



Imagen
diagnóstica

www.elsevier.es/imagendiagnostica



ORIGINAL

Evaluación morfométrica de neuroimágenes como factor pronóstico de supervivencia en pacientes con hemorragia cerebral



Minerva Montero Díaz^{a,*}, Roberto Rodríguez Morales^b y Luis Antonio Rodríguez Sánchez^c

^a Departamento de Matemática, Instituto de Cibernética, Matemática y Física, La Habana, Cuba

^b Departamento de Matemática Interdisciplinaria, Instituto de Cibernética, Matemática y Física, La Habana, Cuba

^c Departamento de Neurología, Hospital General Docente Roberto Rodríguez, Ciego de Ávila, Cuba

Recibido el 13 de marzo de 2017; aceptado el 8 de abril de 2017

Disponible en Internet el 11 de mayo de 2017

PALABRAS CLAVE

Análisis micro-macro;
Datos jerárquicos;
Hemorragia cerebral;
Ictus;
Morfometría;
Neuroimágenes;
Tomografía
computarizada;
Variables latentes

Resumen

Objetivo: Describir una estrategia que permita evaluar el efecto de la morfometría de imágenes de tomografía computarizada (TC) como factor pronóstico de la supervivencia de pacientes con hemorragia cerebral.

Material y métodos: Para explicar y/o predecir una respuesta clínica del paciente en relación con variables morfométricas de imágenes por TC, se propone un enfoque de variables latentes que utiliza las siguientes herramientas estadísticas: regresión logística, modelación multinivel y análisis de componentes principales. Para ilustrar la metodología se utilizaron datos de las historias clínicas de 39 pacientes con hemorragia cerebral. A cada una de las 140 imágenes de TC recolectadas se le midieron cinco indicadores morfométricos.

Resultados: La aplicación de la estrategia permitió hacer inferencias a nivel de paciente, combinando en un único modelo predictivo de variables latentes, la información morfométrica de las imágenes de TC y características de los pacientes, tales como edad y sexo. Los resultados revelan que las variables latentes representan de manera sintética las diferencias morfométricas de las imágenes entre los pacientes y que estas pueden considerarse un importante predictor de la supervivencia en determinados grupos de individuos.

Conclusiones: La estrategia propuesta proporciona una herramienta apropiada para evaluar el efecto de la morfometría de imágenes de TC sobre alguna respuesta clínica del paciente. Sobre la base de un ejemplo real se comprobó la utilidad de la estrategia en la elaboración de un modelo pronóstico de la supervivencia de pacientes tras un ictus.

© 2017 ACTEDI. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: minerva@icimaf.cu (M. Montero Díaz).

KEYWORDS

Cerebral hemorrhage;
 Computed tomography;
 Hierarchical data;
 Ictus;
 Latent variables;
 Micro-macro analysis;
 Morphometry;
 Neuroimaging

Morphometric evaluation of neuroimaging as a prognostic factor of survival in patients with cerebral hemorrhage

Abstract

Objective: To describe a strategy that allows to evaluate the morphometry effects of images of computed tomography (CT) as a prognostic factor for the survival of patients with cerebral hemorrhages.

Materials and methods: To explain and/or predict a patient clinic response in relation to morphometric variables of CT images, a latent variable approach is proposed that uses the following statistical tools: logistic regression, multilevel modeling and principal component analysis. To illustrate the methodology, data from the medical records of 39 patients with cerebral hemorrhage were used. Five morphometric indicators were measured in each of the 140 collected CT images.

Results: The application of the strategy allowed to make inferences at patient level, combining in a single predictive model of latent variables, the morphometric information of the CT images and characteristics of the patients such as age and sex. The results reveal that the latent variables represent in a synthetic way, the morphometric differences of the images between the patients and that these can be considered an important predictor of the survival in certain groups of individuals.

Conclusions: The proposed strategy provides an appropriate tool to evaluate the effect of morphometry of CT images on some clinical response of the patient. On the basis of a real example, the utility of the strategy in the development of a prognostic model of the survival of patients after a stroke was demonstrated.

© 2017 ACTEDI. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los estudios de neuroimágenes se han convertido en una herramienta esencial para el diagnóstico de enfermedades neurológicas, y constituyen hoy un importante campo de investigación que ha motivado el desarrollo de nuevos métodos de segmentación de imágenes y extracción de características^{1,2}. Uno de los beneficios de la utilización de estos métodos en el área de las imágenes médicas es facilitar la detección de diferencias estructurales capaces de revelar anomalías³. En este sentido, el examen morfométrico de las imágenes médicas también es relevante para la práctica clínica.

La tomografía computarizada (TC) es una de las principales herramientas para diagnosticar múltiples patologías mediante un conjunto de imágenes de cortes o sesiones de algún objeto anatómico. En este contexto, variables independientes medidas sobre las imágenes tomográficas (unidades en el nivel micro), se supone afecten variables dependientes medidas sobre los individuos (unidades en el nivel macro). Este tipo de escenario, referido como situación micro-macro⁴, ha recibido poca atención en la literatura estadística. ¿Cómo abordar entonces un problema con datos en dos niveles donde se espera que una variable respuesta relacionada con la salud del paciente, medida en el nivel macro, esté influenciada por variables morfométricas de imágenes de TC, medidas en el nivel micro?

Uno de los enfoques tradicionales para analizar mediciones en múltiples niveles es usar la información del nivel más bajo de forma agregada, por ejemplo, utilizando medidas resúmenes tales como la media para relacionarla con la

variable respuesta relativa al nivel más alto⁵. Algunas de las limitaciones de este enfoque para analizar datos morfométricos de imágenes por TC es que no se toman en cuenta los errores de medición y muestreo de la información concerniente a las mediciones morfométricas y se ignoran las diferencias entre las imágenes de cada paciente.

El análisis de observaciones de diseños micro-macro requiere una metodología que permita analizar la relación entre las imágenes y los pacientes, teniendo en cuenta las dos fuentes de variabilidad de la respuesta: la variabilidad de las imágenes intra- y entre pacientes⁶. Un enfoque de modelación multinivel⁷⁻¹² explícitamente tiene en cuenta la existencia de los diferentes niveles e intenta formular la interacción entre estos en relación con la respuesta, pero la mayor parte de los métodos se centran solo en los denominados modelos macro-micro, donde la respuesta se mide en el nivel más bajo del modelo.

En la última década se han propuesto varios métodos para analizar datos micro-macro, motivados principalmente por investigaciones psicológicas o sociológicas que comprenden relaciones entre individuos y grupos, y donde las características de los individuos pueden afectar alguna respuesta a nivel de grupo¹³⁻¹⁶. Estos métodos se han basado fundamentalmente en enfoques de variables latentes. Desde esta perspectiva, el objetivo de este trabajo es proponer una estrategia que pueda utilizarse como punto de partida para desarrollar un enfoque de variables latentes, donde se maneje de manera apropiada la estructura multinivel de las relaciones micro-macro en el área de las neuroimágenes.

La motivación del presente trabajo parte de un problema, en el que a pesar de contarse con numerosas

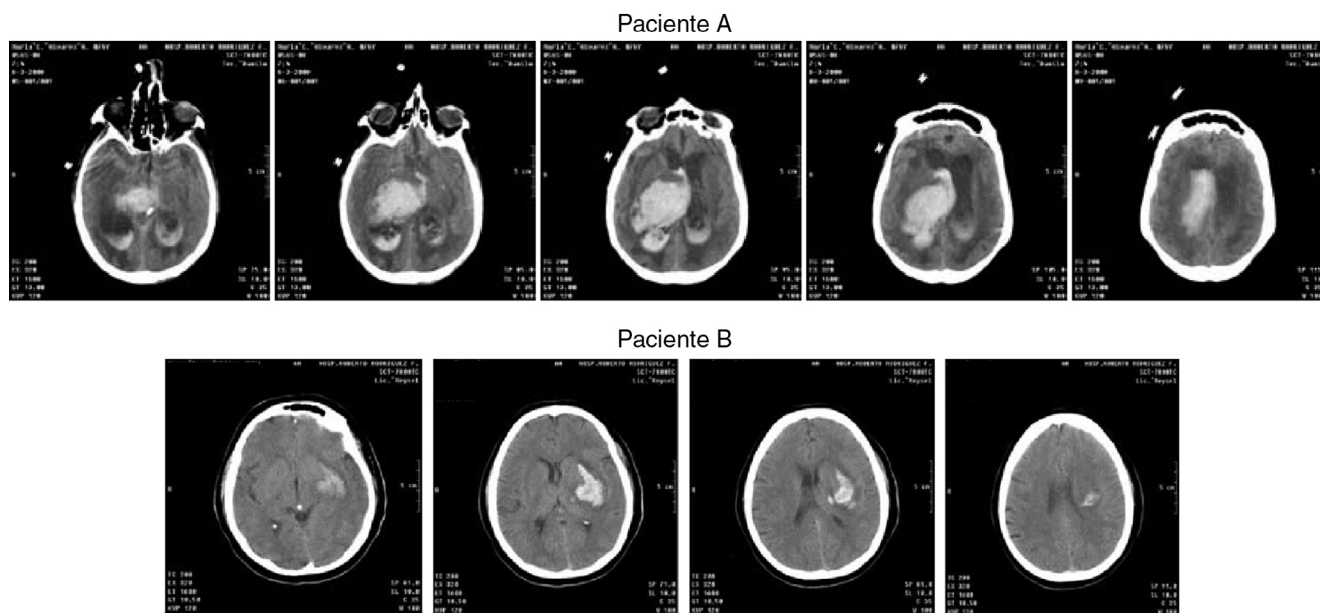


Figura 1 Imágenes de TC correspondientes a dos pacientes A) y B) con hemorragia intracerebral (paciente A: cortes 5, 6, 7, 8 y 9; paciente B: cortes 4, 5, 6 y 7).

investigaciones, aun hoy no se tienen suficientes elementos para llegar a conclusiones consistentes. Se trata del estudio de los múltiples factores que podrían considerarse predictores de la supervivencia de pacientes con hemorragia intracerebral. La incorporación de nuevas estrategias de análisis, encaminadas a construir métodos apropiados para analizar datos de imágenes de TC, puede conducir al mejoramiento de la eficacia en el diagnóstico de esta u otros tipos de patologías.

En este artículo se muestra, utilizando un conjunto de datos reales, cómo el uso combinado de un modelo multinivel multivariado^{17,18} y un análisis de componentes principales (ACP)^{19,20}, permite construir variables latentes capaces de sintetizar, a nivel de individuo, características morfométricas de imágenes por TC de paciente con hemorragia intracerebral espontánea (HICE). Estas variables latentes, junto a otras covariables a nivel de individuo, se consideran como variables explicativas en un modelo de regresión logística²¹. El modelo de variables latentes se usa para evaluar el efecto de cada una de las variables, consideradas potencialmente influyentes en la supervivencia de los pacientes.

Materiales y métodos

Problema de estudio

La HICE es una de las formas más devastadoras de los accidentes cerebrovasculares (muchas veces nombrado como «ictus»). Un ictus ocurre cuando un vaso sanguíneo se rompe o presenta una obstrucción que impide el normal movimiento de la sangre al cerebro. Debido a la carencia de oxígeno, las células nerviosas del área afectada del cerebro dejan de realizar sus funciones básicas, produciendo una invalidez total o parcial, o causando la muerte súbita²². Un problema cardinal en Neurología es el estudio de los

múltiples factores que podrían considerarse predictores de la supervivencia en pacientes con HICE.

La **figura 1** muestra un ejemplo de las secuencias de imágenes por TC de dos pacientes con HICE. Las zonas de hemorragia en cada corte aparecen como una región brillante (hiperdensa) en relación con su entorno. El examen de la heterogeneidad morfométrica de las imágenes entre los cortes y entre pacientes puede ser muy importante como parte de un instrumento de pronóstico que permita valorar la intensidad del daño neurológico sobre la vida del paciente. La cuestión fundamental es: ¿qué efecto tiene la morfometría de las imágenes por TC en el riesgo de no sobrevivir a la hemorragia en determinados grupos de individuos? Un problema obvio es: ¿cómo predecir o explicar variables a nivel de paciente a partir de variables morfométricas medidas a nivel de imagen? En el artículo se utilizan los datos de este ejemplo para mostrar algunas ideas para el diseño e implementación de la estrategia propuesta.

Los datos

La muestra de estudio estuvo constituida por todos los pacientes con diagnóstico de HICE, que ingresaron en el hospital General Provincial Docente en la provincia Ciego de Ávila, durante el período comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2009, y a los que se le realizó una TC en las seis primeras h de iniciados los síntomas. Los datos se obtuvieron del registro de historias clínicas de 39 pacientes. De estos, 13 mujeres y 26 hombres. Las edades estuvieron comprendidas entre 48 y 87 años.

La respuesta de interés en este estudio es la supervivencia del paciente después de la hemorragia. La variable toma el valor 0 si el paciente sobrevive y el valor 1 si no sobrevive. Las variables explicativas seleccionadas para la investigación incluyen la edad y sexo de los pacientes. La

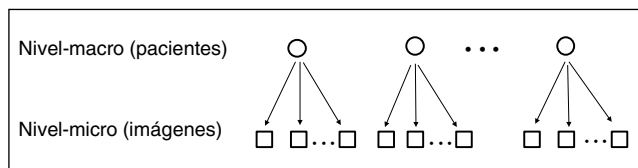


Figura 2 Estructura jerárquica de los datos de neuroimágenes de TC.

edad se midió en número de años. También se consideraron como variables explicativas, las siguientes medidas morfométricas de las imágenes: área, perímetro, factor de forma elíptica, diámetro máximo y diámetro mínimo¹. Estas variables se midieron utilizando el sistema de programas MADIP²³ y se les aplicó una transformación para evitar la indebida importancia de rangos desproporcionados ocasionados por las diferentes unidades de medidas de algunas variables.

Se consideró que los datos utilizados en este estudio constituyen un sistema ordenado jerárquicamente, donde las imágenes están anidadas dentro de los individuos, estableciéndose dos niveles diferentes: las unidades de estudio en el nivel 1 (nivel micro) la constituyen las imágenes y las unidades de estudio en el nivel 2 (nivel macro) la componen los pacientes (fig. 2). Las variables en el nivel 1 se refieren a las características morfométricas de las imágenes, mientras que las variables en el nivel 2 se refieren a las características de los pacientes.

Procedimiento estadístico

En un análisis micro-macro, los datos a nivel micro (variables morfométricas) necesitan agregarse a nivel macro, tal que los valores agregados puedan relacionarse con la variable respuesta relativa al paciente. El procedimiento propuesto en este artículo permite crear variables que capturen tanto la variabilidad entre imágenes como entre individuos, utilizando uno o más factores «latentes» o no observados en cada nivel de análisis.

La estrategia puede resumirse de la siguiente manera:

1. En un primer paso, la idea es realizar un ACP a partir de la matriz de covarianza entre individuos de las variables morfométricas. Este método permitirá crear variables latentes a nivel macro (individuos), que pueden interpretarse como indicadores sintéticos que representen las diferencias morfométricas de las hemorragias entre los pacientes.
2. En una segunda etapa, se ajusta un modelo de regresión logística en un único nivel, en el que variables latentes, obtenidas desde el ACP, se tratan como predictores o variables explicativas para la variable respuesta relativa al paciente.

Esta estrategia permite hacer inferencias a nivel de pacientes utilizando toda la información disponible a nivel de imagen.

Estimación de la matriz de covarianza entre individuos

Goldstein⁹ sugirió usar un modelo multinivel multivariado para producir una estimación de la matriz de covarianza (o correlación) en cada nivel de análisis.

Para el caso de un conjunto de K variables morfométricas, sea x_{ijl} la medición de la l -ésima variable morfométrica ($l = 1, 2, \dots, K$) en la j -ésima imagen del i -ésimo individuo. Para cada variable morfométrica se crea una variable indicadora $d_{ijk} = 1$ cuando $l = k$, 0 en otro caso. De aquí que el modelo nulo multinivel multivariado pueda describirse mediante la siguiente ecuación:

$$x_{ijl} = \sum_{k=1}^K (\gamma_k + u_{ijk} + v_{jk}) d_{ijk}$$

El parámetro fijo γ_k representa el efecto poblacional de la k -ésima variable morfométrica. Los vectores de errores no observables $u'_{ij} = (u_{ij1}, u_{ij2}, \dots, u_{ijK})$ y $v'_j = (v_{j1}, v_{j2}, \dots, v_{jK})$ se suponen independientes e idénticamente distribuidos. Más explícitamente se establecerá que $u_{ij} \sim N_{K+}(0, \Sigma)$ y $v_j \sim N_{K+}(0, \Omega)$ para cada i y j . Cuando se hace referencia al modelo nulo multivariado, la matriz de varianzas y covarianzas de los errores aleatorios de nivel-1, $\Sigma = \text{Cov}(u_{ij})$, puede nombrarse *matriz de covarianza intraindividuos*, mientras la matriz de los errores de nivel-2, $\Omega = \text{Cov}(v_j)$, puede nombrarse *matriz de covarianza entre individuos*. Estas matrices de covarianza pueden usarse en subsiguientes análisis como datos de entrada en un ACP en el nivel de interés.

Análisis de componentes principales a partir de la matriz de covarianza entre-individuos

El objetivo del ACP es reducir el número de variables de un conjunto de datos en un número más pequeño de «dimensiones». En términos matemáticos, a partir de un conjunto inicial de K variables correlacionadas, el ACP crea índices o componentes incorrelacionados, donde cada componente es una combinación lineal ponderada de las variables iniciales²⁴.

Dentro del esquema multinivel, el procedimiento propuesto en este artículo aplica un ACP a la *matriz de covarianza entre individuos*⁹. La idea es reducir la dimensionalidad de los datos en el nivel más alto (nivel-individuo) para producir un conjunto de factores o componentes principales $\xi = [\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_k] \in \mathbb{R}^{d \times d}$ ($d < K$). Estos factores son de hecho variables latentes que representan indicadores sintéticos de las diferencias morfométricas de las hemorragias entre los pacientes y pueden incluirse como variables explicativas en un modelo lineal generalizado con variables latentes.

Un modelo con variables latentes para respuesta discreta

Para una respuesta dicotómica del paciente, tal como la supervivencia, el modelo de variable latente puede formularse como una ecuación de regresión logística.

Sea y_i la realización de una variable respuesta Y medida a nivel individuo, que puede tomar los valores uno y cero con probabilidad π_i y $1 - \pi_i$, respectivamente, con distribución *Bernoulli* con parámetro π_i . Considérese que la respuesta dicotómica y_i puede explicarse o predecirse suponiendo que el *logit* de la probabilidad subyacente π_i es una función lineal de una variable explicativa Z a nivel individuo, con observación z_i para el individuo i , y una variable latente ξ a nivel individuo, con valor ξ_i para el individuo i . El modelo puede expresarse como:

$$\log it(\pi_i) = \log\left(\frac{\pi_i}{1 - \pi_i}\right) = \beta_0 + \beta_1\xi_i + \beta_2z_i$$

El coeficiente de regresión β_0 es el *logit* de la probabilidad de tener la respuesta con el valor uno en el nivel base de comparación. Los parámetros β_1 y β_2 representan, respectivamente, el cambio en el *logit* de la probabilidad asociada con una unidad de cambio en el correspondiente predictor, manteniendo el otro predictor constante. Es importante hacer notar que la variable latente ξ es continua, pero la variable Z puede ser de cualquier tipo y que es válido el análisis de interacciones entre la variable no observada ξ y la variable observada Z .

Hasta aquí se ha considerado un modelo con solo dos predictores: un factor y una sola covariable, pero el modelo puede extenderse a múltiples regresores.

En el caso del análisis de los datos del ejemplo para estudiar la relación entre la supervivencia después de la hemorragia y la morfometría de las imágenes por TC, se consideró una única variable latente o no observada (nombrada Factor 1), que se interpreta en términos de efectos morfométricos debidos a las diferencias entre los pacientes. Además, se adicionaron al modelo *logit*, las variables explicativas sexo y edad del paciente, ya que se tiene la hipótesis de que los hombres y los pacientes más jóvenes tienen menos probabilidad de sobrevivir a la hemorragia. El sexo femenino se toma como categoría de referencia. La edad se categorizó en tres grupos según los siguientes grupos etarios: menos de 60 años, entre 61 y 75 años y más de 75 años. El grupo de pacientes entre 61 y 75 años se toma como referencia. También se incluyó en el modelo, la interacción entre una única variable latente (Factor 1) y la variable edad, al considerarse que la influencia de la morfometría de las imágenes sobre la supervivencia de los pacientes puede estar mediatizada por la influencia de la edad.

Resultados

Las variables latentes

La [tabla 1](#) muestra los valores del coeficiente de correlación intraclase para cada variable morfométrica, que en este trabajo se refiere a la proporción de la varianza total en la variable de interés, debida a las diferencias entre los individuos. Se muestra que una proporción importante de la variabilidad de las medidas morfométricas es atribuible a las diferencias entre los individuos, más que entre las imágenes.

En la [tabla 2](#) se presentan los resultados de un ACP realizado a partir de la matriz de correlación entre individuos. La primera componente o factor asociado al mayor valor propio

Tabla 1 Coeficiente de correlación intraclase (CCI) de las variables morfométricas

Variables	CCI
Área	0,58
Perímetro	0,61
F.F. elíptico	0,15
Diámetro mínimo	0,45
Diámetro máximo	0,59

Tabla 2 Resultados del ACP de los dos primeros factores a nivel individuo

	Número del factor	
	1	2
Autovalor	4,51	0,47
% Varianza explicada	90,24	9,41
% Varianza acumulada	90,24	99,65
Variable	Factor 1	Factor 2
Área	0,991	0,100
Perímetro	0,990	0,121
F.F. elíptico	-0,785	0,619
Diámetro mínimo	0,967	0,248
Diámetro máximo	0,999	0,028

captura más del 90% de la variabilidad de los datos entre los individuos. Este aparece correlacionado con todas las variables, aunque se distingue un contraste entre las variables, área, perímetro, diámetro mínimo y diámetro máximo (muy fuertemente correlacionadas) de un lado; y la variable factor de forma elíptica, de otro lado. Por ejemplo, valores altos del primer componente representan a pacientes con altos valores de las variables asociadas al tamaño de la hemorragia (área, perímetro, diámetro mínimo y diámetro máximo), pero con bajos valores de la variable asociada a la forma de la hemorragia (factor de forma elíptica). El segundo factor aparece relacionado con la variable factor de forma elíptica, y por tanto, parece distinguir a los pacientes que comparativamente tienen mayores puntajes en esta variable (esto es, hemorragias con estructura menos elíptica). Los dos conjuntos de variables en el primero y segundo factor son estadísticamente independientes, por lo que un paciente puede puntuar alto en solo uno de ellos, en los dos o en ninguno.

Una cuestión de particular interés es inspeccionar si los pacientes que sobrevivieron a la hemorragia muestran algunas diferencias con respecto a los que no sobrevivieron en cuanto a la morfometría de las imágenes por TC. En la [figura 3](#) se muestran los valores de los 39 pacientes para las primeras dos componentes. El gráfico sugiere cierta evidencia de cómo pacientes con valores extremos positivos para la primera componente no pudieron sobrevivir a la hemorragia, y que los pacientes con los valores negativos más extremos de la primera componente, sobrevivieron a la hemorragia.

Tabla 3 Resultados del modelo de regresión logística

Predictor	Parámetros B	Exp (B)	IC 95% para OR		P valor
			Límite inf.	Límite sup.	
Sexo	2,78	16,11	1,47	175,95	0,023 *
Edad (≤ 60 años)	3,47	32,00	1,37	746,22	0,031 *
Edad (≥ 76 años)	0,16	1,17	0,07	20,60	0,914
Factor 1	1,01	2,76	1,21	6,30	0,016 *
Factor 1 \times Edad (≤ 60 años)	-0,74	0,47	0,12	1,84	0,281
Factor 1 \times Edad (≥ 76 años)	-1,68	0,19	0,04	0,97	0,046 *
Intercepto	-3,45	0,03			0,008

* $p \leq 0,05$.

Modelo de regresión logística con variable latente

En la [tabla 3](#) se presentan los resultados del modelo de regresión logística propuesto. Todas las variables resultaron ser predictoras de la supervivencia. La magnitud de los efectos se evaluó a través de la exponencial de los parámetros ($\exp[B]$) y los correspondientes intervalos de confianza del 95%. Cuando $\exp(B)$ exhibe un valor mayor que 1 y el intervalo de confianza no contiene el valor 1, el efecto puede considerarse estadísticamente significativo.

El coeficiente de regresión (B) positivo asociado a la variable sexo, indican que los hombres tienen mayor probabilidad de fallecer después de la hemorragia en relación con las mujeres. Así mismo, la estimación positiva del parámetro asociado a la primera categoría de la variable edad (menos de 60 años), evidencian que pertenecer a este grupo etario, también aumenta el riesgo de fallecer después de la hemorragia, en comparación con el grupo de pacientes entre 61 y 75 años.

La variable latente Factor 1 mostró igualmente un coeficiente de regresión positivo. Este representa los efectos de la variable Factor 1 en el grupo de referencia de la variable

moderadora (pacientes entre 61 y 75 años). Por tanto, el valor 2,756 de $\exp(B)$ es el factor multiplicativo para el cual el riesgo de fallecer cambia por cada unidad que aumente la variable latente Factor 1 en los pacientes entre 61 y 75 años de edad. El intervalo de confianza para la estimación de este parámetro proporciona un error de muestreo de [1.206, 6.301].

El efecto de la variable latente Factor 1 sobre la supervivencia es diferente a través de los estratos de la edad. La diferencia de riesgo es mayor en el estrato de los pacientes entre 61 y 75 años de edad. Por otro lado, el valor menor que 1 de $\exp(B)$ y el intervalo de confianza del término producto entre la variable latente y la variable indicadora del grupo de pacientes de mayor edad, muestra una interacción negativa sobre una escala multiplicativa. Esto significa que hay poca evidencia para la interacción entre la variable Factor 1 y el grupo de pacientes con una edad mayor a los 76 años.

Discusión

La metodología presentada permitió combinar características morfométricas de imágenes por TC y características de pacientes en un modelo de regresión logística en un único nivel, aplicando un enfoque de variables latentes, que explícitamente separa las asociaciones intra- e interindividuos de las variables morfométricas. Esto hace que se tengan en cuenta los errores de medición y muestreo de los valores a nivel micro (imagen) para evitar sesgos en las estimaciones de los parámetros a nivel macro (pacientes).

El procedimiento se ilustra mediante un simple análisis de datos reales, donde se muestra que el uso de conocidas herramientas estadísticas, pueden emplearse de manera combinada para construir variables latentes, capaces de modelar los efectos de la morfometría de imágenes de hemorragias cerebrales en relación con la supervivencia de los pacientes. Esto permitió hacer inferencias a nivel individuo utilizando la información disponible a nivel imagen en un modelo de regresión logística.

El modelo de regresión logística propuesto reveló que la morfometría de las imágenes (representada de manera sintética por la variable latente en el modelo), la edad y sexo de los pacientes, pueden ser predictores importantes para arribar a útiles conclusiones en el análisis de los datos. Sin embargo, la complejidad del problema y la flexibilidad de los modelos requiere que otras covariables, tales como la localización topográfica de las hemorragias, los

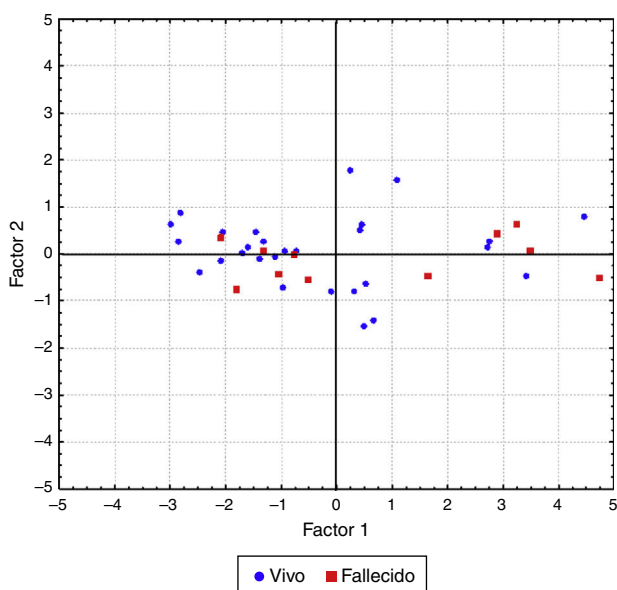


Figura 3 Gráfico de los 39 pacientes para las dos primeras componentes principales.

antecedentes patológicos personales, entre otras; puedan también considerarse responsable de la mortalidad de los pacientes²⁵⁻²⁷. En este sentido, futuras investigaciones con mayores tamaños de muestra podrían contribuir a obtener conclusiones más consistentes.

En resumen, más allá de las limitaciones presentadas, la metodología propuesta en este artículo representa una primera incursión en un terreno de investigación de vastas posibilidades para el desarrollo teórico, y mayores aún para la aplicación práctica de métodos apropiados para analizar datos morfométricos de imágenes por TC como parte de un instrumento de pronóstico. Por otro lado, el estudio del efecto condicional de las variables latentes sobre determinados grupos de individuos puede incidir de manera vital en la especificación de cuáles características de los pacientes están relacionadas con bajas o elevadas tasas de respuesta en la población a estudiar.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Rodríguez R, Sossa JH. *Procesamiento y análisis digital de imágenes*. España: Editorial Ra-Ma; 2011.
- Rodríguez R, Sosa JC. Importance of the use of the parametric logarithm in a no-supervised strategy for Image binarization. *IEEE Latin America Transactions*. 2016;14:1-6.
- Loncaric S, Dhawan AP, Broderick J, Brott T. 3-D image analysis of intra-cerebral brain hemorrhage from digitized CT films. *Comput Methods Programs Biomed*. 1995;46:207-16.
- Snijders T, Bosker R. *Multilevel analysis: An introduction to basic and advanced multilevel modeling*. London: Sage; 1999.
- Diez Roux AV. A glossary for multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56:588-94.
- Preacher KJ, Zyphur MJ, Zhang Z. A general multilevel SEM framework for assessing multilevel mediation. *Psychological Methods*. 2010;15:209-33.
- Longford N. *Random Coefficient Models*. New York: Oxford University Press; 1993.
- Hox J. *Applied multilevel analysis*. Amsterdam: TT Publicaties; 1995.
- Goldstein H. *Multilevel Statistical Models*. 2nd Ed. New York: Halsted Press; 1995.
- Kreft IG, de Leeuw J. *Introducing multilevel modeling*. London: Sage; 1998.
- Snijders TAB, Bosker RJ. *Multilevel analysis: Introduction to basic and advanced multilevel modelling*. London: Sage; 1999.
- Raudenbush SW, Bryk AS. *Hierarchical linear models: Applications and data analysis methods seconded*. Thousand Oaks, CA: Sage; 2002.
- Croon MA, van Veldhoven MJ. Predicting group-level outcome variables from variables measured at the individual level: a latent variable multilevel model. *Psychological Methods*. 2007;12:45-57.
- Bennink M, Croon MA, Vermunt JK. Micro-macro multilevel analysis for discrete data: A latent variable approach and an application on personal network data. *Socio Meth Res*. 2013;42:431-57.
- Bennink M. *Micro-macro multilevel analysis for discrete data*. Ridderkerk: Ridderprint; 2014.
- Bennink M, Croon MA, Kroon B, Vermunt JK. Micro-macro multilevel latent class models with multiple discrete individual-level variables. *Adv Data Anal Classif*. 2016;10:139-54.
- Goldstein H. *Multilevel statistical models*. 2nd Ed. New York: Halsted Press; 1995.
- Hox J. *Multilevel analysis: Techniques and applications*. 2nd ed. New York, NY: Routledge; 2010.
- Pearson K. On lines and planes of closest fit to systems of points in space. *Philos Mag*. 1901;2:559-72.
- Lawley DN, Maxwell AE. *Factor analysis as a statistical method*. 2nd edition London: Butterwrth; 1971.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: Wiley; 1989.
- Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES, et al. 2010. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010;41:2108-29.
- Rodríguez R, Alarcón TE, Sánchez L. MADIP. Morphometrical analysis by digital image processing. *PT IX Spanish Symposium on Pattern Recognition and Image Analysis*. PC 2001; I: 291-298 España.
- Jolliffe IT. *Principal component analysis*. New York: Springer; 2002.
- Tellería Díaz A. Tratamiento e indicadores pronósticos del paciente con hemorragia intracerebral espontánea. *Rev Neurol*. 2006;42:341-9.
- Escudero D, Marqués L, Taboada F. Actualización en hemorragia cerebral espontánea. *Med Intensiva*. 2008;32:282-95.
- Ferrete-Araujo AM, Egea-Guerrero JJ, Vilches-Arenas A, Godoy DA, Murillo-Cabezas F. Predictores de mortalidad y mal resultado funcional en la hemorragia intra parenquimatosa espontánea grave: estudio prospectivo observacional. *Med Intensiva*. 2015;39:422-32.