

Multimed 2021; (25)4: e1910

Julio - Agosto

Artículo original

Identificación de posibles factores causales en salud aplicando la metodología “ASI-IMC”

Identification of possible causal factors in health applying the “ASI-IMC” methodology

Identificação de possíveis fatores causais em saúde aplicando a metodologia “ASI-BMI”

Nelsa María Sagaró del Campo^{I*}  <http://orcid.org/0000-0002-1964-8830>

Larisa Zamora Matamoros^{II}  <http://orcid.org/0000-0003-2210-0806>

Milka Tanya Bartutis Bonne^{III}  <https://orcid.org/0000-0002-7474-354X>

^I Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Universidad de Oriente. Santiago de Cuba, Cuba.

^{III} Hospital Oncológico Conrado Benítez García de Santiago de Cuba. Santiago de Cuba, Cuba.

* Autor para la correspondencia. Email: nelsa@infomed.sld.cu

RESUMEN

Una vez diseñada la metodología ASI-IMC, que permite una correcta aplicación del análisis estadístico implicativo en los estudios de causalidad en medicina se aplicó la misma en



dichos estudios. Se escogió como ejemplo un estudio de factores pronósticos de mortalidad en cáncer de mama. El objetivo es evaluar la efectividad de la metodología de empleo del análisis estadístico implicativo en la identificación de posibles factores causales. Se realizó un estudio observacional analítico prospectivo de tipo casos y controles anidado en una cohorte, cuyo universo de estudio quedó conformado por todas las mujeres mayores de 18 años de edad con el diagnóstico clínico e histológico de cáncer de mama, procedentes de la provincia de Santiago de Cuba, atendidas en el Hospital Oncológico “Conrado Benítez”, entre 2014 y 2019 con una muestra de 140 casos y 140 controles, empleando 25 covariables como supuestos factores pronósticos y aplicando las 5 primeras etapas de la metodología de empleo del análisis estadístico implicativo en los estudios de causalidad en medicina. Fueron identificados como factores de buen pronóstico en pacientes con cáncer de mama la determinación de los biomarcadores, mientras que, de mal pronóstico clasificaron el estadio avanzado y la quimioterapia de manera directa, así como el tamaño tumoral y la metástasis, de manera indirecta. La metodología empleada permitió la identificación de posibles factores causales en la investigación presentada, evidenciando una vez más su efectividad.

Palabras clave: Análisis estadístico implicativo; Factores pronósticos; Cáncer de mama.

ABSTRACT

Once the “ASI-IMC” methodology that allows a correct application of the statistical analysis implicated in the causality studies in medicine was designed, it was applied in said studies. A study of prognostic factors of mortality in breast cancer was chosen as an example. In order to evaluate the effectiveness of the employment methodology of the statistical analysis implicit in the identification of possible causal factors; a prospective analytical observational study of cases and controls nested in a cohort was conducted, whose study universe was made up of all women over 18 years of age with the clinical and



histological diagnosis of breast cancer, from the province from Santiago de Cuba, treated at the "Conrado Benítez" Oncology Hospital, between 2014 and 2019 with a sample of 140 cases and 140 controls, using 25 covariates as supposed prognostic factors and applying the first 5 stages of the employment methodology of the implicative statistical analysis in causation studies in medicine. Biomarker determination was identified as factors of good prognosis in breast cancer patients, while, of poor prognosis classified advanced stage and chemotherapy directly, as well as tumor size and metastasis, indirectly. The methodology used allowed the identification of possible causal factors in the research presented, demonstrating once again its effectiveness.

Keywords: Implicit statistical analysis, Prognostic factors, Breast cancer.

RESUMO

Uma vez desenhada a metodologia ASI-BMI, que permite uma correta aplicação da análise estatística implicativa nos estudos de causalidade em medicina, foi aplicada nos referidos estudos. Um estudo de fatores prognósticos para mortalidade no câncer de mama foi escolhido como exemplo. O objetivo é avaliar a eficácia da metodologia de utilização da análise estatística implicativa na identificação de possíveis fatores causais. Foi realizado um estudo observacional analítico prospectivo do tipo caso-controle aninhado em uma coorte, cujo universo de estudo foi constituído por todas as mulheres maiores de 18 anos com diagnóstico clínico e histológico de câncer de mama, da província de Santiago de Cuba. , atendidos no Hospital Oncológico "Conrado Benítez", entre 2014 e 2019 com uma amostra de 140 casos e 140 controles, utilizando 25 covariáveis como supostos fatores prognósticos e aplicando as 5 primeiras etapas da metodologia de uso da análise estatística implicativa na causalidade estudos em medicina. A determinação dos biomarcadores foi identificada como fatores de bom prognóstico em pacientes com câncer de mama, enquanto o estágio avançado e a quimioterapia foram classificados diretamente como de mau prognóstico, assim como o tamanho do tumor e metástases, indiretamente. A metodologia utilizada permitiu a



identificação de possíveis fatores causais nas pesquisas apresentadas, demonstrando mais uma vez sua eficácia.

Palavras-chave: Análise estatística implicativa; Fatores prognósticos; Câncer de mama.

Recibido: 9/5/2021

Aprobado: 18/6/2021

Introducción

El análisis estadístico implicativo (ASI) surgió por los años 80 para resolver problemas de la Didáctica de las matemáticas. ⁽¹⁾ Más recientemente, Sagaró y Zamora, ⁽²⁾ fundamentaron su empleo en las ciencias médicas y han aparecido varias investigaciones que lo han empleado para identificar factores de riesgo y pronósticos siguiendo la metodología denominada ASI-IMC (acrónimo de la metodología de empleo del análisis estadístico implicativo en las investigaciones médicas de causalidad), propuesta por estas autoras, como las investigaciones de García, Moraga, Páez, Galano, Pardo, todas citadas por estas autoras. ⁽²⁾

Se expone en este trabajo un ejemplo de la aplicación de las cinco primeras etapas de la metodología “ASI-IMC” en un estudio para identificar factores pronósticos de mortalidad por cáncer de mama, teniendo en cuenta que estos factores son de suma importancia, pues con frecuencia, guían el proceder clínico de médicos y otros profesionales de la salud, al predecir el curso clínico de una enfermedad, establecer grupos de riesgo y tomar decisiones terapéuticas individualizadas a fin de prolongar con calidad, la vida de los pacientes.



La entidad seleccionada fue el cáncer de mama, dada su elevada incidencia, prevalencia y letalidad en el mundo, el país (28,2 fallecidas por 100 mil mujeres en 2018) ⁽³⁾ y la provincia donde se realiza el estudio.

Para verificar que este era un problema de salud y tener una primera aproximación que permitiera pasar a un estudio analítico se realizaron estudios descriptivos, de tendencia, supervivencia, estimación de los años de vida potencialmente perdidos, entre otros, los cuales constituyeron tesis de la especialidad de Bioestadística y otros publicados, como el de Rodríguez y colaboradores. ⁽⁴⁾

Por lo que el objetivo de este trabajo es evaluar la efectividad de la metodología de aplicación del ASI y, colateralmente, identificar los factores pronósticos de mortalidad por cáncer de mama en el territorio estudiado.

Métodos

Se realizó un estudio observacional analítico prospectivo de tipo casos y controles anidado en una cohorte cuyo universo de estudio quedó conformado por todas las mujeres mayores de 18 años de edad con el diagnóstico clínico e histológico de cáncer de mama, procedentes de la provincia de Santiago de Cuba, que fueron atendidas en el Hospital Oncológico “Conrado Benítez”, en el período de estudio, constituyendo los casos todas las fallecidas al final del período de estudio y los controles una muestra de las vivas en igual momento.

El período de reclutamiento se extendió de junio de 2014 a abril de 2019. Este período se estimó en base a la ocurrencia habitual de fallecidas a causa de esta entidad para garantizar un tamaño de muestra acorde con los requerimientos de la regresión logística que se emplea en una fase posterior a este estudio para comparar con la regresión logística.



Al estar los casos y controles anidados en una cohorte cada caso fue seleccionándose a medida que ocurría un fallecimiento (caso incidente) y para aumentar la comparabilidad entre los grupos se escogió un control por cada caso, en el mismo momento, empleando un muestreo simple aleatorio a partir del listado de historias clínicas de pacientes con fecha de diagnóstico de no más o menos un mes de diferencia con respecto al caso actual, dada la existencia de este registro en el Departamento de Registros Médicos del hospital, lo cual facilitó la localización de las historias seleccionadas. Los controles que fallecieron en el periodo de estudio convirtiéndose en casos fueron sustituidos por otro control.

Se admitieron como criterios de exclusión el ser paciente fallecida por causa ajena a la enfermedad en estudio o paciente con enfermedad concomitante como Diabetes Mellitus, que pudiera interferir en la validez de los resultados del estudio. Se tomó un control por cada caso para una razón 1:1, para un total de 140 casos y 140 controles.

La selección de variables se realizó a partir de la revisión de la literatura, consulta a expertos y resultados de los dos estudios pilotos realizados por Moraga ⁽⁵⁾ y Pardo, ⁽⁶⁾ empleando 25 covariables, relacionadas con la paciente, el tumor, el tratamiento y el diagnóstico.

Se realizó una extensa búsqueda bibliográfica en las bases de datos biomédicas de la Internet para determinar el estado actual del problema en estudio. Para conocer los datos estadísticos de morbilidad y mortalidad se consultaron los anuarios estadísticos de salud de la Dirección Provincial de Estadística y de la Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud del Ministerio de Salud Pública.

La recolección del dato primario se realizó mediante la revisión de las historias clínicas de los casos y los controles que integraron la muestra del estudio, los informes de anatomía patológica y otros documentos con información de las variables en estudio. Para este fin, se confeccionó un formulario que recoge la información necesaria.



Se aplicaron las cinco primeras etapas previstas en la metodología ASI-IMC: análisis exploratorio, transformación de los datos duplicando la variable dependiente, análisis principal con la variable dependiente como principal y como suplementaria, presentación de los resultados e interpretación de los mismos, según se describe en Sagaró y Zamora.⁽⁷⁾

Sistemas informáticos y procesadores estadísticos empleados:

- ✓ Microsoft Excel del paquete Office 2016, para confeccionar la base de datos en formatocsv como condición necesaria para la aplicación del software específico CHIC (del francés: *ClassificationHiérarchiqueImplicative et Cohésitive* que significa Clasificación Jerárquica, Implicativa y Cohesitiva), el cual proporciona de forma rápida, gran cantidad de cálculos y gráficos.
- ✓ CHIC 5.0, para obtener el modelo basado en el análisis estadístico implicativo, así como los gráficos ilustrativos de la técnica.
- ✓ R 3.2.0 y el RStudio 1.0.44 como entorno de desarrollo integrado sobre el cual se corrió el R para el cálculo del tamaño de muestra.

Resultados

Al examinar la distribución de frecuencias absolutas y relativas de los factores pronósticos considerados en casos y controles se observa un predominio de los tipos histológicos agresivos, tanto en casos como en controles con un 85,71 % y un 76,43 %, respectivamente. La necrosis (52,14 y 50 %), la desmoplasia (56,43 y 55,71 %), la histiocitosis ganglionar (47,86 y 45,71 %), el margen quirúrgico libre (55,71 y 43,57 %) y la hormonoterapia (45 y 47,86 %) estuvieron presentes en, aproximadamente, la mitad de las pacientes de ambos grupos; el estadio (69.29 %) y la metástasis (52,14 %) también se



presentó en aproximadamente la mitad de las fallecidas, no así en las vivas y el resto de los factores presentó baja frecuencia.

Al analizar la asociación entre cada uno de los factores y el estado viva o fallecida de las pacientes se pudo constatar que las diferencias significativas fueron en cuanto al estadio, el tamaño tumoral, la afectación ganglionar, la metástasis, la quimioterapia y los biomarcadores con más de un 99% de confiabilidad, para el grado de diferenciación nuclear y la invasión perineural, con un 95%; y para el tipo histológico y el margen quirúrgico con un 90 % de confiabilidad. El resto de los factores no resultaron significativamente asociados.

Se tabularon los índices de similaridad para las clases formadas y se especificó si esta forma parte de una clase mayor que contiene al peor o mejor desenlace. Siguiendo la metodología de aplicación del ASI también se tabularon los índices de cohesión para las reglas o metarreglas formadas.

El árbol de similaridad que se aprecia en la figura 1, muestra la agrupación de los factores pronósticos según el índice de similaridad de Lerman y los nodos significativos (en trazos más gruesos de color rojo), que se forman en los niveles 1, 4, 7, 11, 15, 17, 19, 21 y 24; siendo el nivel 1 el más significativo.

Aunque finalmente todos los factores se unen, si se toma como referencia un nivel de similaridad de 0,0115306, en el árbol se evidencia la formación de tres clases de cuasiequivalencia que engloban a todos los factores con un índice superior al referido. En una de las clases se reúnen las vivas con los biomarcadores y el tratamiento hormonal (C1), en la otra se agrupan las fallecidas con el resto de los supuestos factores pronósticos (C2), excepto la desmoplasia y la histiocitocis ganglionar que conforman solas, otra clase (C3).



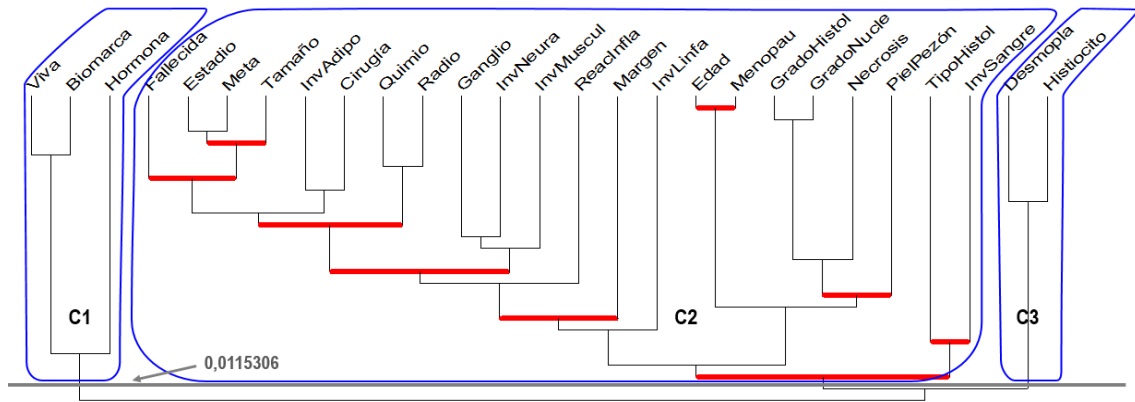


Fig. 1. Agrupación de factores pronósticos según índice de similitud (Árbol de similaridad).

El árbol cohesivo (Figura 2) muestra nodos significativos en los niveles: 1, 11, 17 y 20, siendo el 1 el más significativo, así como una jerarquía orientada, la cual estructura los factores en varias clases que definen R-reglas.

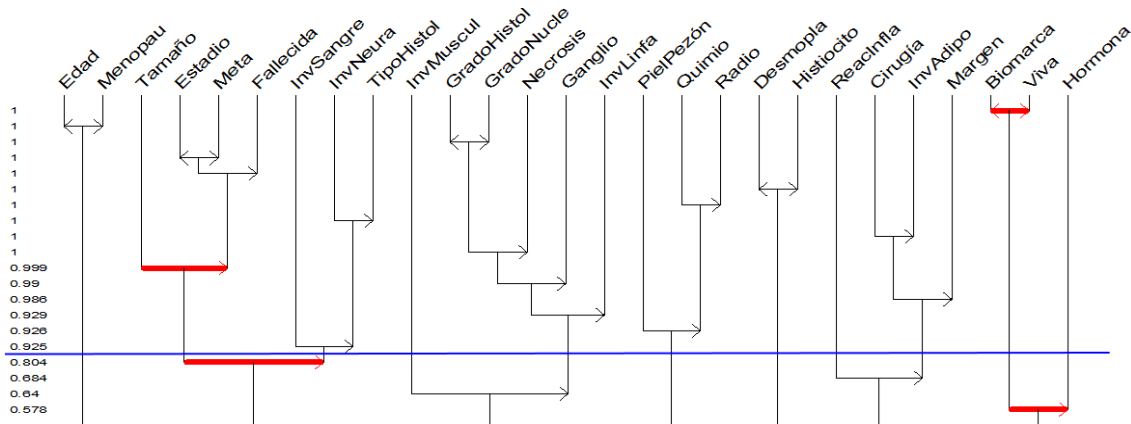


Fig. 2. Reglas y meta reglas que indican relaciones causales entre factores pronóstico (árbol cohesivo).

Con una intensidad implicativa máxima se muestran 10 reglas, las cuales se exponen a continuación:



- ✓ **R₁: (Biomarca ⇔ Viva):** es una relación de cuasiequivalencia en la cual todas las pacientes que se realizaron la determinación de los biomarcadores están vivas y viceversa (todas las vivas se determinaron los biomarcadores).
- ✓ **R₂: (Edad ⇔ Menopau):** esta es otra relación de cuasiequivalencia donde ser mayor de 50 años conlleva a estar en la etapa de la menopausia y viceversa, si la paciente está en la etapa de la menopausia es porque tiene más de 50 años.
- ✓ **R₃: (GradoHistol ⇔ GradoNucle):** esta relación de cuasiequivalencia expresa una coincidencia del grado de diferenciación histológica con el grado de diferenciación nuclear en un sentido dicotómico, es decir no se trata de se detecte el mismo grado histológico y nuclear, sino que ambos grado sean de los clasificados como mejor o peor al mismo tiempo.
- ✓ **R₄: (Estadio ⇔ Meta):** esta cuasiequivalencia está dada porque un estadio avanzado de la enfermedad cursa con metástasis y a la inversa se puede decir que la presencia de metástasis es característico de un estadio avanzado.
- ✓ **R₅: (R₄ ⇒ Fallecido):** esta metarregla plantea que el cumplimiento de la regla R₄ es una condición cuasisuficiente para fallecer o según el enfoque del efecto a la causa todas las fallecidas tenían un estadio avanzado de la enfermedad y a la vez metástasis.
- ✓ **R₆: (Desmopla ⇔ Histiocito):** esta cuasiequivalencia expresa que en todas las pacientes con desmoplasia estuvo presente también la histiocitosis ganglionar o viceversa.
- ✓ **R₇: (Quimio ⇒ Radio):** al poseer una cohesión de 1, esta regla indica que todos los pacientes que recibieron quimioterapia también recibieron radioterapia.
- ✓ **R₈: (InvNeura ⇒ TipoHistol):** esta regla plantea que todos los que presentaron invasión neural tenían tipos histológicos agresivos.



- ✓ **R₉: (Cirugía ⇒ InvAdipo):** es la expresión con una cohesión máxima de que todas las operadas tenían invadido el tejido adiposo.
- ✓ **R₁₀: (R₃⇒ Necrosis):** esta metaregla expresa que en las pacientes que se verificó el cumplimiento de la regla R₃ también se presentó necrosis.

El resto de las reglas y metarreglas que se forman se interpretan de forma similar.

Con un mínimo de 97% de intensidad implicativa se logran ver todas las implicaciones entre el conjunto de variable, siendo muy evidente la magnitud de las relaciones multivariadas. También se aprecian múltiples caminos en el entramado de uniones entre variables.

Las implicaciones más significativas, con un 100% de intensidad implicativa, son:

1. Grado Histol → Grado Nuclea: evidencia que si se tiene un grado histológico de mal pronóstico entonces también se tendrá un grado nuclear de mal pronóstico.
2. Meta → Estadio: significa que si la paciente tiene metástasis entonces se encuentra en un estadio avanzado.
3. Biomarca → Viva: es señal de que todas las pacientes que tuvieron el resultado de los biomarcadores al momento del diagnóstico están vivas.
4. Menopau → Edad: significa que se produjo la menopausia en la edad biológicamente prevista.

Otras implicaciones se presentaron entre 95 y 99,99% de intensidad.

Además, se visualizan en este grafo múltiples caminos en el entramado de uniones entre variables. El camino más importante se considera el que va del tamaño tumoral mayor de 5 cm a la presencia de metástasis, con una intensidad implicativa del 98%, lo cual conllevó



a un estadio avanzado de la enfermedad con la máxima intensidad implicativa y finalmente al fallecimiento de la paciente con un 99% de intensidad implicativa. (Figura 3)

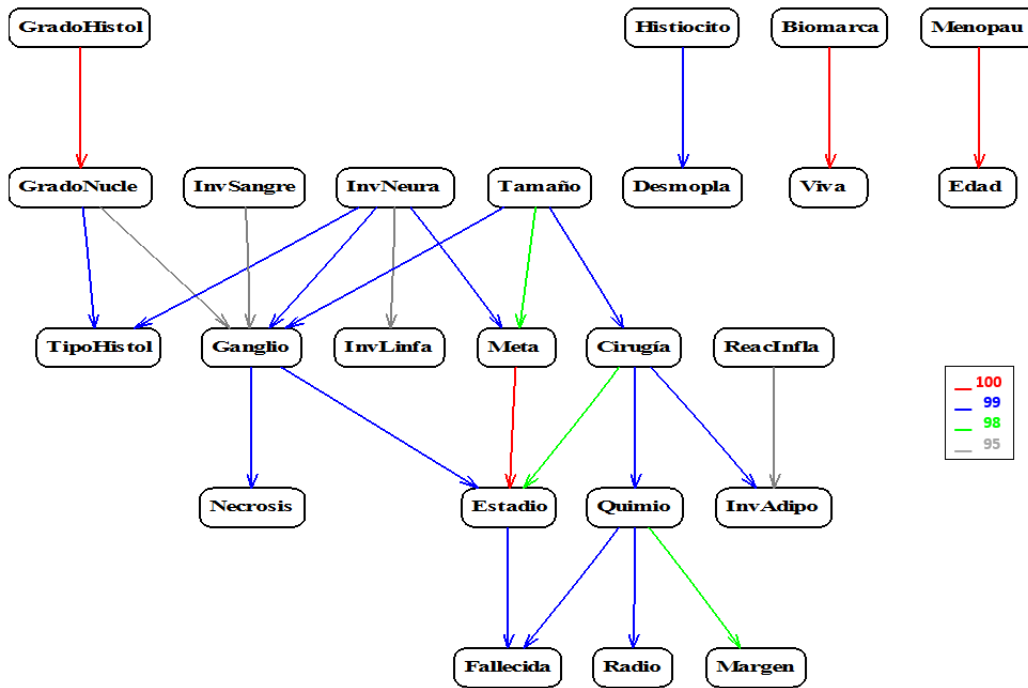


Fig. 3. Grafo implicativo de las relaciones causales entre los factores pronóstico con 95% y más de intensidad implicativa.

El modo como del grafo implicativo (figura 4) evidencia como factores de mal pronóstico el estadio, la metástasis, la quimioterapia y el tamaño tumoral y de buen pronóstico los biomarcadores. La metástasis y el tamaño tumoral aparece como factores pronósticos indirectos (marcado con líneas discontinuas), que al explorar en el grafo normal de la figura 3 se aprecia que ambos inciden en un estadio avanzado, la metástasis directamente y el tamaño tumoral a través de la afectación ganglionar y de la cirugía.

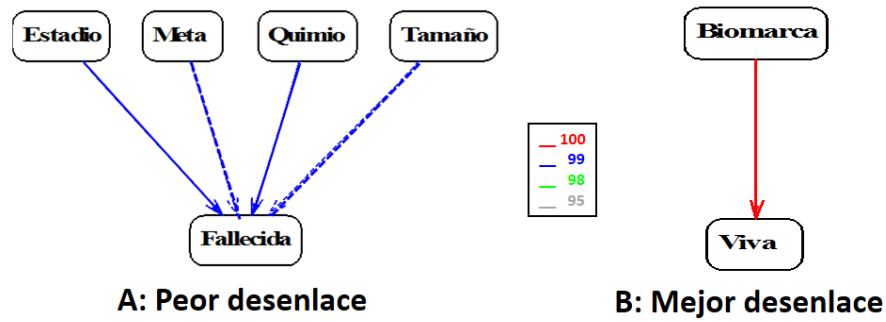


Fig.4. Relaciones “causales” entre los factores pronósticos y el desenlace (modo como del grafo implicativo).

Al analizar las variables dependientes como variables suplementarias se identifica la contribución de vivas y fallecidas a la relación entre variables (factores pronósticos), lo cual se muestra en la tabla 1 donde se presentan los casos de cohesión máxima y se aprecia una alta contribución de las fallecidas en la formación de todas las relaciones, excepto en las relaciones entre edad y menopausia, en la cual se destacan las vivas como responsables, lo cual se corresponde con un menor valor del riesgo de clase (0,354).

Tabla 1. Contribución de fallecidas y vivas a las relaciones entre variables (clases) con índice de cohesión máximo.

Clase	Riesgo de contribución a la clase	
	Fallecida	Viva
(Edad \Leftrightarrow Menopau)	0,6460	0,3540
(GradoHistol \Leftrightarrow GradoNucle)	0,3100	0,6900
(Estadio \Leftrightarrow Meta)	0	1
(Desmopla \Leftrightarrow Histiocito)	0,3640	0,6360
(Quimio \Rightarrow Radio)	0,0202	0,9800
(InvNeura \Rightarrow TipoHistol)	0,0696	0,9300
(Cirugía \Rightarrow InvAdipo)	0,4050	0,5950
((GradoHistol \Leftrightarrow GradoNucle) \Rightarrow)	0,1650	0,8350

Necrosis)		
-----------	--	--

Discusión

Al confrontar con publicaciones sobre el tema, los estudios realizados por Moraga⁽⁵⁾ y Pardo⁽⁶⁾ bajo la misma metodología, con el mismo objetivo y con muestras diferentes, pero de la misma población y que sirvieron como estudios piloto de este trabajo son los primeros referentes para el análisis.

El árbol de similaridad formado en este estudio no concuerda con el del estudio de Pardo⁽⁶⁾ donde se formaron 4 clases y los vivos aparecieron solos ni con el de Moraga,⁽⁵⁾ donde se aprecia una mayor diferencia entre vivas y fallecidas pues las dos clases que se forman nunca llegan a unirse, mientras que, en este estudio, como se pudo observar en la figura 1, al final se unen.

Sobre las reglas obtenidas a través del árbol cohesitivo, todas ellas fueron acertadas, excepto la sexta regla. Por ejemplo, de R_1 se sabe que el conocimiento por el médico del resultado de los biomarcadores en cada paciente influye en la imposición de un tratamiento personalizado que favorece la evolución de la enfermedad.⁽⁸⁾ A partir de esta regla se desató el análisis a posteriori que constituye la 6ta etapa de esta metodología, la cual se desarrolló en Sagaró y Zamora.⁽⁹⁾

R_2 refleja que la premenopausia como etapa biológica de capacidad reproductiva del ovario se corresponde con una edad menor de 50 años; por lo que estos factores deben ser equivalentes.

La regla R_3 se puede calificar de acertada ya que el grado histológico estudia la formación de ductus, el índice mitótico y las características del núcleo y es precisamente este último aspecto en el que se basa el grado nuclear.⁽¹⁰⁾



Sobre R₄ se conoce que un estadio avanzado es propio del cáncer de mama invasivo que se ha propagado más allá de la mama y los ganglios linfáticos circundantes hacia otros órganos del cuerpo, como los pulmones, ganglios linfáticos distantes, la piel, los huesos, el hígado y el cerebro.⁽¹¹⁾

R₅ también es acertada desde el punto de vista clínico pues como se explicó en la regla anterior la presencia de metástasis propia de un estadio terminal afecta órganos vitales con daños, en la mayoría de los casos, aspectos que llevan al paciente a fallecer.

R₆ no tiene una interpretación lógica desde el punto de vista clínico, sin embargo, se puede pensar en la existencia de una variable confusora, no tenida en cuenta al diseñar el estudio, por ejemplo, podría pensarse en el estado inmunológico. Ante una regla absurda como esta, la autora sugiere identificar los sujetos típicos responsables de la formación de la misma y realizar el análisis a posteriori proponiendo nuevas variables en busca de las verdaderas relaciones de causalidad.

R₇ es posible por los tratamientos combinados que se emplean en la enfermedad en correspondencia con los protocolos establecidos en cada caso y R₈ también es acertada desde el punto de vista clínico pues la invasión de cualquier órgano o tejido es característico de los tipos histológicos más agresivos.⁽¹²⁾

R₉ y R₁₀ son reglas que se observan en el estudio, que no necesariamente se observan en la práctica clínica, pero tampoco se corresponden con reglas absurdas.

Sobre los factores pronósticos identificados, la presencia de metástasis y el avanzado estadio de la enfermedad fueron identificados por el análisis estadístico implicativo y la regresión como factores de mal pronóstico tanto en este estudio como en el de Pardo,⁽⁶⁾ no así en el de Moraga,⁽⁵⁾ quizás debido a que el tamaño de muestra en su estudio fue muy inferior.



En otros estudios como el de Maffuz⁽¹²⁾ de 2017, sobre mujeres mexicanas, la mayoría de las féminas diagnosticadas con cáncer de mama presentaron estadios avanzados al momento del diagnóstico (52,9% de las pacientes).

La metástasis es uno de los factores de mal pronósticos más evidenciado en muchas investigaciones, entre las que figuran la de Kim⁽¹³⁾ que encontró como el principal factor pronóstico la metástasis en ganglios linfáticos y las de Mohar-Betancourt⁽¹⁴⁾ y Wiltzel⁽¹⁵⁾ que valoran la metástasis cerebral.

Estudios como el de Kim y colaboradores⁽¹⁶⁾ encontraron la quimioterapia neoadyuvante como factor de buen y mal pronóstico, respectivamente, coincidiendo el último con este estudio.

El tamaño del tumor es bien reconocido como uno de los más importantes factores pronósticos, sobre todo, en el momento del diagnóstico, es por ello que las pesquisas con mamografía son las que han permitido detectar tumores incipientes, prolongándose la supervivencia de las mujeres que padecen la enfermedad.⁽¹⁷⁾

Los biomarcadores como factores de buen pronóstico está justificado en la literatura al ser sustancias que se encuentran aumentadas en el organismo, que pueden ser producidas por un tumor o el propio organismo en respuesta al tumor y aun cuando no garantizan el diagnóstico al no ser específicos, si guían en el pronóstico. Por otro lado, los biomarcadores pautan el tipo de tratamiento.⁽⁹⁾

Conclusiones

El estudio culminó con una evaluación satisfactoria de la efectividad de la metodología ASI-IMC en la identificación de posibles factores causales en las investigaciones en salud y a la vez fueron identificados los factores pronósticos de mortalidad por cáncer de mama en la población estudiada.



Referencias bibliográficas

1. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. Evolución histórica de las técnicas estadísticas y las metodologías para el estudio de la causalidad en ciencias médicas. MEDISAN 2019;23(3): 534-56.
2. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. ¿Por qué emplear el análisis estadístico implicativo en los estudios de causalidad en salud? Revista Cubana de Informática Médica 2019;11(1):88-103.
3. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2018. [Internet]. La Habana: MINSAP; 2019. [citado 10/5/2020]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%3%b3nico-Espa%3%b1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf>
4. Rodríguez Sarria YM, Delisle Ureña G, Sagaró del Campo NM, Escalona Fonseca M. Factores pronósticos y supervivencia de mujeres con cáncer de mama en Santiago de Cuba. MEDISAN 2018; 22(5): 477-82.
5. Moraga Rodríguez A, Zamora Matamoros L, Sagaró del Campo NM, Moraga Rodríguez A, Rodríguez Griñán A. Análisis estadístico implicativo para la identificación de factores pronósticos de la mortalidad por cáncer de mama. MEDISAN2017;21(4): 395-406.
6. Pardo Santana S, Sagaró del Campo NM, Zamora Matamoros L, Viltre Castellanos DM. Utilidad del análisis estadístico implicativo para identificar factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. [Internet]. 2019 [citado 11/12/2020];44(4). Disponible en: http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1869/pdf_608
7. Sagaró del Campo NM, Zamora Matamoros L. ¿Cómo aplicar el análisis estadístico implicativo en los estudios de causalidad en salud? Revista Electrónica Dr. Zoilo E.



Marinello Vidaurreta. [Internet]. 2020 [citado 6/1/2021];45(1). Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1960>

8. Almagro E, González CS, Espinosa E. Factores pronósticos en el cáncer de mama en estadio inicial. Med Clin (Barc) 2016; 146(4):167-17.

9. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L, Bonne Bartutis MT. Los biomarcadores como factores pronósticos de cáncer de mama a través de un análisis implicativo a posteriori. MEDISAN 2020;24(2): 223-34.

10. Pérez López ME. Correlación de Factores Pronósticos Clásicos con Parámetros Inmunohistoquímicos y Subtipos Tumorales en mujeres afectadas por Cáncer de Mama. [Tesis]. España: Universidade de Santiago de Compostela; 2012. [citado 20/6/2020]. Disponible en: https://minerva.usc.es/xmlui/bitstream/handle/10347/6110/rep_248.pdf?sequence=1&isAllowed=y

11. Yan M, Lü H, Liu Z, Liu H, Zhang M, Sun X, et al. High risk factors of brain metastases in 295 patients with advanced breast cancer. Chin Med J (Engl)2013;126(7):1269-75.

12. Maffuz Aziz A, Labastida Almendaro S, Espejo Fonseca A, Rodríguez Cuevas S. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. Cirugía y Cirujanos2017;85(3):201-7.

13. Kim JM, Kim JY, Jung EJ, Kwag SJ, Park JH, Park T, et al. The prognosis factors among breast cancer patients with extensive axillary lymph node metastasis. Korean J Clin Oncol 2018;14(1):43-7.

14. Mohar Betancourt A, Alvarado Miranda A, Torres Domínguez JA, Cabrera P, Lara Medina F, VillarrealGómez YS, et al. Factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral como primer sitio de recurrencia. Salud Pública Mex 2018;60(2):141-50.



15. Wiltzel I, Olivera Ferrer L, Pantel K, Müller V, Wikman H. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):8.
16. Kim HS, Yoo TK, Park WC, Chae BJ. Potential Benefits of Neoadjuvant Chemotherapy in Clinically Node-Positive Luminal Subtype– Breast Cancer. *J Breast Cancer* 2019;22(3):412-424.
17. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med* 2016;375:1438-47.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros.

Curación de datos: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros.

Análisis formal: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros, Milka Tanya Bartutis Bonne.

Investigación: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros, Milka Tanya Bartutis Bonne.

Metodología: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros.

Administración del proyecto: Larisa Zamora Matamoros.

Supervisión: Milka Tanya Bartutis Bonne.

Validación: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros, Milka Tanya Bartutis Bonne.



Visualización: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros, Milka Tanya Bartutis Bonne.

Redacción – borrador original: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros, Milka Tanya Bartutis Bonne.

Redacción – revisión y edición: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros, Milka Tanya Bartutis Bonne.



Esta obra de Multimed se encuentra bajo una licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>