Artículos originales

Análisis estadístico implicativo para identificar factores pronósticos de mortalidad por linfomas en niños y adolescentes

Implicative Statistical Analysis to Identify Prognostic Factors for Mortality from Lymphomas in Children and Adolescents

Mayelyn Rodríguez Estenger[1] Nelsa María Sagaró del Campo[2] Larisa Zamora Matamoros[3] Evelyn Yolanda Fundichely Vázquez[4]

[1] Hospital General Docente Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba, Santiago de Cuba, Cuba
[2] Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Cuba
[3] Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Santiago de Cuba, Cuba
[4] Hospital Docente Pediátrico Sur Dr. Antonio María Béguez César, Santiago de Cuba, Santiago de Cuba, Cuba

Cómo citar este artículo:
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** [revista en Internet]. 2023 [citado 2026 Nov 24]; 13(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1205

Resumen

Fundamento: el análisis estadístico implicativo surgió en los años 80 para resolver problemas de la didáctica de las matemáticas. Recientemente se fundamentó su empleo en las Ciencias Médicas para identificar factores de riesgo y pronósticos.
Objetivo: evaluar la utilidad del análisis estadístico implicativo en la identificación de los factores pronósticos que más inciden en la mortalidad por linfomas en niños y adolescentes.
Método: se realizó un estudio de casos y controles en niños y adolescentes con diagnóstico de linfoma Hodgkin y no Hodgkin atendidos en el Hospital Docente Pediátrico Sur Dr. Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba en el período de enero 2008 a enero 2021. Se analizó como variable dependiente el estado del paciente fallecido o vivo al momento del estudio y como covariables se tomaron: el estadio de mal pronóstico, la presencia de síntomas B, el subtipo histológico, la presencia de tres o más sitios extraganglionares, la metástasis, edad y presencia de masa tumoral. Se aplicaron dos técnicas estadísticas, la regresión logística binaria y el análisis estadístico implicativo.
Resultados: en los casos fue más frecuente el linfoma no Hodgkin mientras que en los controles predominó el Hodgkin. Ambas técnicas reconocieron el subtipo histológico y la afectación extraganglionar como factores pronósticos desfavorables. El análisis estadístico implicativo reconoció además el estadio y la presencia de metástasis.
Conclusión: el análisis estadístico implicativo es una técnica que complementa la regresión logística binaria en la identificación de factores pronósticos, lo que permite mejor comprensión de la causalidad.

Palabras clave: análisis estadístico, factores de riesgo, factores pronósticos, estadísticas de mortalidad, linfomas

Abstract

Background: the implicative statistical analysis arose in the 80s to solve problems in the didactics of mathematics. Its use in the Medical Sciences to identify risk factors and prognoses was recently founded.
Objective: to evaluate the usefulness of the implicative statistical analysis in the identification of the prognostic factors that most affect mortality from lymphomas in children and adolescents.
Method: a case-control study was carried out in children and adolescents diagnosed with Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma treated at the Dr. Antonio María Béguez César Sur Pediatric Teaching Hospital in Santiago de Cuba from January 2008 to January 2021. The state of the deceased or alive patient at the time of the study was analyzed as the dependent variable and the following were taken as covariates: poor prognosis stage, presence of B symptoms, histological subtype, presence of three or more extranodal sites, metastasis, age and presence of tumor mass. Two statistical techniques were applied: binary logistic regression and implicative statistical analysis.
Results: non-Hodgkin's lymphoma was more frequent in the cases, while Hodgkin's lymphoma predominated in the controls. Both techniques recognized the histological subtype and extranodal involvement as unfavorable prognostic factors. The implicative statistical analysis also recognized the stage and the presence of metastases.
Conclusion: the implicative statistical analysis is a technique that complements the binary logistic regression in the identification of prognostic factors, which allows a better understanding of causality.

Key words: statistical analysis, risk factors, prognostic factors, mortality statistics, lymphomas

Recibido: 2022-10-13 15:44:02
Aprobado: 2023-01-04 14:06:05

Correspondencia: Mayelyn Rodríguez Estenger. Hospital General Docente Juan Bruno Zayas. Santiago de Cuba. mayelin.r@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Los patrones epidemiológicos de morbilidad y mortalidad en las últimas décadas, destacan mayor incidencia de cáncer tanto en la población adulta como en la infantil.[1]

En el Anuario Estadístico de Salud de Cuba del 2020[2] se reporta que las muertes por tumores malignos ocupan el segundo lugar en el país. En ese año hubo 26 056 defunciones por esta causa, para una tasa de 232,6 por 100000 habitantes. En el 2017 la incidencia de linfomas fue de 650 casos en el sexo masculino y 477 en el femenino.

Los linfomas constituyen la tercera neoplasia maligna infantil más común después de las leucemias y los tumores cerebrales. Su incidencia aumenta con la edad y es más frecuente en varones con una relación 2:1 respecto a las niñas. Los linfomas no Hodgkin (LNH) son más frecuentes que los linfomas de Hodgkin (LH) por debajo de los 10 años de edad. Entre los 15 y los 19 años de edad, la incidencia de LH es el doble de la de LNH.[3]

Los linfomas no Hodgkin (LNH) constituyen la tercera causa de cáncer infantil y en los últimos años se ha observado mejoría notable en su pronóstico, tanto en estadios localizados como avanzados.[4] Algunos estudios demuestran que el pronóstico de los pacientes con linfoma no Hodgkin es más dependiente de la histopatología.[5]

El LNH constituye aproximadamente del 7 al 10 % de las causas de cáncer en niños y jóvenes menores de 20 años.[3]

Las técnicas multivariadas son las utilizadas habitualmente en los estudios clínico-epidemiológicos para identificar factores pronósticos y de riesgo,[6] donde la regresión logística binaria constituye la más empleada de las técnicas estadísticas para el estudio de la causalidad en Ciencias Médicas.[7]

La regresión logística binaria permite cuantificar la probabilidad de un desenlace en aquellos sujetos que presentan el factor pronóstico o de riesgo con respecto a los que no lo presentan, cuando se trata de una variable de respuesta dicotómica (el efecto o el posible desenlace), y una serie de variables explicativas (los factores pronósticos o de riesgo).[8]

El análisis estadístico implicativo o *Analyse Statistique Implicative* (ASI) (por sus siglas en francés) es una herramienta de la minería de datos basada en las técnicas estadísticas multivariadas, la teoría de la cuasi-implicación, la inteligencia artificial y el álgebra booleana, para modelar la cuasi-implicación entre los sucesos y variables de un conjunto de datos. Esta técnica surgió en los años 80 y fue creada por el francés *Régis Gras*, para resolver problemas de la didáctica de las Matemáticas y recientemente se fundamentó su empleo en las Ciencias Médicas para identificar factores de riesgo y pronósticos.[6,9,10]

Debido al insuficiente conocimiento de su efectividad para identificar factores pronósticos, se diseñó la presente investigación con el objetivo de evaluar la utilidad del análisis estadístico implicativo en la identificación de los factores pronósticos que más inciden en la mortalidad por linfomas en niños y adolescentes.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles para evaluar la utilidad del análisis estadístico implicativo en la identificación de los factores pronósticos que más inciden en la mortalidad por linfomas de Hodgkin y no Hodgkin en niños y adolescentes.

El universo de casos quedó constituido por 27 pacientes menores de 19 años, fallecidos con diagnóstico clínico e histológico de linfomas de Hodgkin y no Hodgkin atendidos en el Hospital Docente Pediátrico Sur Dr. Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, durante el período de enero de 2008 a enero 2021, con lugar de residencia o no en esta provincia. El universo de controles se conformó con los pacientes vivos con los mismos criterios anteriores. Se trabajó con todo el universo de casos. Para la selección de los controles y debido a que el número de casos fue pequeño, se escogieron dos controles por cada caso para lograr el tamaño de muestra acorde a los requerimientos de la regresión logística binaria, para lo que se aplicó un muestreo aleatorio simple con el empleo de EPIDAT a partir de una lista confeccionada con las historias clínicas y reportes de casos revisados. Para el tamaño de la muestra se tuvo en cuenta el criterio de Freeman que plantea que el tamaño de muestra ha de ser diez veces el número de variables independientes a estimar más uno.[8]

Como variable dependiente se tomó el estado fallecido o vivo al momento del estudio, y como covariables, algunos de los factores pronósticos

comunes para ambos linfomas, como el estadio avanzado al diagnóstico según clasificación de Ann Arbor con las modificaciones de Cotswold[11] (Estadio), la presencia de síntomas B como: pérdida de peso del 10 % o más en seis meses previos al diagnóstico, sudoración nocturna y fiebre inexplicable (SíntB), el subtipo histológico (Histol), la presencia de tres o más sitios extraganglionares de la enfermedad (Extrag), la metástasis (Meta), la edad (por debajo de 10 años para el LNH y entre 15 y 19 años para el LH) y la presencia de masa tumoral (MasaT), donde se consideró en el LNH una masa abdominal de más de 10 cm de diámetro y en el LH presencia de masa mediastínica mayor de 10 cm de diámetro).

Para la recolección la información se confeccionó un formulario, el cual se llenó a partir de los datos de los reportes de caso e historias clínicas de los pacientes.

Para el análisis descriptivo se emplearon como medidas de resumen el número y el porcentaje.

Para determinar los factores pronósticos de los linfomas se emplearon dos metodologías de análisis estadístico, primero la regresión logística binaria y luego el análisis estadístico implicativo.

Primero se aplicó la regresión logística binaria luego de verificar el cumplimiento de los supuestos de la prueba, con la identificación de los factores que tuvieron significación estadística, según el intervalo de confianza de la exponencial de beta. Se empleó el método por pasos hacia adelante (razón de verosimilitud), puesto que fue el que demostró un mejor ajuste al modelo, según la prueba de Hosmer y Lemeshow.

Luego se aplicó el ASI y al final se compararon ambas técnicas. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos y las razones de verosimilitud, así como los índices de Youden, de Validez y de Kappa para medir la concordancia entre las dos técnicas aplicadas.

En el procesamiento y la presentación de los resultados se emplearon los sistemas informáticos *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) (por sus siglas en inglés) versión 25; EPIDAT versión 3.1 y para el análisis implicativo el software específico designado por la Clasificación Jerárquica, Implicativa y Cohesitiva en su versión 7.

El estudio se rigió por los principios fundamentales que regulan la conducta ética médica. Los datos obtenidos fueron confidenciales y no serán utilizados con fines ajenos a esta investigación. Se solicitó aprobación y autorización de los facultativos relacionados con la atención a los pacientes objetos de estudio, así como de las autoridades competentes en el centro de salud.

RESULTADOS

Se apreció que la edad promedio fue de 12,3 años (12,1 para el linfoma no Hodgkin y 12,7 para el de Hodgkin). El tipo de linfoma predominante fue el no Hodgkin con 53,1 % de la totalidad de pacientes estudiados. De los casos, el 88,9 % eran linfoma no Hodgkin y solo el 11,1 % linfoma Hodgkin y en los controles hubo predominio del linfoma Hodgkin con 64,8 % de los pacientes y el 35,2 % restante eran linfoma no Hodgkin. De la regresión logística binaria fueron identificados como factores de mal pronóstico la presencia de tres o más sitios extraganglionares y el subtipo histológico. Con un nivel de confiabilidad del 95 % los pacientes que poseían tres o más sitios extraganglionares y los que tuvieron subtipo histológico de mal pronóstico presentaron respectivamente entre 1,432-31,771 y 1,26-24,254 veces más probabilidades de fallecer que los que no lo presentaron. (Tabla 1).

Tabla 1. Resultado de la regresión logística binaria

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Estadio	1,896	1,176	2,601	1	0,107	6,66	0,665	66,731
Síntomas B	0,966	0,709	1,861	1	0,173	2,629	0,656	10,541
Extraganglionar	1,909	0,791	5,829	1	0,016	6,746	1,432	31,771
Metástasis	0,988	0,857	1,327	1	0,249	2,685	0,5	14,409
Masa tumoral	-0,145	0,774	0,035	1	0,852	0,865	0,19	3,942
Subtipo histológico	1,71	0,755	5,134	1	0,023	5,527	1,26	24,254
Edad	-0,382	0,701	0,297	1	0,586	0,682	0,173	2,695
Constante	-4,228	1,285	10,827	1	0,001	0,015		

El valor de la constante en el modelo de regresión logística indicó, que de no estar presente ninguno de los factores analizados, la probabilidad de fallecer fue 0,015 veces menor que la de no fallecer. Del análisis implicativo en el árbol de similaridad se apreció la formación de dos grupos o clases que engloban a todos los factores. En una de las clases se encuentra la categoría, fallecido, y en la otra, la condición, vivo, lo que evidencia que ambas tienen comportamientos diferentes y cada una se asemeja a un grupo de factores distintos. (Fig. 1).

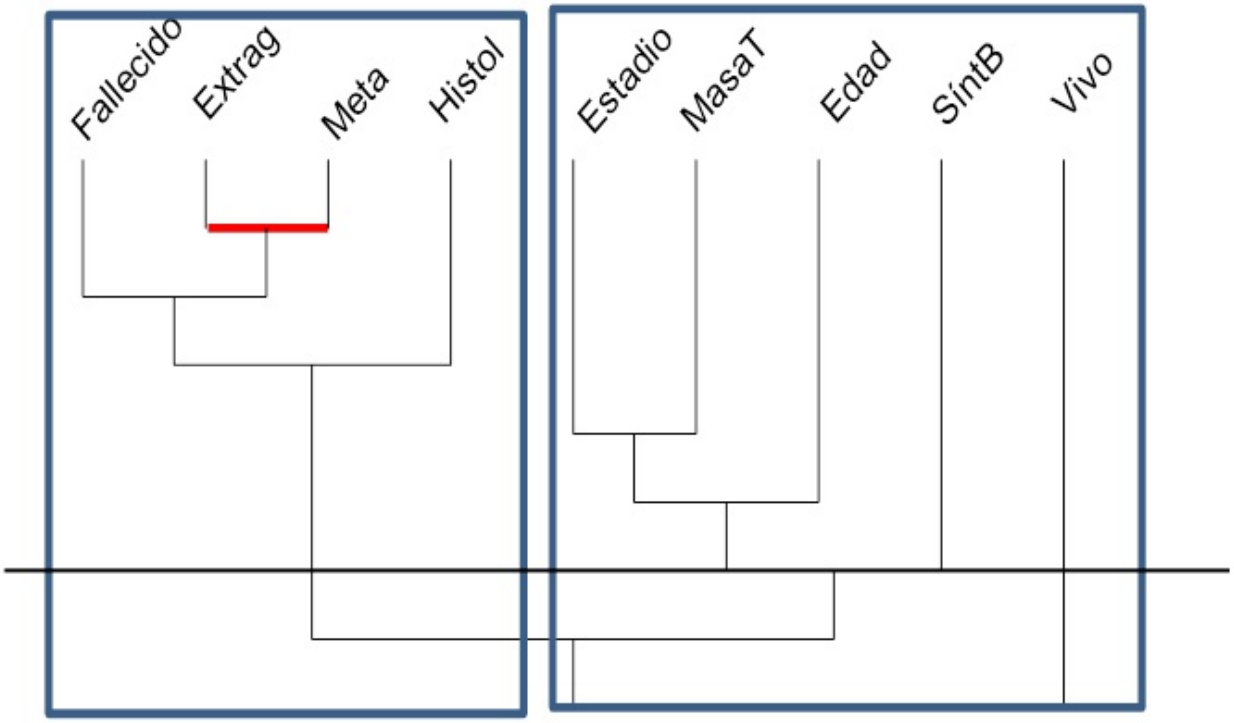

Figura 1. Agrupación de los factores pronósticos según índice de similaridad (árbol de similaridad).

Al efectuar un corte con un índice de similaridad por encima de 50 %, se apreciaron los factores más similares, los que formaron dos grupos: uno formado por la unión significativa de las variables presencia de tres o más sitios extraganglionares de la enfermedad (Extrag) y metástasis (Meta), con índice de similaridad de 0,999966, las cuales se unen con la variable fallecido con una similitud de 0,999593 para luego unirse a la variable subtipo histológico (Histol) con índice de similaridad 0,995112. El segundo estuvo formado por la unión de las variables estadio y presencia de masa tumoral (MasaT) con similaridad de 0,866786 que se unen a la variable edad con índice de similaridad de 0,751259 para después unirse a presencia de síntomas B (SíntB) con índice de similitud de 0,536434. En el árbol cohesitivo se muestra que los nodos significativos se encontraban en los niveles 1 y 4. (Fig. 2).

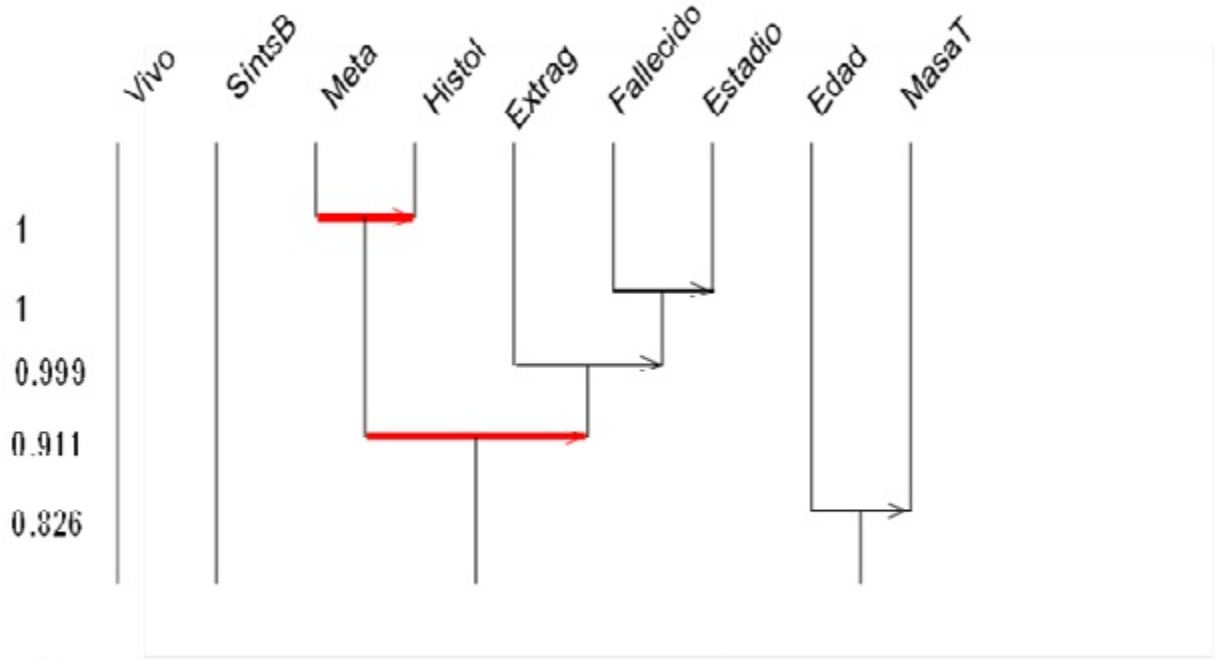

Figura 2. Reglas y metarreglas que indican relaciones causales entre factores pronósticos (árbol cohesitivo).

En la parte izquierda del árbol cohesitivo aparecen identificados los índices de cohesión de cada clase. En este gráfico también se aprecia una jerarquía orientada, la cual estructura los factores pronósticos en varias clases que definen las R reglas:

- R_1: (Meta ⇒ Histol): esta regla expresa que los pacientes que tuvieron metástasis presentaron un subtipo histológico de mal pronóstico.
- R_2: (Fallecido⇒ Estadio): relación que indica que los pacientes fallecidos se encontraron en estadios avanzados de la enfermedad.

Las dos reglas anteriores se formaron con el mayor índice de cohesión, es decir 1.

- R_3: (Extrag ⇒ R_2): manifiesta que la regla R_2 es consecuencia de la presencia de tres o más sitios extraganglionares de la enfermedad, o sea, presentar tres o más sitios extraganglionares conlleva a que el paciente fallezca y a su vez que haya presentado estadios avanzados, con una cohesión de 0,999
- R_4: (R_1 ⇒ R_3): expresa que la regla R_1 es una condición necesaria para que se cumpla R_3, con cohesión de 0,911.
- R_5: (Edad⇒ MasaT): refleja que los pacientes que se encontraban en los grupos de edades de

riesgo presentaron masa tumoral (mediastínica en el LH o abdominal en el LNH), con cohesión 0,826.

A continuación, se aprecia la formación de un grafo que se generó a partir de un conjunto de factores que incluyen al fallecido y está formado por cuatro caminos que serán descritos a continuación. (Fig. 3).

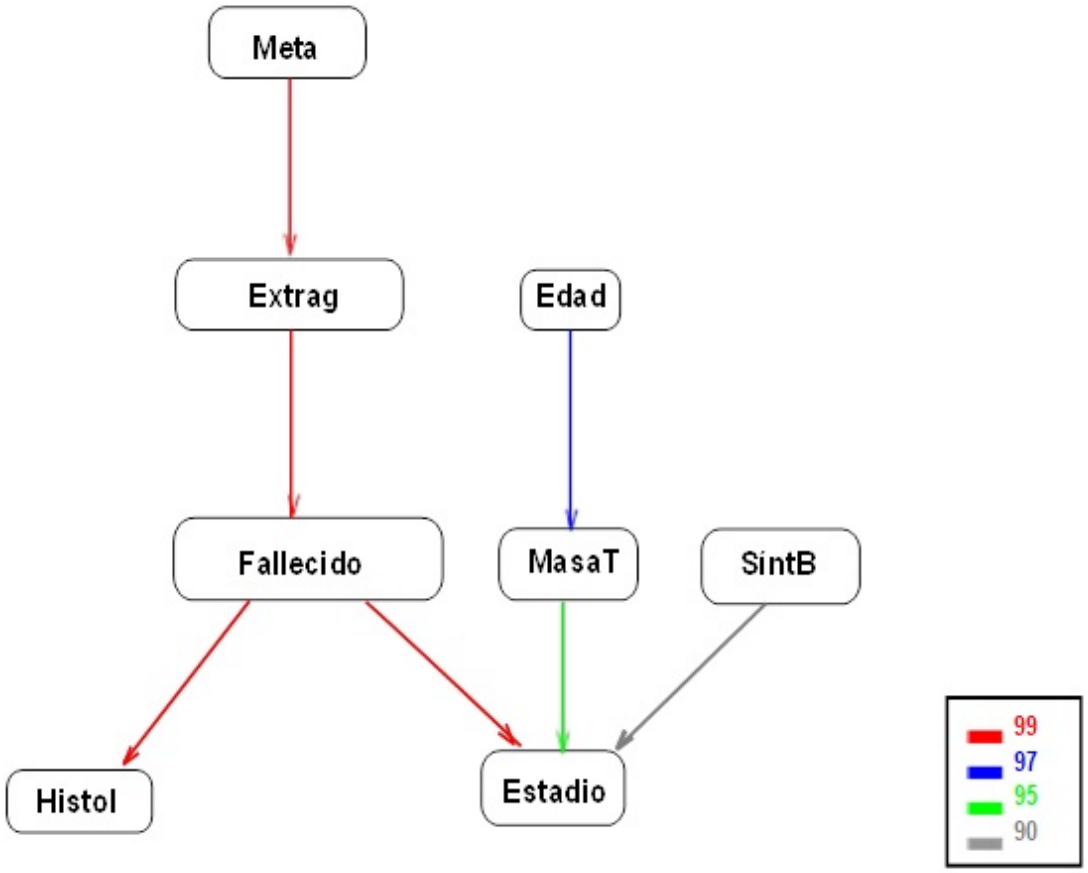

Figura 3. Grafo implicativo de las relaciones causales entre los factores pronósticos con 90 % y más de intensidad implicativa.

C1: tener metástasis implica que los pacientes presenten tres o más sitios extraganglionares de la enfermedad y por tanto conllevaría al mismo a tener el peor desenlace, o sea, fallecer. Además, si el paciente fallece es porque ha tenido un subtipo histológico de mal pronóstico.

C2: coincide la explicación de C1 hasta fallecer y luego si el paciente ha fallecido implica que se encontraba en estadios avanzados de la enfermedad.

Estos dos caminos se cumplen con 99 % o más de intensidad implicativa.

C3: encontrarse en los grupos de edades de riesgo implicará que el paciente presente una masa tumoral mayor de 10 cm de diámetro (mediastínica en el LH o abdominal en el LNH) con implicación entre 97 y 99 % lo que llevaría al paciente a estadios avanzados de la enfermedad con una intensidad de implicación entre 95 y 97 %.

C4: presentar síntomas B implica que los pacientes se encuentren en estadios avanzados de la enfermedad con una implicación entre 90 y 95 %.

El modo cono del grafo implicativo permite identificar los posibles factores de mal pronóstico y reafirma lo que se aprecia en el gráfo implicativo, donde se evidencia que constituyeron factores de mal pronóstico la presencia de tres o más sitios extraganglionares, el estadio avanzado de la enfermedad, el subtipo histológico de mal pronóstico y la presencia de metástasis, al estar el peor desenlace implicado por ellos, todos con intensidad implicativa de 99 %.

La presencia de metástasis aparece como factor pronóstico indirecto (representados con líneas discontinuas), es decir, que para llegar al desenlace fatal debe mediar la presencia de tres o más sitios extraganglionares de la enfermedad, tal como lo mostró el grafo de la figura anterior. (Fig. 4).

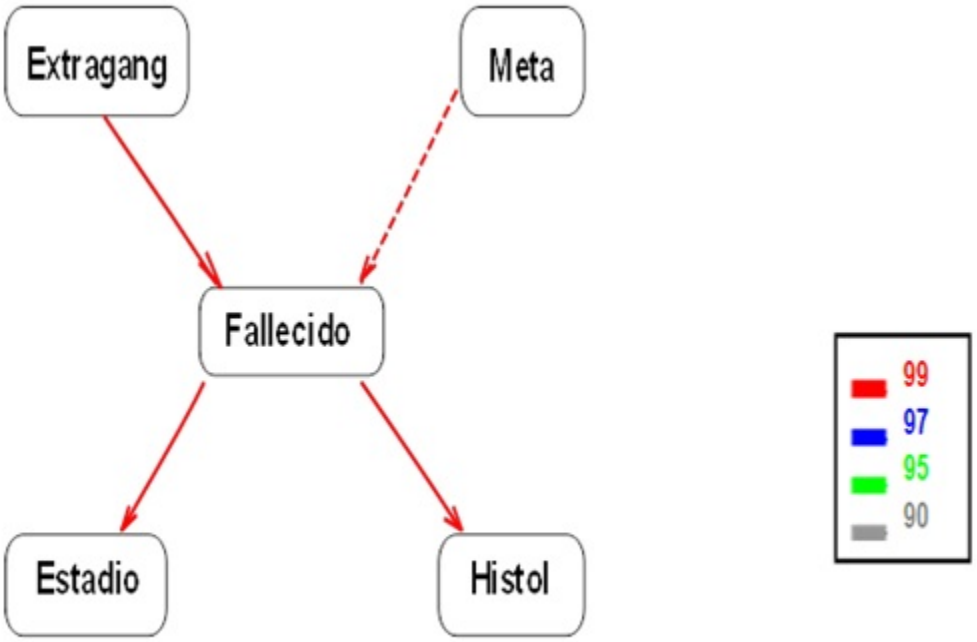

Figura 4. Relaciones "causales" entre los factores pronósticos y el desenlace (modo cono del grafo implicativo).

Análisis comparativo entre ambas técnicas

Al evaluar la técnica del análisis estadístico implicativo como identificador de factores pronósticos de linfomas, de acuerdo a los indicadores estimados con un 95 % de confianza, se encontró una capacidad para detectar las variables significativamente asociadas entre un 75 y un 100 %, ya sea como factor de buen o de mal pronóstico. También demostró entre un 49,74 y un 70,26 % de capacidad para identificar las variables que no constituyen factores pronósticos. Un factor pronóstico identificado por el análisis estadístico implicativo tiene una probabilidad del 50 % de serlo realmente, así mismo, una variable que no constituye un factor pronóstico según esta técnica, tiene una probabilidad del 100 % de no serlo en realidad. Con esta técnica es 2,5 veces más probable detectar un factor pronóstico dentro de los verdaderos factores pronósticos que dentro de los que no lo son. Así mismo, es improbable que una variable que no sea factor pronóstico salga clasificada como tal. La concordancia entre ambas técnicas fue de un 0,46 la cual se considera como moderada.

La diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y la de falsos positivos fue del 60 %. El análisis estadístico implicativo clasificó correctamente al 71,43 % de las variables, según el índice de validez o exactitud.

DISCUSIÓN

Los linfomas no Hodgkin son más frecuentes que los linfomas de Hodgkin por debajo de los 10 años de edad y el linfoma de Hodgkin se produce principalmente en los adolescentes y adultos jóvenes. Entre los 15 y los 19 años de edad, la incidencia de LH es el doble de la de LNH.[3,12]

En una investigación sobre factores pronósticos asociados a la respuesta del tratamiento en el linfoma de Hodgkin, el promedio de edad fue 13,4 años,[13] casi similar al presente estudio donde la edad promedio fue de 12,3 años (12,1 para el linfoma no Hodgkin y 12,7 para el de Hodgkin).

El tipo de linfoma predominante en esta investigación fue el no Hodgkin, lo que coincide con de la Uz,[14] donde 64,9 % de los pacientes tuvieron este diagnóstico.

En la presente investigación el ASI reconoció que los estadios avanzados de la enfermedad constituyeron un factor de mal pronóstico de los linfomas, lo que pudiera considerarse que coincide con la investigación de Karhan[12] en la que las tasas de supervivencia global de LH fueron mayores en los estadios iniciales. En cambio, en un estudio descriptivo realizado en Pinar del Río[3] donde a pesar de que más de la mitad de los casos (80 %) se diagnosticaron en estadios III y IV de la enfermedad, el mayor número de enfermos obtuvo respuesta completa al tratamiento.

La presencia de síntomas B no fue reconocida por ninguna de las dos técnicas aplicadas, lo que difiere de Karhan[12] quien encontró que 22 % de los pacientes estudiados presentó síntomas B y las tasas de supervivencia general observadas fueron significativamente inferiores en estos pacientes.

Tanto la regresión logística binaria como el análisis estadístico implicativo reconocieron la presencia de tres o más sitios extraganglionares de la enfermedad como factor de mal pronóstico, resultado que contradice lo expuesto por Pérez Zúñiga[5] quien explica que en el LNH el pronóstico es secundariamente afectado por los parámetros clínicos como la existencia de enfermedad extranodal.

La neoplasia maligna con gran masa tumoral es uno de los peores factores pronósticos en los pacientes con LH[12] sin embargo, la presencia de masa tumoral superior a 10 cm de diámetro no fue uno de los factores identificados por el ASI ni por la RLB.

Según lo encontrado por Karhan,[12] las tasas de supervivencia no variaron significativamente según el subtipo histopatológico, lo que no concuerda con los resultados de este estudio donde tanto para la RLB como para el ASI, el subtipo histológico se identificó como factor de mal pronóstico, en cambio, los resultados sí son coincidentes con Pérez Zúñiga[5] que plantea que múltiples estudios han demostrado que el pronóstico de los pacientes con linfoma no Hodgkin es más dependiente de la histopatología y es secundariamente afectado por los parámetros clínicos.

La regresión logística binaria a diferencia del análisis implicativo tiene criterios restrictivos en cuanto al tamaño de muestra para su aplicación y en cuanto al número de variables y los requisitos que deben cumplir para entrar o salir del análisis, lo que no ocurre con el ASI.[10]

Autores como Lambert[8] y Rodríguez[15] emplearon el mismo patrón de investigación y con el mismo objetivo, pero en otro tipo de padecimientos. A diferencia de la actual investigación sí analizaron un mayor número de covariables.

Los indicadores estimados en esos dos estudios mostraron un desempeño adecuado del análisis estadístico implicativo, lo que se asemeja con esta investigación.

El análisis estadístico implicativo es una técnica que complementa la regresión logística binaria en la identificación de factores pronósticos, lo que permite mejor comprensión de la causalidad.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

Roles de autoría:

1. Conceptualización: Mayelyn Rodríguez Estenger, Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros, Evelyn Yolanda Fundichely Vázquez.

2. Curación de datos: Mayelyn Rodríguez Estenger, Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros, Evelyn Yolanda Fundichely Vázquez.

3. Análisis formal: Mayelyn Rodríguez Estenger, Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros.

4. Adquisición de fondos: Esta investigación no contó con adquisición de fondos.

5. Investigación: Mayelyn Rodríguez Estenger, Nelsa María Sagaró del Campo.

6. Metodología: Mayelyn Rodríguez Estenger, Larisa Zamora Matamoros.

7. Administración del proyecto: Mayelyn Rodríguez Estenger, Nelsa María Sagaró del Campo.

8. Recursos: Larisa Zamora Matamoros, Evelyn Yolanda Fundichely Vázquez.

9. Software: Larisa Zamora Matamoros, Evelyn Yolanda Fundichely Vázquez.

10. Supervisión: Mayelyn Rodríguez Estenger, Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros.

11. Validación: Mayelyn Rodríguez Estenger, Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros.

12. Visualización: Mayelyn Rodríguez Estenger, Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros.

13. Redacción del borrador original: Mayelyn Rodríguez Estenger, Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros

14. Redacción – revisión y edición: Mayelyn Rodríguez Estenger, Nelsa María Sagaró del Campo, Larisa Zamora Matamoros, Evelyn Yolanda Fundichely Vázquez.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Juan LM, González PE, Kuri MP, Velasco GM, Gutiérrez DF, Miguel PG. Programa de Acción Específico. Cáncer en la Infancia y la Adolescencia 2013-2018 [Internet]. México: PROSESA; 2019 [citado 23 Sep 2021]. Disponible en: https://siteal.iiep.unesco.org/sites/default/files/sit_accion_files/6525.pdf

2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2020 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2021 [citado 12 Jun 2022]. Disponible en: https://salud.msp.gob.cu/wp-content/Anuario/Anuario-2020.pdf

3. Bencomo B, Herrera L. Caracterización clínico epidemiológico de los linfomas en la edad pediátrica en Pinar del Río 2010-2016. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [revista en Internet]. 2017 [citado 16 Jun 2021];21(4):[aprox. 6p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942017000400007&lng=es

4. Catueño S, Gutiérrez F, Wittmund L, Soria M, Moran L, Ferraro C, et al. Linfoma no Hodgkin en niños. Experiencia y actualización de una institución. Rev Hematol [revista en Internet]. 2018 [citado 10 Ago 2022];22(2):[aprox. 5p]. Disponible en: https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/29

5. Pérez JM, Aguilar C, Álvarez JL, Pacheco MA, Báez PE, Bates RA, et al. Generalidades sobre linfomas. Rev Hematol Méx [revista en Internet]. 2018 [citado 11 Jul 2021];19(4):[aprox. 14p]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re184c.pdf

6. Sagaró NM, Zamora L. ¿Cómo aplicar el análisis estadístico implicativo en los estudios de causalidad en salud?. Rev Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [revista en Internet]. 2020 [citado 23 Dic 2021];45(1):[aprox. 10p]. Disponible en: https://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1960/pdf_647

7. Sagaró NM, Zamora L. ¿Por qué emplear el análisis estadístico implicativo en los estudios de causalidad en salud?. Rev Cubana Inform Méd [revista en Internet]. 2019 [citado 23 Mar 2022];11(1):[aprox. 15p]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubinfmed/cim-2019/cim191h.pdf

8. Lambert Y, Sagaró NM, Zamora L. Identificación de factores pronósticos en cáncer cérvico-uterino mediante análisis estadístico implicativo. AMC [revista en Internet]. 2021 [citado 2 Feb 2022];25(4):[aprox. 13p].

Disponible en: https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/7956

9. Sagaró NM, Zamora L. Propuesta metodológica de contextualización del análisis estadístico implicativo a las investigaciones médicas de causalidad. Rev Cubana Inform Méd [revista en Internet]. 2020 [citado 19 Nov 2021];12(1):[aprox. 12p]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubinfmed/cim-2020/cim201d.pdf

10. Sagaró NM, Zamora L. Análisis estadístico implicativo versus Regresión logística binaria para el estudio de la causalidad en salud. Multimed [revista en Internet]. 2019 [citado 15 May 2021];23(6):[aprox. 20p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182019000601416&lng=es

11. Moreno Y, Laguna L, Larquin JI, León CC, Hernández YF, González MJ. Criterios diagnósticos y nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin. AMC [revista en Internet]. 2019 [citado 15 Ene 2021];23(3):[aprox. 9p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552019000300415&lng=es

12. Karhan AN, Varan A, Akyüz C, Aydın B, Yalçın B, Kutluk T, et al. Desenlace de 102 pacientes con linfoma de Hodgkin menores de 5 años. Arch Argén Pediatr [revista en Internet]. 2019 [citado 11 Abr 2021];117(5):[aprox. 5p]. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v117n5/v117n5a10.pdf

13. Covarrubias G, Luna JA, Rendón H, Gómez A, Morales A, Larios T, et al. Linfoma de Hodgkin. Factores Pronósticos Asociados a la Respuesta del Tratamiento. Bol Clin Hosp Infant Edo Son [revista en Internet]. 2016 [citado 4 Ago 2021];33(1):[aprox. 4p]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2016/bis161c.pdf

14. De la Uz BO, Hernández GP, Rodríguez M, Suárez LC, Duverger E. Linfomas malignos: datos de un quinquenio en Santiago de Cuba. MEDISAN [revista en Internet]. 2010 [citado 1 Sep 2022];14(9):[aprox. 9p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/pdf/san/v14n9/san15910.pdf

15. Rodríguez I, Sagaró NM, Zamora L, Martínez A. Factores pronósticos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada. Rev Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [revista en Internet]. 2021 [citado 2 Jul 2022];46(2):[aprox. 10p]. Disponible en: https://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2643/pdf_771