

Medicent Electrón. 2023 oct.-dic.;27(4)

Artículo Original

Validez de apariencia y racionalidad de una metodología para estudiar la causalidad en salud

Appearance and rational validity of a methodology to study causality in health

Evelyn Díaz Mora¹<https://orcid.org/0000-0003-0794-6301>

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

Larisa Zamora Matamoros²<https://orcid.org/0000-0003-2210-0806>

Milka Tanya Bartutis Bonne³<https://orcid.org/0000-0002-7474-354X>

¹Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba. Cuba.

²Universidad de Oriente. Santiago de Cuba. Cuba.

³Hospital Oncológico «Conrado Benítez». Santiago de Cuba. Cuba.

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

RESUMEN

Introducción: Es objetivo fundamental de la medicina, determinar las causas que producen las enfermedades; para llevar a cabo este estudio, a finales del siglo XX se emplearon técnicas estadísticas multivariadas confiables en el análisis simultáneo de diferentes variables independientes sobre un desenlace.

Objetivo: Determinar la aplicación de la validez racional y de apariencia en la metodología empleada para el estudio de la causalidad en salud.

Métodos: Para evaluar si la metodología se correspondía con los requerimientos de la investigación, se aplicó la validez de apariencia para valorar los resultados obtenidos en su aplicación, específicamente, si las reglas reflejan verazmente, lo que ocurre en la práctica médica, mediante el empleo de la validez racional.

Resultados: Los usuarios potenciales de la metodología la consideraron aceptable en los aspectos medidos sobre la regresión logística binaria. El mayor porcentaje de las reglas analizadas está en correspondencia con lo planteado en la literatura, pocas plantean aspectos que no se dan necesariamente en la práctica médica, pero tampoco se contradicen con la literatura. Los resultados de la validez de apariencia no fueron favorables, pues la metodología no había sido empleada antes en el contexto. En cuanto a la validez racional, se verificó un alto porcentaje de correspondencia entre lo planteado por las reglas y la literatura. Es importante tener en cuenta, que el hallazgo de algo conocido reafirma la validez de esa regla.

Conclusiones: Las reglas obtenidas de la aplicación de la metodología reflejan, en general, lo que ocurre en la práctica médica.

DeCS: interpretación estadística de datos; estudio de validación; estudios de evaluación como asunto.

ABSTRACT

Introduction: the fundamental objective of medicine is to determine the causes that produce diseases. At the end of the 20th century, multivariate statistical techniques were used as reliable in the simultaneous analysis of different independent variables on an outcome.

Objective: to determine the application of appearance and rational validity of a methodology to study causality in health.

Methods: to evaluate whether the methodology corresponded to the research requirements, appearance validity was applied to assess the results obtained in its application, specifically, if the rules accurately reflect what happens in medical practice, through the use of rational validity.



Results: the potential users of the methodology considered it acceptable in the measured aspects of the binary logistic regression. The highest percentage of the rules analyzed is in correspondence with what is stated in the literature; few raise aspects that do not necessarily occur in medical practice, but they do not contradict the literature either. The results of face validity were not favourable, since the methodology had not been used before in the context. A high percentage of correspondence regarding rational validity was verified between what was stated by the rules and the literature. It is important to note that finding something known reaffirms the validity of that rule.

Conclusions: the rules obtained from the application of the methodology reflect, in general, what happens in medical practice.

MeSH: data interpretation, statistical; validation study; evaluation studies as topic.

Recibido: 15/06/2023

Aprobado: 19/06/2023

INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos primordiales de la medicina es determinar las causas de las enfermedades. Desde mediados del siglo XX, el estudio de las causas en las ciencias médicas se enmarca en el enfoque lineal que ha predominado en las ciencias naturales. Desde entonces, las técnicas estadísticas multivariadas han sido las herramientas más confiables para el análisis simultáneo de la influencia de diferentes variables independientes sobre un desenlace, y entre estas, la regresión logística binaria.⁽¹⁾

El análisis estadístico implicativo es una técnica multivariada creada en los años ochenta del pasado siglo, por el profesor francés Regis Gras, con el propósito de dar solución a problemas de la didáctica de las matemáticas.⁽²⁾ Sagaró y Zamora



estudiaron sus potencialidades en comparación con la regresión logística binaria y consideraron necesario emplearlo, además, en las investigaciones médicas de causalidad.^(3,4) Por esta razón, propusieron una metodología para el empleo de este análisis contextualizado a estas investigaciones denominado ASI-IMC, de análisis estadístico implicativo en la investigación médica de causalidad.⁽⁵⁾

A través del árbol que muestra este análisis, se presentan reglas y metarreglas que describen las relaciones que se producen entre las variables que se incluyen en el estudio. Lo ideal es que estas reglas se correspondan con lo planteado en la literatura y que se observan en la práctica médica habitual, por eso, es indispensable validar estas reglas.

La validación de la metodología se llevó a cabo mediante tres estudios; se consideró en cada uno, una forma diferente de validación: validación de criterio, validación de contenido y metaanálisis. La validez de contenido, a su vez, se dividió en tres etapas. Para evaluar si la metodología se corresponde con los requerimientos actuales de la investigación, se empleó la validez de apariencia, y para la evaluación de los resultados obtenidos de su aplicación (en lo específico, si las reglas reflejan verazmente lo que ocurre en la práctica médica), se empleó la validez racional y el juicio de expertos. En este trabajo se presentan la validez de apariencia y la racional para evaluar la causalidad en salud, de ahí que el objetivo se corresponda con esta propuesta: determinar la validez de apariencia y racionalidad de una metodología para el estudio de la causalidad en salud.

MÉTODOS

Se desarrolló un estudio de validación de contenido en dos fases: una para determinar la validez de apariencia mediante un estudio observacional descriptivo y otra, para determinar la validez racional mediante un estudio documental.

Primera fase: Validez de apariencia: Esta fase se llevó a cabo a través de la opinión de los usuarios potenciales de la metodología propuesta, acerca de las



características que justifican el empleo de la misma en las investigaciones médicas de causalidad; esta se dividió en cuatro etapas:

Etapa 1. Preparatoria: Se definieron los objetivos y el diseño de la investigación, se seleccionaron los usuarios potenciales, se creó el instrumento a aplicar y cómo aplicarlo. Se realizó un estudio observacional con la aplicación de técnicas cualitativas de tipo criterio de expertos; funcionaron como expertos, los usuarios potenciales.

El universo estuvo constituido por los profesionales de la Bioestadística y la Informática de la provincia de Santiago de Cuba con cinco años y más de experiencia. Luego de la localización y confección del listado de posibles usuarios, que actuaran como expertos, se realizó un proceso de selección a través de la clasificación por aspectos con su puntuación correspondiente; quedaron seleccionados los 30 profesionales de mayor puntuación, entre los clasificados como muy competentes y con disposición a cooperar en la investigación.

El procedimiento para la selección de los usuarios expertos o clasificación (biograma sintético) se realizó en base a los siguientes aspectos:

- Especialidad: Bioestadística (10 puntos) e Informática (2 puntos)
- Años de experiencia: de 5 a 10 - (5 puntos), de 11 a 20 - (10 puntos) y más de 20 - (20 puntos)
- Dedicado al análisis estadístico de datos: Sí (10 puntos); No (2 puntos)

Solo se seleccionaron aquellos usuarios que acumularon 25 puntos o más, para un total de 16. Los aspectos para la clasificación y puntuación a otorgar se decidieron sobre la base de la experiencia de las autoras.

El instrumento aplicado (Anexo) consta de dos preguntas: la primera dirigida al grado de aceptación de las consideraciones expuestas acerca del análisis estadístico implicative: si aporta información interesante; su utilidad para la investigación; si ayuda en la toma de decisiones; si sus resultados son acertados y sus gráficos permiten una mejor comprensión del problema estudiado. Estas



afirmaciones fueron presentadas a través de una escala Likert de 5 puntos desde el acuerdo al desacuerdo total, pidiéndoles que marcaran con una (X) la más conveniente.

En la segunda pregunta, con el objetivo de comparar el análisis estadístico implicativo y la regresión logística binaria, se les presentó un conjunto de aspectos y se le solicitó que otorgaran una puntuación del 1 al 5, referente a cada técnica en todos los aspectos, siendo 5 el de mejor puntuación. Los aspectos considerados para cada técnica fueron: “si está más a tono con las exigencias de la investigación actual”; “el procesamiento computacional es fácil de realizar”; “aporta gran cantidad de información”; “el resultado es comprensible”; “brinda una excelente presentación desde el punto de vista gráfico”.

Etapa 2. De consulta: Se realizó un taller con la participación de los usuarios potenciales de la metodología, seleccionados en la etapa previa, lo que permitió obtener la información requerida. En dicho taller se explicó a los usuarios, las características de la investigación y lo relacionado con el análisis estadístico implicativo, su aplicación en las ciencias médicas y otros aspectos necesarios para poder responder a las preguntas del instrumento. Al final, se entregó el instrumento para que estos profesionales emitieran su juicio.

Etapa 3. De análisis: Se procesaron las respuestas al instrumento y se resumieron e interpretaron los resultados obtenidos.

La primera pregunta se procesó a través del cálculo del índice de validez de contenido V , coeficiente propuesto por Aiken entre 1980 y 1985, cuya fórmula es: $V = \frac{\bar{x}-l}{k}$, donde \bar{x} es la media de las calificaciones dada por los usuarios en la muestra, l es la calificación más baja posible, y k es el rango de los valores posibles de la escala Likert utilizada (diferencia entre calificación más baja y más alta). La calificación de cada ítem fue desde 5 puntos para el total acuerdo y hasta 1 punto para el total desacuerdo. A partir del valor de este coeficiente, se interpretó cada aspecto sobre el análisis estadístico implicativo, según los estándares de Cicchetti (1994); se consideró como aceptable, cuando dicho valor estuvo por



encima de 0,50 o por el más conservador de Charter (2003), por encima de 0,70. En caso contrario, el aspecto fue calificado de no aceptable. La significación de este coeficiente se probó a través de los intervalos de confianza al 95 %, los cuales se calcularon a través de las expresiones (1) y (2) ([Figura 1](#)).

$$L = \frac{2nkV + z^2_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{4nkV(1-V) + z^2_{1-\frac{\alpha}{2}}}}{2 \left(nk + z^2_{1-\frac{\alpha}{2}} \right)} \quad (1)$$

$$U = \frac{2nkV + z^2_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{4nkV(1-V) + z^2_{1-\frac{\alpha}{2}}}}{2 \left(nk + z^2_{1-\frac{\alpha}{2}} \right)} \quad (2)$$

Donde:

1. L : límite inferior del intervalo
2. U : límite superior del intervalo
3. $z^2_{1-\frac{\alpha}{2}}$: valor del $1 - \frac{\alpha}{2}$ percentil de la distribución normal estándar
4. V : valor del coeficiente V de Aiken
5. n : número de jueces
6. k es el rango de los valores posibles de la escala Likert utilizada

Figura 1. Cálculos de índices

A partir de estos intervalos, se tuvo en cuenta un coeficiente estadísticamente significativo, en dependencia del estándar empleado, cuando el límite inferior estuvo por encima de 0,50 (Cicchetti) o de 0,70 (Charter).

Para la segunda pregunta, se emplearon dos métodos considerados por las autoras, llamados A (basado en el promedio) y B (basado en el coeficiente de concordancia de Kendall), los cuales se exponen a continuación.

Método A: Se consideró como medida de resumen, el promedio del puntaje dado en cada aspecto para cada técnica, con vistas a clasificar el aspecto a comparar, considerándolo excelente en caso de un promedio por encima de 4,5; bueno, de 4 a 4,5; regular, de 3 a 3,9 y malo, un puntaje promedio inferior a 3. Para identificar si existieron diferencias significativas entre ambas técnicas, se empleó la prueba



de rangos con signos de Wilcoxon, con una significación del 5 %. Se obtuvo además, la estimación por intervalos de confianza del 95 % de las puntuaciones por aspectos a comparar en ambas técnicas, la cual se presentó en gráfico de barras de error apiladas.

Método B: Teniendo en cuenta que el análisis estadístico implicative debe ser tan eficiente como la regresión logística, se buscó el grado de acuerdo entre las opiniones de los usuarios sobre ambas técnicas, para lo cual se empleó el coeficiente de concordancia de Kendall (W), al tratarse de datos ordinales, probando la hipótesis de que hay concordancia significativa entre los rangos o calificaciones otorgadas por los usuarios que actúan como jueces. El valor del coeficiente también permitió conocer la fuerza de la concordancia.

Etapas 4. Conclusiva: Se elaboró el informe ilustrado con tablas y gráficos que se presenta en los resultados de este artículo.

Segunda fase: Con el objetivo de verificar la correspondencia de lo expresado en la literatura con los resultados derivados de la aplicación del análisis estadístico implicative, se realizó una investigación documental, en la cual se desarrollaron las etapas propias de este tipo de investigación:

1. Diseño o plan de la investigación: en esta etapa se elaboró un plan con todos los procedimientos a ejecutar. Primeramente, se acopiaron todas las reglas obtenidas a partir de los tres estudios desarrollados sobre factores pronósticos en cáncer de mama;^(6,7,8) se revisaron sus interpretaciones según el enfoque del supuesto factor causal al desenlace y viceversa; se seleccionaron 23 reglas a criterio de las autoras, teniendo en cuenta la no duplicidad y la variabilidad en los contenidos de las mismas. Algunas de las reglas escogidas verifican la misma relación, pero su interpretación fue redactada de manera diferente con el objetivo de determinar cuál de las formas de interpretación es mejor entendida. (Tabla 1)



Tabla 1. 23 reglas estudiadas según aplicación de la metodología

–	R1: Todo el que tiene metástasis está en un estadio avanzado
–	R2: Todo el que está en un estadio avanzado tiene metástasis
–	R3: Un mayor grado de diferenciación histológica coincide con un mayor grado de diferenciación nuclear
–	R4: Un tamaño tumoral mayor de 5 cm conlleva a tener necrosis
–	R5: Un paciente que no es tributario de tratamiento quirúrgico debe tener metástasis
–	R6: La que no recibe quimioterapia tampoco recibe radioterapia
–	R7: La que no tenga histiocitosis no debe tener desmoplasia
–	R8: Si hay invasión perineural es porque hay invasión sanguínea
–	R9: La invasión linfática lleva casi siempre a la necrosis
–	R10: Con un tamaño tumoral mayor de 5 cm es posible que tenga invasión sanguínea
–	R11: La afectación ganglionar lleva a la invasión sanguínea
–	R12: En el estadio muy avanzado de la enfermedad no se indica hormonoterapia
–	R13: En el período premenopáusico es probable que no haya margen quirúrgico
–	R14: Los tipos histológicos más agresivos cursan con invasión neural
–	R15: Los que usan quimioterapia también usan radioterapia
–	R16: Hay equivalencia entre el grado nuclear y el grado histológico
–	R17: Los que tienen desmoplasia también tienen histiocitosis
–	R18: Los biomarcadores son un importante factor pronóstico
–	R19: Los que operan tienen invasión en el tejido adiposo
–	R20: Los que reciben quimioterapia y radioterapia tienen invasión muscular
–	R21: La mayoría con invasión sanguínea tiene invasión ganglionar
–	R22: Los que tienen mayor grado histológico y nuclear tienen necrosis
–	R23: Los que se realizan biomarcadores reciben tratamiento hormonal

Fuente: Elaboración propia.

- **Búsqueda de información documental:** se realizó una amplia revisión bibliográfica contenida en las bases de datos biomédicas alojadas en Internet, con el empleo de los términos, factores pronósticos y cáncer de mama, en la estrategia de búsqueda en los idiomas español, inglés, francés y portugués.
- **Registro de información mediante técnica de fichero:** se elaboraron 23 fichas resumen donde se plasmó todo lo encontrado referente a las variables que se relacionan en cada regla.



Las reglas se agruparon en tres categorías, según su correspondencia con la literatura:

A. Correspondencia total: cuando la literatura plantea que la regla siempre se verifica en la práctica médica.

B. Correspondencia posible: cuando la regla puede verificarse o no en la práctica médica, pero nunca resulta absurda.

C. No correspondencia: cuando la regla nunca se verifica en la práctica médica porque es absurda.

- Análisis de la información: se aplicaron métodos teóricos para analizar los artículos encontrados sobre el tema para identificar congruencias e incongruencias con las reglas analizadas, y se redactó una síntesis con los aspectos referidos a cada una de estas reglas, lo que permitió el debate en torno a los resultados encontrados con la aplicación del análisis estadístico implicative.
- Elaboración del informe final donde se presentaron los resultados mediante tablas y diagramas de barras simples, y la discusión en relación con la veracidad de cada una de las reglas.
- Presentación de resultados: se confeccionó este artículo científico.

RESULTADOS

Primera fase: Validez de apariencia. Se exponen los resultados de las opiniones de los usuarios potenciales de la metodología. En la primera pregunta de la tabla 2, todos los aspectos fueron considerados por los usuarios, como aceptables; en general, la metodología fue considerada aceptable, según el valor puntual del coeficiente de Aiken. Teniendo en cuenta el intervalo de confianza, el coeficiente obtenido fue estadísticamente significativo; según el estándar de Cicchetti, más conservador. En cambio, por el estándar de Charter, solo resultaron significativos el primer y el último aspecto, el resto de los aspectos no resultaron significativos. (Tabla 2)



Tabla 2. Resultados de la primera pregunta del instrumento para medir validez de apariencia (aplicación del coeficiente de validez de Aiken)

Aspectos a considerar	Promedio	V de Aiken	IC 95 %		Estándar	
			Inferior	Superior	Cicchetti	Charter
1) Aporta información valiosa	5	1	0,81	1	Aceptable	Aceptable
2) Es útil para la investigación	4,25	0,81	0,57	0,93	Aceptable	Aceptable
3) Ayuda en la toma de decisiones	4,50	0,88	0,64	0,97	Aceptable	Aceptable
4) Los resultados son acertados	4,50	0,88	0,64	0,97	Aceptable	Aceptable
5) Sus gráficos permiten comprender mejor los resultados	5	1	0,81	1	Aceptable	Aceptable
En general	4,65	0,91	0,68	0,98	Aceptable	Aceptable

IC: Intervalo de confianza
Fuente: Elaboración propia.

Los resultados de la segunda pregunta, por el método A, oscilan de bueno a regular (Tabla 3), bastante similares para ambas técnicas; excepto en lo relacionado con la comprensibilidad del resultado, siendo este el único aspecto en el que se apreciaron diferencias significativas entre ambas técnicas a favor de la regresión logística.



Tabla 3. Resultados de la segunda pregunta del instrumento para medir validez de apariencia (aplicación del método A o del promedio)

Aspectos a comparar	Promedio		Valor ^I	Calificación	
	RLB	ASI-IMC		RLB	ASI-IMC
1. Está acorde con las exigencias de la investigación actual	4,40	4,30	0,317	Bueno	Bueno
2. El procesamiento computacional es sencillo	3,80	3,50	0,257	Regular	Regular
3. Aporta suficiente información	4,40	4,50	0,317	Bueno	Bueno
4. El resultado es comprensible	3,40	3,00	0,046	Regular	Regular
5. Brinda una excelente presentación desde el punto de vista gráfico	4	4,40	0,194	Bueno	Bueno

I RLB: Regresión logística binaria

II ASI-IMC: Análisis estadístico implicativo en las Investigaciones Médicas de Causalidad

Fuente: Elaboración propia.

Los intervalos de confianza del 95 % para el puntaje obtenido en los aspectos a comparar en ambas técnicas, aparecen graficados en barras de error (Figura 2).

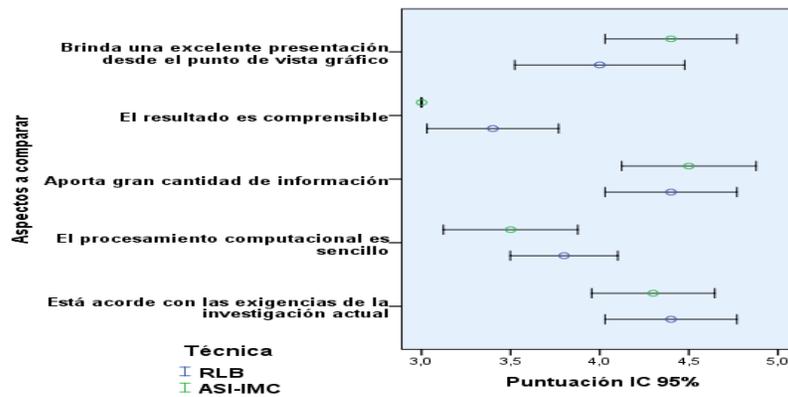


Figura 2. Estimación por intervalos de confianza del 95 % para el puntaje obtenido en los aspectos a comparar en ambas técnicas (gráfica de la validez de apariencia) [salida del SPSS]

Por el método B, solo se aprecian diferencias significativas en la concordancia en el aspecto relacionado con la comprensión del resultado que proporcionan ambas técnicas; en el resto de los aspectos, ambas técnicas se mostraron muy similares. Los valores de p de la significación del coeficiente de Kendall (W) coinciden con



los de la prueba de rangos con signos de Wilcoxon, excepto, en el último aspecto, referido a la presentación desde el punto de vista gráfico. (Tabla 4)

Tabla 4. Concordancia entre ambas técnicas. Resultados de la segunda pregunta del instrumento para medir validez de apariencia [salida del SPSS]

Aspecto a comparar	Rango promedio		W	p
	RLB	ASI-IMC		
1. Está acorde con las exigencias de la investigación actual	1,55	1,45	0,100	0,317
2. El procesamiento computacional es sencillo	1,65	1,35	0,129	0,257
3. Aporta suficiente información	1,45	1,55	0,100	0,317
4. El resultado es comprensible	1,70	1,30	0,400	0,046
5. Brinda una excelente presentación desde el punto de vista gráfico	1,40	1,60	0,100	0,317

III RLB: Regresión logística binaria
 IVASI-IMC: Análisis estadístico implicativo en las Investigaciones Médicas de Causalidad
 Fuente: Elaboración propia.

Segunda fase: Validez racional. Cerca del 70 % de las reglas analizadas están en correspondencia con lo planteado en la literatura, aproximadamente el 26 % de ellas reglas plantean aspectos que se no dan siempre en la práctica médica, pero tampoco se contradicen con la literatura, y solo alrededor de un 4 % no se corresponde con lo planteado (una regla absurda). En la tabla 5 se observa la frecuencia de reglas en correspondencia con lo planteado en la literatura.

Tabla 5. Reglas según su correspondencia con la literatura

Grado de correspondencia	Cantidad	Porcentaje	Porcentaje acumulado	Reglas en el grado de correspondencia
Correspondencia total	16	69,57	69,57	1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 23
Correspondencia posible	6	26,09	95,65	6, 7, 9, 15, 17, 20
No correspondencia	1	4,35	100	13
Total	23	100		

La figura 3 permite apreciar a simple vista, la diferencia existente entre las categorías consideradas para demostrar la validez racional.



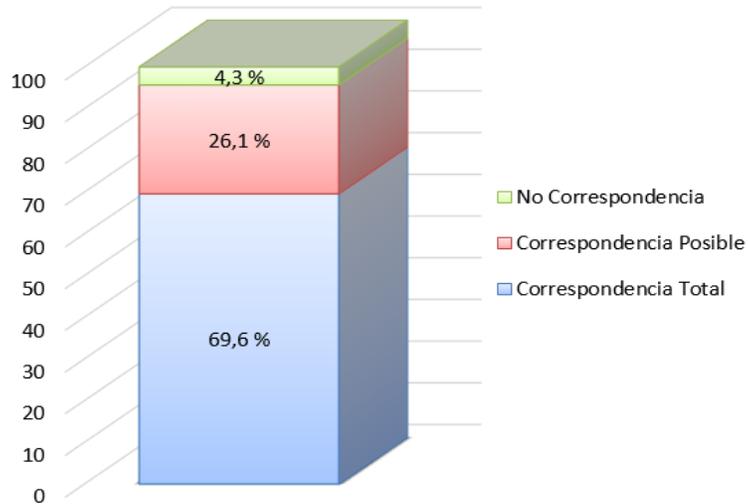


Figura 3. Porcentaje de reglas según su correspondencia con la literatura

Fuente: Tabla 5

DISCUSIÓN

Los resultados de la validez de apariencia no fueron muy favorables, pero esto era esperado, pues la metodología ASI-IMC no había sido empleada antes en este contexto. En la primera pregunta del instrumento, a pesar de aparecer el término “aceptable” en todas las evaluaciones de los aspectos considerados, en su mayoría resultaron calificaciones no significativas para la estadística; es decir, no hay suficiente evidencia para aceptar que la calificación recibida sea realmente aceptable al 95 % de confiabilidad fijado, por lo que será necesario profundizar en esta validación, aumentando la cantidad de usuarios a opinar.

En la segunda pregunta no se obtuvo calificación de mal, pero tampoco de excelente; lo que pudiera estar en correspondencia, al igual que en la pregunta anterior, con desconocimiento de los aspectos evaluados por estos usuarios, lo cual no es objeto de análisis en este trabajo, pero conlleva como recomendación, la capacitación de los mismos.

En cuanto a la validez racional, se verificó un alto porcentaje de correspondencia entre lo planteado por las reglas y la literatura. Es importante tener en cuenta, que

el hallazgo de algo conocido reafirma la validez de esa regla, mientras que “algo poco coherente” no sugiere un rechazo de la regla, sino un estudio a fondo de la misma a través de un análisis *a posteriori*.

Las reglas 1 y 2 coinciden, y sobre ellas, la literatura plantea que el estadio avanzado es una condición necesaria y suficiente para que el paciente tenga metástasis a distancia. Según el estadiaje clínico determinado de acuerdo a *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC), la presencia de metástasis es propia de un estadio avanzado.^(9,10,11,12)

La validez de la regla 3 se verifica, porque el método de gradación de Nottingham, que estudia el grado histológico, se basa en la combinación de tres parámetros morfológicos: porcentaje de formación de túbulos, el índice mitótico y el pleomorfismo nuclear. Precisamente, este último está relacionado con características del núcleo que permiten establecer el grado de diferenciación nuclear.^(13,14,15)

Sobre la cuarta regla, el tamaño tumoral es el segundo parámetro más importante que guarda una relación lineal con este tipo de cáncer. En el crecimiento y evolución de las neoplasias es imprescindible el aporte sanguíneo, por lo que existe una asociación entre la invasión vascular y el tamaño tumoral; por tanto, a mayor tamaño tumoral disminuye la irrigación sanguínea afectándose las demandas de nutrientes que conlleva a la muerte celular del tejido tumoral o necrosis.⁽¹⁶⁾

De la quinta regla, los objetivos del tratamiento quirúrgico son el control local de la enfermedad y obtener información sobre pronóstico que permita seleccionar el tratamiento complementario, por lo que en un paciente con metástasis (en estadio avanzado) no se recomienda este tipo de tratamiento.⁽¹³⁾

Los criterios para seleccionar un tipo u otro de tratamiento están bien establecidos, por ejemplo, la radioterapia se recomienda después de una cirugía conservadora o cuando hay ganglios afectados en las axilas.⁽¹³⁾ La quimioterapia está indicada en el tratamiento de la enfermedad sistémica, tumores grandes, cuando existe



invasión ganglionar o el tumor no expresa receptores hormonales.⁽¹⁶⁾ Según la Asociación Española de Cirujanos, los criterios a tener en cuenta para indicar la quimioterapia son: el estadio tumoral, tipo histológico, fenotipo, presencia de invasión linfovascular y perineural, edad y comorbilidades de las pacientes; no obstante, puede haber coincidencias o no de ambos tratamientos.⁽¹⁷⁾ Esto verifica la regla 6.

La desmoplasia es la producción excesiva de tejido conectivo, pobre en células y rico en fibras de colágeno, que suele acompañar a algunos tumores malignos epiteliales por activación excesiva de los fibroblastos, y la histiocitosis es la proliferación del histiocito, célula del sistema inmune, constituida por macrófago (encargados de procesar el antígeno) y células dendríticas (encargada de presentar el antígeno a los linfocitos T).⁽¹⁸⁾

La infiltración por linfocitos T citotóxicos ha sido reconocido como un parámetro favorable, a medida que aumenta el grado de infiltración por estos linfocitos mejora el pronóstico; no está claro, el motivo de la relación: puede que implique cierto grado de actividad del sistema inmunitario de la paciente frente al tumor o una mayor sensibilidad a la quimioterapia.⁽¹³⁾ Las células tumorales pueden invadir los vasos sanguíneos y es el flujo sanguíneo la vía por la que el tumor se propaga y llega a otras partes del organismo, siendo más frecuente de aparición, la invasión al tejido adiposa y la invasión linfática.⁽⁹⁾

La invasión perineural es una de las metástasis que aparece cuando los tumores son más agresivos y favorecen la extensión del tumor hacia partes más distantes. La Sociedad Española de Patología Mamaria plantea, que la invasión perineural es infrecuente.⁽¹⁷⁾ Dado este planteamiento, se puede aceptar, que cuando hay invasión perineural es porque hay invasión sanguínea, que es más frecuente. Parece haber existir mala comprensión: siempre que haya invasión sanguínea debe haber invasión perineural. La invasión vascular linfática es la invasión de células tumorales a los vasos linfáticos, es un indicador pronóstico desfavorable y se asocia a la presencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares o de



metástasis a larga distancia; no necesariamente está relacionado con la necrosis que se produce por muerte del tejido debido a la invasión de células tumorales a los vasos sanguíneos.⁽⁹⁾ Generalmente, las células tumorales invaden el tejido graso, los linfáticos y los vasos sanguíneos que rodean al tumor, por lo que guarda una relación directa entre su tamaño y la invasión a las áreas más cercana del mismo, trayendo como consecuencia la disminución de la irrigación sanguínea y con esta, la muerte celular.⁽⁹⁾

Se ha encontrado relación estadísticamente significativa, entre la invasión sanguínea y las metástasis ganglionares. La presencia de metástasis ganglionar es el factor pronóstico más importante del cáncer de mama, existiendo una relación lineal entre ellos. El flujo sanguíneo es la vía por la que el tumor se propaga y llega a otras partes del organismo, como son los ganglios linfáticos.⁽⁹⁾

El tratamiento hormonal es recomendado cuando los tumores expresan receptores hormonales de estrógenos y progesteronas, y los estadios avanzados de la enfermedad concuerdan con tumores de mayor tamaño, en los cuales disminuye la positividad de los receptores hormonales, fundamentalmente, el de estrógeno.⁽¹³⁾

La ausencia de margen libre significa que las células neoplásicas están en contacto con el borde externo de la cirugía y se puede requerir una nueva intervención quirúrgica.^(19,20) El margen quirúrgico no se relaciona con el período premenopáusico, sino que depende del tamaño tumoral y de la cirugía. La formación de esta regla absurda puede estar relacionada con una variable confusa, no tenida en cuenta en el estudio.

Por otro lado, las mujeres jóvenes con cáncer de mama, particularmente las menores de 45 años (premenopáusica), presentan una mayor asociación a otros factores pronósticos negativos, como la agresividad, diagnósticos en etapas avanzadas, por tanto, metástasis a distancia y mayor tamaño tumoral.⁽¹⁰⁾ Esto último podría aumentar la probabilidad de no márgenes quirúrgicos en este grupo.

La invasión perineural es una de las metástasis que aparecen cuando los tumores son más agresivos, que favorecen la extensión del tumor hacia partes más



distantes.⁽¹⁷⁾ Entre los factores asociados con el tumor se encuentran: la etapa clínica y la edad al diagnóstico, así como la presencia de subtipos moleculares agresivos.^(21,22)

- R15 coincide con R6. A pesar de la similitud con R6, la categoría recibida por ambas reglas difiere, esto puede estar relacionado con una interpretación inadecuada o análisis poco profundo de la misma por parte de los expertos.

- R16 coincide con R3. A pesar de la similitud con R3 pero la categoría recibida por ambas reglas, difiere; esto puede estar relacionado con una interpretación inadecuada o análisis poco profundo de la misma por parte de los expertos.

- R17 coincide con R7. Según los expertos, la regla 7 casi nunca se cumple. De las dos formas de interpretar la regla, esta última parece entenderse mejor.

Los marcadores tumorales o biomarcadores son sustancias que se encuentran aumentadas en el organismo, que pueden ser producidas por un tumor o por el propio organismo en respuesta al tumor, y aun cuando no garantizan el diagnóstico al no ser específicos, guían el pronóstico.⁽²³⁾ Por otro lado, los biomarcadores pautan el tipo de tratamiento;⁽²⁴⁾ su determinación permite clasificar a la paciente en subtipos moleculares y con ello, tener una mejor visión del pronóstico.⁽²⁵⁾

Los biomarcadores mejor establecidos para el pronóstico son los receptores de hormonas, el HER2 y el Ki67, pero existe un inmenso grupo de biomarcadores, algunos, todavía en estudio.⁽²⁶⁾

La invasión al tejido adiposo local es una de las más frecuentes infiltraciones del tumor.⁽¹²⁾

- R20 es una metarregla que coincide parcialmente con R6. La invasión muscular es poco frecuente, sin embargo, de estar presente, se ajusta a los criterios de indicación de estos tratamientos.⁽⁹⁾ R21 coincide con R11.

- R22 es una metarregla que coincide parcialmente con R3. Al aumentar el grado histológico y nuclear, disminuyó la supervivencia y tienen pronóstico desfavorable, además de estar relacionados con el aumento del tamaño tumoral,



lo que disminuye el flujo de nutrientes suficiente y con ello, la muerte del tejido o necrosis.^(9,10)

El principal valor de la determinación de receptores hormonales no es pronóstico sino es predictivo, porque permite recomendar un tratamiento específico como es la hormonoterapia.^(13,14,17)

Los estudios de García,⁽²⁷⁾ Moraga,⁽²⁸⁾ Páez,⁽²⁹⁾ Galano,⁽³⁰⁾ Rodríguez-Pérez,⁽³¹⁾ y Sagaró,⁽³²⁾ encontraron resultados a favor de la validez de esta metodología. Además, un metaanálisis de 13 trabajos que aplican esta metodología, resume la evidencia de su efectividad.⁽³³⁾

CONCLUSIONES

Las reglas obtenidas de la aplicación de la metodología ASI-IMC reflejan, en general, lo que ocurre en la práctica médica y aquellas que resultan absurdas alertan al investigador sobre un posible sesgo de confusión. Ante la presencia de reglas absurdas, es importante la valoración del experto acerca de aspectos que no resultan evidentes, por lo que el mismo siempre deberá formar parte del equipo de estas investigaciones. Otra recomendación en estos casos, es realizar un análisis a *posteriori*, buscando nuevas variables y repitiendo el análisis para encontrar nuevas reglas que expliquen de manera satisfactoria, el hallazgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. Técnicas estadísticas multivariadas para el estudio de la causalidad en medicina. Rev Cien Méd [internet]. 2020 [citado 19 dic. 2020];24(2):[aprox. 29 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942020000200287&lng=es



2. 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 [internet]. 2019 [citado 19 dic. 2020];23(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192019000300534
3. Sagaró Del Campo N, Zamora Matamoros L. Análisis estadístico implicative versus Regresión logística binaria para el estudio de la causalidad en salud. MULTIMED [internet]. 2019 [citado 19 dic. 2020];23(6):[aprox. 25 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182019000601416&lng=es
4. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. Por qué emplear el análisis estadístico implicative en los estudios de causalidad en salud. Rev Cubana Inform Méd [internet]. 2019 [citado 20 dic. 2020];11(1):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1684-18592019000100088&script=sci>
5. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L. Propuesta metodológica de contextualización del análisis estadístico implicative a las investigaciones médicas de causalidad. RCIM [internet]. 2020 [citado 19 dic. 2020];12(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18592020000100031&lng=es&nrm=iso
6. Moraga Rodríguez A, Zamora Matamoros L, Sagaró del Campo NM, Moraga Rodríguez A, Rodríguez Griñán A. Análisis estadístico implicative para la identificación de factores pronósticos de la mortalidad por cáncer de mama. MEDISAN [internet]. 2017 [citado 15 ene. 2021];21(4):[aprox. 14 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000400003



7. 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 Electron Zoilo [internet]. 2019 [citado 2 feb. 2021];44(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1869/pdf_608
8. Sagaró Del Campo NM, Zamora Matamoros L, Bonne. Bartutis MT. Identificación de posibles factores causales en salud aplicando la metodología “ASI-IMC”. Multimed [internet]. 2021 [citado 3 mar. 2022];25(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182021000400006
9. Pérez López ME, Caínzos Fernández M. García Mat J. Correlación de Factores Pronósticos Clásicos con Parámetros Inmunohistoquímicos y Subtipos Tumorales en mujeres afectadas por Cáncer de Mama [tesis]. Universidad de Santiago de Compostela: España; 2012 [citado 12 mar. 2021]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=109633&orden=1&info=link>
10. Cortés-Funes H, Colomer Bosch R. Tratado de oncología Tomo 1. Publicaciones Permanyer. Barcelona; 2009.
11. Cortés-Funes H, Colomer Bosch R. Tratado de oncología Tomo 2. Publicaciones Permanyer. Barcelona; 2009.
12. 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. Carcinosis [internet]. 2016 [citado 15 ene. 2021];6(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942020000500015
13. Almagro E, González CS, Espinosa E. Factores pronósticos en el cáncer de mama en estadio inicial. Med Clin (Barc) [internet]. 2016 [citado 20 ene. 2019];146(4):[aprox. 20 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775315000391>



14. Sabadel Mercadal MD, Izquierdo Sanz M, Prag de Puig M, Modolell Roig A. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama. Una visión evolutiva de la morfología a la genética [internet]. España: Sociedad Española de Patología Mamaria; 2017 [citado 5 mar. 2021]. Disponible en: <https://www.sespm.es/factores-pronosticos-y-predictivos-en-cancer-de-mama/>
15. Rakh EA, El-Sayed ME, Lee AHS. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. J Clin Oncol [internet]. 2008 [citado 15 ene. 2021];(19):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18490649/>
16. MINSAP, SICC, OPS, MediCuba. Programa integral para el control del cáncer en Cuba. Cáncer de Mama: Guía de práctica clínica en diagnóstico y tratamiento [internet]. La Habana: ECIMED; 2013 [citado 16 mar. 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/cub/dmdocuments/CONTROL%20DEL%20CANCER%20EN%20LA%20APS.pdf>
17. Domínguez Cunchillos F, Ballester Sapiña JB, de Castro Parga G. CIRUGÍA DE LA MAMA. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. 2ª ed. Madrid: Arán Ediciones, S.L.; 2017.
18. Svarch E, Arteaga R, Pavón Morán V, González Otero A. Las histiocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [internet]. sep-dic 2001 [citado 14 mar. 2021];17(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892001000300001&lng=es
19. Sarabia Ochoa IR. Evaluación de biomarcadores en el carcinoma ductal in situ de mama: expresión inmunohistoquímica y correlación clínico patológica [tesis]. Universidad Castilla-La Mancha: Facultad de Medicina de Albacete; 2018 [citado 18 mar. 2021]. Disponible en: <https://ruidera.uclm.es/xmlui/bitstream/handle/10578/19544/TESIS%20Sarabia%20Ochoa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>



20. Ko SS, ChunYK, Kang SS, Hur MH. The Usefulness of Intraoperative Circumferential Frozen-Section Analysis of Lumpectomy Margins in Breast-Conserving Surgery. *J Breast Cancer* [internet]. 2017 [citado 20 ene. 2021];20(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5500401/>

21. 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)* [internet]. 2013 [citado 20 ene. 2021];126(7):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2013/04050/High_risk_factors_of_brain_metastases_in_295.14.aspx

22. Ishihara M, Mukai H, Nagai S, Onozawa M, Nihei K, Shimada T, *et al.* Retrospective analysis of risk factors for central nervous system metastases in operable breast cancer: effects of biologic subtype and Ki67 overexpression on survival. *Eur PMC* [internet]. 2013 [citado 20 ene. 2021];84:[aprox. 5 p.]. Disponible en:

<https://europepmc.org/article/MED/23235554>

23. Hermida Lazcano I, Sánchez Tejero E, Nerín Sánchez C, Cordero Bernabé R, Mora Escudero I, Pinar Sánchez J. Marcadores Tumorales. *Rev Clín Med Fam* [internet]. 2016 [citado 20 ene. 2021];9(1):[aprox. 17 p.]. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2016000100006&lng=es

24. Daniels B, Kiely BE, Tang M, Tervonen H, Pearson SA. Trastuzumab use in older patients with HER2-positive metastatic breast cancer: outcomes and treatment patterns in a whole-of-population Australian cohort (2003–2015). *BMC Cancer* [internet]. 2019 [citado 10 oct. 2020];19:[aprox. 9 p.]. Disponible en:

<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-6126-y>



25. Healey MA, Hirko KA, Beck AH, Collins LC, Schnitt SJ, Eliassen AH, *et al.* Assessment of Ki67 expression for breast cancer subtype classification and prognosis in the Nurses' Health Study. *Breast Cancer Res Treat* [internet]. 2017 [citado 20 ene. 2021];166(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6995281/>
26. Esteva FJ, Hortobagyi GN. Prognostic molecular markers in early breast cancer. *Breast Cancer Res* [internet]. 2004 [citado 21 ene. 2021];6(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://breast-cancer-research.com/content/6/3/109>
27. 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 [citado 20 ene. 2021];19(8):[aprox. 15 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000800003
28. 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 [citado 15 ene. 2021];20(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000300010
29. Páez 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 [citado 20 ene. 2021];22(6):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000600007
30. 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]. 2018 [citado 14 feb. 2021];98(2):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/2268>



31. 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 [internet]. 2021 [citado 10 mar. 2021];46(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2643>
32. Sagaró-del-Campo N, Zamora-Matamoros L. Análisis estadístico implicativo en la identificación de factores pronósticos de mortalidad por cáncer cervicouterino. Acta Méd Centro [internet]. 2021 [citado 19 mayo 2021];5(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/issue/view/53>
33. 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 [internet]. 2021 [citado 19 mayo 2021];25(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3706>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Curación de datos: Evelyn Díaz Mora, Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Análisis formal: Evelyn Díaz Mora, Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Investigación: Evelyn Díaz Mora, Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros, Milka Tanya Bartutis Bonne



Metodología: Evelyn Díaz Mora, Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

Administración del proyecto: Nelsa María Sagaró del Campo

Redacción original, revisión y edición: Evelyn Díaz Mora, Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros, Milka Tanya Bartutis Bonne



ANEXO: Instrumento para determinar la validación de apariencia

Universidad de Ciencias Médicas Santiago de Cuba
Taller de validación del análisis estadístico implicativo (ASI) para bioestadísticos e informáticos

Encuesta

Especialidad: Bioestadística () Informática () Años de experiencia: ____

Provincia: _____ ¿Se dedica usted al análisis estadístico de datos? Si () No ()

Después de haber recibido la información pertinente sobre el ASI necesitamos que nos responda con sinceridad lo siguiente:

1. Sobre el ASI valore su grado de acuerdo con los aspectos que se relacionan a continuación, marcando con una X según considere,

Aspectos a considerar	Grado de acuerdo				
	Totalmente de acuerdo	De acuerdo	Sim opinión	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
1. Aporta información interesante					
2. Es útil para la investigación					
3. Ayuda en la toma de decisiones					
4. Los resultados son acertados					
5. Sus gráficos permiten una mejor comprensión del problema estudiado					

2. Con el objetivo de comparar el ASI y la regresión logística binaria (RLB) a continuación se le presenta un conjunto de aspectos para que otorgue a cada técnica una puntuación del 1 al 5, según considere, siendo el 5 la mejor puntuación y el 1 la peor.

Aspecto a comparar	RLB	ASI
1. Está más a tono con las exigencias de la investigación actual		
2. El procesamiento computacional es más fácil de realizar		
3. Aporta mayor cantidad de información		
4. El resultado es más comprensible		
5. Brinda una excelente presentación desde el punto de vista gráfico		

