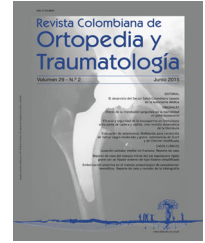




Revista Colombiana de Ortopedia y Traumatología

www.elsevier.es/rccot



ORIGINAL

Comportamiento de reingreso a 30 días en un centro de reemplazos articulares. Estudio de cohorte longitudinal



Luis Fernando Useche^{a,*}, Helbert Martín V^b, Efraín Leal-García^a, Rafael Eduardo Pérez^a, Martín Rondón^c y Lida Roncancio-Herrera^d

^a Especialista en Cirugía Reconstructiva de cadera y rodilla, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

^b Ortopedia y Traumatología Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

^c Bioestadístico, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

^d Coordinadora de enfermería Ortopedia, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Recibido el 29 de marzo de 2020; aceptado el 31 de enero de 2021

Disponible en Internet el 2 de marzo de 2021

PALABRAS CLAVE

Reingreso;
Artroplastia;
RTC;
RTR;
30 días;
Factores de riesgo;
Complicación

Resumen

Introducción: Los reemplazos articulares son calificados como procedimientos seguros y exitosos para el tratamiento de la osteoartritis severa de cadera y rodilla alrededor del mundo. Las tasas de reingreso en los primeros 30 días y las complicaciones se han descrito como una medida para evaluar estándares de calidad. En Colombia no se conoce el comportamiento de éstos estándares. Este estudio pretende aportar información de un centro especializado en reemplazos articulares en Bogotá DC, Colombia, Suramérica.

Materiales & Métodos: Se realizó un estudio observacional prospectivo de una cohorte de 1.126 pacientes con 626 reemplazos totales de cadera (RTC) y 500 de rodilla (RTR), operados entre los años 2011-2015 en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá DC, Colombia. Se reportan las tasas de reingreso a 30 días y las complicaciones. Se analiza mediante un modelo de regresión las asociaciones entre variables sociodemográficas y clínicas con el reingreso y las complicaciones.

Resultados: El 71% de los pacientes fueron mujeres, el promedio de edad de 63 años en los hombres y 65 años en mujeres. La estancia hospitalaria promedio fue de 3,5 días (DE:0,81-6,29). La tasa de reingreso a 30 días por cualquier causa fue 10,8% y la tasa de complicaciones asociadas al procedimiento fue 5,8%, se requirió reintervención quirúrgica en 1,5% de los pacientes. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el índice de Charlson mayor a 2 (OR = 2,33 [IC95% 1,3-4,18], p = 0.004) y el reingreso a 30 días. La principal complicación en RTC fue luxación (1,4%) y en RTR infección de sitio quirúrgico (4%). Se encontró una asociación

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luis.useche@gmail.com (L.F. Useche).

significativa entre complicaciones a 30 días con los días de hospitalización (OR = 1,17 [IC95% 1,09-1,25], $p=0,00$); y con el cirujano 4 en RTR (OR = 2,28 [IC95% 1,29-4,01], $p=0,04$); las demás variables no mostraron diferencias significativas. No se aprecian grandes diferencias con lo reportado en la literatura, asociación con estancia hospitalaria y experiencia del cirujano.

Discusión: La experiencia del cirujano y la aplicación de guías clínicas que optimicen los procesos intrahospitalarios y regulen los días de estancia hospitalaria, se relacionan con un mejor desenlace en la evolución de los pacientes en cuanto al número de complicaciones y reingresos a 30 días.

Nivel de evidencia: nivel II

© 2021 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Readmission;
Arthroplasty;
RTC;
RTR;
30 days;
Risk factors;
Complication

30 days re-admission in an articular Joint Arthroplasty center. A cohort Study

Abstract

Background: Joint replacements are always defined as safe and successful procedures for the treatment of severe osteoarthritis of the hip and knee around the world. Rates of readmission within initial post surgical 30 days and complications are described as a measure to assess quality standards. In Colombia the behavior of the standards are mainly unknown. Aim of study is to provide information from a specialized in joint replacements center in Colombia.

Methods: A prospective observational study was carried out on a cohort of 1,126 patients with 626 total hip replacements (THR) and 500 knee replacements (TKR), who underwent surgery between 2011-2015 at a University Hospital in Bogotá, Colombia. 30-day readmission rates and complications were reported. The associations between sociodemographic and clinical variables with readmission and complications were analyzed using a regression model.

Results: 71% of the patients were women, the average age was 63 years for men and 65 years for women. The mean hospital stay was 3.5 days (SD: 0.81-6.29). The 30-day readmission rate for any cause was 10.8% and the rate of complications associated with the procedure was 5.8%. Additional surgical procedures were required in 1.5% of the patients. A statistically significant association was found between the Charlson index greater than 2 (OR = 2.33 [95% CI 1.3-4.18], $p=0.004$) and readmission at 30 days. The main complication in THR was dislocation (1.4%) and surgical site infection (4%) in TKR. A significant association was found between complications at 30 days and days of hospitalization (OR = 1.17 [95% CI 1.09-1.25], $p=0.00$); and with surgeon 4 in TKR (OR = 2.28 [95% CI 1.29-4.01], $p=0.04$); the other variables did not show significant differences. No differences were found with what is reported in the literature, association with hospital stay and experience of the surgeon.

Discussion: The surgeon's experience and the application of clinical guidelines that optimize in-hospital processes and regulate the days of hospital stay are related to a better outcome in the evolution of patients in terms of the number of complications and readmissions after 30 days.

Evidence Level: II

© 2021 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La cirugía de reemplazos articulares de rodilla y cadera se encuentra en ascenso en los últimos años debido al aumento en número y longevidad de la población. Se prevé un aumento en el número de procedimientos del 50-150%.¹ Las tasas de readmisión a 30 días y complicaciones se han tomado como una medida para evaluar estándares de calidad en salud². El Departamento de Salud del Reino Unido ha establecido "tasas de reingreso dentro de los 28 días del RTC como un indicador clínico específico para

comparar resultados quirúrgicos entre centros de atención. Se reportó un rango de días de hospitalización en RTC y RTR 6 a 12 días en el Reino Unido, Alemania y Dinamarca³. Se han desarrollado diferentes estrategias, como la implementación de vías clínicas y protocolos de manejo, con el fin de disminuir la estancia hospitalaria, mejorar los estándares de calidad y evitar reingresos y complicaciones⁴.

Dentro de las complicaciones más frecuentes se describen: mortalidad, sangrado, infecciones postoperatorias, trombosis venosa profunda (TVP), luxaciones de la prótesis e inestabilidad. DeVries y colaboradores reportaron

asociación entre la edad, el sexo masculino y comorbilidad con un incremento en la tasa de complicaciones o mortalidad en reemplazos de cadera. Belmont ⁵ reportó seguimiento a 30 días de una cohorte de 17.640 RTC con una tasa de mortalidad del 0,35% y de complicaciones del 4,9%. Encontró como factores de riesgo para complicación: la edad (≥ 80 años), enfermedad cardíaca, obesidad mórbida y el tiempo operatorio (> 141 minutos). Para RTR, se reporta una tasa de mortalidad a los treinta días del 0,18%, y complicaciones en el 5,6% de los pacientes. La edad del paciente y la diabetes fueron factores predictivos de mortalidad, para complicaciones se identificó el IMC mayor a 40 kg/m², la edad del paciente, un ASA > 3 y un tiempo operatorio de > 135 minutos. ⁶ Yasunaga identificó como predictores de complicaciones postoperatorias la edad, el índice de masa corporal y la enfermedad cerebrovascular ⁷.

En cuanto al reingreso hospitalario su ocurrencia varía desde 1% hasta 8,5% en países desarrollados ⁸. En los reportes hay diferencias entre qué factores están asociados a estos desenlaces. Cullen reporta las complicaciones relacionadas con el procedimiento como la principal causa. Pamillo y colaboradores reportan que los reingresos dentro de los 42 días fueron más comunes en hospitales de bajo volumen que en los de muy alto volumen, sin diferencias en las tasas de reintervención. Talmo realiza un seguimiento de 11.814 RTC y 8.105 RTR, la tasa de reingreso dentro de los 30 días de la cirugía fueron 4,6% para RTR y 4,2% para RTC. Las complicaciones asociadas con la readmisión fueron predominantemente: infecciones de la herida, sepsis, enfermedad tromboembólica, enfermedad cardíaca y respiratoria. Para RTR se encontró como factores predictores de reingreso la edad, el sexo masculino, antecedente de cáncer, BUN, trastorno hemorrágico y un puntaje alto de ASA. Para RTC se identificó la obesidad, el uso de esteroides, trastornos hemorrágicos, el estado funcional dependiente y clase alta de ASA ⁹.

Este estudio presenta un seguimiento prospectivo a 30 días de 1.079 pacientes llevados a RTC (585) y RTR (494) en el Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) de Bogotá, Colombia; durante 4 años y analiza mediante un modelo uni y multivariado las asociaciones existentes entre los diferentes factores reportados y el reingreso y las complicaciones.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional prospectivo de los pacientes operados de RTC o RTR entre los años 2011-2015 en el Hospital Universitario San Ignacio con un seguimiento a 30 días. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años a quienes se les realizó un RTC o RTR primario en el HUSI y se excluyeron los pacientes llevados a cirugía por enfermedad tumoral, fracturas o cirugías que necesitaran uso prótesis especiales o de los cuales no se contaran con datos completos para el análisis.

Se realizó un registro en Excel de las variables sociodemográficas incluyendo: edad, sexo, tipo de intervención, diagnóstico pre quirúrgico y variables médico-quirúrgicas entre las que se incluyeron: el índice de comorbilidad de Charlson, el tiempo de estancia hospitalaria, uso de ácido tranexámico, tipo de anestesia, sangrado intraquirúrgico y cirujano. Se registró cuales pacientes presentaron reingreso

(definido como consulta por urgencias por cualquier motivo en los primeros 30 días postquirúrgicos) o complicación (definido como cualquier evento que genera una conducta médica adicional) o quirúrgica (reintervención) y por cual motivo en los primeros 30 días postquirúrgicos. Adicionalmente se diferenciaron las causas del reingreso en causas médicas (gastrointestinales, cardiopulmonares, genitourinarias, etc) o causas derivadas del procedimiento (infección de sitio quirúrgico, luxaciones, TVP, etc.).

Posteriormente se evaluaron asociaciones entre las variables estudiadas y los desenlaces sugeridos en la literatura mundial: reingreso a 30 días, reingreso específico por el procedimiento, complicación que requiere reintervención. Para el cálculo de muestra se utilizó la regla de 10 eventos por parámetro ¹⁰. Mediante regresión logística, utilizando el programa estadístico Stata 14, se crea un modelo inicial total. Se corre con todas las variables estudiadas para determinar asociaciones, confusión e interacción. Por medio del uso de la estrategia backward, se obtienen modelos finales de asociación entre las variables y los desenlaces descritos como reingreso y complicaciones para reemplazos de cadera y rodilla individualmente, y un modelo definitivo general de todos los procedimientos. No es posible correr un modelo con revisiones o reintervenciones, debido al bajo número de eventos no hay convergencia del modelo.

Resultados

Se incluyó una muestra inicial de 1.126 reemplazos (RTR 500 y RTC 626), al aplicar los criterios de exclusión se obtuvo un total de 1.079 pacientes (RTR 494, RTC 585). El género femenino fue predominante para el RTC y el RTR con 71% y 70% respectivamente, la edad en ambos grupos fue similar con un promedio de 62 años para el grupo de RTC y de 67 años para el grupo de los RTR, la principal causa en ambos grupos por la cual se realizó el reemplazo fue osteoartritis. Se encontró un índice de Charlson para comorbilidad mayor a 2 puntos (alto) en el 41,53% en RTC y del 59,39% en RTR. La estancia hospitalaria promedio fue similar en ambos grupos siendo 3,64 días (DE: 0,42-6,89) en RTC y de 3,42 días (DE: 1,43-5,42) para RTR. Se administró ácido tranexámico en RTC en 203 pacientes (34,7%) el cual se implementa desde 2012 con un aumento en su uso en los últimos años del estudio, el descenso promedio en hemoglobina fue de 3,2 mg/dl (DE: -1,32-5,09) y en hematocrito de 10,13% (DE: -3,58- 16,67). Para los RTR se usó ácido tranexámico en 178 pacientes (36,3%), el descenso promedio en hemoglobina fue de 1,35 mg/dl (DE: 0,05-2,75) y del hematocrito de 3,58% (DE: 0,6-7,75). (tabla 1).

Se presentó reingreso en 108 pacientes que corresponden al 10,9% de los pacientes intervenidos, las causas médicas corresponden a 20 eventos (1,85%) y las relacionadas con la cirugía a 88 eventos (8,2%). En RTC se presentaron 46 casos que equivalen al 7,9%, los motivos de consulta más importantes en orden de frecuencia fueron: la luxación del implante 8 casos (1,4%), el dolor postquirúrgico 7 casos (1,2%) y la sospecha de infección de sitio quirúrgico 6 casos (1,0%). Para RTR se registraron 62 eventos (12,6%), las causas más frecuentes fueron: sospecha de infección de sitio quirúrgico en 20 pacientes (4,0%), edema en miembros inferiores en

Tabla 1 Características sociodemográficas y médico-clínicas

Característica	RTC	RTR
Sexo (Femenino)	418 (71,45%)	346 (70,04%)
Edad (años)	62,28 (17-95)	67,34 (23-88)
Índice de Charlson >2 (alto)	243 (41,53%)	294 (59,39%)
Diagnóstico (osteoartrosis)	521 (89,1%)	454 (91,9%)
Ácido tranexámico	203 (32,64%)	178 (36,03%)
Hospitalización (días)	3,64 (1-34)	3,42 (1-23)
Cambio hb pre y pop (mg/dl) promedio	2,4 (DE: -1,32-5,09)	1,41 (DE: 0,05-2,75)
Cambio hto pre y pop (%) promedio	7,20% (DE: -3,58- 16,67)	3,89% (DE: 0,6-7,75)
Total	585	494

Tabla 2 asociación de las variables con las complicaciones en RTR y RTC

Complicaciones	Odds Ratio	Std error	z	P > z	[95% Conf. Interval]
Charlson 2 puntos	1,252	0,617	0,460	0,649	0,476484 - 3,288109
Charlson >2 puntos	1,102	0,660	0,160	0,871	0,3407273 - 3,562317
edad	0,102	0,019	0,880	0,381	0,9799099 - 1,05455
días hospitalización	0,117	0,041	4,450	0,000	1,091817 - 1,253628
cambio Hb	1,018	0,123	0,150	0,880	0,8033568 - 1,291162
cambio Hto	0,991	0,037	-0,240	0,814	0,9203225 - 1,067403
cirujano 2	3,089	1,239	2,810	0,005	1,408293-6,778815
cirujano 3	1,365	0,523	0,810	0,417	0,6440817-2,89157
cirujano 4	2,575	1,081	2,250	0,024	1,1304335 - 5,865084
cirujano 5	1,806	1,082	0,990	0,324	0,5581204 -5,846033
Ácido Tranexámico	1,032	0,648	0,050	0,959	0,3020676 -3,531124
Género femenino	1,008	0,306	0,030	0,978	0,5567474 - 1,826574
_cons	0,007	0,008	-4,550	0,000	0,0008474 -0,0598624

11 pacientes (2,2%) y trombosis venosa profunda (TVP) en 8 casos (1,6%).

En cuanto a las complicaciones se presentaron en 63 pacientes que equivalen al 5,8% del total. Las causas médicas corresponden al 15,8% y las derivadas de cirugía el 80,9%. En RTC se presentaron 29 complicaciones (4,96%), en orden de frecuencia se presentaron: 9 luxaciones protésicas (1,5%), 5 infecciones de sitio quirúrgico superficiales (0,9%) no se presentaron infecciones profundas y 4 pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) (0,7%). Para RTR se registraron 34 complicaciones que equivalen al 6,9%, siendo las causas más frecuentes: la infección de sitio quirúrgico con 14 casos (2,8%) siendo 2 infecciones profundas las cuales requirieron lavado quirúrgico, la TVP con 10 casos (2,0%), y posteriormente el IAM, la dehiscencia de la herida y el tromboembolismo pulmonar con 2 casos cada uno que corresponden al 0,4% cada una. Se intervinieron quirúrgicamente 14 pacientes (1,29%) por causas derivadas de las complicaciones. En RTC fueron 7 pacientes para reducción de luxación de cadera y 3 pacientes que requirieron revisión de la artroplastia y en RTR 1 paciente con necesidad de reducción de luxación y 3 lavados quirúrgicos.

Al analizar los datos con el modelo final para complicaciones se encuentra asociación entre los días de hospitalización y la presencia de complicaciones, con un aumento en la razón de probabilidades de desarrollo de complicaciones

por cada día adicional de estancia hospitalaria de 1,17 (OR=1,17[IC95% 1,09-1,25], $p=0,00$). Además, se encontró asociación con el cirujano que realizó la intervención, controlando por los días de estancia hospitalaria; el cirujano 4 (de menor experiencia) presenta una mayor razón de probabilidades de complicación principalmente en RTR al compararlo con el patrón tomado del cirujano 1 (de más experiencia) OR=2,28 ([IC95% 1,29-4,01], $p=0,04$). Las demás variables no mostraron diferencias significativas. (tabla 2.)

Para el caso de reingreso, se corre el modelo final en el cual resulta relevante solamente la variable índice de comorbilidad de Charlson, presentando asociación entre un índice de Charlson de comorbilidad mayor a 2 puntos (alto) y mayor probabilidad de reingresar a los 30 días del procedimiento (OR=2.33 [IC95% 1.3-4.18], $p=0.004$)(tabla 3).

Discusión

El HUSI es una institución en Bogotá, Colombia, que maneja un promedio de reemplazos en cadera y rodilla de 225 casos operados anualmente. En nuestro estudio se encontró una población similar a la reportada en otros estudios, predominantemente compuesta por mujeres en la séptima década de la vida tanto para RTC como para RTR y cuya causa al

Tabla 3 asociación de las variables con el reingreso en RTR y RTC

Reingresos	Odds Ratio	Std error	z	P > z	[95% Conf. Interval]
Charlson 2 puntos	1,534	0,623	1,060	0,291	0,692873 -3,399937
Charlson >2 puntos	2,422	1,142	1,880	0,061	0,9607736 - 6,103974
edad	0,997	0,014	-0,240	0,812	0,9690335 - 1,024949
días hospitalización	0,993	0,045	-0,150	0,881	0,9086445 -1,085661
cambio Hb	0,969	0,067	-0,460	0,643	0,8466097 -1,108373
cambio Hto	0,987	0,024	-0,530	0,593	0,9417238 -1,03493
cirujano 2	2,151	0,717	2,300	0,022	1,119019 -4,135652
cirujano 3	1,607	0,439	1,740	0,082	0,9414568 -2,744471
cirujano 4	1,427	0,502	1,101	0,313	0,7154273 -2,844505
cirujano 5	1,037	0,542	0,070	0,944	0,3721273 -2,890399
Ácido Tranexámico	0,889	0,225	-0,460	0,643	0,5412627 -1,461302
Género femenino	0,674	0,170	-1,570	0,117	0,4115339 -1,103703
_cons	0,815	0,067	-3,070	0,002	0,0164041 -0,4044754

igual que lo reportado en otros estudios fue principalmente osteoartritis. En general se trata de una población con un índice de comorbilidad alto dado por un índice de Charlson mayor a 2 puntos. La estancia hospitalaria de los pacientes fue similar a la reportada en la literatura con un promedio de 3 días de estancia hospitalaria en RTC y RTR.

La incidencia de complicaciones a 30 días postquirúrgicos encontrada en nuestro estudio fue de 4,96% en RTC y 6,9% en RTR, la cual es similar a la reportada en la literatura de 4,9% y 5,6% para RTC y RTR respectivamente. Estas fueron principalmente derivadas del procedimiento quirúrgico siendo las luxaciones protésicas en RTC y las infecciones de sitio quirúrgico superficiales en RTR las principales. Los factores relacionados con el desarrollo de complicaciones fueron el tiempo de estancia hospitalaria y la experiencia del cirujano, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura.

En cuanto al reingreso a 30 días postquirúrgicos la incidencia global fue de 10,9%, principalmente por causas relacionadas con su procedimiento, esta fue ligeramente mayor a los datos reportados en la literatura (1-8,5%)^{11,12}. Se encontró asociación con el reingreso de los pacientes con un índice de comorbilidad de Charlson >2.

Nuestro estudio no encontró asociación relevante para el desarrollo de complicación o reingreso a 30 días con: el género, la pérdida de sangre durante cirugía, el cambio en la hemoglobina y hematocrito, ni el uso de ácido tranexámico.

Con los resultados obtenidos se puede concluir que el HUSI atiende una población de alta complejidad con índices de morbilidad elevados y aun así conserva estándares de calidad reportados internacionalmente para otras instituciones especializadas en reemplazos articulares de cadera y rodilla. La experiencia del cirujano y la aplicación de guías clínicas en la práctica diaria regulando los días de estancia hospitalaria se relacionan con un mejor desenlace en la evolución de los pacientes en cuanto a las complicaciones y reingreso a 30 días.

Conflicto de intereses

Los autores no refieren algún conflicto de intereses.

Fuentes de Financiación

Esta investigación fue financiada por la Pontificia Universidad Javeriana Bogotá, a la cual estaban vinculados todos los autores al momento de su realización.

Referencias

- DeVries L, Sturkenboom M, Verhaar J, Kingma JH, Stricker BH. Complications after hip arthroplasty and the association with hospital procedure volumen. *Acta Orthopaedica*. 2011;82:545–52.
- Cullen C. Re-admission rates within 28 days of total hip replacement. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2006;88:475–8.
- Husted H, Lunn TH, Troelsen A, Gaarn-Larsen L, Kristensen BB, Kehlet H. Why still in hospital after fast-track hip and knee arthroplasty? *Acta Orthopaedica*. 2011;82:679–84.
- Glassou EN, Pedersen AB, Hansen TB. Risk of re-admission, reoperation and mortality within 90 days of total hip and knee arthroplasty in fast-track departments in Denmark from 2005 to 2011. *Acta Orthopaedica*. 2014;85:493–500, <http://dx.doi.org/10.3109/17453674.2014.942586>.
- Belmont P. Morbidity and mortality in the Thirty-day period following Total hip arthroplasty: risk factors and incidence. *The Journal of Arthroplasty*. 2014 Oct;29:2025–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2014.05.015>.
- Belmont P. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15321. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2014;96:20–6.
- Yasunaga H, Tsuchiya K, Matsuyama Y, Ohe K. Analysis of factors affecting operating time, postoperative complications and length of stay for total knee arthroplasty: nationwide web-based survey. *Journal of Orthopedic Science*. 2009;14:10–6.
- Pugely AJ, Callaghan JJ, Martin CT, Cram P, Gao Y. Incidence of and risk factors for 30-day readmission following elective primary total joint arthroplasty: analysis from the ACS-NSQIP. *The Journal of Arthroplasty*. 2013;28:1499–504.
- Pamilo KJ, Peltola M, Mäkelä K, Häkkinen U, Paloneva J, Remes V. Is hospital volumen associated with length of stay, re-admissions and reoperations for total hip replacement? A population-based register analysis of 78 hospitals and 54505 replacements. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2013;133:1747–55.

10. Talmo CT, Aghazadeh M, Bono JV. Perioperative Complications Following Total Joint Replacement. *Clin Geriatr Med.* 2012;28:471–87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2012.05.006>.
11. O'Malley NT, Fleming FJ, Gunzler DD, Messing SP, Kates SL. Factors independently associated with complications and length of stay after hip arthroplasty: analysis of the National Surgical Quality Improvement Program. *Journal of Arthroplasty.* 2012;27:1832–7.
12. Courvoisier DS, Combescure C, Agoritsas T, Gayet-Ageron A, Perneger TV. Performance of logistic regression modeling: beyond the number of events per variable, the role of data structure. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:993–1000, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.11.012>.