

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Análisis estadístico implicativo en la identificación de factores pronósticos de mortalidad por cáncer cervicouterino

Nelsa María Sagaró del Campo<sup>1\*</sup> , Larisa Zamora Matamoros<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Santiago de Cuba, Cuba

<sup>2</sup>Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba

\*Nelsa María Sagaró del Campo. [nelsa@infomed.sld.cu](mailto:nelsa@infomed.sld.cu)

Recibido: 28/05/2019 - Aprobado: 04/12/2020

## RESUMEN

**Introducción:** las técnicas estadísticas utilizadas para la identificación de factores pronósticos son multivariadas; una de las más frecuentes es la regresión logística. En este trabajo se propone otra técnica y para probarla se emplea como problema de salud el cáncer cervicouterino por su elevada incidencia y mortalidad.

**Objetivo:** evaluar la utilidad del análisis estadístico implicativo en la identificación de factores pronósticos e identificar los factores pronósticos de mortalidad en el cáncer cervicouterino.

**Método:** se realizó un estudio de casos y controles sobre una población de mujeres con el diagnóstico clínico e histológico de cáncer cervicouterino atendidas en el Hospital Oncológico de Santiago de Cuba de 2014 a 2017. Se aplicó el análisis estadístico implicativo junto con la regresión logística binaria, la que se consideró como estándar de oro para evaluar el desempeño de la técnica propuesta.

**Resultados:** se identificaron por ambas técnicas como factores de mal pronóstico la edad y de buen pronóstico la quimioterapia. El análisis estadístico implicativo identificó, como factor de mal pronóstico, la metástasis, no detectado por la regresión logística, y apoyó el análisis con una serie de gráficos que ayudaron a la mejor comprensión de los resultados obtenidos.

**Conclusiones:** se reconoce la utilidad del análisis estadístico implicativo y se propone su empleo de manera habitual para elevar la calidad de estas investigaciones.

**Palabras clave:** análisis estadístico implicativo; factores pronósticos; causalidad en medicina; técnicas estadísticas; regresión logística; cáncer cervicouterino

## ABSTRACT

**Introduction:** the statistical techniques used for the identification of prognostic factors are multivariate; one of the most frequent is logistic regression. In this work another technique is proposed and to test it, cervical cancer is used as a health problem due to its high incidence and mortality.

**Objective:** to evaluate the usefulness of implicative statistical analysis in the identification of prognostic factors and to identify prognostic factors for mortality in cervical cancer.

**Method:** a case-control study was conducted on a population of women with clinical and histological diagnosis of cervical cancer attended at the Oncological Hospital of Santiago de Cuba from 2014 to 2017. Implicative statistical analysis was applied along with binary logistic regression, which was considered as gold standard to evaluate the performance of the proposed technique.

**Results:** both techniques identified age as a poor prognostic factor and chemotherapy as a good prognostic factor. Implicative statistical analysis identified metastasis as a poor prognostic factor, not detected by logistic regression, and supported the analysis with a series of graphs that helped to better understand the results obtained.

**Conclusions:** the usefulness of the statistical analysis is recognized and its routine use is proposed to improve the quality of these investigations.

**Key words:** statistical implicative analysis; prognostic factors; causality in medicine; statistical techniques; logistic regression; cervical cancer

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las primeras causas de muerte a escala mundial. En particular, el cáncer cervicouterino es un problema de salud poblacional que afecta sobre todo a las mujeres en edad reproductiva, de ahí las secuelas sociodemográficas y familiares que trae como consecuencia esta enfermedad, es el segundo tipo de cáncer a nivel mundial que afecta a la mujer tras el de mama<sup>(1,2)</sup> y ocupa primeros lugares en frecuencia de morbilidad y mortalidad en los países llamados desarrollados y en los que están en vías de desarrollo, en estos últimos las altas tasas de mortalidad informadas están relacionadas con el diagnóstico tardío de la enfermedad.<sup>(3)</sup>

Según las estadísticas globales de cáncer de 2018 se informaron 569 847 casos nuevos y 311 365 fallecimientos a causa de este cáncer. La mayor incidencia se informa en países del sur africano y la mayor mortalidad en países del este africano.<sup>(4)</sup>

En Cuba, en 2018, la incidencia mayor se informó en el grupo de 55 a 59 años, con una tasa de 51,2 por cada 100 mil mujeres de esas edades, pero cada día se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes: se notifica una tasa de 14,6 por cada 100 mil mujeres de 25 a 29 años. Esta resultó ser la localización de tumores malignos más frecuente diagnosticada en la mujer.

En cuanto a la mortalidad en Cuba, esta es la quinta causa de muerte entre los tumores malignos en la mujer, con una tasa de 9,7 por cada 100 mil mujeres, el grupo de edades más afectado es el de 40 a 59 años, con 12 defunciones por cada 100 mil mujeres de esas edades, y el grupo de 60 a 74 años, con una tasa de 23,2. Los años de vida potencialmente perdidos por este tipo de cáncer ascendieron, de 2017 a 2018, de 18 a 18,2 años por 1 000 habitantes de uno a 74 años, todo a pesar de la existencia de un Programa Nacional de diagnóstico precoz del cáncer cervicouterino.<sup>(5)</sup>

Los factores pronósticos son los que predicen el curso clínico de un padecimiento una vez que la enfermedad está presente. La identificación de estos factores es

de gran interés para la prevención secundaria y terciaria. Para la estimación del pronóstico la variable final como elemento de interés para estudio pueden ser la muerte, la recurrencia del proceso, la invalidez y las complicaciones.<sup>(6)</sup>

Las técnicas estadísticas que se utilizan con frecuencia para la identificación de factores pronósticos son multivariadas, dentro de ellas la regresión logística binaria, que es un método de análisis apropiado cuando existe una única variable dependiente cualitativa dicotómica, se supone está relacionada con una o más variables independientes de cualquier tipo. En este trabajo se propone, además, el empleo del análisis estadístico implicativo (ASI, por sus siglas en francés).

El ASI es un método de análisis no simétrico de datos creado por el francés Régis Gras, en la década de los 80, que permite, partiendo de un conjunto de datos que interrelaciona una población de sujetos u objetos con un conjunto de variables, la extracción y la estructuración del conocimiento en forma de normas y reglas generalizadas y, a partir de la contingencia de estas reglas, la explicación y, en consecuencia, una determinada previsión en distintas ramas del saber.<sup>(7)</sup>

Esta técnica ha sido muy aplicada en el campo de la Didáctica de las Matemáticas, para lo que fue creada, y se obtuvieron excelentes resultados; sin embargo, en el estudio de la causalidad en Ciencias Médicas, según se propone en este trabajo, al explorar la internet solo se han encontrado los trabajos de Pardo,<sup>(8)</sup> García,<sup>(9)</sup> Moraga,<sup>(10-12)</sup> Paez<sup>(13)</sup> y Galano<sup>(14)</sup> y aún se trabaja por validar una metodología que resuelva el problema de cómo analizar los datos e interpretar los resultados de manera eficiente con el empleo de esta técnica.<sup>(15-17)</sup>

Se escogió como problema de salud el cáncer cervicouterino porque en los últimos años han existido variaciones desfavorables en su comportamiento, con tendencia a incrementarse y a aparecer en mujeres cada vez más jóvenes.

Este trabajo tiene como objetivos evaluar la utilidad del ASI en la identificación de los factores pronósticos en el cáncer cervicouterino y describir los factores pronósticos que inciden en la mortalidad de las pacientes atendidas en el Hospital Oncológico "Conrado Benítez" de Santiago de Cuba por esta enfermedad.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico de tipo casos y controles anidados en una cohorte para evaluar la utilidad de una metodología para la aplicación del ASI en la identificación de factores pronósticos; se empleó como problema de salud el cáncer cervicouterino. Se trabajó con un diseño de casos y controles anidados en una cohorte porque se requiere de menor tiempo y disminuyen los costos con respecto al estudio de cohorte, permite una mayor tasa de participación y la obtención de tasas de incidencia y el riesgo relativo y por no tratarse de una enfermedad rara, que es la principal desventaja de este diseño.

La población de estudio estuvo conformada por las pacientes mayores de 18 años con el diagnóstico clínico e histológico de cáncer cervicouterino atendidas en el Hospital Oncológico "Conrado Benítez" de la Ciudad de Santiago de Cuba, de la provincia del mismo nombre, en el período de 2014 a 2017.

El período de estudio se estableció en consonancia con el número de casos necesarios para asegurar un tamaño de muestra que permitiera efectuar el

análisis de regresión, según la cantidad de variables propuestas. El universo de casos quedó conformado por las fallecidas en el período de estudio y el universo de controles por las que permanecieron vivas en este mismo período. Se decidió trabajar con la totalidad de los casos y una muestra de controles a razón de un control por cada caso para obtener mejores estimaciones y evitar inestabilidad de los datos al aplicar la regresión logística para un total de 134 unidades de estudio. Para la selección de los controles, a medida que aparecía un caso (una fallecida), se aplicaba un muestreo simple aleatorio, se utilizó el EPIDAT para la generación de la muestra y se conformó el listado de los posibles controles con las pacientes vivas diagnosticadas en fecha similar al caso en cuestión (igual trimestre). Cuando un control se convertía en caso por fallecer, entonces se tomaban dos controles por ese caso para mantener la razón 1:1. Se seleccionaron, como variable dependiente, el estado al egreso y como covariables, la edad, los antecedentes de papiloma virus, el tipo histológico, el estadio, las complicaciones, la recaída, el intervalo libre de enfermedad, las metástasis, la quimioterapia, la radioterapia y la intervención quirúrgica. En la Tabla 1 se describen las variables y sus categorías. Se tuvo en cuenta que el número de variables a incluir en el modelo no excediera el número de casos para evitar la pérdida de precisión en la estimación de los coeficientes de regresión.

**Tabla 1.** Operacionalización de las variables

Variable	Categorías	Descripción operacional de las categorías
Estado*	Fallecida Viva	Según fallece o no a causa de esta enfermedad
Edad	≥50 <50	Según tenga 50 años o más en años cumplidos o sea menor de 50
Complicación	Si No	Según presente o no una complicación de interés
Tipo histológico (TipoHisto)	Peor Mejor	Se consideraron como mejor los tipos adenocarcinoma y carcinoma epidermoide queratinizante y como peores el carcinoma epidermoide no queratinizante y el de células pequeñas
Estadio	Peor Mejor	Según la clasificación TNM se consideró como mejores los estadios I y II y como peores los III y IV
Papiloma	Si No	Según el antecedente o no del papiloma virus (HPV)
Metástasis (PMeta)	Si No	Según la evidencia o no de metástasis a distancia
Quimioterapia	Si No	Según reciba o no quimioterapia
Radioterapia	Si No	Según reciba o no radioterapia
Cirugía	Si No	Según reciba o no tratamiento quirúrgico
Recaída (recae)	Si No	Según la enfermedad vuelve a manifestarse o no después de un período libre de signos y síntomas

\*Se transformó en las variables viva y fallecida para la aplicación del ASI

Se realizó una amplia revisión bibliográfica en diferentes bases de datos biomédicas. Se recogieron los datos de interés plasmados en las historias clínicas de las pacientes. La información obtenida fue procesada mediante los sistemas informáticos:

- MS Excel del paquete Office 2016, para confeccionar la base de datos en formato .xls para exportar al SPSS y en formato .csv como condición necesaria para la aplicación del CHIC y para programar las fórmulas de cálculo de los indicadores de eficacia del ASI.
- SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*) versión 24, para obtener el modelo basado en la regresión logística.
- CHIC (*Classification Hiérarchique Implicative et Cohésitive*) versión 4.1, para obtener el modelo basado en el análisis estadístico implicative, así como los gráficos ilustrativos de la técnica.
- R para la programación de las funciones que calculan los indicadores del desempeño del ASI comparado con la regresión logística, teniendo en cuenta que los programas disponibles que calculan los intervalos de confianza de estos indicadores lo hacen con la aproximación a la normal, válidos para muestras grandes, y en este caso se necesitó la transformación de Wilson.

El procesamiento se comenzó por el análisis exploratorio de datos para detectar anomalías en su recogida. Para describirlos factores pronósticos presentes en la población de estudio se emplearon como medidas de resumen el número y el por ciento. Para determinar los factores que actuaron como agravantes del cáncer se aplicaron dos metodologías de análisis estadístico.

Primeramente, se aplicó la regresión logística binaria, para lo que se verificó el cumplimiento de los supuestos de la prueba. Se eliminaron del modelo las variables correlacionadas biológica o estadísticamente y se conformaron nuevas variables indicativas o dummy para los casos politómicos. Se empleó el método por pasos hacia atrás condicional porque demostró un mejor ajuste al modelo según la prueba de Hosmer y Lemeshow. Como criterios para el método por pasos se tomó una probabilidad de entrada de 0,05 y una de eliminación de 0,10, con un punto de corte de 0,5 y un máximo de 20 iteraciones. Se incluyó la constante en el modelo. Se interpretó la significación de los factores a través del intervalo de confianza de las razones de ventajas representadas por las exponenciales de los coeficientes de regresión  $\text{Exp}[\beta_i]$  con un 95% de confianza. Posteriormente, como parte de la metodología para la aplicación del ASI, se duplicó la variable dependiente, se dicotimizaron todas las covariables y se conformó un archivo en Excel en formato texto separado por coma (CSV) previo al análisis.

Luego se empleó el ASI y se realizó un análisis clasificatorio con el propósito de agrupar los factores pronósticos que reunieran características similares. La estrategia de agrupación estuvo basada en medir la distancia entre los pares de factores formando clúster con los menos distantes facilitados por el CHIC.

Se obtuvieron los árboles de similaridad y de cohesión y el grafo implicative. Para el análisis se tuvieron en cuenta dos variantes: la variable dependiente como variable principal para ver la influencia de los factores sobre el desenlace fatal del paciente y luego considerándola como variable suplementaria para ver como difieren las relaciones causales entre los factores en vivas y en fallecidas.

Por último se compararon ambas técnicas, que fueron abordadas como medios diagnósticos para la identificación de factores pronósticos, se empleó como

estándar de oro la regresión logística y se consideró cada variable como factor pronóstico o no según los resultados de ambas técnicas, se calcularon la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos, las razones de verosimilitud y el índice Kappa para medir la concordancia, entre otras medidas de eficacia.

En esta investigación se consideraron los principios bioéticos básicos. Para su realización se contó con la autorización y la aprobación del consejo científico del centro, en cumplimiento de los reglamentos establecidos, y respetando lo acordado en la Declaración de Helsinki sobre la beneficencia, no maledicencia, autonomía y justicia. Los datos fueron procesados y manipulados solo por las investigadoras del estudio. Además, por tratarse de una investigación observacional en la que toda la información fue extraída de las historias clínicas, no fue necesario el uso del consentimiento informado.

## RESULTADOS

El pronóstico depende de la historia natural de la enfermedad y de su curso clínico. Este pronóstico no siempre cambia con la intervención médica, pero su conocimiento permite una mejor opción de atención y calidad de vida a las pacientes.

En el estudio exploratorio no se detectaron datos faltantes y se cotejaron las frecuencias absolutas y relativas para casos y controles, las técnicas multivariadas empleadas permitieron el control durante el análisis de posibles sesgos de confusión.

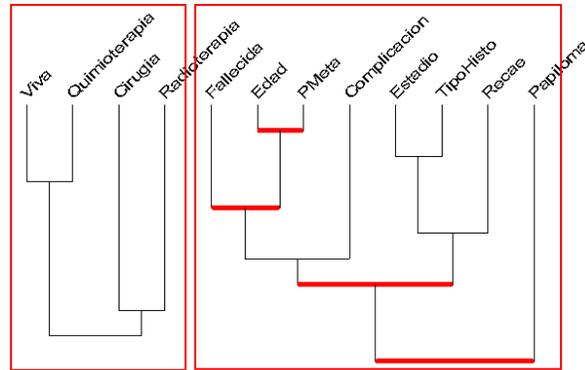
Los resultados de la regresión logística se muestran en la Tabla 2. Se identificó como factor de mal pronóstico la edad mayor o igual que 50 años y como factor de buen pronóstico la quimioterapia; se plantea una confianza del 95% y que las pacientes con cáncer cervicouterino con edad de 50 y más años tienen entre 5,756 y 47,848 veces más probabilidades de morir que las menores de esa edad y que las tratadas con quimioterapia tienen entre 0,016 y 0,859 veces menos probabilidades de morir que las que no recibieron quimioterapia.

**Tabla 2.** Factores pronósticos de mortalidad por cáncer cervicouterino según la regresión logística binaria

Factores pronósticos	B	DE	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Edad	2,809	0,540	27,034	1	0,000	16,595	5,756	47,848
Quimioterapia	-2,140	1,015	4,449	1	0,035	0,118	0,016	0,859
Constante	0,405	0,913	0,197	1	0,657	1,500		

Como resultado de la aplicación del ASI en el árbol de similaridad (Figura 1) se forman dos grandes grupos o clases que concentran todos los factores.

En una de las clases se encuentra la categoría fallecida y en otra la categoría viva, lo que significa que ambas clases tienen comportamientos diferentes y cada una se asemeja a un grupo de factores diferentes.



**Figura 1.** Agrupación de los factores pronóstico según el índice de similaridad (árbol de similaridad)

Entre los factores que agrupa la clase que contribuye con el mejor pronóstico viva se encuentran los tratamientos con quimioterapia, la intervención quirúrgica y la radioterapia. Tiene mayor índice de similaridad el estar viva y ser tratadas con quimioterapia (99%).

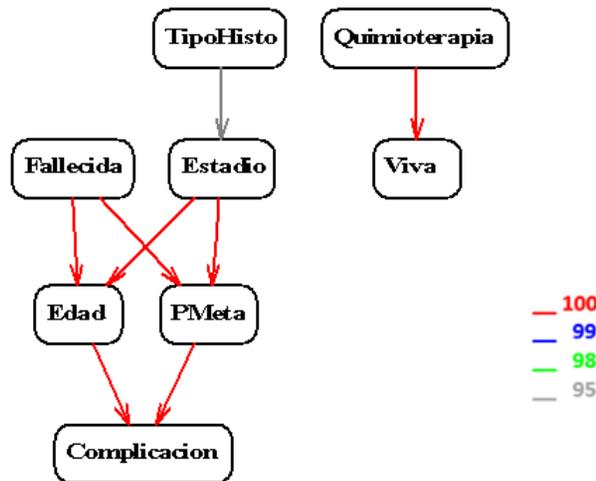
A la clase que contiene fallecida pertenecen la mayor cantidad de variables similares (edad de 50 y más años, presencia de metástasis (PMeta), complicaciones, estadio avanzado, el tipo histológico (TipoHisto) más agresivo, recaída y antecedentes de papiloma virus) con cuatro nodos significativos en los niveles 1, 4, 7 y 10. Esto significa que la mayoría de las mujeres fallecidas tenían edad de 50 y más años, presencia de metástasis, complicaciones, estadio avanzado, tipo histológico más agresivo, recayeron y padecieron de papiloma. En la Tabla 3 se muestran los factores con mayor índice de similaridad, por encima del 90%.

**Tabla 3.** Factores pronósticos con mayor nivel de similaridad

Factores similares	Índice de similaridad	Clase a la que pertenece
(Edad PMeta)	0,999997	Fallecida
(Estadio TipoHisto)	0,999569	Fallecida
(Viva Quimioterapia)	0,994294	Viva
(Fallecida (Edad PMeta))	0,989982	Fallecida
((Estadio TipoHisto) Recae)	0,973943	Fallecida
((Fallecida (Edad PMeta)) Complicación)	0,939487	Fallecida

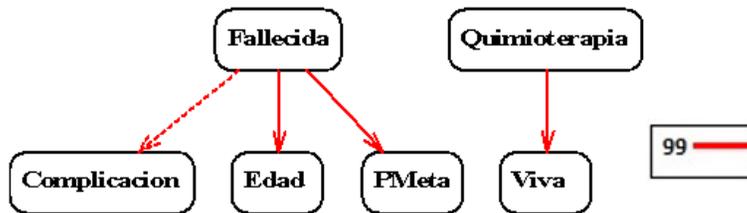
En la Figura 2 se muestra el grafo implicativo. Se puede observar la formación de dos subgrafos en los que se verificaron casi todas las implicaciones, con 100% de intensidad. El primer subgrafo agrupó un conjunto de factores que incluye la variable fallecida y está compuesto por cinco caminos: tener un tipo histológico más agresivo (C1) implicó, con una intensidad perteneciente al intervalo [95%; 98%), estar en un estadio más avanzado, lo que a su vez implicó tener 50 años o más (C1.1) o metástasis (C1.2); terminan casi todas las pacientes con complicaciones. Otro camino se inicia en la variable fallecida, el que se desdobra en dos nuevas ramas, las pacientes que tenían edad de 50 y más años (C2.1) o presencia de metástasis (C2.2), lo que implica que al final tendrán

complicaciones. El segundo grafo tiene un solo camino (C3) que plantea que las pacientes que recibieron quimioterapia se mantuvieron vivas al final del estudio.



**Figura 2.** Relaciones entre los factores pronóstico con 95% y más de intensidad implicativa

En los grafos implícitos en modo como de la Figura 3 se puede apreciar como factores de mal pronóstico tener edad de 50 y más años y la presencia de metástasis y aparece el factor complicaciones de manera indirecta (con línea discontinua) y es que al explorar en el grafo implícito normal de la figura anterior se aprecia que la edad y la metástasis llevan a la complicación. Además, se obtuvo como factor de buen pronóstico la quimioterapia. Todos estos factores fueron identificados con una intensidad implicativa de 99% o más.



**Figura 3.** Relaciones causales entre los factores pronósticos que influyeron en el desenlace

La Figura 4 muestra el árbol cohesivo, que enseña una estructura jerárquica de los factores pronósticos que definen reglas y meta reglas y la existencia de un nodo significativo en el nivel 1. Además, se muestran, a la izquierda del gráfico, los índices de cohesión de las clases que se han formado.

Las reglas que se encuentran con un nivel máximo de cohesión son:

**R<sub>1</sub>: edad ⇒ complicación**

Esta regla plantea que tener una edad de 50 y más años llevó siempre a presentar complicaciones.

**R<sub>2</sub>: PMeta⇒R<sub>1</sub>**

Esto significa que las pacientes con metástasis verificaron la regla anterior, es decir, que las pacientes que desarrollaron metástasis si tenían 50 años o más presentaron complicaciones.

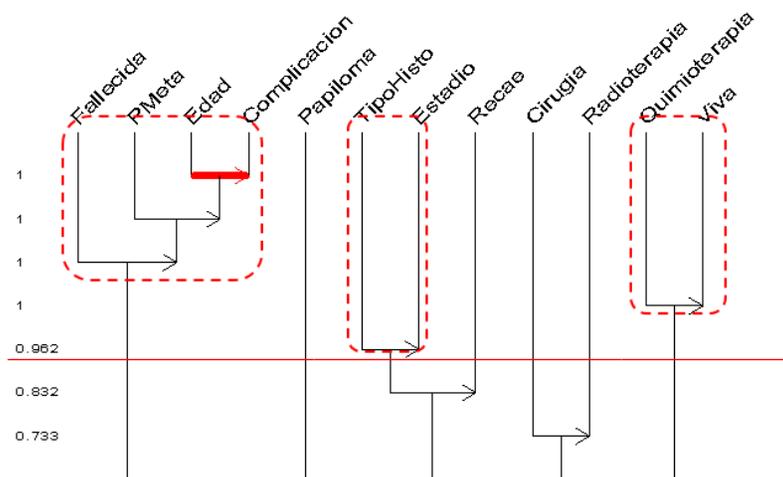
**R<sub>3</sub>: fallecida⇒R<sub>2</sub>**

Esta regla plantea que todas las fallecidas que poseían metástasis eran mayores de 50 años y tuvieron complicaciones.

**R<sub>4</sub>: (quimioterapia⇒viva)**

Lo que significa que todas las pacientes a las que se les aplicó quimioterapia permanecían vivas al final del estudio.

Otras reglas se formaron con alta intensidad de cohesión (más del 90%) como la regla **R<sub>5</sub>: (tipoHisto⇒estadio)** que plantea con un 0,962 de cohesión que todas las pacientes con un tipo histológico más agresivo estaban en un estadio avanzado.



**Figura 4.** Relaciones causales entre factores pronósticos (árbol cohesitivo)

**Evaluación del desempeño del ASI**

Como factores de mal pronóstico la regresión logística identificó la edad de 50 y más años, mientras que el ASI identificó la edad de 50 y más años y la presencia de metástasis e, indirectamente, las complicaciones. De buen pronóstico ambas técnicas identificaron el tratamiento con quimioterapia. El ASI identificó dos factores no identificados por la regresión logística (Tabla 4).

**Tabla 4.** Variables identificadas como factores pronósticos de cáncer cervicouterino según las técnicas del ASI y la regresión logística binaria (RLB)

ASI	RLB		Total
	Si	No	
Si	2	2	4
No	0	6	6
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>10</b>

Al evaluar la técnica del ASI como identificador de factores pronósticos en el cáncer cervicouterino se obtuvieron los siguientes indicadores, con un 95% de confianza (Tabla 5).

**Tabla 5.** Indicadores del desempeño del ASI en la identificación de factores pronósticos de mortalidad en el cáncer cervicouterino

Indicador	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	100,00	34,24	100,00
Especificidad (%)	75,00	44,99	92,85
Valor predictivo positivo (%)	50,00	15,00	84,99
Valor predictivo negativo (%)	100,00	60,97	100,00
Razón de verosimilitud +	4,00	1,20	13,28
Razón de verosimilitud -	0,00	0,00	0,00
Índice de Kappa	0,55	0,24	0,85
Índice de Youden	0,75	0,45	1,00
Índice de validez (%)	80,00	55,21	100,00

IC: Intervalo de confianza

Esta técnica arrojó una capacidad del 100% para detectar las variables significativamente asociadas al cáncer cervicouterino sea como factor de buen o de mal pronóstico. También demostró una capacidad entre un 44,99 y 92,85% para identificar las variables que no constituyen un factor pronóstico.

Un factor pronóstico identificado por el ASI tiene una probabilidad del 50% de serlo realmente, así mismo, una variable que no constituye un factor pronóstico tiene una probabilidad del 100% de no serlo en realidad.

Con esta técnica es cuatro veces más probable detectar un factor pronóstico dentro de los verdaderos factores pronósticos que dentro de las variables que no lo son. Así mismo, no es probable (0,00) que una variable que no sea factor pronóstico salga clasificada como tal y la concordancia entre ambas técnicas fue de 0,55.

La diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y la de falsos positivos fue del 0,75. El ASI clasificó correctamente al 80% de las variables.

## DISCUSIÓN

La edad ha sido identificada como factor pronóstico en muchos estudios como los de Moore y colaboradores,<sup>(18)</sup> que trabajaron con pacientes de edad avanzada y conformaron dos estratos, uno de 60 a 70 años y otro de mayores de 70; no encontraron diferencias significativas en la supervivencia de ambos grupos, solo que en las mayores predominó la radioterapia incompleta, sin que las causas fueran reacciones adversas.

Pelkofski y colaboradores,<sup>(2)</sup> por el contrario, estudiaron grupos de mujeres menores de 35 años, divididas en 25 o menos años y de 26 a 35. La supervivencia en estos grupos fue independiente de la edad; sin embargo, ellos consideran que la enfermedad en la mujer joven es de peor pronóstico y hacen mención a otros estudios, uno en el que las mujeres jóvenes resultaron afectadas

por tipos histológicos más agresivos y así una serie de estudios en los que hay contradicciones sobre la edad como factor pronóstico.

Otro estudio que abordó la edad involucrada en el pronóstico se realizó en una cohorte de casi dos millones de pacientes diagnosticadas entre 1990 y 1994 en 22 países europeos que fueron seguidas hasta 1998. Encontró una supervivencia en 60 meses del 73% en mujeres entre 15 y 44 años y de un 38% en las mayores de 75 años, lo que mostró una tendencia decreciente de la supervivencia con la edad.<sup>(19)</sup>

En el estudio de una cohorte de mujeres en el estado de Mato Grosso, en Brasil, desde 2002 a 2007 la supervivencia fue de 63,4% en las menores de 50 años y de 71,4% en las de 50 y más años, lo que también se correspondió con que el 60% de las mujeres menores de 50 tenían carcinoma invasivo.<sup>(20)</sup>

Algunas condicionantes pueden hacer que la edad sea o no un factor pronóstico, o más bien un marcador pronóstico porque no es posible modificarla.

La quimioterapia resultó de buen pronóstico según ambas técnicas, así también lo reconocen Li y colaboradores,<sup>(21)</sup> sobre todo cuando se asocia con la radioterapia.

En otro estudio llevado a cabo en el Hospital de la Universidad Nacional de Seoul de septiembre de 1983 a marzo de 2006 en 40 pacientes histerectomizadas se detectaron cambios significativos en su supervivencia bajo quimioterapia con respecto a las que no la recibieron, por lo que fue un factor que mejoró el pronóstico, no así la edad, porque no hubo cambios significativos en las mujeres menores y mayores de 50 años.<sup>(22)</sup>

Hinojosa<sup>(23)</sup> constató en su revisión una mayor supervivencia en las diferentes combinaciones terapéuticas aplicadas en diferentes estadios que incluyen quimioterapia.

La metástasis fue un factor de mal pronóstico, solo detectado por el ASI, lo que coincide con Li,<sup>(20)</sup> pues en su estudio se diagnosticaron el 13% de las mujeres en fase avanzada; la supervivencia a los cinco años fue de 16,5% en las pacientes con metástasis y de 91,5% en las que tenían el cáncer localizado.

El informe de la conferencia internacional de la Sociedad de cáncer ginecológico en 2018 hizo énfasis en la importancia del tratamiento del cáncer cervicouterino en las etapas tempranas.<sup>(24)</sup>

En otro estudio en el que se siguieron 30 pacientes desde abril de 1997 a mayo de 2008 se consideró la metástasis como factor pronóstico y además se tuvo en cuenta el tipo de metástasis que produjo cambios significativos en la supervivencia; sin embargo, no fueron significativos los cambios con respecto a la edad y la quimioterapia.<sup>(25)</sup>

Buenos Aires y colaboradores<sup>(26)</sup> encontraron implicados en el pronóstico la metástasis y además el tamaño tumoral, la presencia de necrosis tumoral y el margen quirúrgico, no así la edad y otros.

Un estudio en Japón detectó a través de la regresión de Cox, como factores de mal pronóstico, la metástasis, el tamaño tumoral y el crecimiento linfático tumoral.<sup>(27)</sup>

Estos hallazgos se justifican porque la metástasis es siempre sinónimo de enfermedad avanzada o de tipos histológicos agresivos que se extienden

rápidamente, por eso es frecuente que se halle como un factor de mal pronóstico, no solo en este, sino también en otros tipos de cáncer.

Algunos estudios han empleado variables y diseños diferentes al de este trabajo para identificar estos factores, por ejemplo, han enfocado los factores pronósticos en un determinado estadio de la enfermedad, por lo que no se evalúa el estadio como factor pronóstico como Solis,<sup>(28)</sup> que seleccionó pacientes en estadios IIB-IIBB y Biewenga,<sup>(29)</sup> que realizó varios estudios en diferentes estadios de la enfermedad.

Al evaluar el desempeño del ASI si se tiene en cuenta que se emplea un estándar imperfecto, los resultados de los indicadores pueden considerarse excelentes. Además, se considera el factor complicaciones como un falso positivo aún cuando su relación con el fallecido es indirecta a través de variables intermedias como la metástasis y la edad, lo que se aprecia en la figura 2, es decir, que de no haber tenido en cuenta esta relación indirecta hubieran mejorado los indicadores.

Los altos índices de eficacia del ASI de este estudio son similares a los encontrados en el estudio de Pardo<sup>(8)</sup> sobre identificación de factores pronósticos de mortalidad en cáncer de mama, en el de García<sup>(9)</sup> sobre identificación de factores de riesgo del cáncer de pulmón, en las series de Moraga,<sup>(10-12)</sup> que identifican factores pronósticos en el cáncer de pulmón, de mama y de próstata, en el de Paez<sup>(13)</sup> sobre pronóstico del estado nutricional al egreso de la unidad de cuidados intensivos y en el de Galano<sup>(14)</sup> sobre factores pronósticos en cáncer renal.

Los grafos implicativos se comportaron como grafos acíclicos dirigidos,<sup>(30)</sup> que aventajan a estos últimos, a decir de estas autoras, en que a través del modo como se puede distinguir no solo la influencia de los factores pronósticos, sino también distinguir cuando es de mal o de buen pronóstico y además la intensidad con que se establece la relación, a través de la intensidad implicativa que se representa con cuatro colores diferentes en el gráfico.

## CONCLUSIONES

Ambas técnicas brindan diferentes tipos de indicadores, puesto que la regresión logística proporciona el Odds Ratio y el ASI brindan los índices de similaridad, de cohesión y de implicación. El ASI identificó otros factores pronósticos no detectados con la regresión y brindó una serie de gráficos que ayudaron a la interpretación de los resultados obtenidos, por lo que se reconoce que es una técnica apropiada para estos estudios que se debe complementar con la regresión logística en la identificación de factores pronósticos, para lograr una mejor comprensión de la causalidad y elevar la calidad de este tipo de investigaciones; no obstante, se deben continuar los estudios para perfeccionar la metodología de empleo del ASI en cuanto al modo de interpretación de los resultados obtenidos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flores-Pulido JJ, Martínez-Correa M. Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano. Una mirada desde el enfoque médico familiar. Rev Med Inst Mex Seguro Soc

- [Internet]. 2015 [citado 22/03/2019];53(Supl 2):S162-4. Disponible en: [http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista\\_medica/rt/printerFriendly/183/520](http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/rt/printerFriendly/183/520)
2. Pelkofski E, Stine J, Wages NA, Gehrig PA, Kim KH, Cantrell LA. Cervical Cancer in Women Aged 35 Years and Younger. Clin Ther [Internet]. 2016 Mar [citado 22/03/2019];38(3):459-466. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26899314>.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.01.024>
  3. Hernández-Hernández DM, Apresa-García T, Patlán-Pérez RM. Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2015 [citado 22/03/2019];53(Supl 2):S154-S161. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457744942006>
  4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Cancer J Clin [Internet]. 2018 [citado 22/03/2019];68(6):394-424. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>.  
<https://doi.org/10.3322/caac.21492>
  5. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2018 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2019 [citado 22/03/2019]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019.pdf>
  6. Abraira V, Muriel García A, Montes Ramírez ML. Lectura crítica de estudios de pronóstico. Estudios de cohortes. En: Cabello JB. Lectura crítica de la evidencia clínica. Barcelona: Elsevier; 2015. p. 101-116 [citado 22/03/2019]. Disponible en: <http://dsp.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2013/12/Anexo-1A.-Abraira-V.-Lectura-critica-de-estudios-de-pronostico.pdf>
  7. Gras R, Régnier JC, Lahanier-Reuter D, Marinica C, Guillet F. L'Analyse Statistique Implicative. Des Sciences dures aux Sciences Humaines et Sociales 3<sup>ra</sup> ed. Francia: Cépaduès Editions; 2017.
  8. 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. Rev Electrón Zoilo [Internet]. 2019 Jul-Ago [citado 25/05/2019];44(4):[aprox. 9p.]. Disponible en: [http://www.revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1869/pdf\\_608](http://www.revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1869/pdf_608)
  9. 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 [Internet]. 2015 Ago [citado 20/01/2019];19(8):947-957. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192015000800003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000800003)
  10. 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 [Internet]. 2016 Mar [citado 15/01/2019];20(3):344-353. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192016000300010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000300010)
  11. 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 [Internet].

- 2017 Abr [citado 15/01/2019];21(4):395-406. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192017000400003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000400003)
12. 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 [Internet]. 2018 Ene [citado 15/01/2019];22(1):48-56. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192018000100007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000100007)
  13. 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 [Internet]. 2018 Jun [citado 20/01/2019];22(6):431-440. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192018000600007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000600007)
  14. 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 [Internet]. 2019 [citado 14/05/2019];98(2):157-170. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/2268/3991>
  15. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. ¿Por qué emplear el análisis estadístico implicativo en los estudios de causalidad en salud? Rev Cubana Informática Méd [Internet]. 2019 [citado 20/06/2019];11(1):88-103. Disponible en: [http://revinformatica.sld.cu/index.php/rcim/article/view/316/pdf\\_94](http://revinformatica.sld.cu/index.php/rcim/article/view/316/pdf_94)
  16. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. Análisis estadístico implicativo versus Regresión logística binaria para el estudio de la causalidad en salud. MULTIMED [Internet]. 2019 Nov-Dic [citado 15/01/2019];23(6):1416-40. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-48182019000601416&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182019000601416&lng=es)
  17. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. ¿Cómo interpretar el análisis estadístico implicativo en los estudios de causalidad en salud? MEDISUR [Internet]. 2020 [citado 15/01/2019];18(2):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4415/3082>
  18. Moore KN, Java JJ, Slaughter KN, Rose PG, Lanciano R, DiSilvestro PA, et al. Is age a prognostic biomarker for survival among women with locally advanced cervical cancer treated with chemoradiation? An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group ancillary data analysis. Gynecol Oncol [Internet]. 2016 Nov [citado 15/01/2019];143(2):294-301. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5693242/>. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.08.317>
  19. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, et al. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94—results and commentary. Ann Oncol [Internet]. 2003 [citado 15/01/2019];14(Suppl 5):v61-118. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14684501>. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg754>
  20. Tomiyoshi Nakagawa J, Martínez Espinosa M, Barbieri M, Schirmer J. Cervical carcinoma: survival rate and prognostic factors in women in the state of Mato Grosso. Acta Paul Enferm [Internet]. 2011 [citado 15/01/2019];24(5):631-637. Disponible en: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-21002011000500006&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002011000500006&lng=pt&nrm=iso&tlng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-21002011000500006>
  21. Li H, Wu X, Cheng X. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer. J Gynecol Oncol [Internet]. 2016 Jul [citado 25/01/2019];27(4):e43.

- Disponible en: <https://ejgo.org/DOIx.php?id=10.3802/jgo.2016.27.e43>.  
<https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e43>
22. Jae Kim H, Whan Ha S, Hong-Gyun W. Treatment outcomes and prognostic factors in uterine cervical cancer patients treated with postoperative extended field radiation therapy. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2009 [citado 25/01/2019];20(4):227-231. Disponible en: <https://ejgo.org/Synapse/Data/PDFData/1114JGO/jgo-20-227.pdf>.  
<https://doi.org/10.3802/jgo.2009.20.4.227>
  23. Hinojosa García LM, Dueñas González A. Papel de la quimioterapia en el tratamiento del carcinoma cervicouterino. *Rev Inst Nacional Cancerol (Mex)* [Internet]. 2000 [citado 25/01/2019];46(1):47-57. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cancer/ca-2000/ca001g.pdf>
  24. Duska LR, Suh DH, Wilson M, Yamada SD. International Gynecology Cancer Society (IGCS) 2018: Meeting report. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2019 Ene [citado 25/01/2019];152(1):7-10. Disponible en: [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(18\)31301-5/abstract](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(18)31301-5/abstract).  
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.10.020>
  25. Kim K, Cho SY, Kim BJ, Kim MH, Choi SC, Ryu SY. The type of metastasis is a prognostic factor in disseminated cervical cancer. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2010 Sep [citado 23/01/2019];21(3):186-190.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2948227/>.  
<https://dx.doi.org/10.3802/jgo.2010.21.3.186>
  26. Cabral Tavares M, Beserra Sousa R, Oliveira e Silva T, Almeida Moreira L, Teófilo Lima Silva LT, Cabral Tavares C, et al. Prevalence of prognostic factors for cancer of the uterine cervix after radical hysterectomy. *Sao Paulo Med J* [Internet]. 2009 [citado 23/01/2019];127(3):145-149. Disponible en: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-31802009000300007&lng=en&tlng=en](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802009000300007&lng=en&tlng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802009000300007>
  27. Endo D, Todo Y, Okamoto K, Minobe S, Kato H, Nishiyama N. Prognostic factors for patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a retrospective analysis in a Japanese cohort. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2015 Jan [citado 23/01/2019];26(1):12-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4302279/>.  
<https://doi.org/10.3802/jgo.2015.26.1.12>
  28. Solís JA, Silva M, Bravo E, León M, Merino G, Díaz R, et al. Pronóstico del cáncer cérvico uterino estadios IIB-IIIB tratados con radio quimioterapia: experiencia Hospital Van Buren, Valparaíso, Chile. *Rev Colomb Obstet Ginecol* [Internet]. 2007 Dic [citado 29/01/2019];58(4):268-276. Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/436/474>.  
<https://doi.org/10.18597/rcog.436>
  29. Biewenga P. Prognostic factors in cervical cancer [Tesis]. Amsterdam: University of Amsterdam; 2015. Disponible en: [https://pure.uva.nl/ws/files/2525201/160595\\_Proefschrift\\_PetraBiewenga.pdf](https://pure.uva.nl/ws/files/2525201/160595_Proefschrift_PetraBiewenga.pdf)
  30. Sagaró-del-Campo NM, Zamora-Matamoros L. Métodos gráficos en la investigación biomédica de causalidad. *Rev Electrón Zoilo* [Internet]. 2019 [citado 10/06/2019];44(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en: [http://www.revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/download/1846/pdf\\_609](http://www.revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/download/1846/pdf_609)

## **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## **CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES**

NMSC y LZM: Concibieron la idea, implementaron las técnicas estadísticas, procesaron e interpretaron los datos. Realizaron la búsqueda de referencias bibliográficas y redactaron el manuscrito.