



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN RADIO ONCOLOGÍA

**FACTORES ASOCIADOS AL CONTROL LOCAL EN PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON
RADIOTERAPIA ATENDIDAS EN EL INCAN, PERTENECIENTES
AL SEGURO POPULAR DEL 2007-2013.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUB ESPECIALISTA EN RADIO ONCOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. GABRIELA GÓMEZ AHUMADA

DIRECTOR DE TESIS

DRA. NORA PATRICIA ÁLVAREZ AGUILA

Médico Adscrito al Servicio de Radioterapia de Tumores de Piel y Partes Blandas.

Instituto Nacional de Cancerología

DRA. AIDA MOTA GARCÍA

Sub directora del Servicio de Radioterapia

Instituto Nacional de Cancerología

CO-ASESOR

DR. DIDDIER GIOVANNI PRADA ORTEGA

Investigador en Ciencias Médicas

Instituto Nacional de Cancerología



CIUDAD DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

	PÁGINA
RESUMEN.....	3
1. MARCO TEÓRICO.....	4
2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	4
3. HIPÓTESIS.....	4
4. OBJETIVO.....	5
5. MÉTODOS.....	5
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	5
7. RESULTADOS.....	5
8. DISCUSIÓN.....	11
9. CONCLUSIONES.....	13
10.REFERENCIAS.....	13

Factores asociados al control local en pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento con radioterapia atendidas en el INCan, pertenecientes al Seguro Popular del 2007-2013.

Presentado por: Dra. Gabriela Gómez A.

Director de tesis: Dra. Nora Álvarez A.; Dra. Aida Mota G.

Co-asesor: Dr. Diddier Prada.

Colaboradores: Dra. Nancy Reynoso, Dra. Claudia Arce, Dr. Alejandro Mohar.

RESUMEN: La radioterapia tiene impacto positivo sobre el control local después de mastectomía/cirugía conservadora en alrededor de 70% de las pacientes con cáncer de mama (CaMa). En México no existen reportes de factores asociados al tratamiento con radioterapia externa en relación al control local en pacientes con CaMa, nuestro estudio tuvo como objetivo determinar dichos factores en pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) y pertenecientes al Seguro Popular.

MÉTODOS. Realizamos un análisis retrospectivo de pacientes con CaMa atendidas del 2007 al 2013 y tratadas con radioterapia externa. Mediante regresiones logísticas multivariable, se determinó el efecto de las características del tratamiento sobre el control local.

RESULTADOS. 1,858 pacientes evaluados, edad promedio de 51.1 años (desviación estándar [DE]: 11.41), la mayoría (98.65%) fueron del género femenino. El 78.53% recibió radioterapia adyuvante y el 18.57% neoadyuvante y principalmente hacia campos tangenciales con áreas ganglionares (85.74%) y tangenciales (13.40%). El análisis multivariable mostró que el tratamiento adyuvante (β : -0.98, Intervalo de confianza 95% [IC95%] -1.26, -0.70), la edad (β : -0.02, IC95% -0.03, -0.01), el tipo de cirugía (mastectomía, cirugía conservadora) (β : 1.279, IC95% 0.80, 1.76), el tamaño tumoral (β : 0.13, IC95% 0.09, 0.17) y los campos (tangenciales, axilosupraclavicular) (β : 0.59, IC95% 0.16, 1.02) fueron predictores independientes del control local.

CONCLUSIÓN. Primer reporte a nivel nacional de los factores asociados al control local en CaMa tratadas con radioterapia. Tratamiento adyuvante, edad, tipo de cirugía, tamaño tumoral y los campos son predictores independientes del control local en nuestras pacientes con cáncer de mama.

MARCO TEÓRICO. Importancia del cáncer de mama. El cáncer de mama (CaMa) es la segunda neoplasia maligna más común a nivel mundial, en 2010 se reportaron 425,000 muertes asociadas al cáncer de mama, de los cuales 68 000 se encontraban entre los 15 – 49 años (1). La incidencia del cáncer de mama en México ha aumentado en las últimas décadas, de un riesgo anual del 2% en 1980 a un 5% en 2010; de 4,908 muertes por cáncer de mama en 2009, la tasa de mortalidad fue 16 por 100 000 en mujeres de 25 años, 31 por 100 000 en 50 a 69 años y 9 de 100 000 en 30 a 49 años, 52 por 100 000 en aquellas mayores de 75 años (6). En una serie reportada en 2017 del INCAN, se documenta supervivencia a 5 años para toda la cohorte de 82%; en etapa temprana de 97% y en enfermedad localmente avanzada de 82% a 5 años, en aquellas pacientes con enfermedad metastásica se reporta una supervivencia de 36% (6-7).

1. Enfoque terapéutico. El tratamiento del cáncer de mama para la enfermedad local incluye cirugía, radioterapia o ambas y tratamiento sistémico con quimioterapia, terapia endócrina, biológica, o la combinación de éstas. La selección de estos tratamientos se basa en factores predictivos y pronósticos. El beneficio de la radioterapia es en términos de control local en el manejo adyuvante y neoadyuvante en etapas clínicas tempranas y localmente avanzadas, que disminuye la tasa de recurrencia y reduce la mortalidad cáncer específica (1). En etapas avanzadas, la recurrencia local es de 13% y la supervivencia libre de enfermedad en 48% (8-9).

2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION. Se sabe que la radioterapia tiene un impacto positivo sobre el control local después de la mastectomía/cirugía conservadora en las pacientes con cáncer de mama (CaMa). En México no existen estudios que describan factores asociados al tratamiento con radioterapia externa en relación al control local en pacientes con CaMa. Identificar los factores asociados al control local, puede llevar a una mejor selección de las pacientes y, por lo tanto, a mejores estrategias de tratamiento. Es necesario evaluar el impacto en el control local de la técnica de radioterapia (equipo, 2D vs 3D, etc.) y esquemas de tratamiento (dosis, campos, energía).

3. HIPÓTESIS. Existen múltiples factores que contribuyen a un mejor control local en las pacientes con cáncer de mama tratadas con radioterapia.

4. OBJETIVO. Determinar los factores asociados al control local en pacientes con cáncer de mama, tratadas con radioterapia, atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) y pertenecientes al Seguro Popular.

5. METODOS. Diseño. Este estudio hace parte del proyecto titulado 'Análisis de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de pacientes con cáncer de mama incluidas en seguro popular', diseñado y ejecutado por la Unidad de Epidemiología del INCan. Se trata de un análisis retrospectivo de pacientes con CaMa atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) y pertenecientes al Seguro Popular en el período del 2007 al 2013 y tratadas con radioterapia externa. Este proyecto fue aprobado por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación institucionales (Rev/02/14).

Recolección de datos. Los datos se colectaron mediante máscaras de captura prediseñadas y los datos en relación al tratamiento con radioterapia fueron colectados en formatos prediseñados. El control local se definió identificando a la población que no cursó con recurrencia en el campo de radioterapia, (que se traduce en control local).

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Llevamos a cabo un análisis descriptivo exhaustivo de todas las variables descriptivas, determinando las medidas de tendencia central y las medidas de variabilidad. Posteriormente, mediante regresiones logísticas multivariable, se determinó el efecto de las características del tratamiento sobre el control local. Los análisis fueron llevados a cabo mediante el software R (R Project for Statistical Computing, CRAN, The Comprehensive R Archive Network, Viena) y se determinó como un umbral de significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

7. RESULTADOS. Población:

Este estudio se realizó con la información de una base de datos de 2,066 pacientes pertenecientes al seguro popular, en la cual se colectaron más de 50 variables, incluyendo características sociodemográficas, clínicas, terapéuticas, histopatológicas y de respuesta al tratamiento. Se incluyeron aquellos pacientes con cáncer de mama con confirmación histológica, en etapa clínica temprana y localmente avanzada que recibieron tratamiento con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología con una población final de 1,858 pacientes; se excluyeron 196 pacientes con EC IV y 12

pacientes que no contaban con la información completa. La edad promedio de los pacientes fue de 51.1 años (desviación estándar [DE]: 11.41 años). La mayoría de la población fue del género femenino, 98.65% (n=1,833); con una media de tamaño tumoral de 4.98 cm. El estadio clínico más frecuente fue el IIIA (30.52%), seguido del IIIB (20.99%). El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (54.79%) y la localización más frecuente fue en la mama izquierda (50.38%), siendo bilateral únicamente en un 1.78%. En la **Tabla 1** se muestran las características demográficas, clínicas e histopatológicas de las pacientes incluidas en el análisis final.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de pacientes con cáncer de mama atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) pertenecientes al Seguro Popular, del 2007-2013 (N=1,858)

Variable	Media	DE
Edad, años	51.1	11.41
Tamaño tumoral, cm	4.98	3.17
Variable	n	%
Género		
Femenino	1,833	98.65
Masculino	25	1.35
Etapa Clínica		
In situ	32	1.72
I	145	7.80
II	300	16.15
IIIB	315	16.95
IIIA	567	30.52
IIIB	390	20.99
IIIC	109	5.87
Histología		
Ductal	1,018	54.79
Lobulillar	690	37.14
Mixto	103	5.54
Otro	47	2.53
Lateralidad		
Mama Derecha	889	47.85
Mama Izquierda	936	50.38
Bilateral	33	1.78
Tipo de cirugía		

Mastectomía	1,343	72.28
Conservadora	418	22.50
Fuera INCan	97	5.22
Cuadrante		
Superior Externo	920	49.52
Superior Interno	235	12.65
Inferior Externo	111	5.97
Inferior Interno	72	3.88
Retroareolar	108	5.81
Todos	85	4.57
Otros	176	9.47
Desconocido	151	8.13

DE: Desviación estándar.

Tratamiento con radioterapia. El tratamiento con radioterapia a mama y/o áreas ganglionares se administró en todos los casos. La dosis media recibida fue de 50Gy. El escenario de tratamiento en mayor medida fue adyuvante en 78.53%, seguido del neoadyuvante (18.57%). Se irradió en mayor porcentaje con campos tangenciales + áreas ganglionares (axilosupraclavicular, ASC) en un 85.74%, seguido de solo tangenciales en un 13.40%. La técnica de tratamiento que predominó fue 3D con un 95.05%, y técnica 2D el 4.95% restante; los equipos de tratamiento fueron acelerador lineal en un 77.56% y unidad de Cobalto 60 (Co⁶⁰) en 22.34%. El fraccionamiento más utilizado fue el convencional (50-60 Gy en fracciones de 2Gy) en un 79.49% y el hipofraccionamiento (42.5 Gy en fracciones de 2.66 Gy) en un 20.45%. En la **Tabla 2** se muestran las características del tratamiento con radioterapia.

Tabla 2. Características del tratamiento con radioterapia en pacientes con cáncer de mama atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) pertenecientes al Seguro Popular, del 2007-2013 (N=1,858)

Variable	Media	DE
Dosis, Gy	50	28.46
Variable	n	%
Tipo de tratamiento		
Adyuvante	1,459	78.53

Neoadyuvante	345	18.57
Paliativo	35	1.88
Definitivo	19	1.02
Técnica de Tratamiento		
2D	92	4.95
3D	1,766	95.05
Tipo de energía		
Cobalto	415	22.34
Fotones	1,441	77.56
Sin dato	2	0.11
Campos de tratamiento		
Tangenciales	249	13.40
Tangenciales + ASC	1,593	85.74
Directo	8	0.43
Otros	7	0.38
Sin dato	1	0.05
Fraccionamiento		
Hipofraccionado	380	20.45
Convencional	1,477	79.49
Sin dato	1	0.05

DE: Desviación estándar. ASC: Axilo Supraclavicular; Hipofraccionamiento 42.5Gy; Convencional 50-60Gy.

Control local. Se exploró el efecto de las variables sobre el control local. Encontramos que la etapa clínica ($p < 0.001$), la localización ($p < 0.001$), el tratamiento adyuvante vs. neoadyuvante ($p < 0.001$), los campos de tratamiento ($p < 0.001$) y el tipo de cirugía ($p < 0.001$) tuvieron una distribución diferencial en relación al control local. Encontramos el mismo resultado para la edad ($p < 0.001$), tamaño del tumor ($p < 0.001$), y el número de ganglios positivos ($p < 0.001$). No encontramos diferencia en relación al género, tipo histológico, lateralidad, fraccionamiento, técnica de tratamiento y dosis total. En la **Tabla 3** se muestran los factores evaluados y su distribución en relación al control local en las pacientes evaluadas.

Tabla 3. Factores asociados al control local en las pacientes con cáncer de mama tratadas con radioterapia y atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) pertenecientes al Seguro Popular, del 2007-2013 (N=1,858)

Variables categóricas*	Control Local				Valor de <i>p</i>
	SI		NO		
	n	%	n	%	
Género					
Femenino	1,465	79.92	368	20.03	0.465
Masculino	18	72.00	7	28.00	
Etapa Clínica					
Temprana	697	88.05	95	11.95	< 0.001
Localmente avanzada	786	73.73	280	26.27	
Tipo Histológico					
Ductal	793	77.89	225	22.11	0.117
Lobulillar	563	81.59	127	18.41	
Mixto	87	84.46	16	15.54	
Otros	40	85.10	7	14.90	
Localización					
Externo	849	82.34	182	17.66	< 0.001
Interno	231	75.24	76	24.76	
Retroareolar	91	84.25	17	15.75	
Todos	43	50.58	42	49.42	
Otros	134	76.13	42	23.87	
Desconoce	135	89.40	16	10.60	
Lateralidad					
Derecha	723	81.33	166	18.67	0.133
Izquierda	737	78.74	199	21.26	
Bilateral	23	69.70	10	30.30	
Tipo de tratamiento					
Adyuvante	1,249	85.60	210	14.40	<0.001
Neoadyuvante	221	64.05	124	35.95	
Paliativo	6	17.14	29	82.86	
Definitivo	7	36.84	12	63.16	
Energía					
Cobalto	317	76.38	98	23.62	0.05
Fotones	1,166	80.91	275	19.09	
Sin dato	0	0.00	2	100	

Campos

Tangenciales	229	91.97	20	8.03	
Tangenciales + ASC	1,246	78.22	347	21.78	< 0.001
Directo	4	50.00	4	50	
Otros	4	57.14	3	42.86	
Sin dato	0	0.00	1	100	

Técnica

2D	64	69.57	28	30.43	0.017
3D	1,419	80.35	347	19.65	

Cirugía

MRM	1,049	78.11	294	21.89	< 0.001
CC	390	93.30	28	66.70	
FINC	44	45.36	53	54.64	

Fraccionamiento

Hipofraccionamiento	309	81.32	71	18.68	0.471
Convencional	1,174	79.49	303	20.51	
Sin dato	0	0.00	1	100	

Control Local

Variables continuas**	SI		NO		Valor de p
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Edad	50	(24.56 – 88.36)	48	(23.14 – 83.45)	< 0.001
Tamaño tumor (cm)	4	(0-20)	6	(1-25)	< 0.001
Dosis Total (Gy)	50	(30-88)	50	(24-90)	0.335
Ganglios positivos	0	(0-34)	2	(0-53)	< 0.001

ASC: Axilo supraclavicular; MRM: Mastectomía Radical Modificada; CC: Cirugía Conservadora; FINC: Fuera Instituto Nacional Cancerología; Hipofraccionamiento < 50Gy; Convencional ≥ 50Gy; cm: centímetro; Gy: Gray. *Evaluadas mediante prueba de Chi cuadrada. **Evaluadas mediante la prueba de prueba de Mann-Whitney.

Factores asociados de forma independiente con el control local. Llevamos a cabo un análisis de sensibilidad para determinar la independencia en la asociación sobre el control local, explorando el efecto de aquellas variables que mostraron una distribución diferencial en el análisis previo. Encontramos que el tratamiento adyuvante (β : -0.98, Intervalo de confianza 95% [IC95%] -1.26, -0.70), la edad (β : -0.02, IC95% -0.03, -

0.01), el tipo de cirugía (mastectomía, cirugía conservadora) (β : 1.279, IC95% 0.80, 1.76), el tamaño tumoral (β : 0.13, IC95% 0.09, 0.17) y los campos (tangenciales, axilosupraclavicular) (β : 0.59, IC95% 0.16, 1.02) fueron predictores independientes del control local. Para la determinación de propiedad del modelo, usamos el criterio de Akaike para el mejor modelo multivariable. El modelo multivariable a detalle puede observarse en la **Tabla 5** (al final del texto).

Supervivencia asociada al control local. El análisis de Kaplan y Meier mostró una mayor supervivencia para el grupo con mejor control local en comparación con el grupo que no lo tuvo ($p < 0.01$, prueba de log-rank, **Figura 1**). El grupo de estudio no logró una mediana de supervivencia global (supervivencia del 100% en pacientes con control local a 72 meses).

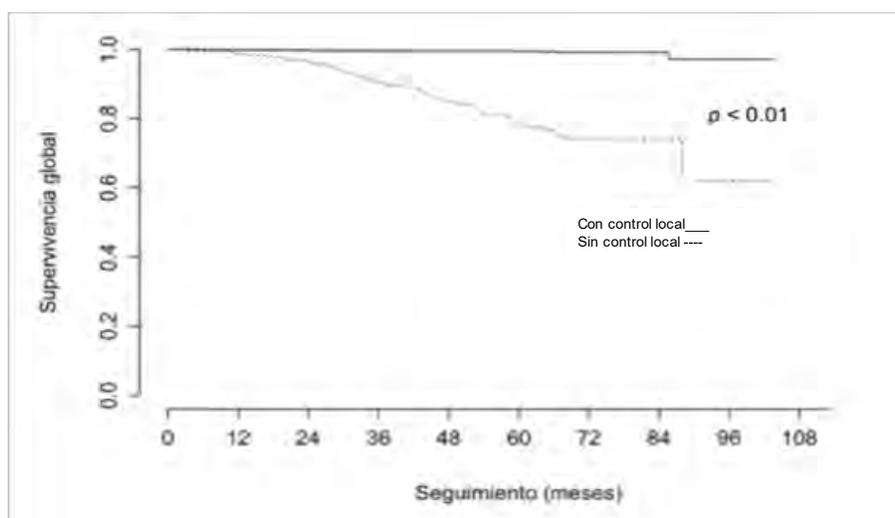


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama tratadas con radioterapia y atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) pertenecientes al Seguro Popular, del 2007-2013 (N=1,858). Valor de p determinado mediante la prueba de log-rank.

8. DISCUSIÓN. En este trabajo hemos encontrado que existen factores clínicos y características del tratamiento que influyen en el control local del CaMa. Dentro de los factores asociados al control local, la población mexicana comparte algunas características similares a las reportadas en series mundiales, como la edad particularmente en la cuarta y quinta década de la vida, el tipo de tratamiento

administrado con radioterapia con técnicas 2D y 3D, así mismo el tamaño tumoral si bien en promedio de la literatura es mayor 2 cm, nuestra media es de casi 5cm por lo que nuestra población cursa con tumores voluminosos (10,11).

El beneficio del tratamiento quirúrgico en control local es mayor con cirugía conservadora vs mastectomía, probablemente correlacionado con la etapa clínica; el menor porcentaje de control local se presentó en aquellos pacientes que fueron operados fuera del INCan; lo que refleja la gran importancia del entrenamiento oncológico del cirujano en centros de alta concentración.

En relación al tipo y técnica de tratamiento con radioterapia, encontramos que los pacientes en su mayoría recibieron tratamiento en acelerador lineal, con técnica 3D. Al comparar cobalto 60 más técnica 2D vs acelerador lineal más 3D, no existió diferencia en relación al control local. Es importante mencionar que la evolución de la técnica 2D a la 3D impacta en la toxicidad (10-11) y precisión de los tratamientos otorgados, de esta forma podemos confirmar que el INCan ha logrado esta transición de una forma eficiente logrando tasas de control local comparables con literatura mundial, en etapa clínica temprana de 88% y localmente avanzada de 73% (10-11).

En relación al esquema de tratamiento, nuestra media de dosis es de 50Gy; en las guías NCCN y series mundiales el rango de dosis óptimo es de 45-50Gy en fraccionamiento convencional. El esquema hipofraccionado ha cobrado especial interés en los últimos años, esquema que hasta hace un par de años se utilizaba en un grupo específico de pacientes; en la última actualización de la asociación americana de radioterapia las indicaciones se ampliaron a un grupo mayor sin importar edad, etapa clínica, uso de tratamiento sistémico, entre otros (12); en nuestra base de datos ya desde el 2007 se registra el uso de hipo fraccionamiento y que ha resultado en el mismo control local en comparación con fraccionamiento convencional.

Llama la atención que el control local es mejor con el uso de solo campos tangenciales vs tangenciales + ASC, esto se puede explicar porque el uso de sólo tangenciales es más frecuente en etapa clínica temprana que en localmente avanzada. Lo cual esta asociada a que a etapa clínica más temprana el control local es mayor.

Una de las limitantes de este estudio es ser retrospectivo, y que no analizamos otros factores asociados al control local como las características histopatológicas, tratamiento sistémico ya que la intención de este estudio fue el enfoque en radioterapia.

CONCLUSIONES. A nuestro conocimiento, este es el primer reporte a nivel nacional de los factores asociados al control local en CaMa tratadas con radioterapia. Hemos encontrado que el tratamiento adyuvante, la edad, el tipo de cirugía, el tamaño tumoral y los campos son predictores independientes del control local en nuestras pacientes con cáncer de mama. En el INCan estamos utilizando esquemas y técnicas de radioterapia de acuerdo a las guías internacionales con resultados similares con respecto al control local.

9. REFERENCIAS.

- 1.- Forouzanfar et al., *Lancet* 2011; 378: 1461–84.
- 2.- http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- 3.- Álvarez-Águila et al., *Rev Inves Clin.* 2017;69:11-9.
- 4.- Siegel RL, et al. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
- 5.- DeSantis C, et al. *CA Cancer J Clin* 2014;64:52-62.
- 6.- Chávarri-Guerra Y, et al. *Lancet Oncol.* 2012 Aug;13(8):e335-43.
- 7.- Reynoso-Noverón N, et al. *Glob Oncol.* 2017 Dec;3(6):757-764.
- 8.- Ragaz, et al., *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jan 19;97(2):116-26.
- 9.- EBCTCG., *Lancet* 2014; 383: 2127–35.
- 10.-Whelan., *J Clin Oncol.* 2005 Mar 10;23(8):1718-25.
- 11.-Recht A et al., *Pract Radiat Oncol.* 2016 Nov - Dec;6(6):e219-e234.
- 12.-Smith et al., *Pract Radiat Oncol.* 2018 May - Jun;8(3):145-152.

Tabla 5. Análisis sensibilidad de los factores asociados al control local en pacientes con cáncer de mama tratadas con radioterapia y atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) pertenecientes al Seguro Popular, del 2007-2013 (N=1,858).

	Univariable		Bivariable		Multivariable I		Multivariable II		Multivariable III	
	β	Valor de p								
	IC 95%		IC 95%		IC 95%		IC 95%		IC 95%	
Tratamiento adyuvante	-1.434 (-1.68, -1.19)	<0.001	-1.455 (-1.70, -1.21)	<0.001	-1.321 (-1.58, -1.06)	<0.001	-1.047 (-1.33, -0.77)	<0.001	-0.980 (-1.26, -0.70)	<0.001
Edad			-0.023 (-0.03,-0.01)		-0.024 (-0.03, -0.01)	<0.001	-0.020 (-0.03, -0.01)	0.005	-0.020 (-0.03, -0.01)	0.001
Cirugía					1.310 (0.86, 1.76)	<0.001	1.259 (0.78, 1.74)	<0.001	1.279 (0.80, 1.76)	<0.001
Tamaño tumoral							0.140 (0.10, 0.18)	<0.001	0.133 (0.09, 0.17)	<0.001
Campos									0.591 (0.16, 1.02)	0.006
AIC	1747.5		1730.5		1700.2		1535.1		1527.4	

β = Estimado de asociación de las variables, 95% CI: Intervalo de confianza, AIC = Criterio de información Akaike.