



CIENCIAS BIOMÉDICAS

Artículo original de investigación

Nueva metodología de análisis estadístico en la investigación de problemas de salud

Nelsa María Sagaró del Campo ^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-1964-8830>

Larisa Zamora Matamoros ² <http://orcid.org/0000-0003-2210-0806>

¹ Facultad Medicina 1, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba

² Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Oriente. Santiago de Cuba, Cuba

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

RESUMEN

Editor

Lisset González Navarro
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Traductor

Darwin A. Arduengo García
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Introducción: Las técnicas estadísticas tradicionales con que se estudia esta causalidad parten del supuesto de la linealidad, aun cuando se conoce de la complejidad de los procesos de salud enfermedad. **Objetivo:** Describir los fundamentos, diseño y validación de una metodología para la aplicación del análisis estadístico implicativo en las investigaciones médicas de causalidad y evaluar su efectividad en la solución de un problema de salud concreto. **Métodos:** El diseño de la metodología propuesta se basó en la articulación de procedimientos elaborados a partir de las limitaciones identificadas. La validación se llevó a cabo mediante 3 estudios. El primero para la validación de criterio mediante la comparación con la regresión logística binaria. El segundo para la validación de contenido permitió verificar la correspondencia de las reglas obtenidas con lo planteado en la literatura, además, se clasificaron la mayoría de dichas reglas, según el juicio de los expertos, como acertadas, y se emitió una opinión favorable sobre la metodología, por los usuarios potenciales de la misma. El tercer estudio fue un metaanálisis que resumió los indicadores obtenidos en los estudios que aplicaron la metodología, que también corroboró su buen desempeño. **Resultados:** Al evaluar la efectividad de la metodología se logró identificar los factores pronósticos de mortalidad por cáncer de mama en la provincia Santiago de Cuba. **Conclusiones:** La metodología constituye una nueva perspectiva de análisis de datos e interpretación de resultados, que contribuye a perfeccionar la investigación de causalidad en medicina, por tanto, se recomienda su empleo en estos estudios.

Palabras clave: metodología; estadística; análisis estadístico implicativo; investigaciones médicas; causalidad; interpretación de resultados

New statistical analysis methodology in health problems research

ABSTRACT

Introduction: Traditional statistical techniques used to study causality are based on the assumption of linearity, even though the complexity of health-disease processes is known.

Objective: To describe the foundations, design and validation of a methodology for the application of implicative statistical analysis in medical causality research and to evaluate its effectiveness in solving a specific health problem. **Methods:** The design of the proposed methodology was based on the articulation of procedures developed from previously identified limitations. Validation was carried out through 3 studies. The first one for criterion corroboration through comparison with binary logistic regression. The second one for content validation allowed verifying the correspondence of the rules obtained with what was proposed in the literature. In addition, most of these rules were classified, according to the experts criteria, as correct, and a favorable opinion was issued on the methodology by its potential users. The third study was a meta-analysis that summarized the indicators obtained in the studies that applied the methodology, which also corroborated its good performance. **Results:** By evaluating the effectiveness of the methodology, it was possible to identify the prognostic factors of mortality due to breast cancer in the province of Santiago de Cuba. **Conclusions:** The methodology constitutes a new perspective of data analysis and interpretation of results, which contributes to improving causality research in medicine, therefore, its use in these studies is recommended.

Keywords: methodology; statistics; implicative statistical analysis; medical research; causality; interpretation of results

INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos primordiales de la medicina es determinar las causas de las enfermedades. ⁽¹⁾ Por esta razón se consideran imprescindibles los estudios de identificación de factores de riesgo para la prevención primaria, así como los de identificación de factores pronósticos para la prevención secundaria y terciaria. ⁽²⁾

En las ciencias médicas la causa tiene una naturaleza probabilística, por lo cual la inferencia estadística ha jugado un papel protagónico para identificar relaciones causales. ^(3,4,5,6,7) Desde mediados del siglo XX, en correspondencia con el paradigma multicausal reinante, las técnicas estadísticas multivariadas han sido las herramientas más confiables en el estudio de la causalidad en medicina y entre estas la regresión logística binaria (RLB) es la más empleada. ^(8,9,10) Sin embargo, se le reconocen importantes limitaciones. ⁽¹¹⁾ En la actualidad estas investigaciones se tornan polémicas, dado el empleo de técnicas estadísticas que parten de supuestos de linealidad, y no logran explicar satisfactoriamente determinados procesos. ^(12,13) Los enfoques actuales obligan a los investigadores a estudiar el proceso salud-enfermedad a través de modelos complejos, dinámicos, jerárquicos, que tengan en cuenta el papel creativo del desorden, las inestabilidades, el azar, el caos y las asimetrías. ^(14,15,16) Un ejemplo de estas herramientas es el análisis estadístico implicativo (conocido por la sigla ASI de *Analyse Statistique Implicative* del idioma francés donde se originó), técnica de la minería de datos, que permite modelar la cuasiimplicación. ^(17,18,19)

El ASI se ha empleado con éxito en el diagnóstico y solución a problemas propios de la didáctica de las matemáticas. ^(20,21,22,23) Sin embargo, al explorar en las bases de datos bibliográficas de carácter biomédico, no se constató su aplicación previa a las investigaciones de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, en colaboración con la Universidad de Oriente, conducentes a la formación de especialistas en Bioestadística de la región oriental del país, bajo la dirección de las autoras de la presente investigación. Esto parece estar relacionado con la falta de visión estadística en los investigadores médicos, que les permitiera reconocer la posibilidad de emplear esta herramienta en la investigación médica de causalidad, sus limitaciones en este contexto y las modificaciones a introducir en el análisis e interpretación de los resultados del ASI, para lograrlo. ^(24,25,26,27,28,29,30,31)

A este problema se dio respuesta mediante una tesis doctoral, en la cual se creó y validó la metodología ASI-IMC (siglas de análisis estadístico implicativo en las investigaciones médicas de causalidad), basada en determinadas modificaciones en el análisis de los datos y la interpretación de los resultados en el ASI, para permitir su empleo en estas investigaciones y contribuir a incrementar la calidad de las mismas.

El presente trabajo tiene como objetivos exponer una síntesis de los fundamentos, diseño y validación de la metodología ASI-IMC y evaluar la efectividad de la metodología en la solución de un problema de salud prioritario en el territorio: la

identificación de factores pronósticos del cáncer de mama en la provincia Santiago de Cuba.

MÉTODOS

Se presenta una investigación aplicada en 2 etapas en correspondencia con los objetivos propuestos. La primera etapa consistió en exponer una síntesis de las 3 fases que dieron origen a la metodología ASI-IMC. Estas fueron: una primera fase de fundamentación, una segunda de diseño y, por último, una de validación. La segunda etapa consistió en una investigación clínica donde se aplicó la metodología propuesta, lo cual se detalla a continuación.

Se realizó un estudio observacional analítico prospectivo de tipo casos y controles anidado en una cohorte para evaluar la efectividad del ASI-IMC en la identificación de los factores pronósticos de mortalidad por cáncer de mama en la provincia Santiago de Cuba. La población de estudio quedó conformada por todas las mujeres mayores de 18 años de edad con el diagnóstico clínico e histológico de cáncer de mama. Procedían de la provincia de Santiago de Cuba, fueron atendidas en el Hospital Oncológico Conrado Benítez de junio de 2014 a abril de 2019, constituyendo los casos todas las fallecidas durante el período de estudio y los controles una muestra de las vivas en igual momento.

Al estar los casos y controles anidados en una cohorte cada caso fue seleccionándose a medida que ocurría un fallecimiento (caso incidente) y se escogió su control en el momento del deceso para aumentar la comparabilidad entre los grupos, empleando un muestreo simple aleatorio a partir del listado de historias clínicas de pacientes con fecha de diagnóstico de más o menos 1 mes de diferencia con respecto al caso actual, dada la existencia de este registro en el Departamento de registros médicos del hospital.

Se tomó un control por cada caso, por lo que se empleó la fórmula de tamaño muestral para casos y controles balanceados, cuyos parámetros se estimaron a partir de los resultados de 2 estudios pilotos realizados por Moraga y Pardo.^(32,33) También se tuvo en cuenta que el número de individuos excediera en 10 veces el número de variables independientes a estimar más 1, siguiendo el criterio de Freeman, citado en Sagaró y Zamora.⁽¹¹⁾ Teniendo en cuenta todos estos elementos se obtuvo un tamaño de muestra constituido por 140 casos y 140 controles.

La operacionalización se realizó a partir de la revisión de la literatura, de las bases de datos biomédicas, consulta a expertos y resultados de los 2 estudios pilotos.^(32,33) Se duplicó la variable dependiente y se dicotomizaron las 25 covariables relacionadas con la paciente, el tumor, el tratamiento y el diagnóstico. En el análisis a posteriori se tuvieron en cuenta

los resultados de la técnica de inmunohistoquímica para los receptores hormonales de estrógeno y progesterona, la sobreexpresión del HER2 y el Ki67 (tomando como punto de corte el 20 %, determinado por el laboratorio de inmunohistoquímica), y se definieron 4 nuevas variables dicotómicas que permitieron clasificar a los sujetos, según dichos resultados, dentro de 4 subtipos moleculares.⁽³⁴⁾

La recolección del dato primario estuvo a cargo de la autora, 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.

Para analizar las potencialidades del ASI-IMC se comparó con la RLB, como prueba de referencia. La comparación se realizó mediante los indicadores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, razones de verosimilitud positiva y negativa, los índices de Youden, de validez y de Kappa y el odds ratio de diagnóstico, así como sus intervalos de confianza del 95 %, según la expresión de Wilson.⁽³⁵⁾ El índice de Youden se estimó según su forma clásica, y según la versión de Chen.⁽³⁶⁾

El presente estudio se articuló sobre los principios que regulan la conducta ética médica, dispuestos en la Declaración de Helsinki. No se recogió el consentimiento informado al no existir razones que lo justifiquen. Los datos obtenidos fueron estrictamente confidenciales y no serán utilizados con fines ajenos a esta investigación.

RESULTADOS

Como resultados de la primera etapa se describen las fases para el logro de la metodología ASI-IMC. En la fase de fundamentación se desarrolló una investigación documental con las etapas propias de este tipo de indagación según describen Sagaró y Zamora.⁽³⁷⁾ Se elaboró un amplio marco teórico partiendo de un análisis histórico lógico.⁽³⁸⁾ Se sistematizaron las técnicas para el estudio de las relaciones bivariadas y multivariadas, los métodos gráficos para la exploración, el análisis y la presentación de las relaciones multicausales, así como las técnicas avanzadas que aseguran la validez de estas exploraciones, incluyendo el diseño y control de sesgos.^(39,40)

Luego se evidenciaron los hechos que hicieron posible la aplicación del ASI en la identificación de factores pronósticos y de riesgos y se identificaron 14 aspectos para establecer una comparativa entre esta técnica y la RBL.^(11,41) Esta etapa permitió reconocer la conveniencia de emplear el ASI en el contexto médico y las limitaciones para su empleo de manera directa, así como concebir las modificaciones que condujeron a la creación de la metodología.

En la etapa de diseño se concibió la vía para la obtención de la metodología. ⁽⁴²⁾ Para corroborar la utilidad de la técnica y proponer los cambios en la misma se realizaron múltiples estudios de casos y controles para la identificación de factores pronósticos y de riesgo. ^(43,44) Basado en los resultados de estos estudios se contextualizó el modo de analizar los datos y se adaptó la interpretación de los resultados. ^(45,46)

En la metodología se articularon 9 etapas, algunas con subetapas, con una serie de procedimientos. Cada etapa sucede a la anterior. Al llegar a la etapa 6 si alguna regla despierta el interés del investigador pasa a la etapa 7 que remite al investigador a la etapa inicial para repetir el proceso, en caso contrario pasa a la etapa 8 y luego a la 9 para finalizar el proceso. Un esquema general se presenta en la figura 1.

La validación se llevó a cabo mediante 3 estudios:

1. Validación de criterio a través de un estudio de casos y controles anidados en una cohorte, en el cual se realizó la comparación de los resultados obtenidos tras la aplicación, sobre el mismo conjunto de datos, del ASI-IMC y la RLB (prueba estándar o de referencia) y el cálculo de 14 indicadores estadísticos básicos para evaluar el desempeño del ASI-IMC frente a la RLB, con sus intervalos del 95 % de confianza. ⁽⁴⁷⁾

2 Validación de contenido por 3 vías:

a) Validez de apariencia, a través de la opinión de usuarios potenciales, ⁽⁴⁸⁾

b) Validez racional, basada en la correspondencia de lo expresado en la literatura con lo encontrado tras la aplicación del ASI-IMC y verificado por una investigación documental; ⁽⁴⁸⁾

c) Juicio de expertos, para evaluar la calidad de las reglas derivadas del ASI-IMC, ⁽⁴⁹⁾

3. Validación basada en la evidencia proporcionada por los 13 estudios realizados, en los cuales se ha empleado el ASI, siguiendo un mismo patrón de trabajo, perfeccionándose en cada nueva investigación, como se planteó en la introducción, y se han comparado sus resultados con los de la RLB, según se describió en la validación de criterio, a través de un metaanálisis. ⁽⁵⁰⁾

La aplicación del ASI-IMC y la RLB arrojó como resultado la identificación de los factores pronósticos de mortalidad por cáncer de mama en la provincia Santiago de Cuba. En el análisis principal con variable dependiente como principal se desarrollaron 3 formas de análisis: de similaridad, cohesivo e implicativo. El árbol de similaridad que se aprecia en la figura 2 muestra la agrupación de los factores pronósticos y

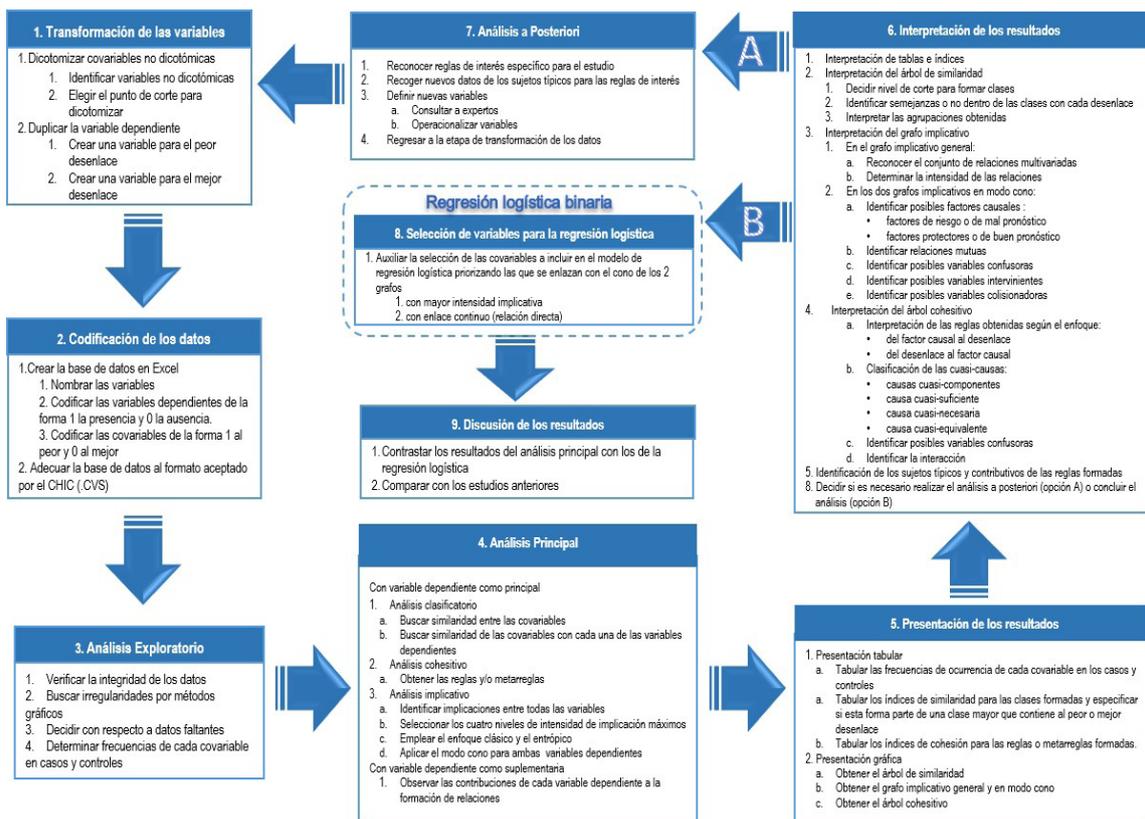


Fig. 1. Esquema de la metodología ASI-IMC

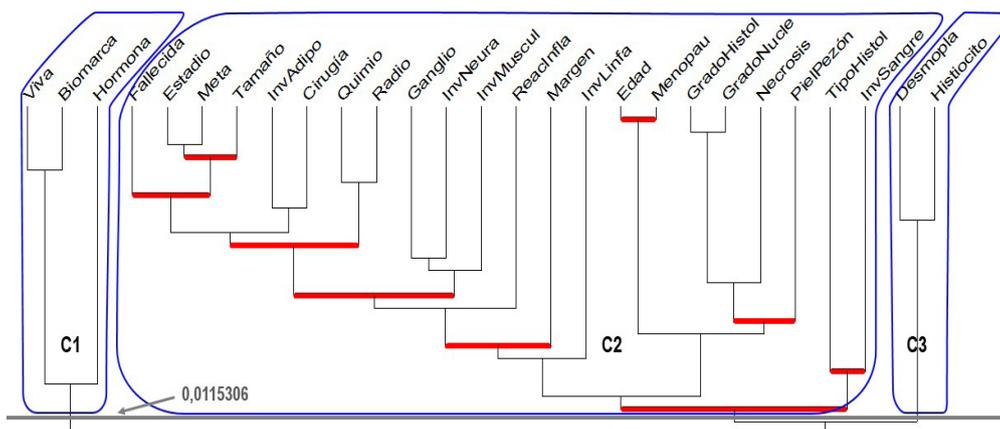


Fig. 2. Agrupación de los factores pronósticos según índice de similaridad

el desenlace según el índice de similaridad de Lerman y los nodos significativos (en trazos más gruesos de color rojo).

El árbol cohesivo (figura 3) muestra las reglas y metarreglas que se forman indicando las relaciones entre todas las variables. Se aprecian 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 las reglas y metarreglas. Con una cohesión máxima de 1, se forman 9 reglas y una metarregla.

La figura 4 muestra la implicación entre las variables con intensidad de implicación mayores o iguales al 95 % y clasificadas de la siguiente forma: con líneas rojas aparecen relacionadas las variables que reportan una intensidad de implicación igual al 100 %; con líneas azules, verdes y grises, las que sus porcentajes de intensidad caen en los intervalos semiabiertos [(99; 100), (98; 99) y (95; 98)], respectivamente.

El grafo implicativo en modo cono permite identificar los posibles factores de buen y mal pronóstico. La representación en la figura 5 evidencia como factores de mal pronóstico

el estadio, la metástasis, la quimioterapia y el tamaño tumoral, al estar el peor desenlace implicado por ellos, y de buen pronóstico los biomarcadores, al estar el mejor desenlace implicado por esta variable.

El empleo de la RLB determinó como factores de mal pronóstico: un estadio avanzado de la enfermedad, la presencia de metástasis y la quimioterapia; y como factores de buen pronóstico los biomarcadores. En la tabla 1 se muestra que las pacientes que se diagnosticaron en estadios III o IV presentaron una probabilidad de fallecer entre 1,59 y 6,59 veces mayor que las que estaban en los primeros estadios.

El ASI-IMC mostró una capacidad para detectar las variables significativamente asociadas al cáncer entre un 51,01 % y un 100 %, ya sea como factor de buen o de mal pronóstico. También demostró una capacidad entre un 77,33 % y un 99,15 % para identificar las variables que no constituyen factores pronósticos. Un factor pronóstico identificado por el ASI-IMC tiene una probabilidad del 80 % de serlo realmente; así mismo, una variable que no constituye un factor pronós-

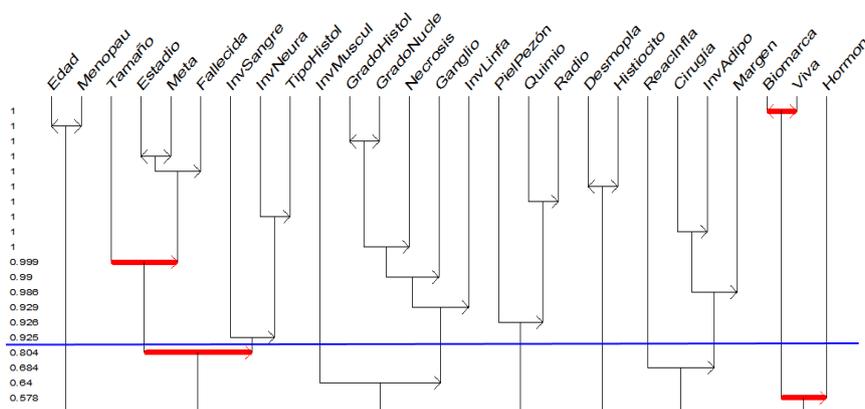


Fig. 3. Reglas y metarreglas que indican relaciones causales entre factores pronósticos

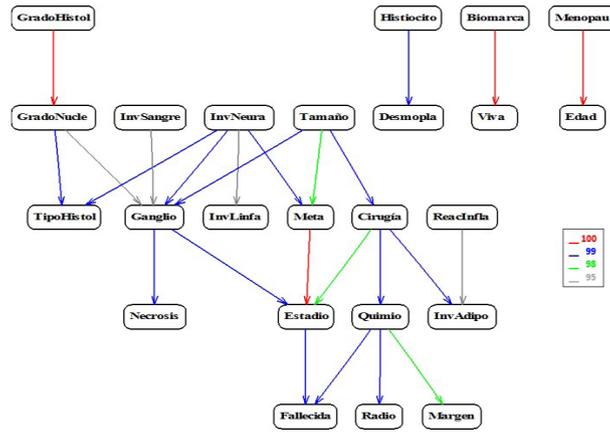


Fig. 4. Grafo implicativo de las relaciones causales entre los factores pronósticos

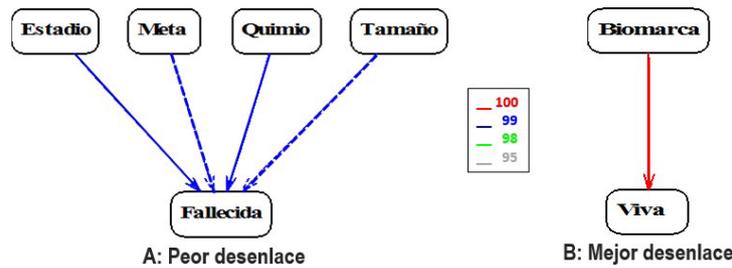


Fig. 5. Relaciones "causales" entre los factores pronósticos y el desenlace

tico, según esta técnica, tiene una probabilidad del 100 % de no serlo en realidad. Con el ASI-IMC es 123 veces mayor la posibilidad de identificar un factor como factor pronóstico con respecto a no identificarlo cuando realmente lo es, que la posibilidad de que esto ocurra cuando realmente no lo es.

DISCUSIÓN

En el análisis de similitud este estudio no concuerda con los estudios de Pardo y de Moraga.^(32,33) Estas diferencias pueden deberse a que los tamaños de muestra empleados en

estos estudios son, aproximadamente 1,5 (Pardo) y 3 (Moraga) veces menores que el empleado en este trabajo, lo cual pudo haberles impedido revelar algunos patrones de similitud.

En el análisis cohesitivo, al verificar la validez de las reglas obtenidas, según la literatura, todas resultaron acertadas, excepto la sexta. A favor de la regla R1 se sabe que el conocimiento por el médico del resultado de los biomarcadores influye en la imposición de un tratamiento personalizado que favorece la evolución de la enfermedad.^(51,52) La regla R2 refleja que la premenopausia se corresponde con una edad menor

Tabla 1. Variables incluidas en el cuarto paso de la regresión logística binaria y sus indicadores

	B	Error estándar	Wald	g	Sig.	Exp(B)	IC 95%	
							Inferior	Superior
Estadio	1,174	0,363	10,442	1	0,001	3,235	1,587	6,594
Metástasis	2,160	0,484	19,898	1	0,000	8,673	3,357	22,407
Quimioterapia	1,173	0,354	10,963	1	0,001	3,230	1,614	6,467
Biomarcadores	-3,172	0,502	39,861	1	0,000	0,042	0,016	0,112
Constante	-0,787	0,243	10,458	1	0,001	0,455	-	-

gl: grados de libertad IC: Intervalo de confianza

de 50 años, por lo que estos factores deben ser equivalentes. La regla R3 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. ⁽⁵³⁾ 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. ⁽⁵³⁾ La regla 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 a la paciente a fallecer. ^(53,54) La regla R6 no tiene explicación desde el punto de vista clínico, lo que haría pensar en una variable confusa no incluida en el estudio, por ejemplo, el estado inmunológico. ⁽⁵⁵⁾ Sin embargo, los expertos consultados afirman que es frecuente la coincidencia de ambas condiciones, por lo que no es clasificada como una regla absurda, y, por otro lado, en ninguna de las tramas de relaciones formadas en los grafos implicativos se observan nodos adyacentes unidos por un enlace bidireccional, indicativo de la existencia de sesgo de confusión, por lo que se infiere fueron estudiadas todas las variables que influyen en el desenlace.

En el análisis implicativo la presencia de metástasis y el avanzado estadio de la enfermedad también fueron identificados como factores de mal pronóstico en el estudio de Pardo, no así en el de Moraga, lo cual pudo estar condicionado por un tamaño de muestra muy inferior al de estos estudios. ^(32,33) La metástasis es uno de los factores de mal pronóstico más evidenciado en muchas investigaciones, entre las que figuran la de Kim que encontró como el principal factor pronóstico la metástasis en ganglios linfáticos, y las de Mohar-Betancourt y Wiltzel que valoran la metástasis cerebral. ^(56,57) Los estudios de Kim y Grassadonia encontraron la quimioterapia como factor de buen y mal pronóstico, respectivamente, coincidiendo el último con este estudio. ^(58,59,55)

Los resultados del análisis *a posteriori* coinciden con Arroyo en que los subtipos moleculares más frecuentes son el luminal A y B, lo que indica mejor probabilidad de respuesta a un tratamiento hormonal y mejor pronóstico en general, sobre todo el luminal A. ⁽⁶⁰⁾ No coincide con lo planteado por Martín o Tao, quienes aseveran que entre el 18 % y 20 % de los casos tiene sobreexpresión del receptor HER2 y el 15 % restante son tumores del tipo triple negativo. ^(61,62)

En el presente estudio ambas técnicas logran reconocer, como se explicó anteriormente, los mismos factores pronósticos y el ASI-IMC reconoce, además, el tamaño tumoral de

manera indirecta. Los indicadores estimados mostraron un desempeño adecuado, lo cual coincide con Moraga y Pardo. ^(33,32) El resto de los estudios que emplearon el mismo patrón de investigación, pero en otros tipos de enfermedades, también revelaron una eficacia aceptable. ⁽²⁵⁻³³⁾ Esta metodología también demostró su efectividad en la caracterización de la COVID-19 en la provincia Santiago de Cuba. ^(63,64,65)

Conclusiones

El reconocimiento e implementación de ciertas modificaciones al análisis estadístico implicativo permitieron diseñar una metodología para su empleo contextualizado a las investigaciones médicas de causalidad, brindando una nueva forma de análisis y una visión renovadora en la interpretación de los resultados, en correspondencia con los enfoques actuales del estudio de la causalidad en las ciencias médicas. La investigación presentada permitió la identificación de los factores pronósticos de mortalidad en cáncer de mama en el entorno estudiado, demostrando la efectividad de esta metodología; por lo que se considera que su introducción en estas investigaciones, contribuirá en la calidad de las mismas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez Martínez H, Pérez Campos E. Causalidad en medicina. *Gac. Méd. Méx.* 2004;140(4):467-72.
2. Castellanos-Olivares A, Rojas-Peñaloza J, Vásquez-Márquez PI. ¿Cómo evaluar artículos de riesgo o causalidad en medicina? *Revista Mexicana de Anestesiología.* 2016;39(S1):232-5.
3. Vandembroucke JP, Broadbent A, Pearce N. Causality and causal inference in epidemiology: the need for a pluralistic approach. *International journal of epidemiology.* 2018;45(6):1776-86.
4. Cumiskey K, Adams B, Pleuss J, Turner D, Clark N, Watts, K. Causal Inference in Introductory Statistics Courses. *Journal of Statistics Education.* 2020;1-16.
5. Kuang K, Li, L Geng, Z Xu, L Zhang, K Liao B, Huang H, Ding P, Wang M, Jiang, Z. Causal Inference. *Engineering.* 2020;(6):253-6.
6. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. Métodos actuales para asegurar la validez de los estudios de causalidad en medicina. *Gac. Méd. Espirit.* 2019;21(2):146-60.
7. Cumiskey K, Adams B, Pleuss J, Turner D, Clark N, Watts K. Causal Inference in Introductory Statistics Courses. *Journal of Statistics Education.* 2020;28(1):2-8.
8. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. Técnicas estadísticas multivariadas para el estudio de la causalidad en medicina. *Rev Ciencias Médicas.* 2020;24(2):e4029.
9. Del juicio clínico a la regresión logística múltiple. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014;52(2):192-7.
10. Lever J, Krzywinski M, Altman N. Points of significance: Logistic regression. *Nat Methods.* 2016;13(7).
11. Sagaró Del Campo N, Zamora Matamoros L. Análisis estadístico implicativo versus Regresión logística binaria para el estudio de la causalidad en salud. *MULTIMED* 2019;23(6):1416-40.
12. Morin E. La epistemología de la complejidad. *Gazeta de Antropología.* 2004;20(02):1-14.

13. Maldonado CE. Complejidad y salud pública. Marcos, problemas, referencias. Rev. Salud. bosque. 2018;8(2):83-96.
14. MO, Cardona MD, Segura AM, Rodríguez FL. Posturas epistemológicas desde la epidemiología clásica y latinoamericana en el dilema de la causalidad y la determinación en epidemiología. Rev CES Salud Pública. 2018;9(1):22-32.
15. Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. Emerg Themes Epi-demiol. 2015;12(1):14.
16. Neumeyer S, Hemani G, Zeggini E. Strengthening Causal Inference for Complex Disease Using Molecular Quantitative Trait Loci. Trends in Molecular Medicine. 2020;26(2):232-41.
17. Gras R, Suzuki E, Guillet F, Spagnolo F. Statistical Implicative Analysis. Theory and Applications. Springer; 2008.
18. Gras R, Régnier JC, Marinica C, Guillet F. L'Analyse Statistique Implicative. Méthode exploratoire et confirmatoire à la recherche de causalités. 2e. édition, Toulouse: Cépaduès Ed; 2013.
19. Gras R, Régnier JC, Lahanier-Reuter D, Marinica C, Guillet F. L'Analyse Statistique Implicative. Des Sciences dures aux Sciences Humaines et Sociales 3ème édition revue et augmentée. Toulouse: Cépaduès Ed; 2017.
20. Turgut M. Synergies among students' thinking modes and representation types in linear algebra: employing statistical implicative analysis. Journal International Journal of Mathematical Education in Science and Technology. 2018;49(8):1181-202.
21. Silva Coutinho CQ, da Silva Santos A. Educação Financeira para alunos de um curso de Engenharia de Produção. BoEM, Joinville. 2016;4(7):234-53.
22. Bueno S, Almouloud SA. Uso dos materiais curriculares por professores de matemática. Espaço Plural. 2017;18(36):252-77.
23. Pereira da Silva L, de Freitas R, Fernandes Campos A, Lira Veras V, de Andrade X, Régnier JC. Análise estatística implicativa da tendência de abordagens do método de estudo de casos no ensino de ciencias. Amazônia Revista de Educação em Ciências e Matemática. 2019;15(33): 5-21.
24. García Mederos Y, Zamora Matamoros L, Sagaró del Campo N. Análisis estadístico implicativo en la identificación de factores de riesgo en pacientes con cáncer de pulmón. MEDISAN. 2015;19(8).
25. 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 pulmón. MEDISAN. 2016;20(3).
26. 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 próstata. MEDISAN. 2018;22(1).
27. Paez Candelaria Y, Sagaró del Campo NM, Zamora Matamoros L. Análisis estadístico implicativo en la determinación de factores pronósticos del estado nutricional del paciente grave al egreso. MEDISAN. 2018;22(6).
28. Galano Vázquez K, Sagaró del Campo NM, Zamora Matamoros L, Lambert Matos Y, Mingui Carbonell E. Análisis estadístico implicativo en la identificación de factores pronósticos de mortalidad del cáncer renal. Rev. inf. cient. 2018;98(2).
29. Rodríguez-Pérez I, Sagaró-del-Campo NM, Zamora-Matamoros L, Martínez-Álvarez A. Factores pronósticos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada. Rev. electron. Zoilo. 2021;46(2).
30. Lamber-Matos Y, Sagaró-del-Campo N, Zamora-Matamoros L. Identificación de factores pronósticos en cáncer cérvico-uterino mediante análisis estadístico implicativo. Arch méd Camagüey. 2021;25(4):e7956.
31. Rodríguez-Estenger M, Sagaró-del-Campo N, Zamora-Matamoros L, Fundichely-Vázquez E. Análisis estadístico implicativo para identificar factores pronósticos de mortalidad por linfomas en niños y adolescentes. Revista Finlay. 2023[citado 2023 feb 3];13(1). Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1205>
32. 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. MEDISAN. 2017;21(4):413.
33. 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. 2019;44(4).
34. 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.
35. Porcel MC. Coeficiente Kappa promedio: un nuevo parámetro para evaluar y comparar el rendimiento de test diagnósticos binarios. [Tesis doctorado en internet]. Granada: Editorial Universidad de Granada; 2015[citado 20 dic 2023]. Disponible en <https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/40533/24935256.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
36. Montero Alonso MA. Intervalos de confianza y contrastes de hipótesis para parámetros de tests diagnósticos binarios. [Tesis doctorado en internet]. Granada: Departamento de Estadística e Investigación Operativa Universidad de Granada; 2010[citado 20 dic 2023]. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/4879/18662067.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
37. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. Propuesta metodológica de contextualización del análisis estadístico implicativo a las investigaciones médicas de causalidad. RCIM. 2020;12(1):31-43.
38. 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).
39. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. Técnicas estadísticas para identificar posibles relaciones bivariadas. Rev Cubana Anestesiología y Reanimación 2020;19(2):e603.
40. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. Métodos gráficos en la investigación biomédica de causalidad. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2019;44(4).
41. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. ¿Por qué emplear el análisis estadístico implicativo en los estudios de causalidad en salud? RCIM. 2019;11(1):88-103.
42. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. ¿Cómo se creó una metodología para aplicar el análisis estadístico implicativo en las investigaciones clínicas? Gac. Méd. Espirit. 2020;22(1):15-36.
43. Sagaró-del-Campo N, Zamora-Matamoros L. Análisis estadístico implicativo en la identificación de factores pronósticos de

- mortalidad por cáncer cervicouterino. Acta Médica del Centro. 2021;15(2).
44. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L, Bonne Bartutis MT. Identificación de posibles factores causales en salud aplicando la metodología "ASI-IMC". Multimed. 2021 [Citado 10 jul 2022];25(4).
 45. 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 2020;45(1).
 46. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. ¿Cómo interpretar el análisis estadístico implicativo en los estudios de causalidad en salud? MEDISUR 2020;18(2).
 47. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. Validación de criterio de la metodología de empleo del análisis estadístico implicativo en los estudios de causalidad en salud. RCIM. 2022;14(1):e505.
 48. Díaz Mora E, Sagaró del Campo N, Zamora Matamoros L, Bartutis Bonne MT. Validez de apariencia y racional de una metodología para estudiar la causalidad en salud. Medicent Electrón. 2023;27(4).
 49. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. Validez de las reglas de un análisis estadístico implicativo según juicio de expertos. RCIM 2023;15(2):e645.
 50. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. Metaanálisis de la efectividad de la metodología ASI- IMC en la identificación de factores pronósticos y de riesgo. CCM. 2021;25(4).
 51. Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA. *et al.* SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2019;21:31-45.
 52. Ayala de la Peña F, André, R, Garcia-Sáenz JA, Manso L, Margelf M, Dalmau E. *et al.* SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2019;21:18-30.
 53. Pérez López ME, Cañzos Fernández M. García Mat J. Correlación de Factores Pronósticos Clásicos con Parámetros Inmuno-histoquímicos y Subtipos Tumorales en mujeres afectadas por Cáncer de Mama. [Tesis] España: Universidade de Santiago de Compostela; 2012. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=109633&orden=1&info=link>
 54. Montes S, Murga J, Rau C, Flores CJ, Castillo M, Ponce J, Castañeda C, Dyer R, Aguilar A. Características clínicas y patológicas según subtipos moleculares del cáncer de mama en mujeres ≤ 45 años en Oncosalud en el periodo 2010 a 2013. Carcinomas. 2016;6(2):55-62.
 55. 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.
 56. Mohar-Betancourt A, Alvarado-Miranda A, Torres-Domínguez JA, Cabrera P, Lara-Medina F, Villarreal-Gómez YS *et al.* Factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral como primer sitio de recurrencia. Salud Publica Mex. 2018;60(2):141-50.
 57. 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.
 58. 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):412-24.
 59. Grassadonia A, Vici P, Gamucci T, Moscetti L, Pizzuti L, Mentuccia L, *et al.* Long-term outcome of breast cancer patients with pathologic N3a lymph node stage. Breast. 2017;32:79-86.
 60. Arroyo Yustos M, Martín Angulo M, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de mama. Medicine. 2017;12(34):2011-23.
 61. Martín M, Herrero A, Echavarría I. El cáncer de mama. Arbor. 2015;191(773):a234.
 62. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. Morphological and Molecular Classification of Breast Tumors Cell Biochem Biophys. 2015;72:333- 8.
 63. Sagaró del Campo NM, Zamora Matamoros L, Valdés García LE, Bergues Cabrales LE, Rodríguez Valdés A, Morandeira Padrón HM. La COVID-19 en Santiago de Cuba desde un análisis estadístico implicativo. Rev Cubana Salud Pública. 2020;46(Supl. especial):e2578.
 64. Zamora-Matamoros L, Sagaró Del Campo NM, Valdés-García LE, Alcántara Olivero Y. Acciones de salud y la respuesta de la población en la incidencia de COVID-19 en Santiago de Cuba. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2021;37(Sup):e2033.
 65. Sagaró del Campo NM, Zamora Matamoros L, Valdés García LE, Rodríguez Valdés A. Diferencias entre formas de contagio intra y extradomiciliaria en tres brotes epidémicos de COVID-19 en Santiago de Cuba, Rev Cubana Salud Pública. 2022;48(4):e3469.

Recibido: 24/09/2024

Aprobado: 30/09/2024

Agradecimientos

Las autoras agradecen, sinceramente, al Dr. C Regis Gras, profesor emérito de la Universidad de Nantes, Francia, creador del análisis estadístico implicativo, quien ha comentado siempre en las redes sociales académicas sobre la calidad de los trabajos publicados por nosotros, en este tema y ha recomendado su lectura, alentando nuestra confianza en el empleo que hacíamos de su herramienta; también a todos los especialistas de Bioestadística, formados en la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, en colaboración con la Universidad de Oriente, quienes realizaron con esmero los primeros trabajos sobre el tema, así como a los que se encuentran realizando nuevos estudios con la aplicación de esta metodología, a los expertos y usuarios de la metodología que colaboraron con sus opiniones y a todos los que han apoyado en la obtención de los resultados de las investigaciones previas y en particular en la tesis doctoral de una de estas autoras.

Conflictos de intereses

Las autoras declaran que no existe conflictos de intereses en relación con la investigación presentada.

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

Investigación: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Metodologías: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Administración de proyecto: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Recursos: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Software: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Supervisión: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Validación: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Visualización: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Redacción-borrador original: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Redacción-revisión y edición: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Financiamientos

Las autoras declaran no haber recibido financiamiento para la investigación.

Cómo citar este artículo

Sagaró del Campo NM, Zamora Matamoros L. Nueva metodología de análisis estadístico en la investigación de problemas de salud. An Acad Cienc Cuba [internet] 2024 [citado en día, mes y año];14(2):e1687. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1687>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2024.

