

POLICLÍNICO UNIVERSITARIO
“RAUL ORTIZ ÁVILA”
CIRO REDONDO, CIEGO DE AVILA

Título: Factores de riesgo del Cáncer de Pulmón en pacientes pertenecientes al área de salud de Ciro Redondo, Ciego de Ávila.

Autora: Dra. Yanisleydis Pérez Brito.

Tesis para optar por el título de especialista de Primer Grado en
Medicina General Integral.

Ciego de Ávila
2018

POLICLÍNICO UNIVERSITARIO
“RAUL ORTIZ ÁVILA”
CIRO REDONDO, CIEGO DE AVILA

Título: Factores de riesgo del Cáncer de Pulmón en pacientes pertenecientes al área de salud de Ciro Redondo, Ciego de Ávila.

Autora: Dra. Yanisleydis Pérez Brito.

Aspirante a especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.

Tutora: Dra. Ileana Pérez Chong.

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.

Especialista de Primer Grado en Farmacología Médica.

Profesor auxiliar.

Asesores: Dr. Maikel Roque Morgado.

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y en Bioestadística. Master en Atención Integral al Niño. Profesor Asistente.

Dra. Magaly Rita Gómez Verano.

Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral.

Profesor Auxiliar.

Tesis para optar por el título de especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.

Ciego de Ávila
2018

PENSAMIENTO

Pero en el futuro las perspectivas hay que buscarlas
mas en lo preventivo, en eliminar factores que
reducen las posibilidades de vida.

Fidel Castro Ruz.

DEDICATORIA

A mis padres por haberme guiado por los mejores caminos, transmitiéndome confianza, amor y seguridad.

A mi esposo por su amor y apoyo incondicional durante todo este tiempo.

A mi niña por ser mi estrella inspiradora.

A mi tutora con todo el amor del mundo.

A la Revolución por el apoyo y confianza depositada en nosotros, médicos generales integrales.

AGRADECIMIENTOS

La acción de agradecer es tan grande como la de crear, ésta actúa sobre los hombres como enzima que estimula el noble afán de dar sin intención de recibir.

Es por ello que dirijo mis más profundos agradecimientos a todos aquellos que de una forma u otra hicieron posible la realización de éste trabajo:

A mi tutora y asesores por el apoyo y la dedicación durante la realización del mismo.

A los profesores de la especialidad por sus sabias orientaciones.

A todos mis compañeros por su ayuda.

A todos, muchas gracias.

RESUMEN

Se realizó un estudio de factores de riesgo, analítico retrospectivo de casos y controles con el objetivo de establecer la posible asociación entre factores de riesgo y el cáncer de pulmón en pacientes pertenecientes al área de salud de Ciro Redondo, Ciego de Ávila, durante el período comprendido desde abril de 2015 a mayo de 2016. La muestra está constituida por 26 pacientes mayores de 30 años, con diagnóstico previo y confirmación imagenológica e histológica de cáncer de pulmón. Se utilizó la técnica de independencia basada en la distribución de Chi cuadrado para determinar la presencia de asociación estadística entre variables cualitativas, se realizó la técnica estadística U de Mann-Whitney en las variables que no seguían una distribución normal y se realizará en cálculo del Odd ratio para la cuantificación de riesgo. Predominaron los adultos mayores del sexo masculino. La gran mayoría de los participantes era de color blanco de la piel en ambos grupos. El hábito de fumar aumentó 15 veces el riesgo de enfermar y los antecedentes patológicos familiares de cáncer unas 9 veces. El antecedente patológico de EPOC resultó asociado al cáncer de pulmón con un riesgo 9 veces mayor en los expuestos, no así la tuberculosis que no evidenció relación entre este antecedente y dicha enfermedad. La tos fue el síntoma más observado en este tipo de cáncer.

Palabras clave: Factores de riesgo, cáncer de pulmón, EPOC.

ÍNDICE

<i>Contenido</i>	<i>Páginas</i>
▪ Introducción.....	1
▪ Objetivos.....	5
▪ Marco teórico.....	6
▪ Método.....	14
▪ Análisis y discusión de los resultados.....	18
▪ Conclusiones.....	28
▪ Recomendaciones.....	29
▪ Referencias bibliográficas.....	30

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP), enfermedad casi excepcional al inicio del siglo XX, se ha convertido en un problema sanitario de primer orden. Se trata del cáncer más frecuente que padece la humanidad y se estima que para el año 2020 se diagnosticarán 2.000.000 de casos anuales, siendo actualmente una de las mayores causas de muerte por cáncer en los países desarrollados (1).

En el mundo, el cáncer más frecuente en ambos sexos es el cáncer de pulmón seguido de mama, colon y recto, estómago, e hígado (2); en el sexo masculino el cáncer de pulmón ocupa el primer lugar, luego le sigue la próstata, colon y recto, estómago, e hígado; en el sexo femenino encabeza el cáncer de mama, seguido de colon y recto, cuello uterino, pulmón, y estómago.

En el 2004, la incidencia de cáncer de pulmón fue de 1 092 056 casos nuevos en varones en el mundo, en mujeres este valor fue de 427 586, que representa algo menos de la mitad de la incidencia en varones; para este mismo año la mortalidad registrada fue de 948 993 varones y 427 586 mujeres, 22,5 y 12,8% del total de casos en varones y mujeres respectivamente (3).

Su incidencia global y su mortalidad han aumentado drásticamente en los últimos 30 años. Así, durante el año 2006 en Europa, el cáncer de pulmón constituyó aproximadamente el 12% de los nuevos casos de cáncer y el 19,7% de las muertes relacionadas con cáncer. Este aumento global en la incidencia, junto con el hecho de que la supervivencia global a 5 años en los pacientes con esta enfermedad es menor del 15%, acentúa la magnitud de la epidemia del cáncer de pulmón (3,4).

En Latinoamérica, el cáncer es la tercera causa de muerte y la incidencia de los tipos de cánceres es variable en cada país, tanto en el total como por sexo. En EE. UU en el 2003, se produjeron más de 155.000 muertes, constituyendo la principal causa de muerte por cáncer entre hombres y mujeres. De hecho, la supervivencia estimada a los 5 años va del 15% en Norteamérica a un 8,9% en los países en desarrollo. En España, fueron diagnosticados unos 18.500 nuevos casos en el año 2000 que ocasionaron unas 17.300 muertes, con unos 24.000 casos prevalentes (4,5).

Se excluye del cáncer de pulmón primitivo aquellas neoplasias que hacen metástasis en el pulmón provenientes de tumores de otras partes del cuerpo (4).

El cáncer de pulmón primitivo es clasificado en dos tipos principales en función del tamaño y apariencia de las células malignas: el cáncer pulmonar de células pequeñas (microcítico) y el de células no pequeñas (no microcítico). Esta distinción condiciona el tratamiento y así, mientras el primero por lo general es tratado con quimioterapia y radiación, el segundo tiende a serlo además mediante cirugía, láser y, en casos selectos, terapia fotodinámica (4,5).

La gran mayoría de los tipos de cáncer de pulmón son carcinomas, es decir, tumores malignos que nacen de células epiteliales. Hay dos formas de carcinoma pulmonar, categorizados por el tamaño y apariencia de las células malignas vistas histopatológicamente bajo un microscopio: los tumores de células no-pequeñas (80,4%) y los de células pequeñas (16,8%). Esta clasificación está basada en criterios histológicos y tiene importantes implicaciones para el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad. Con un microscopio se logra dividir en clases principales: los adenocarcinomas, los carcinomas de células escamosas, los carcinomas de células grandes y de células pequeñas. Existen además los carcinomas bronquioalveolares y varias formas mixtas (4,5).

El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente, tanto en fumadoras como en no fumadoras, y la incidencia de la variante bronquioloalveolar es de dos a cuatro veces superior. Además, mujeres que nunca han fumado tienen un riesgo 2,5 veces superior de CP e incluso, en países asiáticos, hasta el 70% de los casos se dan en no fumadoras. Este fenómeno se ha intentado explicar por varias hipótesis: puede haber variaciones en polimorfismos de genes relacionados con el efecto carcinógeno del tabaco y los estrógenos circulantes, y la expresión de receptores α y β pueden tener influencia en el desarrollo de adenocarcinomas. Por otra parte, la frecuencia de mutaciones del EGFR, que se ha asociado con una mayor respuesta al tratamiento con inhibidores del EGFR, es mucho mayor en mujeres y podría traducir un tipo de CP de comportamiento biológico diferente. La edad mediana de presentación del CP es de 69 años en varones y 67 en las mujeres. Más del 50% de los casos se diagnostican por encima de los 65 años y más del 30% por encima de los 70 (6-8).

El carcinógeno más importante para el cáncer del pulmón es el cigarrillo y hay vinculación directa de hasta el 90% en los hombres y 85% en las mujeres. El humo del cigarrillo contiene más de sesenta reconocidos cancerígenos, entre los más conocidos están las nitrosaminas, los benzopirenos y los radioisótopos del radón, todos ellos con la capacidad de alterar el ADN y, por consiguiente, contribuir en la carcinogénesis. Es por ello que hoy en día es aceptado que la población en riesgo para cáncer de pulmón está constituida por aquellas personas de más de 50 años que hayan fumado al menos 20 cigarrillos por día durante por lo menos 10 años, más aún si tienen carga familiar de cáncer de pulmón (9-11).

Otros factores a tomar en cuenta en relación al cáncer de pulmón son los aspectos genéticos, terreno de cancerización familiar, la exposición a partículas de materia, la exposición a uranio, pesticidas, asbestos, hidrocarburos aromáticos poli cíclicos, arsénico y finalmente el virus papiloma humano (9-11). Existen, además, publicaciones científicas que emplean el término “tumor de cicatriz” (Scar Cancer) para denominar aquellos tumores, resultado de la relación entre la degeneración maligna de una cicatriz pulmonar que, por lo general, son tumores periféricos con histología relacionada al adenocarcinoma.

Se ha reportado en Cuba (2012) una incidencia del total de Muertes por CP 5097 (3269 hombres y 1828 mujeres). Representa el 22.6% de todas las muertes por cáncer para ambos sexos (25.2% del total de muertes por cáncer en hombres y 19.6% en mujeres). Es la primera causa de muerte por cáncer de forma global, tanto para hombres como para mujeres. En la provincia de Ciego de Ávila (2012) se reporta una mortalidad: 821 pacientes fallecidos por cáncer, tasa bruta de mortalidad de 193.4, el cáncer de pulmón con 197 casos para el 23.9% del total de muertes por cáncer, incidencia de cáncer de pulmón en Ciego de Ávila (2009) 435 nuevos casos (10-13).

En Cuba, los tumores malignos ocupan la segunda causa de muerte después de las enfermedades del corazón. El cáncer de pulmón (CP) continúa siendo la principal causa neoplásica de muerte en el mundo y una de las enfermedades de origen respiratorio de mayor mortalidad. La reducción de su incidencia se ve afectada por el aumento del tabaquismo, el envejecimiento de la población, la

predisposición genética, los factores inmunológicos y la contaminación atmosférica (10-15).

Frente al incremento de la incidencia ocurrido en algunos contextos, y debido a la necesidad de actualizar el comportamiento epidemiológico del cáncer de pulmón en pacientes pertenecientes al municipio de Ciro Redondo, se hizo necesario realizar esta investigación. Seleccionamos los pacientes cuyas condiciones patológicas tienen una alta incidencia. Un mejor conocimiento de estos aspectos podría facilitar el establecimiento de políticas y estrategias encaminadas a la prevención de la enfermedad.

Problema: Se desconocen los factores de riesgo que inciden en la aparición del cáncer de pulmón en pacientes pertenecientes al área de salud de Ciro Redondo, Ciego de Ávila.

OBJETIVOS

Objetivo general: Establecer la posible asociación entre factores de riesgo y cáncer de pulmón en pacientes pertenecientes al área de salud de Ciro Redondo, Ciego de Ávila.

Objetivos específicos:

- 1- Caracterizar la muestra según algunas variables sociodemográficas.
- 2- Describir los antecedentes patológicos personales y familiares asociados a la enfermedad en la población de estudio.
- 3- Identificar síntomas y signos más frecuentes en la muestra de estudio.
- 4- Evaluar la posible asociación entre algunos factores de riesgo y la aparición de cáncer de pulmón.
- 5- Evaluar la intensidad del riesgo por exposición al cáncer de pulmón.

Hipótesis: El diagnóstico correcto del cáncer de pulmón y la observación en función del tiempo de la presencia y la evaluación de los agentes causales de la misma, pudiese identificar los factores de riesgo de esta entidad, así como características clínicas en pacientes pertenecientes al área de salud de Ciro Redondo, Ciego de Ávila.

MARCO TEÓRICO

El cáncer de pulmón es una enfermedad mortal cuando se diagnostica en estadios clínicos avanzados. Infortunadamente, debido a los síntomas inespecíficos de esta enfermedad en sus estadios tempranos, para cuando los pacientes acuden a la consulta generalmente el cáncer de pulmón se encuentra en estadio IIIB o IV, que implica una pobre sobrevida a cinco años; es por ello que las tendencias actuales y a futuro, respecto al cáncer de pulmón están dirigidas a realizar políticas de prevención en la población; a promover estilos de vida saludables; a fomentar el cese del consumo de tabaco, particularmente en jóvenes y adultos jóvenes; a difundir la práctica habitual de ejercicios y llevar una dieta saludable; a evitar el contacto con humo de segunda mano; a evitar exponerse a tóxicos ambientales, y a promover los cuidados y la protección ocupacional frente a cancerígenos (16).

Por otro lado, los nuevos conocimientos moleculares y genéticos, el desarrollo tecnológico, las nuevas evidencias epidemiológicas, los nuevos modelos de diagnóstico y las nuevas armas terapéuticas han permitido un mejor control de la enfermedad, con perspectivas de encontrar una solución favorable en un plazo mediano. En etapas muy tempranas la cirugía es curativa en altos porcentajes; con el advenimiento de la cirugía mínimamente invasiva; la cirugía por videotoracoscopia y la robótica se ha logrado minimizar el dolor, disminuir el número de días de hospitalización y mejorar la sobrevida (17).

A pesar de los avances realizados en el tratamiento a lo largo de las últimas décadas, la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón es todavía pobre. La tasa de supervivencia al año mejoró del 34% en 1975 al 41% en 1996; sin embargo, la tasa de supervivencia a los cinco años para todos los estadios combinados es de sólo el 14%. Las tasas de supervivencia a los cinco años están alrededor del 50% para los pacientes con enfermedad localizada, del 20% con enfermedad regional y del 2% para aquellos pacientes con enfermedad metastásica (17).

Aproximadamente sólo un 15% de los cánceres de pulmón son diagnosticados cuando aún están localizados. La prevención y la detección precoz del cáncer de pulmón han demostrado ser difíciles. Los métodos de cribado poblacional con radiografía de tórax, citología de esputo y fibrobroncoscopia han mostrado una

eficacia limitada. En el futuro, estudios radiológicos más sensibles, como la tomografía computarizada helicoidal de dosis bajas, o los marcadores moleculares en materiales de biopsia o en esputo podrían ser de valor en el screening del cáncer de pulmón (17).

El cáncer de pulmón se inicia cuando las células epiteliales que recubren el tracto respiratorio empiezan a reproducirse de forma descontrolada. Estas células invaden el tejido que las rodea formando una masa denominada tumor o carcinoma. Las células cancerosas pueden invadir los vasos sanguíneos y linfáticos, y ser transportadas a través del organismo hasta que alcanzan una zona por la que no pueden progresar. En este punto se asientan y forman un nuevo tumor. La metástasis, la propagación del cáncer desde su localización original a otras partes del organismo, es la característica más destructiva de la enfermedad (18,19).

Las células cancerosas a menudo se trasladan a otras partes del organismo donde comienzan a crecer y a formar nuevos tumores que remplazan al tejido normal. A este proceso se le conoce como metástasis. Ocurre cuando las células cancerosas entran al torrente sanguíneo o a los vasos linfáticos de nuestro organismo (18,19).

Independientemente del lugar hacia el cual se propague el cáncer, siempre se le da el nombre (y se trata) según el lugar donde se originó. Por ejemplo, el cáncer de seno que se propaga al hígado sigue siendo cáncer de seno, y no cáncer de hígado. Asimismo, el cáncer de próstata que se extendió a los huesos sigue siendo cáncer de próstata y no cáncer de huesos (18,19).

Los diferentes tipos de cáncer se pueden comportar de manera muy distinta. Por ejemplo, el cáncer de pulmón y el cáncer de seno son dos enfermedades muy diferentes. Crecen a velocidades distintas y responden a distintos tratamientos. Por esta razón, las personas con cáncer necesitan un tratamiento que sea específico para el tipo particular de cáncer que les afecta (18,19).

Etiología.

Se conocen muchos tipos histológicos de neoplasias pulmonares. La clasificación histopatológica más aceptada del cáncer de pulmón es la de la OMS, cuya última actualización se llevó a cabo en 1992. Este sistema es el resultado del esfuerzo y colaboración de patólogos reconocidos mundialmente, cuyo objetivo ha sido definir criterios para establecer categorías diagnósticas que reflejen el comportamiento biológico de estos tumores. Las categorías con más relevancia clínica son las de carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP) y la de carcinoma de pulmón no de células pequeñas (CPNCP) (16,18).

Hasta hoy se han definido múltiples factores implicados en el pronóstico del cáncer de pulmón, algunos de ellos comunes para toda variedad histológica, como son el estadiaje y el estado general del paciente, dentro de los más importantes. Sin embargo, analizaremos por separado los factores pronósticos referentes al grupo de los CPNCP y CPCP, dado que su comportamiento y respuesta terapéutica son muy diferentes (18,19).

Aproximadamente del 10 al 15% de todos los cánceres de pulmón son cánceres de pulmón microcíticos (células pequeñas). Se denomina así por el tamaño de las células cancerosas cuando se observan con un microscopio. Este cáncer también se conoce como cáncer de células en grano de avena, carcinoma de células avenoides y carcinoma indiferenciado de células pequeñas. Es muy raro que una persona que nunca haya fumado tenga cáncer de pulmón microcítico (20).

El cáncer de pulmón microcítico a menudo se origina en los bronquios, cerca del centro del pecho, y tiende a propagarse ampliamente a través del cuerpo bastante temprano en el curso de la enfermedad. Este cáncer se discute en el documento Cáncer de pulmón microcítico (20).

Factores de riesgo en el cáncer de pulmón:

Un factor de riesgo es cualquier cosa que afecte las probabilidades de que una persona padezca alguna enfermedad como el cáncer. Los distintos tipos de cáncer tienen diferentes factores de riesgo. Algunos factores de riesgo, como el fumar, pueden cambiarse. Otros, como la edad de la persona o sus antecedentes familiares, no se pueden cambiar (21).

Sin embargo, los factores de riesgo no lo indican todo. Presentar uno o incluso varios factores de riesgo no significa que dicha persona tendrá la enfermedad. Además, algunas personas que desarrollan la enfermedad pueden no tener factores de riesgo conocidos. Aun cuando una persona con cáncer de pulmón tiene un factor de riesgo, a menudo es muy difícil saber cuánto pudo haber contribuido ese factor de riesgo al cáncer. (21).

Hay varios factores de riesgo que pueden hacer que aumenten las probabilidades de padecer cáncer de pulmón.

- Humo del tabaco

Fumar es definitivamente el factor de riesgo más importante del cáncer de pulmón. A principios del siglo veinte, el cáncer de pulmón era una enfermedad mucho menos común que otros tipos de cáncer. Sin embargo, esto cambió cuando comenzaron a venderse los cigarrillos empaquetados y éstos se hicieron fácilmente disponibles, lo que ocasionó que más personas comenzaran a fumar (21).

Al menos 80% de las muertes por cáncer de pulmón se debe al hábito de fumar. El riesgo de cáncer de pulmón entre los fumadores es muchas veces mayor que entre los no fumadores. Cuanto más tiempo fume y cuantas más cajetillas consume al día, mayor será su riesgo (21-24).

- Asbesto

La exposición en el lugar del trabajo a las fibras del asbesto es un importante factor de riesgo para el cáncer de pulmón. Los estudios han encontrado que las personas que trabajan con asbesto (en algunas minas, molinos, fábricas textiles, lugares donde se ha usado material de aislamiento, astilleros, etc.) tienen una probabilidad varias veces mayor de morir de cáncer de pulmón. El riesgo de cáncer de pulmón es mucho mayor en los trabajadores expuestos al asbesto que también fuman que incluso agregar los riesgos de estas exposiciones por separado. No está claro a que extensión el bajo nivel o la corta duración a la exposición de asbesto pudiera aumentar el riesgo de cáncer de pulmón (22).

Las personas que fuman y las que no fuman, que están expuestas a asbesto, también tienen un mayor riesgo de padecer mesotelioma, un tipo de cáncer que

se inicia en la pleura (la membrana que rodea a los pulmones). El cual usualmente no se considera un tipo de cáncer de pulmón (22).

- Otros agentes cancerígenos en el área de trabajo

Otros cancerígenos (agentes causantes de cáncer) que se encuentran en algunos lugares de trabajo y que pueden aumentar el riesgo de cáncer de pulmón incluyen (23):

- Minerales radiactivos como el uranio.
- Sustancias químicas o minerales inhalados tales como arsénico, berilio, cadmio, silica, cloruro de vinilo, compuestos de níquel, compuestos de cromo, productos de carbón, gas mostaza y éteres de clorometilo.
- Productos de la combustión del diesel.

- Contaminación ambiental

En las ciudades, la contaminación del aire (especialmente las cercanas a carreteras con mucho tráfico) parece aumentar ligeramente el riesgo de cáncer de pulmón. Este riesgo es mucho menor que el que ocasiona el hábito de fumar, pero algunos investigadores calculan que a escala mundial alrededor del 5% de todas las muertes por cáncer de pulmón se pueden deber a la contaminación del aire exterior (23).

- Radioterapia a los pulmones

Las personas que han recibido radioterapia en el pecho para tratar otros tipos de cáncer tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón, particularmente si fuman; por ejemplo, las personas que han recibido tratamiento contra la enfermedad de Hodgkin o mujeres que han recibido radiación debido a cáncer de seno después de una mastectomía. Las mujeres que recibieron radioterapia en el seno después de una tumorectomía no parecen tener un riesgo de cáncer de pulmón mayor al esperado (23).

- Antecedente personal o familiar de cáncer de pulmón

Si ha padecido cáncer de pulmón, tiene un mayor riesgo de padecer otro cáncer de pulmón.

Los hermanos, hermanas e hijos de aquellas personas que han padecido cáncer de pulmón pueden tener un riesgo ligeramente mayor de padecer ellos mismos el cáncer de pulmón, especialmente si un familiar fue diagnosticado a una edad más joven. No está claro cuánto de este riesgo pudiera deberse a la genética y cuánto a la exposición compartida en el hogar (tal como el humo del tabaco o el radón) (23,24).

Los investigadores han encontrado que la genética parece desempeñar un papel en algunas familias con un historial contundente de cáncer de pulmón. Por ejemplo, las personas con ciertos cambios hereditarios en el ADN de un cromosoma particular (cromosoma 6) tienen una probabilidad mayor de cáncer de pulmón, incluso si no fuman o sólo fuman un poco. Actualmente, no hay pruebas de rutina para detectar estos cambios en el ADN. Se están llevando a cabo investigaciones sobre este tema (23,24).

- Ciertos suplementos alimenticios

Hasta el momento, los estudios que investigan el posible papel que desempeñan los suplementos vitamínicos en reducir el riesgo de cáncer de pulmón no han sido promisorios. De hecho, dos estudios grandes encontraron que los fumadores que tomaron suplementos de betacaroteno tuvieron un riesgo aumentado de cáncer de pulmón. Los resultados de estos estudios sugieren que los fumadores deben evitar los suplementos de betacaroteno (24).

- Cambios genéticos adquiridos

Los cambios genéticos asociados con el cáncer de pulmón son usualmente adquiridos durante la vida en lugar de ser heredados. Las mutaciones adquiridas en las células del pulmón con frecuencia resultan de factores en el ambiente, como la exposición a químicos en el humo del tabaco que causan cáncer. Sin embargo, algunos cambios genéticos pudieran ser simplemente eventos aleatorios que algunas veces ocurren en el interior de una célula, sin que haya una causa externa (24).

Se cree que los cambios adquiridos en ciertos genes, como por ejemplo en el gen supresor de tumores TP53 o p16 y los oncogenes K-RAS o ALK, son importantes en el desarrollo del cáncer de pulmón no microcítico. Los cambios en estos y otros genes también pueden causar que algunos cánceres de pulmón

sean más propensos a crecer y propagarse que otros. No todos los cánceres de pulmón comparten los mismos cambios genéticos. Por lo tanto, no hay duda que existen cambios en otros genes que aún no han sido encontrados (10,11).

El riesgo de desarrollar la enfermedad vendría dado por la relación entre la exposición a agentes etiológicos o protectores y la susceptibilidad individual a esos agentes. La etiología es pues multifactorial y existen interacciones sinérgicas entre los diferentes factores de riesgo como ocurre entre el consumo de tabaco y la exposición al asbesto (22-24).

Signos y síntomas:

El cáncer pulmonar temprano rara vez da síntomas, durante estos estadios el 80% de los pacientes presenta síntomas generales e inespecíficos como astenia, hiporexia y pérdida de peso. Para cuando el paciente acude a consulta se encuentra en estadios avanzados; los motivos de consulta son por lo general tos, disnea, disfonía, hemoptisis y el dolor torácico; en ocasiones, sin embargo, se pueden encontrar presentaciones específicas como el síndrome oclusivo de vena cava superior, el síndrome de Pancoast o el síndrome de Claude-Bernard-Horner. Las molestias de pacientes con enfermedad metastásica están determinadas principalmente por los sitios específicos afectados tales como hueso, cerebro, hígado y glándulas adrenales. Los síndromes paraneoplásicos son el conjunto de signos o síntomas no asociados a efectos mecánicos del tumor o sus metástasis y que se deben a la producción de mediadores bioquímicos (25-39).

Prevención del cáncer (atención primaria).

Es muy importante el hecho de que muchos de los agentes que se consideran cancerígenos son manejables por el hombre. En este sentido, al conocerse la relación entre un tipo de cáncer y un factor determinado, podemos dirigir nuestra acción hacia la eliminación del agente (30-37).

Con este fin se deben tomar medidas como las siguientes:

- No fumar

- Evitar exponerse al sol por tiempo prolongado (especialmente personas de piel blanca o sensible).
- Mantener una adecuada higiene genital.
- Controlar el consumo de bebidas alcohólicas. Evitar los excesos de bebidas.
- Una dieta adecuada, rica en fibras vegetales, frutas y baja en grasas.
- En los grupos de alto riesgo como lo son los trabajadores de ciertas industrias, se deben tomar las precauciones adecuadas para protegerlos y mantener un control médico periódico.
- Evitar la exposición a radiaciones (Rayos X, etc.) pues a la larga pueden causar trastornos.

En sus primeros estudios se puede decir que el 50% de los tumores malignos son curable, de aquí la importancia del diagnóstico precoz.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de factores de riesgo, analítico retrospectivo de casos y controles con el objetivo de establecer la posible asociación entre factores de riesgo y el cáncer de pulmón en pacientes pertenecientes al área de salud de Ciro Redondo, Ciego de Ávila, durante el período comprendido desde abril de 2015 a mayo de 2016. De esta forma, se realizó un estudio sobre factores de riesgo que actuaron en los pacientes (casos) que fueron diagnosticados con la enfermedad en cuestión.

Definición del universo y muestra de estudio

El universo está constituido por 26 pacientes mayores de 30 años, con diagnóstico previo y confirmación imagenológica e histológica de cáncer de pulmón, durante el periodo en que se enmarcó el estudio. Se trabajó con la totalidad de los pacientes del universo por cumplir con el criterio de inclusión y no poseer ninguno, el criterio de exclusión.

Criterio de inclusión:

1. Pacientes con cáncer de pulmón con menos de 5 años de diagnóstico.

Criterio de exclusión:

1. Pacientes con historias clínicas incompletas.

Este esquema analítico se inicia a partir de un grupo, denominado "casos", constituido por un grupo de sujetos (u otras entidades) caracterizados por presentar el desenlace, enfermedad o variable dependiente que se desea estudiar. Se entiende que el carácter probatorio de esta condición debe ser de la máxima rigurosidad, utilizándose para tales efectos, diferentes métodos diagnósticos, que pueden ir desde mediciones de cierta simplicidad (peso, talla, presión arterial), hasta sofisticados exámenes o tests diagnósticos.

El sujeto "caso" puede ser un individuo portador de una enfermedad o incluso una persona que haya fallecido por tal condición. Entre estos sujetos "casos" el investigador explora el antecedente de presencia (o exposición) en el pasado a una o más variables relacionadas con la variable dependiente en estudio.

Este diseño busca determinar la frecuencia de exposición a la(s) variable(s) independientes(s) entre individuos afectados, la que se comparará con similar frecuencia entre un grupo de individuos libres de la presencia de enfermedad, grupo que denominaremos "controles".

Los pacientes escogidos para el estudio fueron denominados "casos", estos fueron pareados con los sujetos "control" uno por cada caso (relación 1:1), pareados por las variables edad, sexo y lugar de residencia.

Definición de casos: Pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón según criterio de inclusión.

Definición de control: Pacientes que independientemente de su estado de salud no presenten signos ni síntomas de presencia de cáncer de pulmón.

Métodos

Como método de información primaria y para la obtención de la información de los pacientes con cáncer se consultó la base de datos pertenecientes al departamento de bioestadística de la institución de estudio. Se consultó además las historias clínicas de pacientes del área de salud de estudio en los pacientes que conformaron los sujetos controles.

En correspondencia al problema de investigación que se pretende generalizar, a continuación se estructurará la presente investigación desde una perspectiva cuantitativa. Se procesarán estadísticamente los datos obtenidos buscando generalizar la información que describe las manifestaciones de los factores de riesgo del cáncer de pulmón. Por último se procederá al análisis de los resultados dando salida a los objetivos a través de las conclusiones y recomendaciones.

Definición operacional de las variables.

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Edad	Cuantitativa continua	40-49 años 50-59 años 60-69 años 70-79 años 80 y más años	Según años cumplidos	Número y por ciento según grupos de edades
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Según sexo biológico	Número y por ciento según grupos de edades
Color de la piel	Cualitativa nominal politómica	Blanco Negro Mestizo	Ver planilla de factores pronósticos de cáncer de pulmón	Número y por ciento según grupos de pertenencia
Antecedentes Patológicos Familiares	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según si presentan antecedentes de neoplasia maligna de pulmón.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Hábito tabáquico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Se consideró como fumador el paciente que consumía más de 10 cigarrillos diariamente.	Número y por ciento según grupos de pertenencia
EPOC	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según antecedente personal de este referido en la historia clínica.	Número y por ciento según grupos de pertenencia
Tuberculosis	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según antecedente de tuberculosis, referido en la historia clínica.	Número y por ciento según grupos de pertenencia
Sintomatología	Cualitativa nominal politómica	Astenia. Hiporexia. Tos. Disnea. Disfonía. Hemoptisis Dolor torácico. Pérdida de peso. Asintomático.	Según síntomas referidos por el paciente antes del diagnóstico.	Número y porcentaje según categoría de pertenencia

Plan de análisis de los resultados

Se confeccionó una base de datos en el programa Excel para sintetizar toda la información y fue resumida en frecuencias absolutas y porcentajes.

Para el análisis de las variables demográficas se utilizó estadística descriptiva de mediana y desviación estándar

Para describir la relación entre la presencia de factores de riesgo y cáncer de pulmón, se realizó una tabla de contingencia de todos los factores de riesgo que incidieron o no en la aparición de la patología estudiada. Para el análisis de los datos se utilizó el programa Statistic, para determinar si es significativa cada variable con un nivel de significación de $p \leq 0,05$, para esto se utilizó la técnica de independencia basada en la distribución de Chi cuadrado para determinar la presencia de asociación estadística entre variables cualitativas, se realizó la técnica estadística U de Mann-Whitney en las variables que no seguían una distribución normal y se realizará en cálculo del Odd ratio para la cuantificación de riesgo.

Aspectos Éticos

Para la realización de este estudio se tuvo en cuenta los principios éticos que rigen las investigaciones biomédicas (Declaración de Helsinki) y que se aplican en nuestro país (Autonomía, Beneficencia, No Maleficencia y Justicia). El protocolo de investigación fue presentado, revisado y aprobado por el Comité Ético del policlínico Ciro Redondo de Ciego de Ávila.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Tabla 1. Participantes según edad y sexo. Ciego de Ávila. 2018.

Edad	Sexo				Total	
	Masculino		Femenina			
	No.	%	No.	%	No.	%
De 40 a 49 años	1	2,9	1	5,6	2	3,8
De 50 a 59 años	7	20,6	4	22,2	11	21,2
De 60 a 69 años	12	35,3	7	38,9	19	36,5
De 70 a 79 años	11	32,4	5	27,8	16	30,8
80 y más años	3	8,8	1	5,6	4	7,7
Total	34	100,0	18	100,0	52	100,0

U de Mann-Whitney $p = 0,522$

La tabla 1 muestra la distribución de participantes según grupos de edad y sexo de pertenencia.

Se pudo observar que el sexo más representado resultó el masculino con un total de 34 participantes, mientras que el grupo de edades más frecuentemente observado resultó el de 60 a 69 años con 19 participantes para un 36,5% del total, siendo además el más representado para cada sexo con 12 participantes masculinos y 7 femeninos que representaron el 35,3% y 38,9% respectivamente.

En orden de frecuencia le siguieron los grupos de edades de 70 a 79 años y de 50 a 59 años por ese orden, que representaron el 30,8% y 21,2% respectivamente.

El sexo presentó una distribución homogénea para los diferentes grupos de edades según la prueba estadística utilizada.

La edad mediana de presentación del CP es de 69 años en varones y 67 en las mujeres. Más del 50% de los casos se diagnostican por encima de los 65 años y más del 30% por encima de los 70. Además, en la última década la incidencia y mortalidad ha decrecido en los menores de 50 años, pero se ha incrementado por encima de los 70. La mayor frecuencia de la enfermedad a partir de la 6ta década de la vida es un hecho reiterado en todos los centros de asistencia; sin embargo, con relación al sexo, García Rodríguez (38), en el Instituto de Cancerología de México, encontraron más mujeres afectadas; fenómeno que se

le atribuye al acentuado incremento del tabaquismo en ese sexo en los países industrializados (39).

Se han publicado varios estudios epidemiológicos sobre el cáncer de pulmón en nuestro país, en los que se demuestra que el porcentaje de varones afectados sigue siendo notablemente superior al de las mujeres, si bien es importante destacar el aumento en las tasas de incidencia y mortalidad entre estas últimas. En nuestro estudio, el porcentaje de varones con neoplasia de pulmón fue del 89,2%, frente a un 10,8% entre las mujeres, y la edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico, de 67 años, datos similares a los observados por otros autores de nuestro entorno (40,41).

Diferentes autores refieren el predominio del cáncer del pulmón en el sexo masculino con una proporción de hasta 5/1 como cáncer primario (41,42).

La enfermedad se presenta con mayor frecuencia a partir de la sexta década de la vida, hecho reiterado en numerosas bibliografías revisadas, esperándose que no se produzcan variaciones, pues existe una tendencia mundial al envejecimiento poblacional que hace más probable el antecedente de exposición a algún factor de riesgo relacionado con la enfermedad. En nuestro país existe una tendencia al envejecimiento poblacional y el comportamiento de la neoplasia respecto a este acápite es similar a lo reportado por la bibliografía internacional. En nuestra provincia, de acuerdo a investigaciones realizadas con anterioridad, se reporta que la neoplasia de pulmón es más frecuente en hombres mayores de 65 años, coincidiendo con nuestro estudio (43-45).

Tabla 2. Participantes según cáncer de pulmón y color de la piel. Ciego de Ávila. 2018.

Color de la piel	Cáncer de pulmón				Total		p*
	Casos		Controles				
	No.	%	No.	%	No.	%	
Blanco	21	80,8	19	73,1	40	76,9	1,000
Negro	5	19,2	7	26,9	12	23,1	
Total	26	100,0	26	100,0	52	100,0	

*Chi-cuadrado de Pearson

La tabla 2 muestra la distribución de pacientes según la presencia de cáncer de pulmón y el color de la piel.

Se pudo observar que el color blanco de la piel resultó el más representado con 40 participantes para un 76,9%, de los cuales 21 eran pacientes y representaron el 80,8% de este grupo, y 19 pertenecían al grupo de controles para el 73,1% de este último.

Las similitudes porcentuales encontradas en las distribuciones observadas, fueron corroboradas por el resultado de la prueba estadística con un valor de p muy distante del valor de significación.

Tabla 3. Participantes según cáncer de pulmón y hábito de fumar. Ciego de Ávila. 2018.

Hábito de fumar	Cáncer de pulmón				Total		p*	Odds Ratio
	Casos		Controles					
	No.	%	No.	%	No.	%		
Si	22	84,6	7	26,9	29	55,8	0,000	OR: 14,928
No	4	15,4	19	73,1	23	44,2		I.C.Inf: 3.780
Total	26	100,0	26	100,0	52	100,0		I.C.Sup: 58,943

*Chi-cuadrado de Pearson

La tabla 3 muestra la distribución de pacientes según el grupo de estudio y la presencia referida de hábito de fumar.

Se pudo apreciar en el estudio que más de la mitad de los participantes fumaban con un total de 29 de ellos para un 55,8% del total, estando presente en 22 de los enfermos para el 84,6% de estos y solo 7 de los controles que representaron el 26,9% de este último grupo.

Los resultados observados resultaron significativos con una tasa 15 veces mayor de enfermar en los expuestos que en los no expuestos.

En el estudio de Ileana Palma se hace referencia a una mayor supervivencia de pacientes no fumadores comparados con pacientes fumadores y en un estudio sobre pacientes con cáncer primario de pulmón de células no pequeñas en estadios potencialmente quirúrgicos (I, II y IIIA) (46,47).

El humo del cigarro posee alrededor de cuarenta sustancias con efectos carcinogénicos como las nitrosaminas y el benzopireno. El riesgo de padecer la enfermedad guarda relación con el número de años fumando, el uso de cigarrillos con filtro, la intensidad de las inhalaciones y la concentración de nicotina y de alquitrán de los cigarrillos. A pesar de las campañas publicitarias que informan a la población de los riesgos que ocasiona el tabaquismo, el uso del mismo se incrementa y hoy día el número de jóvenes y de mujeres fumadores es mayor, situación de la cual no escapa nuestro país. Será la prevención de este factor de riesgo vital en la reducción del número de casos de la enfermedad en los siguientes años. De los pacientes no fumadores pudimos constatar que muchos de ellos se expusieron a esta sustancia en algún momento de su vida

(exfumadores). El abandono del hábito tabáquico reduce el riesgo, pero nunca lo iguala con el no fumador. El incremento de la expectativa de vida en el mundo occidental, hace que una considerable proporción de los casos diagnosticados sean exfumadores. Nuestros resultados concuerdan con investigaciones realizadas tanto a nivel nacional como internacional (48-50).

Tabla 4. Participantes según cáncer de pulmón y APF de cáncer de pulmón. Ciego de Ávila. 2018.

APF de cáncer de pulmón	Cáncer de pulmón				Total		p*	Odds Ratio
	Casos		Controles					
	No.	%	No.	%	No.	%		
Si	11	42,3	2	7,7	13	25,0	0,010	OR: 8,800
No	15	57,7	24	92,3	39	75,0		I.C.Inf: 1.708
Total	26	100,0	26	100,0	52	100,0		I.C.Sup: 45,317

*Chi-cuadrado de Pearson

La tabla 4 muestra la distribución de participantes según la presencia o no del cáncer de pulmón y los antecedentes patológicos familiares de esta enfermedad.

Se pudo observar que la mayoría de los participantes no presentaban antecedentes patológicos familiares de la enfermedad, encontrándose solo 13 participantes con los referidos antecedentes, pero con mayoría absoluta del grupo de casos en el que estos fueron referidos por 11 pacientes para el 42,3% de este grupo mientras que entre los controles solo 2 participantes indicaron los antecedentes representando el 7,7% del mismo.

La tasa de enfermar por cáncer de pulmón en los expuestos a los antecedentes familiares resultó 9 veces mayor que en los que no referían estos antecedentes con resultado significativo.

Ileana Palma, en su estudio en Buenos Aires, refiere un aumento de mortalidad por cáncer de pulmón en familiares de pacientes con dicho diagnóstico (46). Otros autores han señalado la estrecha relación entre los antecedentes familiares y el cáncer de pulmón, reportando un riesgo relativo de hasta OR: 15, siendo esta variable una de las más estudiadas en la incidencia del cáncer (47-49).

Tabla 5. Participantes según cáncer de pulmón y EPOC. Ciego de Ávila. 2018.

EPOC	Cáncer de pulmón				Total		p*	Odds Ratio
	Casos		Controles					
	No.	%	No.	%	No.	%		
Si	14	53,8	3	11,5	17	32,7	0,003	OR: 8,944
No	12	46,2	23	88,5	35	67,3		I.C.Inf: 2.142
Total	26	100,0	26	100,0	52	100,0		I.C.Sup: 37,338
*Chi-cuadrado de Pearson								

La tabla 5 muestra la distribución de participantes según la presencia o no de cáncer de pulmón y los antecedentes patológicos personales de EPOC referidos.

Se pudo observar que la mayoría de los participantes no presentaban antecedentes patológicos de EPOC, encontrándose solo en 17 participantes con el referido antecedente, pero con amplia mayoría del grupo de casos en el que estos fueron referidos por 14 pacientes para el 53,8% de este grupo mientras que entre los controles solo 3 participantes indicaron el antecedente representando el 11,5% del mismo.

La EPOC presentó un resultado significativo con un riesgo de enfermar 9 veces mayor en los expuestos a este antecedente que en los no expuestos.

Las enfermedades crónicas han sido poco estudiadas por los investigadores en relación a la incidencia del cáncer de pulmón, sin embargo, se conoce que la EPOC y la TB son enfermedades que se comportan como factores desencadenantes en esta enfermedad, y está relacionada con el tipo de tumor y su estadiaje (49).

Tabla 6. Participantes según cáncer de pulmón y tuberculosis. Ciego de Ávila. 2018.

Tuberculosis	Cáncer de pulmón				Total		p*
	Casos		Controles				
	No.	%	No.	%	No.	%	
Si	1	3,8	0	0,0	1	1,9	1,000
No	25	96,2	26	100,0	51	98,1	
Total	26	100,0	26	100,0	52	100,0	

*Chi-cuadrado de Pearson (estadístico exacto de Fisher)

La tabla 6 muestra la distribución de participantes según la presencia o no de cáncer de pulmón y los antecedentes patológicos personales de tuberculosis referidos.

Se pudo observar que la mayoría de los participantes no presentaban antecedentes patológicos de tuberculosis, encontrándose solo en 1 (3,8%) paciente del grupo de casos

La Tuberculosis no resultó significativa al realizar el cálculo estadístico, no encontrándose relacionado este antecedente al cáncer de pulmón.

Las enfermedades crónicas han sido poco estudiadas por los investigadores en relación a la incidencia del cáncer de pulmón, sin embargo, se conoce que la EPOC y la TB son enfermedades que se comportan como factores desencadenantes en esta enfermedad, y está relacionada con el tipo de tumor y su estadiaje (49), sin embargo, en el presente estudio no se evidencio relación estadística entre dicho antecedente y el cáncer de pulmón.

Tabla 7. Pacientes según sintomatología. Ciego de Ávila. 2018.

Sintomatología	Valores porcentuales	
	No.	%
Tos	19	36,5
Dolor torácico	12	23,1
Pérdida de peso	12	23,1
Hemoptisis	10	19,2
Disfonía	9	17,3
Disnea	7	13,5
Astenia	3	5,8
Anorexia	3	5,8
Dolor óseo	2	3,8

La tabla 7 muestra la distribución de los enfermos según la sintomatología presente.

Se pudo observar que el síntoma mayormente observado fue la tos con 19 pacientes para un 36,5% del total, seguido del dolor torácico y la pérdida de peso con 12 pacientes en ambos casos para un 23,1%.

La manifestación clínica inicial del cáncer de pulmón puede ser de tipo respiratorio, pero frecuentemente es constitucional o atribuible a enfermedad metastásica. La tos es el síntoma más frecuente de presentación del cáncer de pulmón. Otros síntomas respiratorios incluyen la disnea, el dolor torácico y la hemoptisis. Los pacientes habitualmente presentan múltiples síntomas, tanto de tipo respiratorio como constitucional. En una larga serie de enfermos se vio que el 27% tenían síntomas en relación con el tumor primario, el 34% presentaban síntomas sistémicos no específicos sugestivos de metástasis y el 32% debutaban con síntomas específicos al sitio de metástasis. El pronóstico del cáncer de pulmón ha sido relacionado claramente con la clase de síntomas de inicio. La supervivencia a los 5 años es superior en los pacientes asintomáticos (18%) que en aquellos con síntomas relacionados con el tumor primario (12%). Los pacientes con síntomas inespecíficos tienen una tasa de supervivencia a los 5 años del 6%, y aquellos con síntomas indicativos de enfermedad metastásica no viven ninguno a los 5 años (51-54).

Otros estudios epidemiológicos reflejan que la forma clínica más frecuente en estos pacientes es la bronconeumónica crónica con reportes de hasta el 49 %, seguida a distancia por la pleural (16 %) y en menor escala por la hemoptoica y mediastinal (55-57).

CONCLUSIONES

En el estudio sobre factores de riesgo y Cáncer de Pulmón en el municipio Ciro Redondo predominaron los adultos mayores del sexo masculino. La gran mayoría de los participantes era de color blanco de la piel en ambos grupos. El hábito de fumar aumentó 15 veces el riesgo de enfermar y los antecedentes patológicos familiares de cáncer unas 9 veces. El antecedente patológico de EPOC resultó asociado al Cáncer de Pulmón con un riesgo 9 veces mayor en los expuestos. La Tuberculosis no evidencio relación entre este antecedente y dicha enfermedad. La tos fue el síntoma más observado en este tipo de cáncer.

RECOMENDACIONES

A través de este estudio recomendamos la realización de acciones de información, educación y comunicación social para disminuir la prevalencia del tabaquismo, haciendo énfasis en los adolescentes; además desarrollar acciones de salud que permitan informar y motivar sobre los demás factores de riesgo, para modificar y poder disminuir la incidencia del Cáncer de Pulmón en nuestra sociedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-small cell lung cancer [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2011 [citado el 12 de octubre de 2016]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
2. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008 [Internet]. Lyon: OMS; 2010 [citado el 13 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp#BOTH>
3. Wilkins N, Yürekli A, Hu T. Análisis económico de la demanda de tabaco. Washington, DC: OPS/Banco Mundial; 2014.
4. Organización Mundial de la Salud. Control del tabaco: reforzar las actividades nacionales. En: Informe sobre la salud en el mundo 2003 [citado el 2 de octubre de 2015]. Ginebra: OMS; 2003. p. 100-4.
5. Barrueco Ferrero M, Hernández Mezquita MA, Torrecilla García M. Manual de prevención y tratamiento del tabaquismo [citado el 15 de noviembre de 2016]. Madrid: ERGON; 2003.
6. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes [citado el 1 de enero de 2015]. JAMA. 2007;297(9):953-61.
7. Desai MA, Metha S, Smith KR. Indoor smoke from solid fuels. Assessing the environmental burden of disease at national and local levels. Geneva: World Health Organization; 2004 [citado el 1 de noviembre de 2015].
8. Delgado J, Martinez LM, Sánchez TT, Ramirez A, Iturria C, González-Avila G. Lung cancer pathogenesis associated with wood smoke exposure [citado el 13 de marzo de 2015]. Chest. 2005;128(1):124-31.
9. Gorlova OY, Weng SF, Zhang Y, Amos CI, Spitz MR. Aggregation of cancer among relatives of never-smoking lung cancer patients. Int J Cancer [citado el 5 de abril de 2015]. 2007;121(1):111-8.
10. Coyle YM, Minahjuddin AT, Hynan LS, Minna JD. An ecological study of the association of metal air pollutants with lung cancer incidence in Texas. J Thorac Oncol [citado el 11 de agosto de 2015]. 2006;1(7):654-61.

11. Lima Guerra A, Gassiot Nuño C, Ramos Quevedo A, Rodríguez Vázquez JC, Cabanes Varona L, Morales Sánchez L. Conducta diagnóstica y pronóstico en pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas en estadios quirúrgicos. Rev Med[Internet].2012[citado 12 Ene 2016];51(1). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/med/vol51_1_12/med03112.htm
12. Amorín Kajatt E. Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. Rev Peru Med Exp Salud Publica[Internet]. 2013[citado 12 Feb 2016]; 30(1):85-92. Disponible en:<http://www.scielosp.org/pdf/rpmesp/v30n1/a17v30n1.pdf>
13. Marrero Rodríguez H, Quintero Salcedo S, Blanco Zambrano GL, Calas Rosales M, Torres Puente S. Aspectos bioéticos en pacientes con cáncer de pulmón. MEDISAN. 2014 [citado 20 Sep 2015]; 18(9).
14. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2012[Internet]. Edición 2013[citado 12 Feb 2016]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf
15. Boyle P, Levin B. World Cancer Report 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
16. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lungcancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2014;365(5):395-409.
17. Greaves SM, Brown K, Garon EB, Garon BL. The new staging system for lung cancer: imaging and clinical implications. J Thorac Imaging. 2014;26(2):119-31.
18. Organización Mundial de la Salud. Cribado y detección precoz del cáncer [Internet]. © OMS; 2012 [citado 21 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/detection/es/>
19. Organización Mundial de la Salud. La Asamblea Mundial de la Salud adopta una resolución sobre prevención y control del cáncer [Internet]. © OMS;2012[citado 12 Feb 2015]. [aprox. 28 pantallas]. Disponible en: http://www.who.int/entity/cancer/media/news/WHA58_22-sp.pdf
20. Organización Mundial de la Salud. Cáncer [Internet]. Feb 2015[citado 2 Feb 2016]. Nota descriptiva N°297[aprox. 5 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>

21. Wiesner Ceballos C, Cortés García CM, Donoso Suárez IA. Guía para la comunicación educativa en el marco del control del cáncer [Internet]. 2008[citado 21 Feb 2015];serie No.3[aprox. 48 pantallas]. Disponible en: www.incancerologia.gov.co/documentos/12_31_2008_9_30_42_AM_GuiaComunicacion.pdf
22. Sansó Soberats FJ, Alonso Galbán P, Torres Vidal RM. Mortalidad por cáncer en Cuba. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2010 [citado 12 Mar 2015]; 36(1):78-94. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662010000100009&lng=es.
23. Escalona Veloz R. Respuesta a la carta titulada “Apuntes en la discusión sobre el consentimiento informado”. MEDISAN. 2011 [citado 20 Sep 2016]; 15(4).
24. Rachel A MB, Mourtzakis M, Quincy SC, Baracos V, Reiman T, Mazurak VC. Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. Cancer 2015 [Epub ahead of print]
25. Gill RR, Matsusoka S, Hatabu H. Cavities in the lung in oncology patients: imaging overview and differential diagnoses. Applied Radiology. 2014;39(6):10-21
26. Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Control del cáncer y salud mundial: noticia del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)[Internet]. 2011[citado 12 Ene 2016]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/noticias/GlobalHealthNewsNoteSept21Spanish>
27. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111: 1710-1717.
28. Feld R, Abratt R, Graziano S, Jassem J, Lacquetl, Ninane V et al. Pretreatment minimal staging and prognostic factors for non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1997; 17(Suppl 1): S3-S10.
29. Machtay M, Seiferheld W, Komaki R, Cox JD, Sause WT, Byhardt RW. Is prolonged survival possible for patients with supraclavicular node metastase in non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy?: Analysis of

the Radiation Therapy Oncology group experience. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1999; 44: 847-853.

30. Deslauriers J, Gregoire J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117(4 Suppl 1): 96S-103S.
31. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of Standards of Care Committee of British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax*. 2014;56 Suppl 1: i1-21.
32. Herth F, Krasnik M, Yasufuku K, Rintoul R, Ernst A. Endobronchial ultrasoundguided transbronchial needle aspiration. *J Bronchol*. 2016;13(2):84-91.
33. Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak D, Meziane M, Mehta AC. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;174(9):982-9.
34. He J, Shao W, Cao C, Yan T, Wang D, Xiong XG, et al. Long-term outcome and cost-effectiveness of complete versus assisted video-assisted thoracic surgery for non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol*. 2015;104(2):162-8.
35. Martínez E, Saldarriaga L. Hábito de fumar y estilo de vida en una población urbana. *Rev Fac Nac Salud Pública* [internet]. 2011 mayo-ago. [citado 2 jul. 2016];29(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=612590&indexSearch=ID>
36. Tapasco León LM, Velásquez Bonilla NJ. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre ambientes libres de humo, actividad física y dieta saludable en tres colegios de Pereira. *Rev Méd Risaralda* [internet]. 2011 [citado 2 jul. 2016]; 17(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3946814>
37. Serrano-Olvera A, Gerson R. Supervivencia en relación con la edad en cáncer pulmonar de células no pequeñas. *Gac Méd Méx* [internet]. 2009 ene.-feb. [citado 2 jul. 2016];145(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=567736&indexSearch=ID>

38. García Rodríguez FM, Beltrán Ortega A, Paz Sosa E. Tumor primario desconocido. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México, 1980-1985. Rev Inst Nac Cancerol México 1992;38(3):1605-10.
39. Ernster VL. The epidemiology of lung cancer in woman. Ann Epidemiol 1994;4(2):102-10.
40. Pascual López M, Lage Dávila A. Investigación sobre el cáncer en Cuba. Panorama de un quinquenio. 1986-90. Rev Cubana Oncol 1991;7(2):113-23.
41. Shaw Watanabe Symposium Lecture on Changing Cancer Strategy in Japan. 1st Congress and Jira Technical Exhibition April 1992: Pacifico Yokohama; 1992:5.
42. Santos-Martínez, M.J. et.al. Características del cáncer de pulmón en un hospital universitario. Cambios epidemiológicos e histológicos en relación con una serie histórica. Arch Bronconeumol. 2015;41(6):307-12.
43. García Luján R. García Quero C. Análisis de las publicaciones sobre cáncer de pulmón en Archivos de Bronconeumología 2 años después de la designación del año SEPAR del cáncer del pulmón. Arch Bronconeumol.2014; 43:508-515.
44. Jiménez López R. Cáncer de pulmón. Revisiones de caso. Rev fac Med Univ Andes. 2015; 16(1):21-29.
45. Cáncer de pulmón. Aspectos anatomopatológicos [página en Internet].2001 [citado 5 Feb 2016]. Disponible en: [http://www.bibliociencia.co/gslid/cgi-bin/library?e-d,2001-vol13\(enero-abril\)](http://www.bibliociencia.co/gslid/cgi-bin/library?e-d,2001-vol13(enero-abril))
46. Palma. I, Quadrelli. S, Lamot. S, Hernández. M, Vendit. J. Cáncer de pulmón en no fumadores. Centro de Oncología Torácica del Hospital Británico de Buenos Aires. Rev Am Med Resp 2014; 3: 121-131 ISSN 1852 – 236x.
47. Lima Guerra. A, et al. Conducta diagnóstica y pronóstico en pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas en estadios quirúrgicos. Revista Cubana de Medicina. 2014;51 (1):15-24.
48. New York Early Lung Cancer Action Project Investigators. CT screening for lung cancer: diagnoses resulting from the New York Early Lung Cancer Action Project. Radiol. 2014; 243: 239-49.
49. Montero C, Rosales M, Otero J, Blanco M, Rodríguez G. Cáncer de pulmón en el área sanitaria de Coruña: incidencia, abordaje clínico y supervivencia. Arch Bronconeumol.2013; 39:209.

50. Guirola-Díaz CM, González Santiago E, Troya Sanromán r, Mendoza Topete LA. Tipos histológicos y métodos diagnósticos en cáncer pulmón en un centro hospitalario de tercer nivel. Gac Méd.2015; 1146(2):1234-1240.
51. Godwin JD: The solitary pulmonary nodule. Radiol Clin North Am. 1983; 21: 709-721.
52. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, et al: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 1994; 330: 153.
53. Scarano D, Fadaii MA, Lemole GM: Carcinoma of the lung and anthracosilicosis. Chest. 1987; 62: 251.
54. Set PA, Flower CD, Smith IE, Chan AP, Twentyman OP, Shneerson JM: Hemoptysis: comparative study of the role of CT and fiberoptic bronchoscopy. Radiology. 1993; 189: 677.
55. Torres CA: Diagnóstico y tratamiento del nódulo pulmonar solitario. En: Camacho F, Ortega J, Páez J. Eds. Normas y procedimientos en neumología. 2ª ed. Bogotá, Lito Camargo: 1989: 145-158.
56. Prandoni P, Lensing AWA, Buller H, et al: Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. N Engl J Med. 1992; 327: 1128.
57. American Thoracic Society: Clinical staging of lung cancer. Am Rev Resp Dis. 1983; 127: 659.