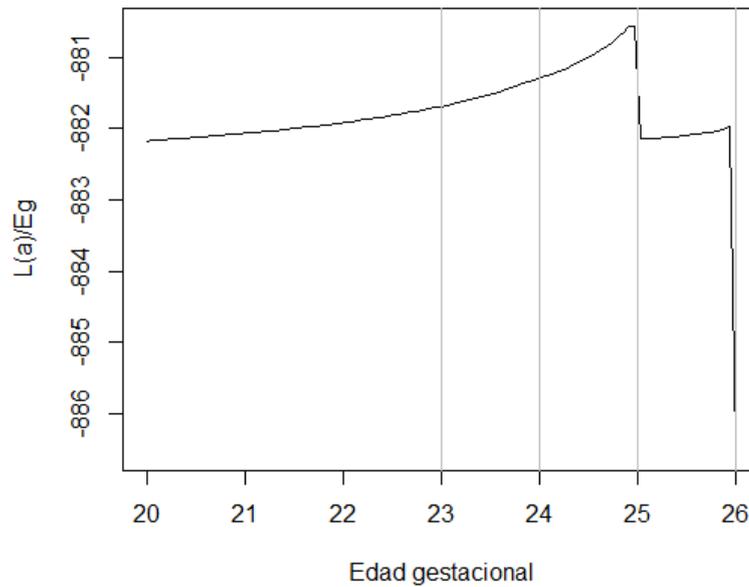
a: Asíntota vertical

Suponga que $L(a)$ es la verosimilitud maximizada con respecto a los parámetros beta, ahora se quiere maximizar $L(a)$ con respecto a a .

$$L(a) = L\left(\ln\left(\frac{p}{1-p}\right)\right) = L(\beta_0 + \beta_1 Eg + \beta_2 \log(Eg - a)) \quad (4.5)$$

En la siguiente gráfica se muestra la función de máxima verosimilitud evaluada en edad gestacional ($L(a) | Eg$)

Gráfico 4.1: Función de máxima verosimilitud (L(a)|Eg)



Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

El valor estimado máximo verosímil para la función $L(a)$ evaluada en edad gestacional, será el valor de la asíntota vertical a , para este caso $\max(L(a)|Eg)$ es igual a 24.96.

4.2.3. ESTIMACIÓN DE LA ASÍNTOTA VERTICAL PARA EL PESO AL NACER

Para calcular el valor de la asíntota vertical del modelo de regresión logística según peso al nacer, se siguen los pasos del apartado 4.2.1.

En este caso llamaremos b , al valor de la asíntota vertical a a estimar, tenemos la siguiente ecuación para un valor b fijo:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = -100, \text{ si } P \leq a; \quad \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 P + \beta_2 \log(P - a) \quad (4.6)$$

Dónde:

P : Peso al nacer

a : Asíntota vertical

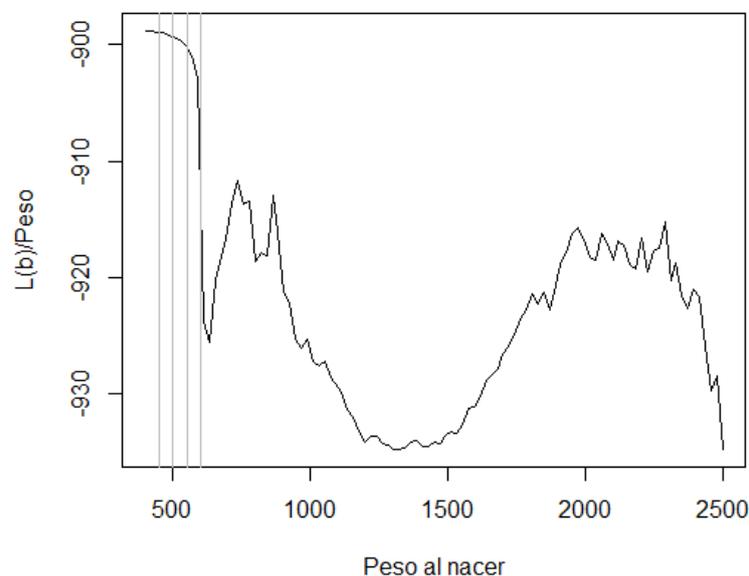
Suponga que $L(\mathbf{b})$ es la verosimilitud maximizada con respecto a los parámetros beta, ahora se quiere maximizar $L(\mathbf{b})$ con respecto a \mathbf{a} .

$$L(\mathbf{b}) = L\left(\ln\left(\frac{p}{1-p}\right)\right) = L(\beta_0 + \beta_1 P + \beta_2 \log(P - a)) \quad (4.7)$$

En la siguiente gráfica se muestra la función de máxima verosimilitud evaluada en edad gestacional ($L(\mathbf{b})|P$)

En la gráfica 4.2 se muestra la función de máxima verosimilitud evaluada en la variable Peso ($L(\mathbf{b})|P$)

Gráfico 4.2: Función de máxima verosimilitud ($L(\mathbf{b})|P$) parte 1



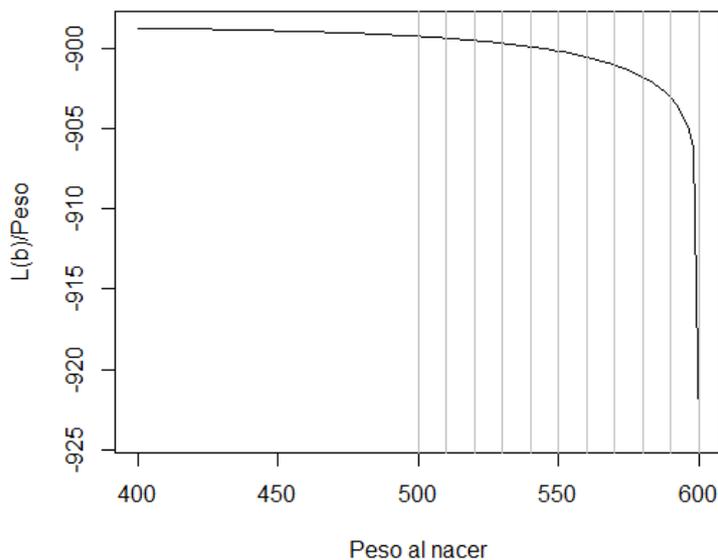
Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

En la gráfica 4.2 no se puede apreciar con facilidad el valor máximo de la función, por lo tanto se va a analizar más de

cerca la parte de la curva entre 400 a 600 gramos de Peso al nacer, véase gráfico 4.3:

Gráfico 4.3: Función de máxima verosimilitud (L(b)|P) parte 2



Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Como se puede visualizar en la gráfica anterior, la función tiende a crecer hacia la izquierda, para los valores pequeños del peso, por tal motivo, se determina que el valor de la asíntota vertical “b”, será donde se detecte un mayor quiebre al cambiar de un valor “x” a un valor de “x-1” de la variable peso.

Para detectar dicho cambio mencionado en el párrafo anterior, se procede a calcular diferencias de la función de

máxima verosimilitud para distintos cortes, o valores entre el rango de peso de 400 a 600 gramos, en los pasos siguientes se detalla el procedimiento a seguir:

Para este ejercicio se van a considerar mil cortes, en la ecuación 4.9 se definen los mil cortes entre los valores 400 y 600 gramos en los que se divide la variable Peso, luego se procede a evaluarlos en $L(b)$ véase ecuación 4.8.

Sea,

$$Z_i = (L(b)|\text{Peso}_i), i = 1,2,3, \dots, 1000 \quad (4.8)$$

Dónde:

$$\text{Peso}_i = 400 + (k * i), \text{ para } i = 1,2,3, \dots, 1000 \quad (4.9)$$

$$k = \frac{600-400}{1000} = 0.2 \quad (4.10)$$

Después que se evalúan los mil cortes en la función $L(a)$ se procede a obtener las diferencia entre estos valores como indica la ecuación 4.11.

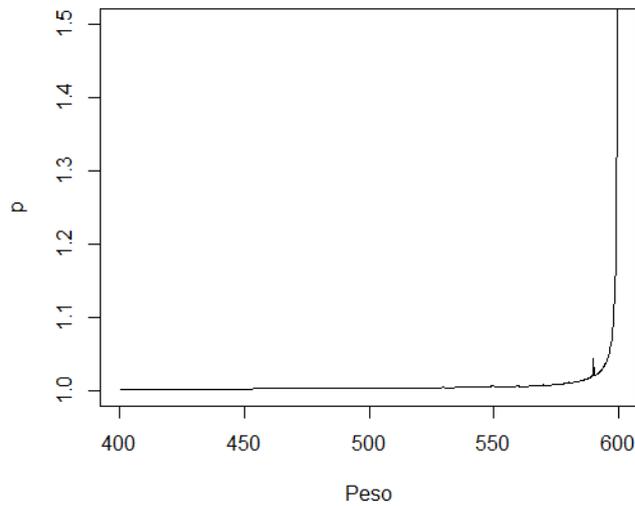
$$D_i = Z_{i+1} - Z_i, i = 1,2,3, \dots, 1000 \quad (4.11)$$

Y finalmente para poder identificar el mayor cambio se dividen estos valores entre ellos, véase ecuación 4.12.

$$p_i = \frac{D_{i+1}}{D_i}, 1,2,3, \dots, 998 \quad (4.12)$$

En el gráfico 4.4 puede visualizar los valores p_i vs los mil cortes de la variable peso, en el valor 590 gramos de peso, se puede notar un mayor cambio de p .

Gráfico 4.4: Curva de diferencias de $L(b)/Peso$



Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Una vez encontrados los valores de las asíntotas verticales para edad gestacional (24.96) y peso al nacer (590), se procede a correr el modelo de regresión logística con los valores de las asíntota “a” y “b” encontradas.

4.3. PREDICCIÓN DE SUPERVIVENCIA SEGÚN EDAD GESTACIONAL.

En este apartado se realiza la predicción de supervivencia del neonato prematuro según la edad gestacional, aplicando el modelo de regresión logística con asíntota vertical, en la ecuación 4.10 puede visualizar el modelo.

Ecuación del Modelo de Regresión Logística con asíntota vertical:

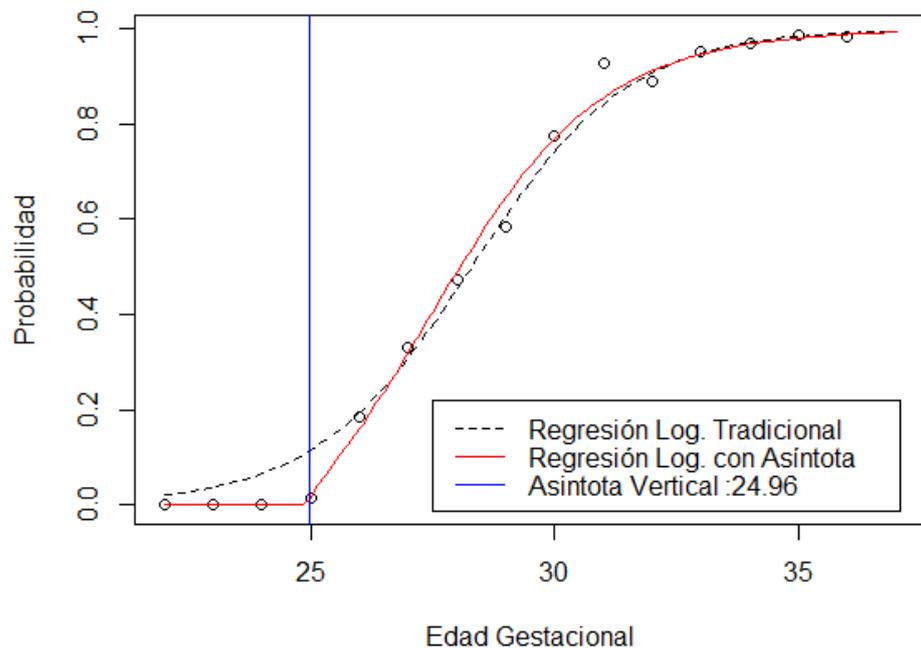
$$p = \begin{cases} Eg \leq 24.96; & \approx 0 \\ Eg > 24.96; & \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 Eg + \beta_2 \log(Eg - 24.96)}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 Eg + \beta_2 \log(Eg - 24.96)}} \end{cases} \quad (4.10)$$

Dónde:

Eg: Edad gestacional

En el gráfico 4.5. puede visualizar el modelo de regresión logística con la asíntota vertical (24.96 semanas) vs el modelo de regresión logística tradicional, como puede notar, el primero se ajusta mejor a los datos, sobre todo en las edades menores a 28 semanas.

Gráfico 4.5: Probabilidad de supervivencia según edad gestacional



Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Null deviance: 3108.9 on 4257 degrees of freedom
Residual deviance: 1761.2 on 4255 degrees of freedom
AIC: 1767.2

Evaluando el desempeño del modelo de regresión logística con asíntota vertical.

Para evaluar la bondad de ajuste del modelo de regresión logística con asíntota vertical, se realiza la prueba de Hosmer y Lemeshow, que propone como hipótesis nula H_0 : ¿el modelo de predicción propuesto (supervivencia dado edad gestacional) se ajusta a los datos?. Los resultados se pueden visualizar en la Tabla 4.1.

Tabla 4-1: Prueba de Hosmer y Lemeshow: Supervivencia *Edad gestacional

Modelo	Chi-square	df	p-value
Regresión logística con asíntota vertical	12.223	9	0.201

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Con un valor p igual a 0.201 no se rechaza la hipótesis nula, lo cual indica que no hay un mal ajuste del modelo, lo contrario se especificaba en el capítulo 3, donde la prueba de bondad de ajuste para el modelo de regresión logística tradicional daba un valor p de 0.009 con lo cual se rechazaba H_0 .

4.4. PREDICCIÓN DE SUPERVIVENCIA SEGÚN PESO AL NACER

Igual que el punto anterior, se tratará de ajustar un modelo de regresión logística con asíntota vertical, para predecir el probabilidad de supervivencia del neonato prematuro según su peso al nacer. En modelo que se va a seguir, se muestra en la ecuación 4.11

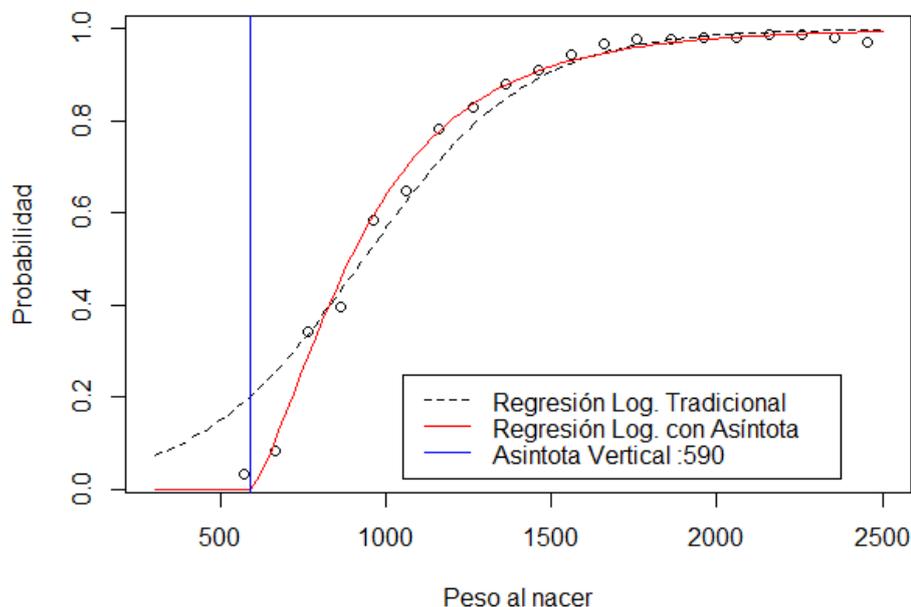
$$p = \begin{cases} \text{Peso} \leq 590; & \approx 0 \\ \text{Peso} > 590; & \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 \text{Peso} + \beta_2 \log(\text{Peso} - 590)}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \text{Peso} + \beta_2 \log(\text{Peso} - 590)}} \end{cases} \quad (4.11)$$

Dónde:

Peso: Es el peso al nacer

En el gráfico 4.6. puede visualizar el modelo de regresión logística con la asíntota vertical (590 gramos) vs el modelo de regresión logística tradicional, como puede notar, el primero se ajusta mejor a los datos, sobre todo en los pesos menores a 800 gramos.

Gráfico 4.6: Probabilidad de supervivencia según el peso al nacer



Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Null deviance: 3108.9 on 4257 degrees of freedom
Residual deviance: 1806.2 on 4255 degrees of freedom
AIC: 1812.2

Evaluando el desempeño del modelo de regresión logística con asíntota vertical.

Para evaluar la bondad de ajuste del modelo de regresión logística con asíntota vertical, se realiza la prueba de Hosmer y Lemeshow, que propone como hipótesis nula H_0 : ¿el modelo de predicción propuesto (supervivencia dado Peso) se ajusta a los datos?. Los resultados se pueden visualizar en la Tabla 4.2.

Tabla 4-2: Prueba de Hosmer y Lemeshow: Supervivencia *Peso al nacer

Modelo	Chi-square	df	p-value
Regresión logística con asíntota vertical	18.016	9	0.03499

Autor: Evelyn Camacho

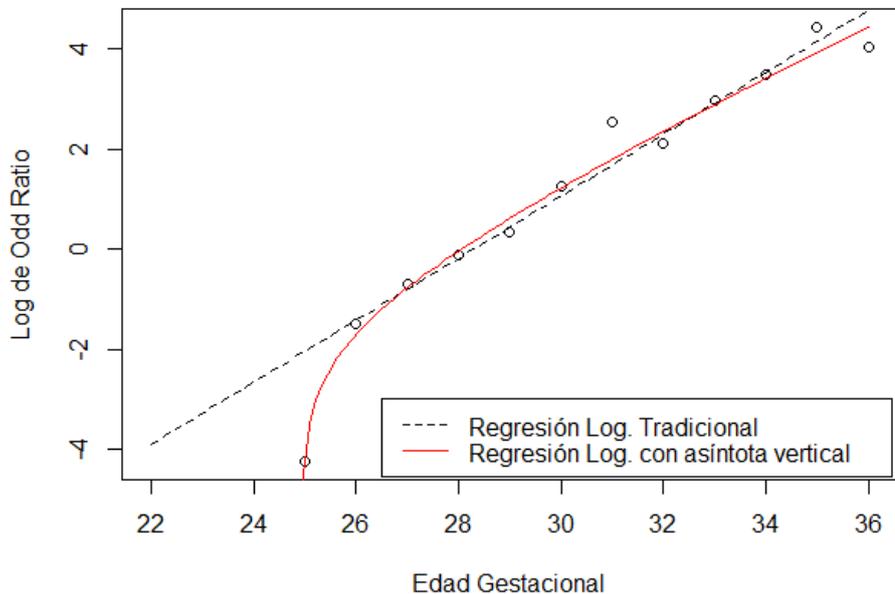
Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Con un valor p igual a 0.0349 se rechaza la hipótesis nula, lo cual indica que aún el modelo no se ajusta tan bien a los datos, pero es mucho mejor que el modelo de regresión logística tradicional, donde su valor p fue de $3.3e-16$.

4.5. LOG ODD RATIO DEL MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA TRADICIONAL VS MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA CON ASÍNTOTA VERTICAL.

En el Gráfico 4.7, se puede visualizar el logaritmo de Odd Ratio para supervivencia según edad gestacional, como podemos observar el modelo de regresión logística tradicional presenta un crecimiento lineal constante, que es lo usual, pero el modelo de regresión logística con asíntota vertical presenta un rápido crecimiento para las semanas de gestación menor a 27 y luego comienza a ascender lentamente para las semanas de gestación mayor o igual a 27, este es el efecto que surge por el componente no lineal agregado al modelo.

Gráfico 4.7: Log de Odd Ratio para la supervivencia según Edad gestacional

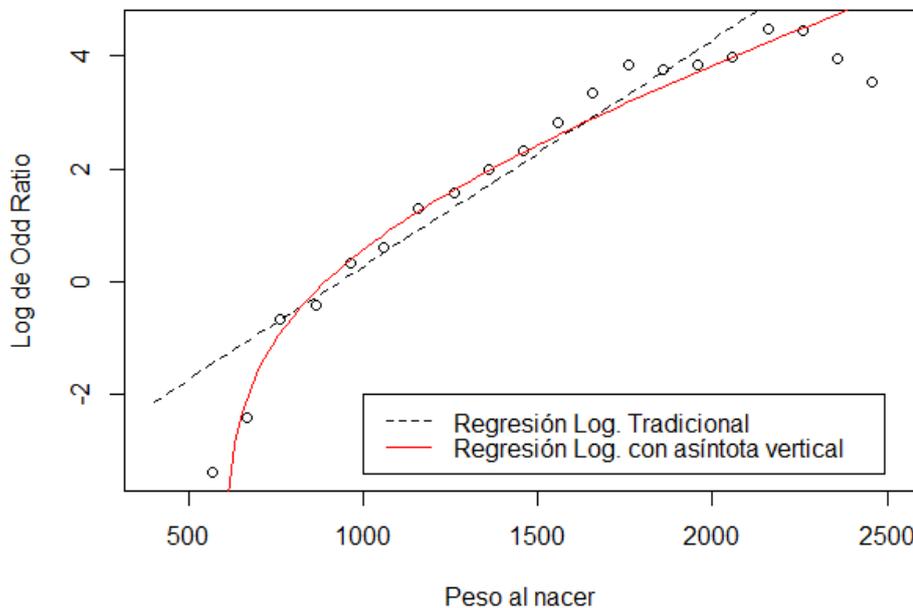


Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Igual como se explicó anteriormente, pero esta vez con supervivencia según peso al nacer al nacer, podemos observar en el gráfico 4.8 el comportamiento del regresión logística tradicional y del regresión logística con asíntota vertical, en este último podemos ver un rápido crecimiento para el rango entre 500 y 1000 gramos y luego un crecimiento lento, por otra parte no se nota un buen ajuste para los pesos mayores a 2.300 gramos.

Gráfico 4.8: Log de Odd Ratio para la supervivencia según Peso al nacer



Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

4.6. MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA CON ASÍNTOTA VERTICAL CON MÚLTIPLES VARIABLES.

Finalmente se estable un modelo de regresión logística de múltiples variables con asintota vertical, donde se consideran todas las variables predictoras de la investigación como son: edad gestacional, peso al nacer, sexo, vía del parto y parto múltiple.

$$p = \begin{cases} EG \leq 24,96; & \approx 0 \\ P \leq 590 & \approx 0 \\ EGA > 24,96 \text{ y } P > 590; & \\ \frac{e^{\beta_0 + \beta_1(EG-24,9) + \beta_2 \log(EG-24,9) + \beta_3(P-590) + \beta_4 \log(P-590) + \beta_5 S + \beta_6 VP + \beta_7 NM}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1(EG-24,9) + \beta_2 \log(EG-24,9) + \beta_3(P-580) + \beta_4 \log(P-580) + \beta_5 S + \beta_6 VP + \beta_7 NM}} & \end{cases} \quad (4.12)$$

Donde:

EGA: Edad Gestacional; P: Peso al nacer; S: Sexo; VP: Vía del parto; NM: Nacimiento Múltiple

Null deviance: 3108.9 on 4257 degrees of freedom
 Residual deviance: 1695.6 on 4250 degrees of freedom
 AIC: 1711.6

Evaluando el desempeño del modelo de regresión logística múltiple con asíntota vertical.

Tabla 4-3: Prueba de Hosmer y Lemeshow: Supervivencia *EGA,P,S,VP, NM

Modelo	Chi-square	df	p-value
Regresión logística múltiple con asíntota vertical	15.589	9	0.07597

EGA: Edad Gestacional; P: Peso al nacer; S: Sexo; VP: Vía del parto; NM: Nacimiento Múltiple
 Autor: Evelyn Camacho
 Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Con un valor p igual a 0.0759 no se rechaza la hipótesis nula, la cual propone que el modelo de predicción supervivencia dado las variables múltiples se ajusta a los datos.

4.7. ENCONTRANDO EL MEJOR MODELO

Finalmente, se aplica el método Stepwise o regresión por pasos para la selección del modelo final, el cual sólo considera como variables predictoras a: edad gestacional, peso y sexo; como adicional le he agregado la variable nacimiento múltiple por lo demostrado en el capítulo tres (es muy significativa para edades de gestación pequeñas).

$$p = \begin{cases} EG \leq 24,96; \\ P \leq 590 & \approx 0 \\ EGA > 24,96 \text{ y } P > 590; \\ \frac{e^{\beta_0 + \beta_1(EG-24,9) + \beta_2 \log(EG-24,9) + \beta_3(P-590) + \beta_4 \log(P-590) + \beta_5 S + \beta_6 NM}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1(EG-24,9) + \beta_2 \log(EG-24,9) + \beta_3(P-590) + \beta_4 \log(P-590) + \beta_5 S + \beta_6 NM}} & \approx 0 \end{cases} \quad (4.13)$$

Donde:

EGA: Edad Gestacional; P: Peso al nacer; S: Sexo; NM: Nacimiento Múltiple

Null deviance: 3108.9 on 4257 degrees of freedom
 Residual deviance: 1695.7 on 4251 degrees of freedom
 AIC: 1709.7

Evaluando el desempeño del modelo de regresión logística final.

Tabla 4-4: Prueba de Hosmer y Lemeshow: Supervivencia *EGA,P,S,NM

Modelo	Chi-square	df	p-value
Regresión logística múltiple con asíntota vertical	11.751	9	0.2277

EGA: Edad Gestacional; P: Peso al nacer; S: Sexo; NM: Nacimiento Múltiple

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

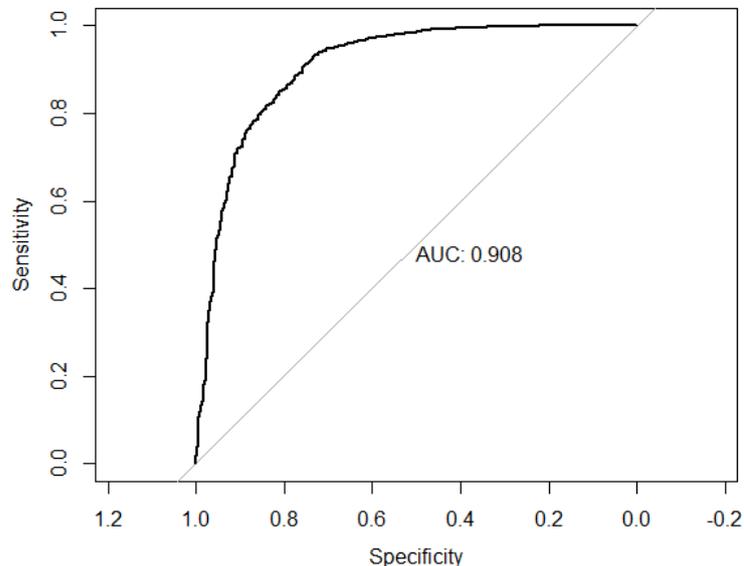
Con un valor p igual a 0.2277 no se rechaza la hipótesis nula, y se concluye que el modelo se ajusta bien a los datos.

4.8. CURVA ROC DEL MODELO CON MEJOR AJUSTE

Una vez que se ha encontrado el modelo con mejor ajuste, se procede a validar la discriminación o calibración del modelo de regresión logística múltiple con asíntota vertical, mediante el análisis de curva ROC, donde se determina un área bajo la curva de 0.908, y se puede visualizar la especificidad y sensibilidad para los diferentes puntos de corte, véase Gráfico 4.9.

El área bajo la curva igual a 1 representa una capacidad discriminatoria del modelo (es decir, de supervivencia o no al alta hospitalaria) perfectos, en nuestro caso el área bajo la curva es 0.908 lo cual es una prueba muy buena.

Gráfico 4.9: Curva ROC de modelo de regresión con asíntota vertical



Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

4.9. COMPARATIVO MATRIZ DE CONFUSIÓN

En lo siguiente se muestra un comparativo de clasificación correcta de los modelos de regresión logística sin asíntota y con asíntota de los pacientes que fallecen o sobreviven al alta hospitalaria.

Matriz de confusión con el mejor modelo de regresión logística tradicional

Tabla 4-5: Matriz de confusión para el modelo de regresión logística tradicional

		Valores Clasificados		Total
		0 (fallece)	1 (sobrevive)	
Valores Observados	0 (fallece)	266	241	507
	1 (sobrevive)	68	3683	3751
Total		334	3924	

Punto de Corte: 0.5

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Precisión de clasificación: 92.74%

Matriz de confusión con el mejor modelo de regresión logística tradicional

Tabla 4-6: Matriz de confusión para el modelo de regresión logística con asíntota vertical

		Valores Clasificados		Total
		0 (fallece)	1 (sobrevive)	
Valores Observados	0 (fallece)	266	241	507
	1 (sobrevive)	68	3683	3751
Total		334	3924	

Punto de Corte: 0.5

Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Precisión de clasificación: 92.74%

Se puede notar que en ambos modelos la precisión de clasificación con punto de corte 0.5 (probabilidades > 0.5 sobreviven) es del 92.74%, se justifica que sean iguales, ya que el modelo de regresión logística con asíntota vertical, corrige el ajuste de la probabilidad de supervivencia en los valores pequeños de edad gestacional y peso al nacer, es decir, hace un mejor ajuste para las probabilidades de supervivencia menores 0.5.

Si tuviera como punto de corte 0.1 (es decir, los que tienen probabilidad > 0.1 sobreviven) la precisión de clasificación del modelo con asíntota es mejor para los que fallecen, véase tablas

Tabla 4-7: Matriz de confusión para el modelo de regresión logística tradicional, punto corte 0.1

		Valores Clasificados		
		0 (fallece)	1 (sobreviv)	Total
Valores Observados	0 (fallece)	43	464	507
	1 (sobrevive)	0	3751	3751
	Total	43	4215	

Punto de Corte: 0.1

Precisión de clasificación: 89%

Tabla 4-8: Matriz de confusión para el modelo de regresión logística con asíntota vertical, punto corte 0.1

		Valores Clasificados		
		0 (fallece)	1 (sobrevive)	Total
Valores Observados	0 (fallece)	130	377	507
	1 (sobrevive)	2	3751	3753
	Total	132	4128	

Punto de Corte: 0.1

Precisión de clasificación: 91%

4.10. COMPARATIVO: BONDAD DE AJUSTE Y CAPACIDAD DE DISCRIMINACIÓN

Finalmente se hace un comparativo de la bondad de ajuste del modelo de regresión logística tradicional contra el modelo de regresión logística con asíntota vertical (ver tabla 4.5) donde se nota claramente a través del valor p, que este último muestra un mejor ajuste tanto en los modelos simples como en los de múltiples variables.

Tabla 4-9: Comparativo Test de Hosmer & Lemeshow y Área ROC

		Prueba de H&L P-Value		Area ROC
		Reg. Log. Tradicional	Reg. Log. Con Asintotal	Reg. Log. Con Asintotal
Variables del Modelo de Regresión Logística	EGA	0.0095	0.2010	0.890
	P	0.0000	0.0349	0.896
	EGA, P	0.0000	0.0145	0.906
	EGA, P, S, VP, NM	0.0000	0.0759	0.909
	EGA, P, S, NM	0.0001	0.2277	0.908

EGA: Edad Gestacional; P: Peso al nacer; S: Sexo; VP: Vía del parto; NM: Nacimiento Múltiple
 Autor: Evelyn Camacho

Fuente: Expedientes médicos de una unidad hospitalaria de Guayaquil

Finalmente se concluye que el modelo de regresión logística con asíntota vertical es la mejor opción para determinar las probabilidades de supervivencia de los neonatos prematuros al alta hospitalaria, especialmente para los valores pequeños de edad gestacional y peso al nacer.

Las tablas de probabilidad de supervivencia al alta hospitalaria de neonatos prematuros para los modelos vistos en este capítulo los podrá ver en los anexos.

4.11. COMPARATIVO DE PROBABILIDADES DE SUPERVIVENCIA MODELO REGRESIÓN LOGÍSTICA TRADICIONAL Y CON ASÍNTOTA VERTICAL.

Tabla 4-10: Comparativo de probabilidades de supervivencia según edad gestacional

Probabilidades de Supervivencia			
EGA	Prob. Casos	Reg. Logística Tradicional	Reg. Logística con Asíntota
22	0.0000	0.0199	0.0000
23	0.0000	0.0363	0.0000
24	0.0000	0.0654	0.0000
25	0.0141	0.1150	0.0145
26	0.1846	0.1944	0.1615
27	0.3291	0.3095	0.3203
28	0.4733	0.4543	0.4909
29	0.5833	0.6072	0.6469
30	0.7760	0.7417	0.7697
31	0.9267	0.8421	0.8558
32	0.8909	0.9083	0.9119
33	0.9509	0.9484	0.9469
34	0.9707	0.9715	0.9681
35	0.9884	0.9845	0.9809
36	0.9828	0.9916	0.9885

Tabla 4-11: Comparativo de probabilidades de supervivencia según peso al nacer

Probabilidades de Supervivencia		Probabilidades de Supervivencia		
Peso Agrupado	Prob. Casos	Peso	Reg. Logística Tradicional	Reg. Logística con Asíntota
500-599	0,0000	500	0.1512	0.0000
600-699	0,0909	600	0.2101	0.0095
700-799	0,2625	700	0.2843	0.1747
800-899	0,3494	800	0.3723	0.3565
900-999	0,5794	900	0.4697	0.5147
1000-1099	0,6512	1000	0.5694	0.6398
1100-1199	0,7883	1100	0.6638	0.7342
1200-1299	0,8043	1200	0.7467	0.8037
1300-1399	0,8810	1300	0.8149	0.8545
1400-1499	0,8940	1400	0.8679	0.8915
1500-1599	0,9397	1500	0.9075	0.9186
1600-1699	0,9649	1600	0.9361	0.9386
1700-1799	0,9749	1700	0.9563	0.9533
1800-1899	0,9734	1800	0.9703	0.9644
1900-1999	0,9839	1900	0.9799	0.9726
2000-2099	0,9796	2000	0.9865	0.9789
2100-2199	0,9855	2100	0.9909	0.9836
2200-2299	0,9917	2200	0.9939	0.9872
2300-2399	0,9818	2300	0.9959	0.9900
2400-2500	0,9730	2400	0.9972	0.9922
		2500	0.9982	0.9938

4.12. TABLAS DE PROBABILIDADES DE SUPERVIVENCIA

A. Probabilidades de supervivencia según edad gestacional:

EGA	Probabilidad
20	0.0000
21	0.0000
22	0.0000
23	0.0000
24	0.0000
25	0.0145
26	0.1615
27	0.3203
28	0.4909
29	0.6469
30	0.7697
31	0.8558
32	0.9119
33	0.9469
34	0.9681
35	0.9809
36	0.9885

B. Probabilidades de supervivencia según peso al nacer:

Peso	Probabilidad
400	0.0000
500	0.0000
600	0.0095
700	0.1747
800	0.3565
900	0.5147
1000	0.6398
1100	0.7342
1200	0.8037
1300	0.8545
1400	0.8915
1500	0.9186
1600	0.9386
1700	0.9533
1800	0.9644
1900	0.9726
2000	0.9789
2100	0.9836
2200	0.9872
2300	0.9900
2400	0.9922
2500	0.9938

**C. Probabilidades de supervivencia según edad gestacional y peso
al nacer:**

Peso	Edad Gestacional											
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
500	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
600	0.0045	0.0281	0.0489	0.0742	0.1054	0.1439	0.1903	0.2448	0.3068	0.3748	0.4468	0.5198
700	0.0225	0.1277	0.2070	0.2889	0.3740	0.4601	0.5437	0.6217	0.6917	0.7525	0.8037	0.8459
800	0.0362	0.1926	0.2983	0.3983	0.4933	0.5813	0.6600	0.7281	0.7852	0.8320	0.8697	0.8994
900	0.0492	0.2476	0.3697	0.4772	0.5732	0.6570	0.7281	0.7869	0.8345	0.8723	0.9020	0.9250
1000	0.0623	0.2971	0.4296	0.5397	0.6330	0.7110	0.7747	0.8259	0.8663	0.8977	0.9220	0.9406
1100	0.0758	0.3429	0.4818	0.5914	0.6804	0.7523	0.8094	0.8541	0.8888	0.9155	0.9359	0.9513
1200	0.0899	0.3857	0.5281	0.6352	0.7193	0.7851	0.8363	0.8757	0.9058	0.9288	0.9461	0.9592
1300	0.1045	0.4261	0.5695	0.6731	0.7518	0.8120	0.8580	0.8928	0.9192	0.9391	0.9540	0.9653
1400	0.1199	0.4642	0.6069	0.7061	0.7795	0.8345	0.8758	0.9067	0.9299	0.9473	0.9604	0.9701
1500	0.1360	0.5003	0.6408	0.7352	0.8033	0.8535	0.8907	0.9183	0.9388	0.9541	0.9655	0.9740
1600	0.1529	0.5344	0.6716	0.7610	0.8240	0.8698	0.9033	0.9279	0.9462	0.9597	0.9698	0.9773
1700	0.1705	0.5666	0.6997	0.7838	0.8421	0.8838	0.9141	0.9362	0.9525	0.9645	0.9734	0.9800
1800	0.1889	0.5970	0.7253	0.8043	0.8581	0.8961	0.9234	0.9433	0.9578	0.9685	0.9764	0.9823
1900	0.2081	0.6256	0.7486	0.8225	0.8721	0.9068	0.9315	0.9494	0.9624	0.9720	0.9790	0.9843
2000	0.2280	0.6525	0.7699	0.8390	0.8846	0.9162	0.9386	0.9547	0.9664	0.9750	0.9813	0.9860
2100	0.2486	0.6778	0.7894	0.8537	0.8957	0.9245	0.9448	0.9594	0.9699	0.9776	0.9833	0.9875
2200	0.2698	0.7015	0.8072	0.8670	0.9056	0.9319	0.9503	0.9635	0.9730	0.9799	0.9850	0.9888
2300	0.2916	0.7236	0.8235	0.8790	0.9144	0.9384	0.9552	0.9671	0.9757	0.9819	0.9865	0.9899
2400	0.3140	0.7443	0.8384	0.8898	0.9223	0.9443	0.9595	0.9703	0.9781	0.9837	0.9879	0.9909
2500	0.3368	0.7636	0.8520	0.8996	0.9295	0.9495	0.9633	0.9731	0.9802	0.9853	0.9890	0.9918

**D. Probabilidades de supervivencia según edad gestacional, peso
al nacer y sexo:**

Sexo: Femenino												
Edad gestacional												
Peso	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
500	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
600	0.0051	0.0317	0.0548	0.0821	0.1152	0.1551	0.2025	0.2572	0.3185	0.3849	0.4544	0.5245
700	0.0270	0.1516	0.2402	0.3277	0.4151	0.5003	0.5805	0.6537	0.7181	0.7733	0.8195	0.8574
800	0.0441	0.2291	0.3446	0.4478	0.5414	0.6248	0.6972	0.7585	0.8091	0.8502	0.8831	0.9091
900	0.0606	0.2935	0.4236	0.5312	0.6227	0.6995	0.7630	0.8144	0.8556	0.8881	0.9135	0.9333
1000	0.0772	0.3502	0.4881	0.5952	0.6816	0.7513	0.8068	0.8506	0.8849	0.9115	0.9320	0.9478
1100	0.0943	0.4015	0.5427	0.6467	0.7271	0.7899	0.8387	0.8764	0.9054	0.9276	0.9446	0.9576
1200	0.1120	0.4485	0.5899	0.6893	0.7636	0.8200	0.8630	0.8957	0.9206	0.9395	0.9538	0.9648
1300	0.1305	0.4917	0.6312	0.7252	0.7935	0.8443	0.8823	0.9109	0.9324	0.9487	0.9609	0.9702
1400	0.1498	0.5318	0.6677	0.7560	0.8185	0.8642	0.8979	0.9231	0.9418	0.9559	0.9665	0.9745
1500	0.1699	0.5688	0.7000	0.7825	0.8397	0.8808	0.9109	0.9330	0.9495	0.9618	0.9710	0.9780
1600	0.1908	0.6032	0.7289	0.8057	0.8579	0.8949	0.9217	0.9414	0.9559	0.9667	0.9748	0.9808
1700	0.2125	0.6350	0.7547	0.8259	0.8736	0.9069	0.9309	0.9484	0.9612	0.9708	0.9779	0.9832
1800	0.2350	0.6644	0.7779	0.8438	0.8872	0.9173	0.9388	0.9544	0.9658	0.9742	0.9805	0.9852
1900	0.2581	0.6916	0.7987	0.8595	0.8991	0.9263	0.9456	0.9595	0.9697	0.9772	0.9828	0.9869
2000	0.2819	0.7168	0.8174	0.8735	0.9095	0.9341	0.9515	0.9639	0.9730	0.9797	0.9847	0.9884
2100	0.3063	0.7400	0.8343	0.8859	0.9187	0.9410	0.9566	0.9678	0.9759	0.9819	0.9864	0.9897
2200	0.3311	0.7614	0.8495	0.8969	0.9269	0.9470	0.9611	0.9712	0.9785	0.9839	0.9878	0.9908
2300	0.3563	0.7811	0.8632	0.9068	0.9341	0.9524	0.9651	0.9742	0.9807	0.9855	0.9891	0.9917
2400	0.3818	0.7992	0.8757	0.9157	0.9405	0.9571	0.9686	0.9768	0.9827	0.9870	0.9902	0.9926
2500	0.4074	0.8159	0.8869	0.9236	0.9462	0.9613	0.9717	0.9791	0.9844	0.9883	0.9912	0.9933

Sexo: Masculino												
Edad gestacional												
Peso	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
500	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
600	0.0034	0.0216	0.0376	0.0569	0.0807	0.1102	0.1462	0.1893	0.2396	0.2968	0.3597	0.4266
700	0.0183	0.1075	0.1757	0.2474	0.3237	0.4030	0.4828	0.5600	0.6321	0.6971	0.7538	0.8022
800	0.0302	0.1670	0.2618	0.3535	0.4433	0.5290	0.6083	0.6793	0.7408	0.7929	0.8359	0.8709
900	0.0417	0.2189	0.3314	0.4332	0.5267	0.6109	0.6846	0.7475	0.7998	0.8425	0.8769	0.9041
1000	0.0534	0.2666	0.3914	0.4979	0.5908	0.6707	0.7380	0.7934	0.8383	0.8741	0.9023	0.9245
1100	0.0656	0.3115	0.4446	0.5524	0.6425	0.7172	0.7781	0.8270	0.8658	0.8963	0.9200	0.9384
1200	0.0784	0.3542	0.4925	0.5994	0.6854	0.7545	0.8095	0.8528	0.8866	0.9128	0.9331	0.9486
1300	0.0919	0.3949	0.5358	0.6403	0.7216	0.7852	0.8349	0.8733	0.9030	0.9257	0.9431	0.9565
1400	0.1062	0.4337	0.5754	0.6763	0.7526	0.8110	0.8558	0.8900	0.9161	0.9360	0.9511	0.9627
1500	0.1213	0.4708	0.6115	0.7082	0.7794	0.8329	0.8733	0.9038	0.9269	0.9444	0.9577	0.9677
1600	0.1372	0.5062	0.6446	0.7366	0.8028	0.8517	0.8882	0.9155	0.9360	0.9514	0.9630	0.9718
1700	0.1540	0.5398	0.6748	0.7619	0.8233	0.8680	0.9009	0.9253	0.9436	0.9573	0.9676	0.9753
1800	0.1716	0.5718	0.7026	0.7846	0.8414	0.8821	0.9119	0.9338	0.9501	0.9623	0.9714	0.9782
1900	0.1901	0.6020	0.7280	0.8049	0.8573	0.8945	0.9214	0.9411	0.9557	0.9665	0.9746	0.9807
2000	0.2094	0.6306	0.7512	0.8232	0.8715	0.9053	0.9297	0.9475	0.9605	0.9702	0.9775	0.9829
2100	0.2294	0.6575	0.7725	0.8396	0.8840	0.9149	0.9370	0.9530	0.9647	0.9734	0.9799	0.9848
2200	0.2503	0.6827	0.7920	0.8544	0.8953	0.9234	0.9434	0.9579	0.9684	0.9762	0.9820	0.9864
2300	0.2719	0.7064	0.8098	0.8678	0.9053	0.9310	0.9491	0.9622	0.9717	0.9787	0.9839	0.9878
2400	0.2941	0.7286	0.8261	0.8799	0.9143	0.9377	0.9541	0.9659	0.9745	0.9809	0.9856	0.9891
2500	0.3168	0.7493	0.8410	0.8908	0.9223	0.9437	0.9586	0.9693	0.9771	0.9828	0.9870	0.9902

**E. Probabilidades de supervivencia según edad gestacional,
peso al nacer, sexo y tipo de parto (único o múltiple).**

Sexo: Femenino
Tipo de Nacimiento: Único
Edad gestacional

Peso	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
500	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
600	0.0051	0.0319	0.0551	0.0825	0.1158	0.1559	0.2034	0.2583	0.3198	0.3864	0.4560	0.5261
700	0.0271	0.1521	0.2409	0.3286	0.4161	0.5013	0.5816	0.6547	0.7190	0.7742	0.8202	0.8580
800	0.0442	0.2298	0.3455	0.4487	0.5424	0.6258	0.6981	0.7592	0.8098	0.8508	0.8836	0.9095
900	0.0608	0.2942	0.4245	0.5322	0.6235	0.7003	0.7637	0.8151	0.8561	0.8885	0.9138	0.9336
1000	0.0774	0.3510	0.4890	0.5961	0.6824	0.7520	0.8074	0.8511	0.8853	0.9118	0.9322	0.9480
1100	0.0946	0.4023	0.5436	0.6475	0.7278	0.7905	0.8392	0.8768	0.9057	0.9279	0.9448	0.9578
1200	0.1124	0.4493	0.5907	0.6900	0.7642	0.8206	0.8635	0.8961	0.9209	0.9397	0.9540	0.9649
1300	0.1309	0.4926	0.6320	0.7259	0.7941	0.8447	0.8827	0.9112	0.9327	0.9489	0.9611	0.9703
1400	0.1502	0.5326	0.6684	0.7566	0.8191	0.8646	0.8983	0.9233	0.9421	0.9561	0.9667	0.9746
1500	0.1704	0.5696	0.7007	0.7831	0.8402	0.8812	0.9112	0.9333	0.9497	0.9620	0.9712	0.9781
1600	0.1914	0.6039	0.7296	0.8062	0.8583	0.8953	0.9220	0.9416	0.9561	0.9668	0.9749	0.9809
1700	0.2131	0.6357	0.7554	0.8264	0.8739	0.9073	0.9312	0.9486	0.9614	0.9709	0.9780	0.9833
1800	0.2356	0.6651	0.7785	0.8442	0.8875	0.9176	0.9390	0.9545	0.9659	0.9743	0.9806	0.9853
1900	0.2588	0.6923	0.7992	0.8599	0.8994	0.9265	0.9458	0.9597	0.9698	0.9773	0.9828	0.9870
2000	0.2827	0.7174	0.8179	0.8739	0.9098	0.9343	0.9516	0.9641	0.9731	0.9798	0.9848	0.9884
2100	0.3071	0.7406	0.8348	0.8862	0.9190	0.9412	0.9568	0.9679	0.9760	0.9820	0.9864	0.9897
2200	0.3319	0.7620	0.8500	0.8973	0.9271	0.9472	0.9613	0.9713	0.9786	0.9839	0.9879	0.9908
2300	0.3572	0.7817	0.8637	0.9071	0.9343	0.9525	0.9652	0.9743	0.9808	0.9856	0.9891	0.9918
2400	0.3827	0.7998	0.8760	0.9160	0.9407	0.9572	0.9687	0.9769	0.9828	0.9871	0.9903	0.9926
2500	0.4084	0.8164	0.8872	0.9239	0.9464	0.9614	0.9718	0.9792	0.9845	0.9884	0.9912	0.9934

Sexo: Femenino
Tipo de Nacimiento: Múltiple
Edad gestacional

Peso	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
500	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
600	0.0050	0.0313	0.0541	0.0811	0.1138	0.1534	0.2004	0.2547	0.3157	0.3819	0.4513	0.5214
700	0.0266	0.1497	0.2375	0.3244	0.4115	0.4966	0.5771	0.6504	0.7152	0.7709	0.8175	0.8557
800	0.0435	0.2265	0.3412	0.4441	0.5377	0.6214	0.6941	0.7558	0.8069	0.8484	0.8816	0.9080
900	0.0597	0.2904	0.4199	0.5275	0.6191	0.6964	0.7603	0.8122	0.8538	0.8866	0.9124	0.9324
1000	0.0761	0.3468	0.4843	0.5915	0.6783	0.7484	0.8045	0.8487	0.8834	0.9103	0.9311	0.9471
1100	0.0930	0.3978	0.5389	0.6432	0.7241	0.7874	0.8366	0.8747	0.9041	0.9266	0.9438	0.9570
1200	0.1105	0.4446	0.5862	0.6860	0.7608	0.8178	0.8612	0.8943	0.9195	0.9387	0.9532	0.9643
1300	0.1288	0.4879	0.6276	0.7221	0.7910	0.8423	0.8807	0.9097	0.9315	0.9479	0.9604	0.9698
1400	0.1479	0.5279	0.6642	0.7531	0.8163	0.8624	0.8966	0.9220	0.9410	0.9553	0.9660	0.9741
1500	0.1678	0.5650	0.6968	0.7799	0.8377	0.8792	0.9096	0.9321	0.9488	0.9613	0.9706	0.9777
1600	0.1885	0.5994	0.7258	0.8033	0.8560	0.8935	0.9206	0.9405	0.9553	0.9662	0.9744	0.9806
1700	0.2100	0.6314	0.7519	0.8237	0.8719	0.9057	0.9299	0.9477	0.9607	0.9704	0.9776	0.9830
1800	0.2322	0.6609	0.7752	0.8417	0.8856	0.9161	0.9379	0.9537	0.9653	0.9739	0.9802	0.9850
1900	0.2552	0.6883	0.7962	0.8576	0.8977	0.9252	0.9448	0.9589	0.9692	0.9769	0.9825	0.9867
2000	0.2789	0.7136	0.8151	0.8718	0.9083	0.9332	0.9508	0.9634	0.9726	0.9794	0.9845	0.9882
2100	0.3031	0.7370	0.8322	0.8843	0.9176	0.9401	0.9560	0.9673	0.9756	0.9817	0.9862	0.9895
2200	0.3278	0.7586	0.8475	0.8955	0.9258	0.9463	0.9606	0.9708	0.9782	0.9836	0.9876	0.9906
2300	0.3529	0.7785	0.8614	0.9055	0.9332	0.9517	0.9646	0.9738	0.9804	0.9853	0.9889	0.9916
2400	0.3783	0.7968	0.8740	0.9145	0.9397	0.9565	0.9681	0.9764	0.9824	0.9868	0.9901	0.9925
2500	0.4038	0.8136	0.8854	0.9225	0.9455	0.9607	0.9713	0.9788	0.9842	0.9882	0.9911	0.9932

Sexo: Masculino
Tipo de Nacimiento: Único
Edad gestacional

Peso	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
500	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
600	0.0034	0.0217	0.0378	0.0571	0.0811	0.1107	0.1468	0.1901	0.2406	0.2979	0.3610	0.4280
700	0.0184	0.1078	0.1762	0.2480	0.3244	0.4039	0.4837	0.5609	0.6330	0.6979	0.7546	0.8029
800	0.0303	0.1674	0.2624	0.3542	0.4440	0.5298	0.6091	0.6800	0.7415	0.7935	0.8364	0.8714
900	0.0418	0.2193	0.3320	0.4339	0.5274	0.6116	0.6853	0.7481	0.8003	0.8430	0.8773	0.9045
1000	0.0535	0.2671	0.3920	0.4986	0.5915	0.6714	0.7386	0.7939	0.8387	0.8745	0.9027	0.9247
1100	0.0658	0.3121	0.4452	0.5531	0.6431	0.7177	0.7786	0.8274	0.8662	0.8966	0.9203	0.9386
1200	0.0786	0.3547	0.4931	0.6000	0.6859	0.7550	0.8099	0.8532	0.8869	0.9131	0.9333	0.9488
1300	0.0922	0.3954	0.5365	0.6409	0.7221	0.7857	0.8353	0.8736	0.9032	0.9259	0.9433	0.9566
1400	0.1065	0.4343	0.5760	0.6769	0.7531	0.8114	0.8561	0.8903	0.9164	0.9362	0.9513	0.9628
1500	0.1216	0.4714	0.6121	0.7087	0.7799	0.8333	0.8736	0.9041	0.9271	0.9446	0.9578	0.9678
1600	0.1375	0.5068	0.6451	0.7371	0.8032	0.8521	0.8884	0.9157	0.9361	0.9515	0.9632	0.9719
1700	0.1543	0.5404	0.6754	0.7624	0.8237	0.8683	0.9011	0.9255	0.9438	0.9574	0.9677	0.9754
1800	0.1720	0.5724	0.7031	0.7850	0.8417	0.8824	0.9121	0.9340	0.9502	0.9624	0.9715	0.9783
1900	0.1905	0.6026	0.7285	0.8053	0.8576	0.8947	0.9216	0.9413	0.9558	0.9666	0.9747	0.9808
2000	0.2098	0.6311	0.7517	0.8236	0.8718	0.9056	0.9299	0.9476	0.9607	0.9703	0.9775	0.9830
2100	0.2299	0.6580	0.7729	0.8400	0.8843	0.9151	0.9372	0.9531	0.9649	0.9735	0.9800	0.9848
2200	0.2508	0.6833	0.7924	0.8548	0.8955	0.9236	0.9436	0.9580	0.9685	0.9763	0.9821	0.9864
2300	0.2724	0.7070	0.8102	0.8681	0.9055	0.9311	0.9492	0.9623	0.9718	0.9788	0.9840	0.9878
2400	0.2946	0.7291	0.8265	0.8802	0.9145	0.9378	0.9543	0.9660	0.9746	0.9809	0.9856	0.9891
2500	0.3175	0.7498	0.8413	0.8910	0.9225	0.9438	0.9587	0.9694	0.9771	0.9828	0.9871	0.9902

Sexo: Masculino
Tipo de Nacimiento: Múltiple
Edad gestacional

Peso	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
500	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
600	0.0034	0.0213	0.0371	0.0561	0.0797	0.1088	0.1445	0.1872	0.2372	0.2940	0.3566	0.4234
700	0.0181	0.1060	0.1735	0.2445	0.3203	0.3993	0.4790	0.5563	0.6286	0.6939	0.7511	0.7999
800	0.0297	0.1648	0.2587	0.3499	0.4394	0.5251	0.6046	0.6759	0.7379	0.7904	0.8339	0.8692
900	0.0410	0.2161	0.3279	0.4293	0.5228	0.6071	0.6812	0.7445	0.7973	0.8405	0.8752	0.9028
1000	0.0526	0.2635	0.3876	0.4939	0.5870	0.6672	0.7349	0.7908	0.8362	0.8724	0.9010	0.9234
1100	0.0646	0.3080	0.4406	0.5484	0.6388	0.7139	0.7753	0.8247	0.8640	0.8948	0.9189	0.9375
1200	0.0773	0.3504	0.4884	0.5955	0.6819	0.7515	0.8070	0.8508	0.8850	0.9116	0.9321	0.9479
1300	0.0906	0.3910	0.5318	0.6365	0.7183	0.7825	0.8326	0.8715	0.9016	0.9246	0.9423	0.9558
1400	0.1047	0.4297	0.5714	0.6727	0.7496	0.8086	0.8538	0.8884	0.9149	0.9351	0.9504	0.9621
1500	0.1196	0.4667	0.6076	0.7048	0.7766	0.8307	0.8715	0.9025	0.9259	0.9436	0.9570	0.9672
1600	0.1353	0.5021	0.6408	0.7334	0.8002	0.8497	0.8866	0.9142	0.9350	0.9507	0.9625	0.9714
1700	0.1519	0.5358	0.6713	0.7590	0.8209	0.8661	0.8994	0.9242	0.9427	0.9566	0.9671	0.9749
1800	0.1693	0.5678	0.6992	0.7818	0.8392	0.8804	0.9106	0.9328	0.9493	0.9617	0.9709	0.9779
1900	0.1876	0.5981	0.7247	0.8024	0.8553	0.8929	0.9202	0.9402	0.9550	0.9660	0.9743	0.9804
2000	0.2067	0.6267	0.7482	0.8208	0.8696	0.9040	0.9286	0.9467	0.9599	0.9698	0.9771	0.9826
2100	0.2266	0.6538	0.7696	0.8374	0.8824	0.9137	0.9360	0.9523	0.9642	0.9730	0.9796	0.9845
2200	0.2473	0.6792	0.7893	0.8524	0.8937	0.9223	0.9426	0.9572	0.9680	0.9759	0.9818	0.9862
2300	0.2687	0.7031	0.8073	0.8659	0.9039	0.9299	0.9483	0.9616	0.9713	0.9784	0.9837	0.9876
2400	0.2908	0.7254	0.8238	0.8782	0.9130	0.9367	0.9534	0.9654	0.9742	0.9806	0.9853	0.9889
2500	0.3134	0.7463	0.8388	0.8892	0.9212	0.9428	0.9580	0.9688	0.9767	0.9825	0.9868	0.9900

CONCLUSIONES

En esta sección se presentan las conclusiones de la investigación realizada a través de los datos recolectados en una unidad hospitalaria de la ciudad de Guayaquil, para el estudio se tomaron 4.258 casos de recién nacidos prematuros entre los años 2014 al 2016, con edad gestacional de 22 a 36 semanas y peso al nacer de 500 a 2.500 gramos.

Después del estudio y análisis de los datos se han establecido las siguientes conclusiones:

1. Se encontró supervivencia a partir de la semana 25 de gestación, en la unidad hospitalaria de Guayaquil, de los 71 pacientes de esta edad solo 1 sobrevivió, lo que representa el 1,4%. Si comparamos con el estudio de la Red Neocosur conformada por unidades hospitalaria de algunos países de América de Sur (Fernandez, D'Apremont, & et al, 2014) a las 25 semanas el porcentaje de supervivencia es del 47%, cabe mencionar que el número de casos del estudio es más amplio y diverso. También si comparamos con estudio en un hospital de la ciudad Monterrey, México la supervivencia a esta edad es del 12% (ver pág. 10).
2. El porcentaje de los que sobreviven al alta hospitalaria entre las 28 a las 32 semanas de gestación es del 78%
3. La supervivencia de los neonatos prematuros incrementa conforme aumenta la edad (Garcia, Garcia, & et al, 2014), (Stoll, Hansen, & et al, 2010), (Lozano, Flores, & et al, 2013), (Sánchez, Pérez, & et al, 2014), (Kunle-Olowu, Peterside, & Adeyemi, 2014) (Garcia, Zuluaga, & et al, 2005), tal es el caso que, para las edades gestacionales entre 28 a 30 semanas el porcentaje de los que sobreviven al alta

hospitalaria es del 63,3%, mientras que, para los de 34 a 36 semanas es de 9,1%, igualmente sucede con la característica peso al nacer, los bebés que pesan entre 1.000 y 1.500 gramos el 81.7% logran sobrevivir, y de los que pesan entre 2.000 y 2.500 gramos el 98.3%. Comparando la supervivencia del grupo de edad gestacional de 28 a 30 semanas con un hospital de Nigeria (pág. 11), para nuestro caso es del 63,3% y para esta unidad hospitalaria es del 47,8% (de 28 a 31 semanas).

4. En base a la razón de odd ratio los neonatos que nacen de 34 a 36 semanas tiene 30 veces más posibilidades de sobrevivir que los 28 a 30 semanas, los que pesan al nacer entre 2.000 y 2.500 gramos tienen 12.6 más posibilidad de sobrevivir que los que pesan entre 1.000 y 1.500 gramos.
5. La razón de odd ratio de las mujeres frente a los hombres es de 1,44, es decir, las niñas tienen 1,44 más posibilidades de sobrevivir que los niños, bajo las condiciones de prematurez.
6. En el modelo de regresión logística múltiple, las variables significativas (valor p menor a 0.05) son: Peso, Edad gestacional y sexo, mientras que, las variables tipo de parto y Nacimiento múltiple no son significativas valor p mayor a 0.05, aunque anteriormente, en el análisis de tabla de contingencia se había demostrado que sí aportaban a la supervivencia cuando interactúan con una tercera variable (ver pág. 42)
7. El principal objetivo de la investigación es desarrollar un modelo estadístico que permita calcular la probabilidad de supervivencia del bebé prematuro, en función de ciertas características del recién nacido, para lo cual, luego del análisis descriptivo se planteó en primera instancia un modelo de regresión logística tradicional, de dónde se obtuvieron los siguientes resultados:

- a. El modelo de regresión logística simple no hace un buen ajuste para los valores pequeños de peso al nacer y edad gestacional, se lo puede visualizar en los gráficos 3.1 y 3.2, y se lo comprueba analíticamente mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow, el valor p para estos modelos fue de $3.31e-16$ (aproximadamente cero) y de 0.0095 respectivamente.
 - b. El modelo de regresión logística múltiple tampoco hace un buen ajuste al modelo, el valor p de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow es cero.
8. Dado que la regresión logística tradicional no es un buen modelo para predecir la supervivencia de los neonatos prematuros; se diseña un modelo de regresión logística con asíntota vertical, cuyo objetivo es, corregir el mal ajuste que hacer el primer modelo en los valores pequeños de peso al nacer y edad gestacional. Se presentan los siguientes resultados:
- a. El valor p de la prueba de bondad de ajuste para el modelo de regresión logística simple con asíntota vertical, usando sólo edad gestacional como variable independiente es de 0.2010, usando sólo peso al nacer, es de 0.349.
 - b. El mejor modelo de regresión múltiple con asíntota vertical, es el que considera como variables predictoras a: Edad gestacional, peso, sexo y nacimiento múltiple, el valor p de bondad de ajuste de este modelo es de 0.2277.
 - c. La discriminación o calibración del mejor modelo de regresión logística múltiple con asíntota vertical, es de $ROC = 0.908$, lo cual indica que la discriminación entre ceros (fallece) y unos (sobreviven) es muy buena.

9. Finalmente se concluye que el mejor modelo para predecir supervivencia al alta hospitalaria bajo las condiciones de esta población de estudios es el de regresión logística múltiple con asíntota vertical.

RECOMENDACIONES

En esta sección se presentan las recomendaciones que nacen de esta investigación:

1. El modelo de regresión logística con asíntotas verticales debe usarse en las investigaciones donde se quiera predecir la probabilidad de supervivencia del neonato prematuro.
2. Entregar a los profesionales de la salud materno-neonatal una medida de la probabilidad de supervivencia que tienen los neonatos prematuros en función a las características vistas en esta investigación.
3. Para futuras investigaciones, considerar características adicionales en el estudio de probabilidad de supervivencia de neonatos prematuros, que pueden ser relacionadas al niño, a la infraestructura (UCIN), o la madre.
4. Finalmente recomiendo (aunque no es parte de esta investigación, pero contribuye a que tengamos neonatos prematuros), al Ministerio de Salud Pública se enfoque más arduamente en bajar la tasa de nacimientos prematuros en el Ecuador, que según base de datos de nacidos vivos publicada en el portal web del INEC fue de 6.9% en el 2017. (Mendoza, Claros, & et al, 2016) en su artículo “Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro”, menciona algunas medidas para evitar el parto prematuro tales como: promover una nutrición saludable, tamización para diagnosticar y tratar las enfermedades crónicas, como la diabetes y la hipertensión arterial, monitoreo de los embarazos múltiples, llevar un control prenatal adecuado; prevenir el embarazo en adolescentes, invertir en la investigación y el enlace a la acción.

FUTUROS TRABAJOS

En esta sección se plantean tres temas relacionados a este trabajo que sería importante investigarlos:

1. Investigar en qué condiciones viven los niños que lograron sobrevivir al alta hospitalaria, a pesar de haber nacido con menos de 28 semanas de gestación y menos de 1.000 gramos de peso.
2. Predecir la probabilidad de supervivencia de los neonatos prematuros luego de que hayan pasado dos o más días en la UCI, la mayoría de los niños que tienen esta condición, especialmente los extremadamente prematuros, fallecen durante el mismo día o al día siguiente. (Stoll, Hansen, & et al, 2010).
3. Realizar un análisis estadístico que me permita medir cuáles son las características o condiciones de las madres que tienen parto prematuro en el Ecuador.
4. Que las estadísticas vitales muestren la probabilidad de supervivencia de los neonatos prematuros.

6.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdelrahman, A. (2010). Applying Logistic Regression Model to The Second Primary Cancer Data. *Department of Statistics, Mathematics, and Insurance, Faculty of Commerce, Ain Shams University, Egypt, Pushpa Publishing House, Vol 17 Issue 2*, pp 105-210.
- Agresti, A. (2002). *Categorical Data Analysis*. (S. Edición, Ed.) New York, NY, USA: Wiley.
- AJ Houweling, T., Van Klaveren, D., & et al. (2018). A prediction model for neonatal mortality in low- and middle-income countries: an analysis of data from population surveillance sites in India, Nepal and Bangladesh. *International Journal of Epidemiology*, 1-13.
- Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M., & al, & e. (2012). National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends for selected countries since 1990: a systematic analysis. *The Lancet*, 379(9832), 2162-2172.
- Fernandez, R., D'Apremont, I., & et al. (2014). Supervivencia y Morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en una Red Neonatal Sudamericana. *Argent Pediatr*, 112(5), 405-412.
- Freund, J., Miller, I., & Miller, M. (2000). *Estadística Matemática con Aplicaciones* (6a ed. ed.). México, México: Pearson Educación.
- García, M., Zuluaga, P., & et al. (2005). Factores de riesgo en la mortalidad de los recién nacidos de muy bajo peso con membrana hialina. *Anales de Pediatría*, 63(2), 109-115.
- García, R., García, A., & et al. (2014). Morbimortalidad en recién nacidos al límite de la viabilidad en España: estudio de base poblacional. *Anales de pediatría*, 80, 341-414.
- Hosmer, D., & Lemeshow, S. (2000). *Applied Logistic Regression*. (S. Edition, Ed.) Columbus, Ohio, USA: Wiley.
- INEC. (2014-2017). *Estadísticas vitales*. Retrieved from Bases de datos de nacidos vivos:
http://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimientos_y_defunciones/
- INEC. (2017). *Estadísticas vitales*. Retrieved from Anuario:
http://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimientos_y_defunciones/
- Jovell, A. (1995). *Análisis de Regresión Logística*. Madrid, España: Centro de Investigaciones Sociológicas.
- Kunle-Olowu, O., Peterside, O., & Adeyemi, O. (2014). Prevalence and Outcome of Preterm Admissions at the Neonatal Unit of a Tertiary Health Centre in Southern Nigeria. *Open Journal of Pediatrics*, 4.
- Lee, E., & Wang, J. (2003). *Statistical Methods for survival data analysis*. Belmont, CA: Lifetime learning Publications.
- Lozano, C., Flores, M., & et al. (2013). Límites de la viabilidad neonatal. *Perinatología y Reproducción Humana*, 27, 79-85.
- March of Dimes, PMNCH, Save the Children, & WHO. (2012). *Born Too Soon: The Global action report on preterm Birth*. Geneva: Howson, MV Kinney, Je Lawn.

- Meadows, D., Jorgen, R., & Meadows, D. (2004). *Limits to Growth: The 30 - year update*. London, UK: Earthscan.
- Mendoza, L., Claros, I., & et al. (2016). Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 81(4), 330-342.
- Mohangoo, A. B. (2011). Gestational age patterns of fetal and neonatal mortality in europe: results from the Euro-Peristat project. (6(11), Ed.) *PLoS One*, e24727.
- Qiu, X. L. (2011). Neonatal Outcomes of Small for Gestational Age Preterm Infants in Canada. *American Journal of Perinatology*, 29(2), 87-94.
- Ramírez, R., & Hübner, M. (2002). Sobrevida, viabilidad y pronóstico del prematuro. *Revista médica de Chile*, 130(8), 931-938.
- Sánchez, G., Pérez, G., & et al. (2014). Periviabilidad: el límite de la prematuridad en un hospital regional de referencia durante los últimos 10 años. *Anales de pediatría*, 80, 135-202.
- Solís, G., Pérez, G., & et al. (2014). Periviabilidad: el límite de la prematuridad en un hospital regional de referencia durante los últimos 10 años. *Anales de pediatría*, 80, 135-202.
- Stoll, B., Hansen, N., & et al. (2010). Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 126(3), 443-456.
- Triola, M. (2009). *Estadística* (Décima Edición ed.). México, México: Pearson.
- WHO. (1992). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (2010 ed., Vol. 2). Ginebra: World Health Organization.
- Zernikow, B., Holtmannspoetter, K., & et al. (1998). Artificial neural network for risk assessment in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 79, 129-134.
- Zurita, G. (2008). *Probabilidad y Estadística, Fundamentos y Aplicaciones*. (P. Edición, Ed.) Guayaquil, Ecuador: Centro de Difusión y Publicación - ESPOL.