

Modelo predictivo de crisis vasoclusiva en la anemia drepanocítica

Predictive model of vasoocclusive crisis in the sickle cell disease

Haydée Cruz Vadell ^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2058-2469>

Yamirka Alonso Geli ² <https://orcid.org/0000-0001-7683-0615>

Manuel Arsenio Lores Guevara² <https://orcid.org/0000-0003-1949-180X>.

¹ Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba

² Centro de Biofísica Médica. Santiago de Cuba, Cuba

*Autor para la correspondencia: haydeecruzv77@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico precoz de la crisis vasoclusiva (CVO) que afecta a pacientes con drepanocitosis resulta un tema no resuelto en la actualidad. No se ha encontrado en la literatura evidencia de modelos que puedan establecer tempranamente índices de riesgo de la CVO para la toma de una conducta terapéutica oportuna en estos pacientes.

Objetivo: Establecer índices de riesgo en pacientes con drepanocitosis, a partir de la formulación de un modelo predictivo del estado vasoclusivo.

Métodos: A partir de un estudio analítico transversal de casos y controles, realizado en el Centro Hematológico de Santiago de Cuba, se formuló a través de un análisis discriminante, un modelo predictivo del estado de CVO. Se usaron estadígrafos de dispersión (media y desviación estándar) para el establecimiento de índices de riesgo sustentados en él.

Resultados: Se formuló un modelo predictivo del estado de CVO que incluyó biomarcadores del estado redox como predictores significativos en el paciente con drepanocitosis. El modelo sustentó los índices de riesgo, estratificados en 3

categorías (riesgo menor, moderado y mayor) que fueron asignados a los pacientes y posibilitó su adecuada clasificación.

Conclusiones: El diseño de un modelo predictivo de CVO y el establecimiento de índices de riesgo en pacientes con drepanocitosis permitió una mejor evaluación. La nueva herramienta diagnóstica que se propone resultaría de gran utilidad en los servicios de Hematología, al facilitar una mejor valoración del estado del paciente con drepanocitosis y un tratamiento profiláctico oportuno que minimice las complicaciones asociadas a este estado.

Palabras clave: drepanocitosis; crisis vasoclusiva; modelo predictivo; estado redox; biomarcadores

ABSTRACT

Introduction: The early diagnosis of vasoocclusive crisis affecting sickle cell patients is currently an unresolved issue. In the reviewed literature no models have been found able to establish early risk indices of vasoocclusive crisis for taking a timely therapeutic behavior in these patients.

Objective: To establish risk indices in sickle cell patients based on the formulation of a predictive model of vasoocclusive state.

Methods: Based on a cross-sectional case-control analytic study conducted at the Hematological Center of Santiago de Cuba, a predictive model of VOC status was formulated through a discriminant analysis. Dispersion statistics (mean and standard deviation) were used to establish risk indices based on it.

Results: A predictive model of the state of VOC that included biomarkers of the redox state as significant predictors of it in sickle cell patients was formulated. The model supported the risk indices, stratified into 3 categories (lower, moderate and higher risk) that were assigned to the patients and allowed an adequate classification of them.

Conclusions: The design of a predictive model of VOC and the establishment of risk indices in sickle cell patients allowed a better evaluation of them. The new diagnostic tool proposed in the study would be very useful in the Hematology

services, by facilitating a better assessment of the sickle cell patient's condition and a timely prophylactic treatment that minimizes the complications associated with this state.

Keywords: sickle cell; vasoocclusive crisis; predictive model; redox state; biomarkers

Recibido: 07/02/2023

Aceptado: 07/08/2023

Introducción

La drepanocitosis es una hemoglobinopatía de alta prevalencia mundial. La entidad está asociada con enfermedad cerebrovascular, hemólisis, crisis vasoclusiva (CVO), hipertensión pulmonar, entre otras.^(1,2) Junto al mecanismo clásico (falciformación-vasoclusión) se conoce que la hemólisis de los drepanocitos produce una importante disfunción endotelial por múltiples mecanismos que incluyen aumento de la hemoglobina libre, desregulación del metabolismo de la arginina, aumento del estrés oxidativo, disminución local de óxido nítrico, liberación de mediadores inflamatorios (interleukina 1, bradikina, histamina y sustancia P, así como prostaglandina E2 e I2).⁽³⁾

Se conoce que la hiperproducción de especies reactivas de oxígeno (EROs) y de nitrógeno (ENOs) forma parte de su fisiopatología e inducen un estado de estrés oxidativo que se asocia con disfunción endotelial y daño tisular. Higuera y col evaluaron algunos biomarcadores de estrés oxidativo y su asociación con la gravedad clínica y encontraron un aumento significativo de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) en los pacientes HbSS con fenotipo grave.⁽⁴⁾

El estado de CVO se diagnostica tardíamente debido a que los pacientes acuden a los servicios de urgencia, cuando el daño se hace evidente a través de las manifestaciones clínicas. Por lo que los especialistas carecen de una herramienta

diagnóstica que les permita seguir la evolución de estos pacientes en períodos de estabilidad y detectar tempranamente el incremento del riesgo hacia la CVO. La aplicación en medicina de *screening* combinados enfocados a la predicción de diversos estados patológicos es un hecho en la actualidad.^(5,6,7)

Entre los métodos utilizados con este fin, el análisis discriminante, es definido como " una técnica estadística multivariante cuya finalidad es analizar si existen diferencias significativas entre grupos de objetos respecto a un conjunto de variables medidas sobre los mismos para, en el caso de que existan, explicar en qué sentido se dan y facilitar procedimientos de clasificación sistemática de nuevas observaciones de origen desconocido en uno de los grupos analizados".⁽⁸⁾

El propósito básico del análisis discriminante es identificar el grupo de pertenencia de un sujeto a partir de la estimación de la relación entre una única variable dependiente no métrica (categórica) que suele ser dicotómica y un conjunto de variables independientes cuantitativas métricas, en esta forma general (ecuación 1):

$$Y_1 = X_1 + X_2 + X_3 + X_N \quad (1)$$

(no métrica) (métricas)

El análisis implica obtener un valor teórico, es decir, una combinación lineal de dos o más variables independientes que mejor discriminen entre los grupos definidos *a priori*. La combinación lineal para el análisis discriminante, también conocida como función discriminante, se deriva de la ecuación (2) que adopta la siguiente forma, para el caso de dos grupos:

$$D_k = a + W_1X_{1k} + W_2X_{2k} + W_3X_{3k} + \dots + W_nX_{nk} \quad (2)$$

Donde:

D_k = puntuación D discriminante de la función discriminante para el objeto k

a = constante

W_i = ponderación discriminante para la variable independiente i

X_{ik} = variable independiente i para el objeto k

En la anemia drepanocítica, se desconoce la existencia de modelos matemáticos que establezcan el estado riesgo de estos pacientes hacia el estado de CVO. La experiencia obtenida de etapas previas de la investigación, con la caracterización de los estados asintomáticos y de CVO a partir de resultados del perfil lipídico y estado redox en una muestra de pacientes, justifica el estudio actual.

El objetivo del estudio consistió en establecer índices de riesgo en pacientes con drepanocitosis, a partir de la formulación de un modelo predictivo del estado vasoclusivo.

Métodos

Se realizó un estudio analítico transversal, en el Laboratorio de Ciencias Básicas Biomédicas (LCBB) de la Universidad de Ciencias Médicas en Santiago de Cuba, en pacientes con drepanocitosis en estados asintomático y de CVO, atendidos en el Centro Hematológico del Hospital Clínico Quirúrgico "Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba, durante el período de mayo-septiembre de 2021.

El criterio de inclusión consideró a un total de 76 pacientes con drepanocitosis; los que acudían a la consulta (estado asintomático) y al servicio de urgencias con sintomatología propia del estado vasoclusivo. Resultaron excluidos aquellos pacientes que padecían de neuropatías, cardiopatías y nefropatías, los cuales podrían contribuir a un sesgo en la investigación.

Se recogió, bajo la autorización del comité de ética y consejo científico del hospital, el consentimiento informado de los participantes, cumpliéndose estrictamente los principios éticos establecidos en las normas relacionadas con el manejo de información médica. De igual modo, se aplicaron los parámetros que determinan el reglamento ético interno del citado hospital. Los datos de identificación de los pacientes fueron anónimos, siguiendo los principios éticos de la investigación científica con seres humanos. Una entrevista estructurada incluyó sus datos generales, hábitos alimentarios-nutricionales, tóxicos y aspectos clínicos.

En una primera etapa del estudio se realizó una caracterización de la población de estudio atendiendo al perfil lipídico y el estado redox.⁽⁹⁾ En ese momento, mediante un análisis univariado resultaron variables de interés, en cuanto a la diferenciación de ambos grupos de estudio, los triacilglicéridos y HDL-colesterol, así como malonildialdehído (MDA) como indicador de daño oxidativo a lípidos y el glutatión reducido (GSH) y la catalasa (CAT), expresando respuesta antioxidante en los pacientes. A partir de los resultados obtenidos, se procedió en la presente etapa a la formulación del modelo predictivo e índices de riesgo del estado de CVO según se describe:

Métodos y procedimientos

Se consideraron las variables clínicas y de interés específico, a partir de entrevistas e historias clínicas de los pacientes. La selección estuvo basada en factores de riesgo de CVO y biomarcadores asociados a dicha entidad, a partir de una exhaustiva revisión bibliográfica. Los datos recolectados quedaron plasmados en una base de datos en el programa SPSS (V 21,0), que fue actualizada sistemáticamente.

En todos los contrastes de hipótesis realizados con técnicas estadísticas se aceptó la existencia de significación estadística para una confianza superior al 95 % ($p < 0,05$). El análisis estadístico de los datos fue realizado con el programa informático SPSS versión 21,0 (GNU General PublicLicense, Free Software Foundation).

Formulación del modelo predictivo

El procedimiento establecido en este trabajo se sustentó en la explicación detallada ofrecida por Torrado⁽¹⁰⁾ para su desarrollo por el programa SPSS según:

1. Selección de las variables dependientes e independientes:

En el análisis discriminante, la variable dependiente (presencia o no de CVO), es una variable categórica (dicotómica) que quedó explicada a través de las variables independientes (clínicas y bioquímicas), partiendo de los hallazgos reconocidos en la literatura para esta entidad.

2. Hipótesis del análisis:

Para asegurar la factibilidad del método de clasificación fueron inicialmente analizados los supuestos de normalidad multivariante, homocedasticidad multivariante y ausencia de multicolinealidad entre variables independientes.

3. Estimación de la función discriminante y valoración del ajuste global:

El método seleccionado para la estimación de la función fue *stepwise* (estimación "paso a paso"), el que permitió ir introduciendo las variables clasificadoras (desde la más significativa), hasta que se cumplió el criterio de detención.⁽¹⁰⁾ Solo se incluyeron aquellas variables independientes que superaron ciertos niveles mínimos de poder explicativo según el estadígrafo Lambda de Wilks, asumiendo el ofrecido en el programa de un valor de $F=3,84$ (para entrar) y $F= 2,71$ (para salir). Como medida de bondad de ajuste para explicar la capacidad explicativa de la función discriminante se usó la raíz cuadrada del "coeficiente eta cuadrado (η^2) o coeficiente de correlación canónica". La evaluación de las diferencias entre grupos sobre las funciones discriminantes se determinó a partir de la comparación de los centroides (puntuación D discriminante media para los pacientes del grupo). La precisión en la predicción se determinó por medio de matrices de clasificación, que incluyó la proporción de aciertos y fallos, estableciendo el porcentaje de casos agrupados correctamente clasificados.

Elaboración de índices de riesgo de CVO

El conocimiento de los valores de media de las puntuaciones discriminantes arrojadas por los pacientes de cada grupo proporcionó la elaboración de los índices de riesgo que se proponen, partiendo de la siguiente metodología:

- 1) Se calcularon las 3 desviaciones estándar (SD) alrededor de la media (\bar{x} ; \bar{y}) de cada grupo, para descartar la presencia de solapamiento entre ellos, que pudiera interferir en la estratificación de los índices.
- 2) Se realizó un ajuste de la metodología tradicional que ofrece el método, para este tipo de análisis en dos grupos, ⁽¹¹⁾ se partitionaron las distribuciones para tres categorías, calculando dos puntos de corte de manera que delimitaran tres zonas de riesgo equivalentes en amplitud.
- 3) Se establecieron tres zonas de riesgo de CVO: La primera zona (de menor valor) correspondería a la categoría de riesgo menor; seguida de la zona intermedia o de riesgo moderado y luego la de mayor valor para la categoría de riesgo mayor, siendo esta última la de mayor asociación con la ocurrencia de CVO.

Resultados

Un total de 76 pacientes con drepanocitosis fueron analizados mediante el uso de la estadística multivariada. El empleo del análisis discriminante proporcionó la formulación del modelo predictivo del estado de CVO, arribando a los siguientes resultados:

Modelo predictivo de CVO

El método "paso a paso" permitió incluir las variables independientes, una a una, según su capacidad discriminatoria. Una vez estimadas las funciones, se valoró el ajuste global del modelo según el valor que toman los estadígrafos que se muestran en Tabla 1. Como se observa, las variables que resultaron incluidas en la función acorde al valor Lambda de Wilks, fueron el MDA y el GSH.

Tabla 1 - Variables introducidas en la función discriminante acorde al F exacto

Pas	Variables	Lambda de Wilks							
		Estadística	df1	df	df3	F Exacto			
						Estadística	df1	df2	Sig.
1	MDA	0,284	1	1	74,000	186,743	1	74,000	0,00
2	GSH	0,244	2	1	74,000	112,799	2	73,000	0,00

Como otra medida de evaluación de la bondad de ajuste de la función se utiliza el eta cuadrado (η^2), coeficiente de determinación obtenido al realizar la regresión entre la variable dicotómica, que indica la pertenencia al grupo y las puntuaciones discriminantes (Tabla 2). El elevado autovalor (4,21) indica la proporción de varianza total explicada por la función discriminante, por lo que muestra cuán eficaz será el análisis para clasificar a los pacientes (alto poder discriminante de la función). El valor de la correlación canónica indicó la adecuada pertenencia de los mismos a los grupos conformados a priori al mostrar un 89,9%.

Tabla 2. Bondad de ajuste del modelo

Función	Autovalor	% de varianza	% acumulado	Correlación canónica
Dimensión 1	4,216	100,0	100,0	0,899

Los centroides, como punto medio de la distribución de las puntuaciones individuales de los grupos, resumen la mejor clasificación. En la función discriminante resultante, los centroides de los grupos, mostraron valores distantes entre pacientes fuera de crisis (-1,418) y en crisis (2,894), que denota la excelente capacidad discriminante de la función.

Los resultados del proceso de clasificación se presentan de forma matricial (matriz de clasificación) (Tabla 3). Los elementos de la diagonal de la matriz representan el número de pacientes originalmente agrupados que resultaron correctamente

clasificados (100 %), lo que brinda una evidencia de la robustez del modelo que se propone en función de la clasificación de los pacientes.

Tabla 3.Matriz de clasificación^a

Clasificación			Predicción de grupos		Total
			Paciente fuera de crisis	Paciente en crisis	
Original	n	Paciente fuera de crisis	50	1	51
		Paciente en crisis	2	23	25
	%	Paciente fuera de crisis	98,0	2,0	100,0
		Paciente en crisis	8,0	92,0	100,0

a. 100% de los casos agrupados originalmente clasificados correctamente

El análisis discriminante identificó 2 de los 7 parámetros como discriminadores significativos del estado de CVO ($p < 0,001$): MDA y GSH. La función discriminante canónica obtenida fue la siguiente:

$$D = -1,378 - 0,640(GSH) + 0,439(MDA)$$

donde: GSH: glutatión reducido y MDA: malonildialdehído

Para brindar una clasificación estratificada en tres categorías de riesgo para esta condición (menor, moderado y mayor), se procedió al cálculo de índices de riesgo, con el siguiente resultado:

Índices de riesgo de CVO sustentados en el modelo predictivo

Los valores medios de cada población posibilitaron que se establecieran los índices de riesgo de CVO, para lo cual se calcularon dos puntos de corte ($PC1 = 0,019$ y $PC2 = 1,456$), a partir de su amplitud, quedando delimitada cada zona de riesgo de la siguiente manera:

$D < 0,019$ - Riesgo menor

$D \in [0,019; 1,456]$ - Riesgo moderado

$D > 1,456$ - Riesgo mayor

Los índices expuestos ofrecen una ponderación del estado de riesgo de los pacientes, y brindan una aproximación al estado de salud real de estos. En la figura 1 se refleja la distribución de riesgos en los pacientes a partir de los índices obtenidos. Se muestra que a medida que aumenta el riesgo se incrementa el porcentaje de dicho evento, donde el 99 % de los casos de PE fueron clasificados con riesgo mayor, al mostrar un $D > 1,456$. El resto de los casos clasificaron en la categoría de riesgo menor, asignando solo 1 paciente a la categoría de riesgo moderado.

	A	B	C	D
43	1	2.31095	2	
44	0	-1.92005	0	
45	1	4.28191	2	
46	0	-1.21435	0	
47	0	-2.40634	0	
48	1	3.16275	2	
49	1	3.77503	2	
50	1	1.45869	2	
51	0	-0.598	0	
52	1	2.8375	2	
53	0	-2.32062	0	
54	1	1.90314	2	
55	1	3.21953	2	
56	1	3.39708	2	
57	1	1.44059	1	
58	1	3.04039	2	
59	1	2.23766	2	
60	1	1.69663	2	
61	1	2.56495	2	
62	0	0.72201	0	
63	0	-0.25986	0	
64	0	0.38748	0	
65	0	0.45873	0	
66	0	0.0948	0	
67	1	5.12648	2	
68	1	5.98032	2	
69	1	1.61611	2	
70	0	-0.85042	0	
71	1	2.75698	2	
72	1	2.82823	2	

Columna A: Clasificación por el especialista (0- paciente asintomático y 1- paciente en CVO). **Columna B:** Índice ofrecido por el modelo. **Columna C:** Clasificación según índices de riesgo propuestos (0: riesgo menor; 1: riesgo moderado y 2: riesgo mayor). Los números en rojo se corresponden con la clasificación en riesgo moderado y mayor en pacientes.

Fig. 1- Clasificación de pacientes a partir de los índices de riesgo de CVO calculados.

Discusión

El modelo predictivo del estado de CVO en pacientes con drepanocitosis consideró como variables de interés al GSH y el MDA, al ser las que mantuvieron su significación estadística durante la clasificación en los grupos analizados. Estas variables, que ya habían mostrado su valor diagnóstico desde la estadística univariada, lo reafirman a través de este tipo de análisis de mayor complejidad.

La inclusión del MDA en la función, con su elevado coeficiente, revela su importante papel en la diferenciación entre grupos. Su influencia en el estado de CVO ha resultado un tema discutido en algunos estudios donde el proceso de peroxidación lipídica está íntimamente ligado a su ocurrencia, por activación de diferentes mecanismos moleculares involucrados.^(12,13) La dislipidemia que acompaña a estos pacientes en el tránsito hacia la CVO constituye una importante fuente generadora de EO (sustrato oxidante) logrando superar, estas especies, la capacidad antioxidante y favoreciendo la peroxidación lipídica. A nivel endotelial existe un importante comprometimiento de la peroxidación lipídica, activada por diferentes mecanismos. La disminución de la biodisponibilidad de ON, con una generación ascendente de ERO como O_2^- y ONOO a este nivel, condiciona una reacción en cadena donde la peroxidación lipídica se incrementa en el tiempo y, junto a ella, las concentraciones de MDA.

En el caso particular del GSH, los estadígrafos obtenidos del análisis brindaron información satisfactoria sobre su elevado poder clasificatorio a través de la función obtenida. El valor negativo y elevado de su coeficiente se corresponde con la disminución de su concentración en el suero de pacientes afectados. Esta condición contribuye a reforzar la teoría de la depresión del sistema antioxidante

para neutralizar a algunas especies reactivas de oxígeno, como el radical O_2^- y H_2O_2 , con un gran comprometimiento en la fisiopatología de la drepanocitemia. En el análisis, el estadígrafo Lambda de Wilks, que expresa la variabilidad total no debida a la diferencia entre grupos, permitió contrastar la hipótesis nula de que las medias multivariantes de los grupos son iguales, asegurando que la matriz de covarianza es una buena representación de las variables que contribuyen a la discriminación de los grupos. En Cuba, un estudio realizado por Coronados en el servicio de rehabilitación muestra un valor de 0,134 para este estadígrafo como evidencia del poder discriminante de su función, valor similar al obtenido en el estudio. ⁽¹⁴⁾ Igualmente, es superada la discriminación entre los grupos en el presente estudio a partir del valor de los centroides, donde el modelo propuesto muestra una apreciable distancia para los grupos definidos a priori.

Por su parte, el ajuste global del modelo quedó confirmado mediante el estadígrafo *eta cuadrado* (η^2), coeficiente de determinación obtenido de la regresión entre la variable dicotómica y las puntuaciones discriminantes. Este mostró un valor elevado de vector propio, indicando cuán eficaz fue el análisis para clasificar a los pacientes y, por tanto, el alto poder discriminante de la función. Quedó confirmado este aspecto, además, por la matriz de clasificación, que reveló un 100% de acierto en los casos clasificados *a priori*. Además, el elevado valor de la correlación canónica indicó la adecuada pertenencia de los pacientes a los grupos conformados *a priori*. De esta manera quedó asegurado el ajuste global de la función resultante, dando una muestra del poder clasificatorio de las variables que la conforman.

Debido a la inexistencia de un modelo similar para esta condición, no fue posible establecer comparaciones en cuanto a las variables clasificatorias con la de otras investigaciones. La justificación de los hallazgos se sustentó en la revisión de la bibliografía especializada sobre el tema. Un estudio relacionado a la temática fue el de Malihe y col,⁽¹⁵⁾ quienes emplean el análisis discriminante longitudinal para obtener predictores de pre-eclampsia partir de perfiles de hemoglobina por cada trimestre de gestación, obteniendo un mejor resultado en el segundo trimestre.

El ser estos los biomarcadores de elección en la función resultante, denota su potencia estadística como discriminantes. De manera general fue muy importante la consistencia mostrada por el modelo que evidencia su valor diagnóstico.

Índices de riesgo de CVO

Resultó muy favorable para el estudio el resultado mostrado por el modelo en relación a la discriminación de los grupos, hecho que favoreció la estratificación de los estados de riesgo propuestos con un mayor nivel de precisión, posibilitando un diagnóstico evolutivo del riesgo de CVO en tres categorías. Los índices de riesgo de CVO calculados asignaron a cada paciente una clasificación, que en el estudio estuvo acorde con su estado real de salud. Considerando estos resultados, se muestra una excelente relación entre los casos observados y esperados en todos los niveles de riesgo, evidenciando el valor práctico del modelo que se propone.

El hecho de haber obtenido una medida del riesgo hacia la CVO que presentan los pacientes aquejados de anemia drepanocítica, constituye una posible herramienta diagnóstica de valor durante su seguimiento, acompañada de una adecuada valoración clínica. El empleo de la misma en los servicios de hematología contribuiría a la mejora de la atención médica y de la calidad de vida de estos pacientes.

En conclusión, se formuló un modelo predictivo del estado de CVO en la anemia drepanocítica, que incluye biomarcadores del estrés oxidativo, como predictores significativos. El modelo sustentó los índices predictivos propuestos, que determinan y estratifican el riesgo de la CVO en tres categorías. Queda justificado con estos resultados el valor de la evaluación de estos biomarcadores en el paciente drepanocítico, con vista a brindar un mejor seguimiento. Etapas posteriores de la investigación estarán dirigidas a la implementación en el servicio de hematología de ambos aportes, a partir del diseño de un sistema computarizado de apoyo al diagnóstico, que permita materializar estos resultados y minimizar el riesgo y frecuencia de estas complicaciones en los pacientes con el uso oportuno de la terapéutica adecuada.

Referencias bibliográficas

1. Díaz-ML, Rodríguez-JB, García-SD, León-RY, Aguilar-L, Santacruz M. Anemia drepanocítica: características generales de los pacientes a su diagnóstico. Rev Finlay. 2019 [citado 11/04/19]; 9(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/681>
2. Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. J Clin Invest. 2017;127(3):750-60. <https://doi.org/10.1172/JCI89741>
3. Esin AI, Bergendahl ILT, Savolainen V, Marsh J, Warnecke T. The genetic basis and evolution of red blood cell sickling in deer. Nature Ecol Evol. 2018; 2:367-76. <https://doi.org/10.1038/s41559-017-0420-3>
4. Higuera D, Hergueta E, Estepa N, Salazar E, Ibarra C, Pérez K et al. Biomarcadores del estrés oxidativo y su asociación con la severidad clínica de pacientes venezolanos con síndrome drepanocítico. Invest Clin. 2019; 60(4):283-95. Disponible en: <https://doi.org/10.22209/IC.v60n4a03>
5. Pabinger I, Van EN, Heinze G, Posch F, Riedl J, Reitter EM et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. Lancet Haematol 2018;5: e289-98. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30063-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30063-2).
6. Cruz-Vadell H, López-Barroso R, Cáceres-Diequez A, Álvarez-Guerra E. Un modelo predictivo de preeclampsia a partir de datos clínicos y bioquímicos. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2020 [citado 16/01/22]; 45(4):e496. Disponible en: <https://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/496>
7. Antwi E, Groenwold RH, Browne JL, Franx A, Agyepong IA, Koram KA,, et al. Development and validation of a prediction model for gestational hypertension in a Ghanaian cohort. MJ Open. 2017 Jan 16;7(1):e012670. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012670>.
8. Aldás Manzano J. El análisis multivariable: conceptos básicos. Universitat de València Departamento de Dirección de Empresas "Juan José Renau Piqueras"

[Internet]. 2016 [citado 15/07/2017]:aprox. 23 p. Disponible en: <https://www.yyy.files.wordpress.com/2013/03/multivarianteconceptosbc3a1sico.s.pdf>.

9. Cruz VH, Rosales RS, Lores GM, Roque C, Rodríguez LY. Perfil lipídico y estado redox asociados al estado vaso-oclusivo en la anemia drepanocítica. Rev Cubana Inv Biomed. 2022[citado 16/01/2023]; 42(1):e2449. Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/2449>

10. Torrado M, Berlanga V. Análisis Discriminante mediante SPSS. [En línea] REIRE, REIRE. 2013; 6 (2):150-66. Disponible en: <https://revistes.ub.edu/index.php/REIRE/article/download/reire2013.6.26210/17698/27396>

11. Saavedra L, Ramos JC, Mitacc MC, del Águila VR. Detección temprana del rendimiento académico de estudiantes universitarios de primer ciclo mediante el análisis discriminante. Ing Ind. 2017; (35):77-98. <https://doi.org/10.26439/ing.ind2017.n035.1791>

12. Nguepnkep Kubong L, Cabral NyaBiapa P, Chetcha B, Yanou-Njintang N, Moor Ama VJ, Anatole Pieme C. Relationship between Higher Atherogenic Index of Plasma and Oxidative Stress of a Group of Patients Living with Sickle Cell Anemia in Cameroon. Adv Hematol. 2020; 2020: 9864371. <https://doi.org/10.1155/2020/9864371>

13. Okorie CP, Nwagha T, Ejezie F. Assessment of Some Indicators of Oxidative Stress in Nigerian sickle cell anemic patients. Ann African Med. 2018; 17(1):11-6. https://doi.org/10.4103/aam.aam_26_17

14. Coronados-Valladares Y, Viltres-Martínez V, Sistach-Vega V. Aplicación de técnicas estadísticas multivariantes en el análisis de datos. Rev Cubana Med Fís Rehab. 2017 [citado 16/04/ 23]; 9 (2) Disponible en: <https://revrehabilitacion.sld.cu/index.php/reh/article/view/244>

15. Nasiri M, Faghihzadeh S, Alavi Majd H, Zayeri F, Kariman N, Safavi Ardebili N. Longitudinal Discriminant Analysis of Hemoglobin Level for Predicting Pre-

eclampsia. Iran Red Crescent Med J. 2015; 17(3):e19489.
<https://doi.org/10.5812/ircmj.19489>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Conceptualización: Haydée Cruz-Vadell, Manuel Arsenio Lores Guevara

Curación de datos: Haydée Cruz-Vadell, Yamirka Alonso Geli

Análisis formal: Haydée Cruz-Vadell, Manuel Arsenio Lores Guevara

Investigación: Haydée Cruz-Vadell, Yamirka Alonso Geli

Metodología: Haydée Cruz-Vadell, Yamirka Alonso Geli, Manuel Arsenio Lores Guevara

Supervisión: Haydée Cruz-Vadell, Manuel Arsenio Lores Guevara

Validación: Haydée Cruz-Vadell, Yamirka Alonso Geli, Manuel Arsenio Lores Guevara

Redacción – borrador original: Haydée Cruz-Vadell, Yamirka Alonso Geli, Manuel Arsenio Lores Guevara

Redacción – revisión y edición: Haydée Cruz-Vadell, Yamirka Alonso Geli, Manuel Arsenio Lores Guevara