

Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila.



Título: Factores de riesgo asociados al cáncer de pulmón en pacientes del área de salud del policlínico Juan Olimpio Varcárcel.

Tesis en opción al título de especialista en I.G en Medicina General Integral.

Autor: Dr. Pedro Manuel Suárez Reinaldo.

**Ciego de Ávila
2019**

**Universidad de Ciencias Médicas
Facultad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila
Dr. José Assef Yara.
Policlínico Juan Olimpio Varcárcel de Ciego de Ávila.**



Título: Factores de riesgo asociados al cáncer de pulmón en pacientes del área de salud del policlínico Juan Olimpio Varcárcel.

Tesis en opción al título de especialista IG en
Medicina General Integral.

Autor: Dr. Pedro Manuel Suárez Reinaldo.
Aspirante a especialista de IG en Medicina General Integral.

Tutora: Dra. Evelyn Sánchez Navarro.
Máster en Genética Médica.

**Ciego de Ávila
2019**

ÍNDICE

<i>Contenido</i>	<i>Páginas</i>
▪ Resumen	
▪ Introducción.....	1
▪ Objetivos.....	5
▪ Marco teórico.....	6
▪ Método.....	20
▪ Análisis y discusión de los resultados.....	25
▪ Conclusiones.....	35
▪ Referencias bibliográficas.....	36
▪ Anexos.....	41

“El buen médico trata la enfermedad, el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad. ”

William Osler.

AGRADECIMIENTOS

- A mi tutor, por su ayuda incondicional.
- A mis profesores, que han contribuido en mi formación como residente.
- A mis padres y hermana por su apoyo constante.
- A mis demás familiares y amigos, que de una forma u otra me han ayudado en la realización de este trabajo.

A todos: **MUCHAS GRACIAS.**

RESUMEN

Se realizó una investigación analítica retrospectiva de casos y controles, para determinar la asociación de los factores de riesgo en la incidencia del cáncer de pulmón en pacientes mayores de 30 años perteneciente al área de salud de la Policlínica “Juan Olimpio Varcárcel” del municipio Venezuela, durante el periodo de marzo 2018 a marzo de 2019. El universo de estudio, está constituido por 62 pacientes. Se utilizó la técnica de Chi cuadrado para determinar la presencia de asociación estadística entre variables cualitativas y se realizó en cálculo del Odd ratio para la cuantificación de riesgo. Predominaron los adultos mayores y el sexo masculino. factores de riesgo de hábito de fumar fue la variable con mayor puntuación de riesgo. Los antecedentes patológicos familiares de cáncer y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica aumentaron significativamente el riesgo de contraer dicha enfermedad cancerígena. La tos resultó el síntoma más observado en los enfermos de cáncer de pulmón.

Palabras claves: Cáncer de pulmón, factores de riesgo

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. Se excluye del cáncer de pulmón primitivo aquellas neoplasias que hacen metástasis en el pulmón provenientes de tumores de otras partes del cuerpo ¹.

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 ^{2,3}.

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 ^{3,4}.

En el mundo, el cáncer más frecuente en ambos sexos es el cáncer de pulmón seguido de mama, colon y recto, estómago, e hígado; 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 ⁴.

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 ⁵.

El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente, tanto en fumadores como en no fumadores, y la incidencia de la variante bronquioloalveolar es de 2 a 4 veces superior. Además, mujeres que nunca han fumado tienen un riesgo 2,5 veces superior de CP e incluso, en países asiáticos, hasta el 70,0% de los casos se dan en no fumadores. 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 50,0% de los casos se diagnostican por encima de los 65 años y más del 30,0% 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 90,0% en los hombres y 85,0% 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 10 años o más, se incrementa el riesgo 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 policíclicos, 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 adenocarcinoma⁹⁻¹¹.

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.

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 12,0% 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 15,0%, acentúa la magnitud de la epidemia del cáncer de pulmón. 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^{2,5}.

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 15,0% en Norteamérica a un 8,9% en los países en desarrollo^{2,3}.

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 ^{2,3}.

Se ha reportado en Cuba (2016) una incidencia del total de muertes por CP 5 097 (3 269 hombres y 1 828 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 Cuba, los tumores malignos ocupan la segunda causa de muerte después de las enfermedades del corazón¹⁰⁻¹⁵.

En la provincia Ciego de Ávila según los datos del Departamento Provincial de Estadística y Registros Médicos, la incidencia del cáncer de pulmón en el año 2012 fue de 9 casos. Entre el año 2013 y el 2016 se diagnosticaron un total 37 casos de CP en el municipio de Venezuela, con 7, 11 ,9 y 10 casos respectivamente ¹².

Frente al incremento de la incidencia ocurrido en algunos contextos, y debido a la necesidad de determinar los factores de riesgo del cáncer de pulmón en pacientes del municipio de Venezuela en Ciego de Ávila, se hizo necesario realizar esta investigación. Un mejor conocimiento de estos aspectos podría facilitar el establecimiento de políticas y estrategias encaminadas a la prevención de la enfermedad. Esto permite evaluar la influencia de los factores asociados a la incidencia del cáncer de pulmón, además se pretende aumentar el conocimiento científico acerca del comportamiento de esta enfermedad crónica en la provincia, brindar información actualizada acerca de los datos epidemiológicos lo cual facilita la implementación de la metodología necesaria para su profilaxis tanto a nivel primario y secundario lo cual constituye el elemento novedoso y original de este trabajo.

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

OBJETIVOS

Objetivo general: Determinar los factores de riesgo asociados al cáncer de pulmón en pacientes pertenecientes al área de salud del policlínico de Venezuela en Ciego de Ávila.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar la muestra según algunas variables sociodemográficas de interés.
2. Identificar los antecedentes patológicos familiares presentes en la población de estudio
3. Describir la sintomatología clínica presente en el grupo de casos.
4. Evaluar la posible asociación entre aparición del cáncer de pulmón y los factores de riesgo estudiados.

MARCO TEÓRICO

El cáncer de pulmón es un importante problema de salud pública en el mundo. En la actualidad es el tumor más frecuente en varones y es la principal causa de muerte atribuida a cáncer. La tasa de supervivencia al año mejoró del 34,0% en 1975 al 41,0% en 1996; sin embargo, la tasa de supervivencia a los cinco años para todos los estadios combinados es de sólo el 14,0%. Las tasas de supervivencia a los cinco años están alrededor del 50,0% para los pacientes con enfermedad localizada, del 20,0% con enfermedad regional y del 2,0% para aquellos pacientes con enfermedad metastásica ¹².

Su principal factor etiológico, es el tabaco, y su extensión es tan importante, que sitúa a esta enfermedad como uno de los mayores problemas de salud en el futuro ². Existen 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) ¹¹.

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 ¹¹.

Sin duda alguna, el conocimiento del estadio de la enfermedad constituye el factor pronóstico (FP) más importante para los CPNCP y uno de los más poderosos para CPCP como se refiere más adelante. Se denomina estadiaje a la medida de la extensión del tumor, que permite agrupar a los pacientes con similar enfermedad, con fines pronósticos, analíticos o terapéuticos. No hay duda de que cuanto más precozmente se descubra un cáncer de pulmón, mayor será la posibilidad de supervivencia del paciente. Los pacientes con pequeños tumores (estadio I) descubiertos accidentalmente o por screening presentan las mejores

supervivencias. Sin embargo, conforme la extensión de la enfermedad avanza en el momento del diagnóstico, la supervivencia decrece radicalmente ¹¹.

Resulta decepcionante que los estudios de screening en fumadores, realizados en el ámbito del Instituto Nacional del Cáncer Americano hayan fracasado en su intento de demostrar algún beneficio en la mortalidad específica por cáncer de pulmón desaconsejándose hasta el momento su práctica. Sin embargo, es importante destacar que otros estudios demuestran que los cánceres de pulmón descubiertos por citologías de esputo, sin anomalías radiológicas acompañantes presentan tasas de supervivencia a 5 años superando el 90,0%. Es probable que los avances conseguidos en los últimos años con tecnología que permite mayor sensibilidad y especificidad de la citología de esputo, mejor localización de lesiones precoces endobronquiales y pulmonares, puedan próximamente demostrar que la detección precoz es útil. Si así fuera, el objetivo fundamental de mejorar la supervivencia en el cáncer de pulmón sería también posible cuando se consigan detectar y tratar mayor número de lesiones en estadio precoz ¹¹.

El conocimiento profundo de las características del enfermo y de las variables específicas del tumor suministra los principales FP que ayudan a predecir correctamente las probabilidades de progresión, supervivencia, complicaciones o respuesta al tratamiento. Desgraciadamente, hoy todavía no podemos decir que el impacto del tratamiento en el pronóstico de la mayor parte de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón sea tan importante como los otros factores mencionados anteriormente. El uso y utilidad de los FP es un tema de intensa investigación en la actualidad, con interés extremo en algunas áreas como el papel de nuevas variables relacionadas con la biología tumoral: protooncogenes, genes supresores de tumores, proteasas de la matriz extracelular o factores angiogénicos entre otros ¹³.

La solución para el problema del cáncer de pulmón requiere de los esfuerzos combinados de investigadores y clínicos, así como de la educación social sobre los factores de riesgo, aclarando los mecanismos de la enfermedad y mejorando la atención clínica. Los tratamientos locales y sistémicos (cirugía, radioterapia y

quimioterapia) pueden mejorar la supervivencia del cáncer de pulmón. Sin embargo, la opción terapéutica más adecuada depende de una correcta estadificación del tumor previa a la instauración del tratamiento. En los pacientes con enfermedad más avanzada, un abordaje multidisciplinario, con valoraciones y recomendaciones del cirujano, el oncólogo médico y el radioterapeuta, es la mejor manera de alcanzar un tratamiento óptimo ¹⁴.

En el futuro, el conocimiento de los cambios moleculares que predisponen al desarrollo de la enfermedad puede llevar a estrategias de quimioprevención o a tratamientos dirigidos a alteraciones genéticas. En la actualidad, se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos alrededor del mundo, en el intento de entender mejor y evaluar diferentes combinaciones de tratamientos multidisciplinarios ¹⁴.

Tipos: El cuerpo está formado por millones de células de diferentes tipos tamaños y funciones. Estas se dividen formando los tejidos y los órganos. Cuando las células envejecen o sufren algún daño, mueren y son reemplazadas por otras nuevas ¹⁵.

En algunas ocasiones, puede ocurrir que este proceso se descontrole. Las células contienen material genético, conocido como ADN, que determina la manera en que cada una de ellas crece, se divide y se relaciona con las demás. Cuando este material se daña o se altera, algo que se conoce como mutación, el crecimiento y la división celular se ven alteradas, no produciéndose la muerte de las mismas. Así, las células no mueren cuando deberían morir y se crean células nuevas que el cuerpo no necesita. Estas células sobrantes forman lo que se conoce como tumor, que escapa a los mecanismos de control del sistema inmune ¹⁵⁻¹⁷.

Cuando las células de este tumor tienen la capacidad de diseminarse invadiendo otros tejidos cercanos, se habla de tumor maligno o cáncer. Si las células mutadas tienen su origen en el pulmón, se denomina cáncer de pulmón ¹⁵⁻¹⁷.

En función de la célula que origina el cáncer de pulmón se habla de diferentes tipos. Para poder determinar dicha naturaleza es necesario llevar a cabo lo que se conoce como diagnóstico histológico, que consiste en el estudio de una porción de

tejido al microscopio. Para poder llevar a cabo este estudio, realizado por el médico patólogo, es necesario que transcurran varios días con el fin de procesar e interpretar la muestra ¹⁵⁻¹⁷.

Existen principalmente dos tipos distintos de cáncer de pulmón ¹⁵⁻¹⁷:

Cáncer de pulmón de células pequeñas (carcinoma microcítico de pulmón). Representa aproximadamente el 20,0% de los tumores pulmonares que se diagnostican y está muy relacionado con el consumo de tabaco. Suele ser muy agresivo y se extiende rápidamente a otras partes del cuerpo. Tiende a presentar una mejor respuesta a la quimioterapia que otros tipos de cáncer de pulmón ¹⁵⁻¹⁷.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (carcinoma pulmonar no microcítico). Representa aproximadamente el 80,0% de los tumores pulmonares diagnosticados. Se subdivide a su vez en tres tipos ¹⁵⁻¹⁷:

» Carcinoma escamoso o epidermoide. Representa el 40,0% de los cánceres de pulmón, siendo el tipo más común. Son de localización central y su crecimiento es relativamente lento provocando necrosis (muerte irreversible de los tejidos que afecta) y cavitación (formación patológica de cavidades en los tejidos u órganos) ¹⁵⁻¹⁷.

» Carcinomas no escamosos:

- Adenocarcinoma. Representa el 30,0% de los casos de cáncer de pulmón diagnosticados y es el más frecuente en mujeres. Este tumor es de tipo periférico y puede afectar a la pleura y a la pared torácica ¹⁵⁻¹⁷.
- Carcinoma de células grandes. Supone el 10,0% restante de los tumores pulmonares que se diagnostican. Posee características distintas al carcinoma escamoso y al adenocarcinoma ¹⁵⁻¹⁷.

Síntomas.

Dado que el pulmón es un órgano grande, en las etapas iniciales de un tumor no suelen aparecer síntomas. Generalmente, cuando aparecen los primeros signos la enfermedad ya se encuentra avanzada. Además, en muchas ocasiones, los síntomas provocados por los tumores pulmonares son inespecíficos y se asocian a enfermedades que nada tienen que ver con el cáncer de pulmón. Por ello, es

recomendable acudir al médico de atención primaria ante la aparición de algunos de estos síntomas, especialmente si se prolongan en el tiempo, para poder realizar un diagnóstico precoz y proporcionar el tratamiento más adecuado ¹⁷.

Se muestran los síntomas más comunes asociados al cáncer de pulmón. Hay que resaltar que algunos de ellos pueden o no, darse con más frecuencia en función del tipo y, sobre todo, de la extensión del tumor:

Síntomas de cáncer de pulmón ¹⁷:

Tos persistente (síntoma más frecuente).

Dolor constante en el pecho, al respirar o toser.

Espustos con sangre o color metal oxidado.

Dificultad para respirar, sensación de falta de aire.

Infecciones pulmonares frecuentes “Pitidos” o ruidos al respirar.

Ronquera o cambios en la voz.

Sensación de que la comida se queda detenida en el tórax.

Bultos o masas en el cuello o la clavícula.

Fatiga.

Pérdida de apetito.

Pérdida de peso.

Dolor óseo.

Cuando la enfermedad está muy avanzada suelen aparecer síntomas como la pérdida de apetito, dolor óseo, cansancio, debilidad, confusión, mareos o pérdida de peso ¹⁷.

El cáncer de pulmón se presenta con mayor incidencia en países industrializados, en el Este y Sur de Europa y en Norteamérica. Existe una relación directa con el hábito tabáquico y parece que esta incidencia también está relacionada con la contaminación propia de los núcleos urbanos desarrollados e industriales ¹⁷.

Epidemiología.

En 1912, Adler publicó un libro titulado *Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi*, donde recogió todos los casos de cáncer de pulmón publicados en la literatura mundial. Sólo pudo verificar 374 casos ¹⁵.

Hace 60 años todavía se estimaba que el carcinoma broncogénico era una enfermedad poco común, pero desde la década de los 80 se ha convertido en el tumor más frecuente a nivel mundial. Se estima que el cáncer de pulmón constituye el 12,8% de todos los tumores diagnosticados en el mundo, pudiendo ser catalogado como una auténtica epidemia ¹⁶.

La asociación epidemiológica entre tabaco y cáncer de pulmón fue demostrada en los años 50, produciéndose el reconocimiento por las autoridades sanitarias una década después. Debido a la elevada mortalidad de esta enfermedad y a la evidente relación con el consumo de tabaco, el cáncer de pulmón constituye una de las principales causas de muerte evitable a nivel mundial. En el mundo, el cáncer de pulmón presenta una clara distribución geográfica y por sexos en estrecha relación con el consumo de tabaco. De esta forma, en 1990 las mayores tasas de incidencia se registraban en países como Estados Unidos, Canadá y Reino Unido, y las más bajas en India, Uganda y Mali. La incidencia en mujeres es más alta en USA, Canadá, Dinamarca e Inglaterra, mientras que en países como Francia, Japón o España presentan valores más bajos debido al reciente aumento en la prevalencia del hábito tabáquico en el sexo femenino. En 1999 la tasa de incidencia en hombres del cáncer de pulmón en los países en vías de desarrollo era de 14,1 por 100 000 frente a una tasa de 71,4 por 100 000 en los países desarrollados. Para las mujeres la tasa de incidencia es de 5,1 por 100 000 en países en vías de desarrollo y de 21,2 por 100 000 en países desarrollados. Las cifras en los países en vías de desarrollo pueden subestimar las reales ya que muchos casos pueden ser no diagnosticados o no declarados en áreas donde la cobertura sanitaria es precaria. Una excepción a la falta de datos es China, donde se han hecho grandes estudios epidemiológicos en cáncer de pulmón. Liu y colaboradores estimaron que cerca de 800 000 hombres chinos morirían de

cáncer de pulmón en 1998. Otros han predicho que, en China, donde reside un tercio de la población fumadora del mundo, habrá millones de muertes anuales por cáncer de pulmón hacia la mitad del siglo XXI ¹⁶⁻¹⁹.

En España los tumores más frecuentes son el carcinoma broncogénico seguido de lejos por el colorrectal para hombres, y el cáncer de mama y el colorrectal en mujeres. El cáncer de pulmón en España supone 18 500 casos nuevos al año y fue el responsable de 17 000 muertes en el 2003 ²⁰. Es mucho más frecuente entre los hombres españoles que entre las mujeres, como posible reflejo del retraso en la adquisición del hábito de fumar tabaco por parte de las mujeres y por un menor riesgo laboral. Sin embargo, la tendencia del consumo de tabaco de las mujeres españolas empieza a mostrar su efecto en la evolución observada en los últimos años ²⁰.

Factores de riesgo.

Aunque las causas de cáncer de pulmón son casi exclusivamente ambientales, existe con toda probabilidad una diferencia individual en la susceptibilidad a los agentes carcinógenos respiratorios. 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. Dada la multiplicidad de los factores de riesgo, una pregunta práctica sería cual es la contribución relativa de cada uno de ellos en el desarrollo del cáncer de pulmón, y dada la interacción entre ellos, la suma de riesgos atribuibles puede superar el 100%. En Estados Unidos, el tabaquismo activo sería responsable de un 90,0% de los carcinomas broncogénicos; la exposición a agentes carcinógenos ocupacionales lo serían en 9 al 15,0% , el contacto con gas radón estaría relacionado con un 10,0%, ²¹ y la polución atmosférica con quizás un 1,0% o 2,0%, la contribución de los factores nutricionales no puede ser estimada aún de forma precisa ²².

Tabaquismo: En el humo del tabaco hay más de 4 000 compuestos de los cuales alrededor de 50 tienen reconocida capacidad para generar cáncer, destacando el benceno, el cloruro de vinilo, el benzopireno, el formaldehído, la hidracina, el nitropropano, las nitrosaminas y el uretano. Los productos de degradación de éstas y otras sustancias derivadas del humo del tabaco se detectan en la orina de los fumadores ²³, confirmándose así su absorción por el organismo. Los carcinógenos del tabaco poseen la capacidad de ocasionar alteraciones genéticas en humanos, incluso desde fases tempranas de la exposición, y se dispone de las pruebas obtenidas en estudios experimentales sobre modelos animales, que confirman al tabaco como causa de cánceres pulmonares y en otras localizaciones. La nicotina, principal responsable del efecto adictivo del tabaco, podría tener también un cierto efecto carcinogénico ²³.

Tabaquismo activo: Existen suficientes datos epidemiológicos procedentes de estudios prospectivos del tipo casos-contróles y de cohortes, que demuestran en seres humanos el papel fundamental del tabaquismo activo en la génesis del cáncer de pulmón, claramente relacionado con la duración del hábito y la intensidad del consumo, de manera que en fumadores de más de un paquete diario la posibilidad de padecer cáncer de pulmón puede ser hasta 25 veces superior a la de los no fumadores. Por otra parte, se sabe que el abandono del tabaco conlleva una disminución progresiva de dicho riesgo ^{24,25}.

El riesgo está, sin embargo, incluso en periodos de abstinencia de más de 40 años, el riesgo de padecer un cáncer de pulmón es todavía mayor entre los antiguos fumadores frente a los que nunca han fumado. A un nivel más amplio se ha observado como las curvas de incidencia o mortalidad por cáncer de pulmón han evolucionado en diferentes países de manera paralela a la evolución del hábito tabáquico, pero con varias décadas de retraso ^{26,27}.

Se ha establecido una relación clara entre el tabaquismo y todos los tipos histológicos mayores de carcinoma broncogénico. A pesar de la importante investigación realizada, los mecanismos que llevan al desarrollo de los diferentes tipos de cáncer de pulmón no son bien conocidos. En un metaanálisis realizado

sobre 48 estudios se comprobó que el riesgo relativo de fumadores o exfumadores fue 3,22 para el diagnóstico de adenocarcinoma, de 5,64 para el carcinoma de células grandes, de 11,3 para los carcinomas escamosos y de 12,9, para el carcinoma microcítico. En las primeras décadas de la epidemia del cáncer de pulmón, el carcinoma epidermoide era el tipo histológico más frecuente seguido del carcinoma de células pequeñas. A partir del final de la década de los 70 se inició un aumento del adenocarcinoma, siendo en la actualidad el tipo más frecuente en países como USA y Japón. Este cambio se ha relacionado con el uso de cigarrillos con filtro que permiten en las inhalaciones más profundas la llegada de pequeñas partículas a la periferia del pulmón y con el mayor consumo de cigarrillos bajos en alquitrán que tienen una elevada concentración de N-nitrosaminas, capaces de producir adenocarcinomas en animales de experimentación ^{24,27-29}.

Tabaquismo pasivo: Se entiende como tal a la exposición de los no fumadores al humo del tabaco del ambiente, que para ser significativa se requiere que tenga lugar en espacios cerrados. Es conocido que las personas fumadoras pasivas presentan alteraciones genéticas similares a las encontradas en fumadores activos, y que los llamados marcadores biológicos de exposición al humo de tabaco ambiental se hallan en estos individuos en concentraciones más altas que en la población no expuesta humo ³⁰. Además, el de tabaco ambiental induce tumores en animales de laboratorio. Se calcula que entre el 40,0% y el 70,0% de niños y adultos inhalan involuntariamente humo de tabaco en su domicilio y centro de trabajo. Para algunos autores casi la cuarta parte de los casos de carcinoma broncogénico en no fumadores pueden ser atribuidos al tabaquismo pasivo. Diversos metaanálisis han hallado que las parejas no fumadoras de personas fumadoras activas presentan un riesgo relativo de sufrir un cáncer de pulmón entre 1,23 y 1,25, que es significativamente mayor al de los individuos no expuestos. Al igual que en los fumadores activos, existe una relación directa entre la duración y la intensidad de la inhalación pasiva del humo del tabaco y la posibilidad de desarrollar un cáncer de pulmón. También se ha visto que, con el paso del tiempo, las personas que dejaron de estar expuestas reducen el riesgo de padecer la

enfermedad. Teniendo en cuenta los estudios disponibles tanto la EPA (Environmental Protection Agency) estadounidense en 1992, como la IARC (Internacional Agency for Research on Cancer) en 2002, afirman que la exposición involuntaria al humo del tabaco es causa de cáncer de pulmón en seres humanos ³⁰⁻³³.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Los trastornos hemodinámicos pulmonares que se presentan en la EPOC se deben al reflejo vasoconstrictor hipóxico, es decir la constricción activa de las arteriolas pulmonares, como consecuencia de la hipoxia alveolar, es el origen de la hipertensión arteriopulmonar que se observa en la EPOC. La resistencia vascular pulmonar también aumenta, en fases más avanzadas de la enfermedad, por una contracción arteriolar fija, que se asocia con hipertrofia de las fibras musculares, engrosamiento de la íntima y cierto grado de fibrosis arteriolar parietal (lesión estructural estable) ³⁰⁻³³.

La pérdida del lecho vascular pulmonar, en razón a los cambios enfisematosos, la hiperviscosidad sanguínea por la poliglobulia secundaria a las microtrombosis organizadas son otros factores que contribuyen en el mismo sentido. El resultado final es la hipertrofia ventricular y el crecimiento auricular derecho y, en última instancia, el cor pulmonale crónico ³⁰⁻³³.

En necropsias de fumadores menores de 40 años muertos por otras causas, se han demostrado alteraciones histológicas asintomáticas. Lesiones similares se han descrito en piezas quirúrgicas de fumadores operados por lesiones localizadas. Pacientes de este último tipo fueron estudiados con pruebas funcionales antes de la operación y se constató que, a pesar de no haber compromiso espirométrico, pruebas más sensibles revelaban áreas de cierre espiratorio precoz de vías aéreas, con la consecuente hiperinflación, el EPOC podría significar un factor de riesgo para padecer la enfermedad, pero esto no se ha demostrado ³⁰⁻³³.

Factores ocupacionales: El grupo de agentes cancerígenos que pueden hallarse en el ambiente laboral se considera la segunda causa en importancia del cáncer

de pulmón. Entre el 9,0% y 15,0% de los tumores diagnosticados en hombres y en torno al 5,0% de los desarrollados por mujeres, pueden ser atribuidos a la inhalación de agentes cancerígenos en el medio laboral. Existen diversos agentes definitivamente asociados con el cáncer de pulmón reconocidos por la IARC, aunque en la práctica no es sencillo conocer de forma precisa cual es el papel que juegan cada uno de ellos dado que los estudios que lo evalúan presentan con frecuencia limitaciones como la dificultad para diferenciar los efectos de los carcinógenos a los que están expuestos simultáneamente, la combinación de riesgos cuando se añade el consumo de tabaco, el largo periodo que transcurre entre la exposición y la aparición del tumor y la general escasez de información por parte de las empresas de los riesgos a los que los trabajadores están sometidos ²⁴.

Entre 1990 y 1993, alrededor de 32 millones de trabajadores de la Unión Europea, un 23,0% del total, y 3 millones de trabajadores en España, un 25,4% de la totalidad, estaban expuestos en su medio laboral a sustancias carcinógenas. En España un 4,0% de las muertes por cáncer ocurridas en 1991 fueron por inhalación de carcinógenos ocupacionales, correspondiendo un 65,0% a cáncer de pulmón ²⁴.

Por la información disponible, parece muy probable que el asbesto, las radiaciones ionizantes y el humo del tabaco ambiental sean los agentes que en mayor medida puedan inducir la aparición de un carcinoma broncogénico en los trabajadores ²⁴.

Predisposición genética: Existen diferentes trabajos, fundamentalmente del tipo caso-control, que muestran en el cáncer de pulmón unos incrementos de riesgo, Odds Ratio (OR), en torno a 2-3, y diferencias estadísticamente significativas, cuando existe agregación familiar ^{24,35}. La susceptibilidad genética podría explicar, al menos parcialmente, la aparición de algunos casos de enfermedad en no fumadores, y que sólo un 10,0-15,0% de las personas expuestas al humo del tabaco desarrollen el tumor ^{24,35}.

Se han investigado activamente los mecanismos de susceptibilidad en que podría estar implicado algún gen poco frecuente, pero de alta penetrancia, aún no

identificado, y otros de baja penetrancia, pero más frecuentes. Los genes que modulan la respuesta del organismo frente a las sustancias cancerígenas (reparación de ADN y activación o inactivación de carcinógenos) se incluyen en este último grupo, y presentan polimorfismos que dan lugar a alteraciones en la estructura, función o niveles de los diferentes enzimas que codifican. De esta manera, tendrían un riesgo más alto de padecer un carcinoma broncogénico, las personas portadoras de ciertas variantes de los enzimas activadores de carcinógenos (enzimas fase I), la ausencia de algunos enzimas detoxificantes de carcinógenos (enzimas fase II) y otros polimorfismos en genes reparadores de ADN ³⁵.

Entre los enzimas de fase I, los más significativos son los derivados de los polimorfismos de los genes CYP (citocromo P450), que se sabe activan importantes procarcinógenos del humo del tabaco (nitrosaminas, benzopirenos, etc.) de manera que llegan a ser más reactivos y poseen mayor capacidad mutagénica. Existen diferentes variables alélicas del gen CYP, entre las que destacan CYP1A1 y CYP2D6. Respecto a la primera se han publicado metaanálisis que encuentran unas OR entre 1.27 y 2.36, con significación estadística en el límite, pero referente a CYP2D6, los datos disponibles no lo asocian a una mayor posibilidad de padecer cáncer de pulmón ^{36,37}.

Entre los enzimas fase II, la Glutation S-Transferasa (GST) es el más representativo, con más de 20 isoenzimas (GSTM1, GSTT2, GSTP1, etc.). Generalmente catalizan reacciones de conjugación, por ejemplo, con hidrocarburos aromáticos policíclicos, para formar derivados más hidrosolubles y fácilmente eliminables. Se ha encontrado un modesto aumento del riesgo de cáncer de pulmón en las personas que carecen del enzima GSTM1, OR: 1,17. En los estudios relativos a la ausencia de GSTT1, muestran resultados contradictorios ³⁸.

La combinación de 2 o más polimorfismos genéticos pertenecientes a la misma o distinta familia de enzimas parece asociarse al cáncer de pulmón. Se cuenta además con un metaanálisis sobre genes reparadores de ADN implicados en la

vía de reparación-escisión de nucleótidos que relaciona la presencia de algunos polimorfismos con una pequeña, pero significativa modificación del riesgo de sufrir cáncer de pulmón ³⁹.

Pronóstico.

El pronóstico depende de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico. En muchas ocasiones, los pacientes son diagnosticados en fases avanzadas de la enfermedad, puesto que en términos generales no han notado ningún síntoma en las fases tempranas. Del mismo modo, con frecuencia esta enfermedad se diagnostica en pacientes de avanzada edad, que presentan otras patologías cuyos síntomas dificultan el tratamiento oncológico. Por estas razones, el cáncer de pulmón tiene una de las tasas de supervivencia más bajas en comparación con otros tipos de cáncer ³⁹.

El pronóstico también depende del tipo de cáncer de pulmón que se diagnostique, de su agresividad y de las distintas enfermedades que pueda tener el paciente (comorbilidad). Por ello, es difícil establecer cifras pronósticas generales sin tener en cuenta todas estas variables ³⁹.

Por otra parte, las recientes investigaciones sobre la genética del cáncer de pulmón, así como los ensayos clínicos prometedores abiertos en la actualidad tienen el objetivo de mejorar la supervivencia de estos pacientes. En este sentido, es posible que en los próximos años se produzca un aumento relevante tanto en la supervivencia como en la calidad de vida de los pacientes con cáncer de pulmón ³⁹.

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. Aproximadamente sólo un 15,0% 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 ³⁹.

Hipótesis: El diagnóstico correcto del cáncer de pulmón y la observación en función del tiempo de factores de riesgo asociados, pudiese demostrar el papel de estos últimos como agentes causales de la enfermedad en pacientes pertenecientes al área de salud de Venezuela en Ciego de Ávila.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional analítico longitudinal retrospectivo de casos y controles, con el objetivo de establecer los factores de riesgo asociados al cáncer de pulmón en pacientes pertenecientes al área de salud de Venezuela en Ciego de Ávila, durante el periodo comprendido de marzo de 2018 a marzo de 2019.

Universo y muestra

El universo quedó conformado por 62 pacientes adultos de ambos sexos con diagnóstico de cáncer de pulmón con una evolución de no más de 5 años, pertenecientes al área de salud antes referida, en el periodo de estudio comprendido. Se trabajó con una muestra de 31 pacientes, seleccionando un muestreo no probabilístico de tipo intencional, cumpliendo con el criterio de inclusión y ninguno de exclusión.

Criterio de inclusión:

1. Pacientes mayores de 30 años que, decidieron participar en el estudio a través de la firma del consentimiento informado (ver anexo I).

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 caracterizados por presentar el desenlace, enfermedad o variable dependiente que se desea estudiar.

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 comparó con similar

frecuencia entre un grupo de individuos libres de la presencia de enfermedad, grupo que denomina "controles".

Para la selección del grupo de control se seleccionó un control por caso (1:1), teniendo en cuenta para el mismo como criterio de pareo, la edad y lugar de residencia (lo más cercano posible al lugar de residencia del caso), para establecer una adecuada razón de productos cruzados y medir la asociación de los factores de riesgo con estimación puntual. El grupo control pareado estuvo conformado por pacientes sanos pertenecientes al área de salud en estudio, con edades similares con un rango de más menos 5 años a partir del caso que se pareo y que tuvieron más de 30 años (criterio de pareo). Para la recogida de la información se conformó un formulario de recogida de información (ver anexo II).

Definición de casos: Pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón a través de la prueba histológica, recogido dispensarialmente en estadísticas de la policlínica de Venezuela.

Definición de control: Pacientes que no presentaron signos ni síntomas de cáncer de pulmón y pertenezcan al área de salud de estudio.

Métodos:

Se procedió a la ejecución del diseño trazado con anterioridad para la investigación y se comenzó la recogida de la información de interés según planilla de recolección de datos (ver anexo II), para esto se consultó las historias clínicas familiares y/o base de datos de los pacientes del estudio para la recolección de datos de interés para el estudio.

Métodos del nivel empírico:

Se empleó la revisión de documentos oficiales que se utilizó como método de recogida de información que permitió identificar los sesgos acerca de la problemática estudiada en la comunidad.

Los resultados obtenidos se presentaron en tablas diseñadas al efecto, en las que se resumió la información con el fin de abordar cada objetivo específico planteado;

se realizó posteriormente un análisis del fenómeno estudiado, que permitió, a través del proceso de síntesis y generalización, arribar a conclusiones.

Definición operacional de las variables.

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Edad	Cuantitativa continua	30-39 años 40-49 años 50-59 años 60-69 años 70 años o más	Según años cumplidos	Número y porcentaje según grupos de edades
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Según sexo biológico	Número y porcentaje según grupos de edades
Antecedentes patológicos familiares	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según si presentan antecedentes de neoplasia maligna	Número y porcentaje según grupo de pertenencia
EPOC.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según antecedentes personales de enfermedades patológicas personales.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Hábito tabáquico	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según presentó el referido hábito tóxico.	Número y porcentaje según grupos de pertenencia
Astenia.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según síntomas referidos por el paciente.	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Tos.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según síntomas referidos por el paciente.	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Disnea.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según síntomas referidos por el paciente.	Número y porcentaje según categoría de pertenencia

Dolor óseo.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según síntomas referidos por el paciente.	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Pérdida de peso.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según síntomas referidos por el paciente.	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Disfonía.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según síntomas referidos por el paciente.	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Dolor torácico.	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según síntomas referidos por el paciente.	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
Hemoptisis	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según síntomas referidos por el paciente.	Número y porcentaje según categoría de pertenencia

Procesamiento estadístico:

Se elaboró un fichero de datos con la utilización del programa Microsoft Excel. Se empleó estadísticas descriptivas, de distribución de frecuencias absolutas y relativas.

Se aplicó la prueba de independencia basada en la distribución Chi cuadrado para evaluar si dos variables categóricas son independientes entre sí o están relacionadas a nivel poblacional, se utilizó además la prueba U de Mann-Whitney para el caso de que las variables no sigan una distribución normal, en escala ordinal . Se utilizó el cálculo de Odd Ratio para cuantificar el riesgo.

Aspectos éticos:

La investigación se realizó según los preceptos establecidos en el Código Internacional de Ética Médica (la autonomía, la beneficencia, la no-maleficencia y la justicia) y los que competen a las investigaciones biomédicas en humanos contemplados en la declaración de Helsinki.

Se respetó la integridad de los pacientes dentro de la investigación asegurando la confidencialidad de toda la información personal recogida durante ésta. El investigador obtuvo el consentimiento informado del paciente (sano) control después de asegurarse de que el mismo comprendió toda la información ofrecida.

Análisis y discusión de los resultados:

Tabla 1. Participantes según edad y sexo. Policlínica Venezuela. Ciego de Ávila. 2018-2019.

Edad	Sexo				Total	
	Masculino		Femenina			
	No.	%	No.	%	No.	%
De 30 a 39 años	2	5,3	1	4,2	3	4,8
De 40 a 49 años	4	10,5	2	8,3	6	9,7
De 50 a 59 años	8	21,1	4	16,7	12	19,4
De 60 a 69 años	16	42,1	11	45,8	27	43,5
70 y más años	8	21,1	6	25,0	14	22,6
Total	38	100,0	24	100,0	62	100,0

U de Mann-Whitney $p = 0,841$

Fuente: Anexo II.

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 38 participantes, en el grupo de edades de 60 a 69 años con 16 participantes masculinos que representaron el 45,8%.

En orden de frecuencia le siguieron los grupos de edades de 70 años y más, y el de 50 a 59 años con 14 y 12 participantes por ese orden, que representaron el 22,6% y el 19,4% respectivamente.

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

En un estudio realizado en España por Gullón Blanco ⁴⁰, este estudio un grupo que quedó formado por 209 pacientes. De ellos 181 eran varones (86,5 %) y 28 mujeres (13,5 %). La edad media global fue de 64,18 años (rango 27 – 92) similar a lo encontrado en el presente estudio. También se ha sugerido que existe una mayor susceptibilidad al humo del tabaco en el sexo femenino, hecho que no está

plenamente confirmado. Se ha descrito además que las mujeres presentan una edad media y un número paquetes-año inferior al sexo masculino, lo que podría ser consecuencia de esa supuesta mayor susceptibilidad.

En la bibliografía consultada existe una clara preponderancia de casos en el sexo masculino, (68,8% de varones). No obstante, en el presente estudio este porcentaje es del 61,2%, discretamente inferior al observado en otros países: 94,3% Alfageme ⁴¹, 92,7 % Martinez ⁴², Sridhar ⁴³. Dicha diferencia podría estar motivada por una mayor proporción de casos entre el sexo femenino.

Diferentes autores refieren el predominio del cáncer del pulmón en el sexo masculino con una proporción de hasta 5/1 como cáncer primario ^{44,45}.

En Ciego de Ávila, 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 el presente estudio ⁴⁶⁻⁴⁸.

A criterio del autor en el área de salud del municipio Venezuela resulta de suma importancia reforzar al grupo etario del adulto mayor para la pronta y adecuada prevención del CP según los resultados presentados y fomentar una adecuada sensibilización sobre el tema en cuestión.

Tabla 2. Participantes según cáncer de pulmón y hábito de fumar. Policlínica Venezuela. Ciego de Ávila 2018-2019.

Hábito de fumar	Cáncer de pulmón				Total		p*	Odds Ratio
	Casos		Controles					
	No.	%	No.	%	No.	%		
Sí	26	83,9	9	29,0	35	56,5	0,000	OR: 12,7
No	5	16,1	22	71,0	27	43,5		I.C.inf: 3,7
Total	31	100,0	31	100,0	62	100,0		I.C.sup: 43,6

*Chi-cuadrado de Pearson (corrección por continuidad de Yates)

Fuente: Anexo II.

La tabla 2 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 35, para un 56,5% del total, estando presente en 26 de los enfermos para el 83,9% de estos y solo 9 de los controles que representaron el 29,0% de este último grupo.

Los resultados observados resultaron significativos con una tasa casi 13 veces mayor de enfermar en los expuestos que en los no expuestos.

El tabaco es el agente etiológico más frecuente, presente en el 85,0 % de las ocasiones. Diversos estudios epidemiológicos han dejado patente la relación entre el consumo activo de cigarrillos y el CP, tanto en hombres como en mujeres, aunque ésta es más acusada para el carcinoma de células pequeñas y el epidermoide. El riesgo de padecer CP en fumadores individuales está determinado por la intensidad y duración del tabaquismo. Aquellos que consumen más de 40 cigarrillos / día tienen el doble de riesgo que los que fuman menos de 20 cigarrillos / día, y cuando se comienza el consumo antes de los 15 años de edad, se multiplica por cuatro con respecto a los que lo hacen por encima de los 25 años ⁴⁹⁻

51.

Gullón blanco ⁴⁰, refiere en su estudio que fue posible registrar la presencia de hábito tabáquico en 182 sujetos (87,0%): 67,0 % eran fumadores en la actualidad y el 33,0 % en el pasado, mientras que 27 (13,0 %) no habían fumado nunca. En 162 casos se recogió el parámetro por año, cuyo valor medio era de 56.18 (rango 15-100 DE 20.07).

A criterio del autor resulta necesario continuar con las labores de educación comunitaria sobre el hábito de fumar y sus consecuencias para la salud, siendo en el área de estudio el factor de riesgo con mayor exposición de enfermar de CP. Sensibilizar sobre la asistencia a la Consulta de Cesación Tabáquica es un arma fundamental del médico de familia.

Tabla 3. Participantes según cáncer de pulmón y APF de cáncer de pulmón. Policlínica Venezuela. Ciego de Ávila 2018-2019.

APF de cáncer de pulmón	Cáncer de pulmón				Total		p*	Odds Ratio
	Casos		Controles					
	No.	%	No.	%	No.	%		
Sí	9	29,0	1	3,2	10	16,1	0,015	OR: 12,3
No	22	71,0	30	96,8	52	83,9		I.C.Inf: 1,4
Total	31	100,0	31	100,0	62	100,0		I.C.Sup: 104,1

*Chi-cuadrado de Pearson (corrección por continuidad de Yates)

Fuente: Anexo II.

La distribución de participantes según la presencia o no del cáncer de pulmón y los antecedentes patológicos familiares de esta enfermedad, se muestra en la tabla 3.

Se pudo observar que la mayoría de los participantes no presentaban antecedentes patológicos familiares de la enfermedad, encontrándose solo 10 participantes (16,1%) con los referidos antecedentes, pero con mayoría absoluta del grupo de casos en el que estos fueron referidos por 9 pacientes para el 29,0% de este grupo mientras que entre los controles solo 1 participante indicó los antecedentes representando el 3,2% del mismo.

La tasa de enfermar por cáncer de pulmón en los expuestos a los antecedentes familiares resultó 12 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 ⁵². 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 ⁵³⁻⁵⁵.

A criterio del autor en las consultas de la atención primaria es imprescindible la búsqueda de los antecedentes familiares, pues permite realizar labores de seguimiento para la prevención del CP y realizar labor de pesquiasaje con mayor intensidad en dichos grupos de riesgo.

Tabla 4. Participantes según cáncer de pulmón y EPOC. Policlínica Venezuela. Ciego de Ávila. 2018-2019.

EPOC	Cáncer de pulmón				Total		p*	Odds Ratio
	Casos		Controles					
	No.	%	No.	%	No.	%		
Sí	13	41,9	4	12,9	17	27,4	0,022	OR: 4,9
No	18	58,1	27	87,1	45	72,6		I.C.Inf: 1,4
Total	31	100,0	31	100,0	62	100,0		I.C.Sup: 17,3

*Chi-cuadrado de Pearson (corrección por continuidad de Yates)

Fuente: Anexo II.

La tabla 4 muestra la distribución de participantes según la presencia o no de cáncer de pulmón y el antecedente de EPOC como condición crónica.

Se pudo observar que predominó la ausencia del referido antecedente, presentándose en 17 participantes para un 27,4% del total, de los cuales 13 ostentaron el grupo de casos para un 41,9% siendo hasta 5 veces más frecuente la posibilidad de enfermar en pacientes 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 el 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 ⁵⁵. En el presente estudio no se encontró ningún paciente con diagnóstico de TB por lo que no se hizo necesario el análisis de esta variable.

El autor opina que la EPOC continúa siendo un problema del área en estudio y según se mostró en los resultados, la disminución de la incidencia de esta afección puede, en cierta medida, limitar la aparición de CP. Es labor del médico de familia la adecuado dispensarización de estos pacientes, su seguimiento por consultas y las estratificaciones de prevención de CP.

Tabla 5. Pacientes según sintomatología. Policlínica Venezuela. Ciego de Ávila. 2018-2019.

Sintomatología	No. (n=31)	%
Tos	19	61,3
Dolor torácico	14	45,2
Pérdida de peso	13	41,9
Hemoptisis	12	38,7
Disnea	10	32,3
Disfonía	9	29,0
Anorexia	7	22,6
Astenia	5	16,1
Dolor óseo	2	6,5

Fuente: Anexo II.

La tabla 5 muestra la distribución de los enfermos según los síntomas referidos durante el estudio.

Se pudo observar que la tos resultó el síntoma más frecuentemente referido con 19 pacientes para un 61,3% del total. En orden de frecuencia le siguieron el dolor torácico y la pérdida de peso con 14 y 13 pacientes respectivamente que representaron el 45,2% y el 41,9% por ese orden. El dolor óseo resultó el síntoma menos indicado por los enfermos con solo 2 de ellos para un 6,5% del total. Solo en un 10,0% de los casos el cáncer pulmonar es un hallazgo radiológico en un asintomático. Sin embargo, la manifestación más frecuente es la tos, o el cambio en el patrón de la tos de un tosedor crónico. La tos suele ser un síntoma de invasión de la vía aérea por el tumor al igual que la hemoptisis, la disnea y la neumonía. La hemoptisis, que siempre es un signo mayor en patología respiratoria hasta que no se demuestre lo contrario, es generalmente mínima o moderada. La disnea puede presentarse por compromiso de la vía aérea principal y en casos avanzados por linfangitis carcinomatosa ⁵⁶.

Gullón Blanco ⁴⁰, destaca en su estudio que 30 pacientes (14,1%) no presentaban sintomatología alguna en el momento del diagnóstico, sin embargo, en el resto de los pacientes observó que la tos estuvo presente en el 45,0% de los pacientes, seguido de los síntomas de pérdida de peso con el 34,8%, hemoptisis con el 30,8% y dolor torácico en el 27,7%.

El autor opina que, teniendo en cuenta que en un gran porcentaje de los pacientes portadores de CP predomina la sintomatología respiratoria intermitente, esta puede ser malinterpretada como banal por los pacientes y familiares y solo mediante un pensamiento médico enfocado desde una perspectiva biopsicosocial será posible su prevención, detección y diagnóstico oportuno.

CONCLUSIONES

Predominaron los adultos de la tercera edad del sexo masculino. El hábito tabáquico constituye la variable con mayor puntuación de riesgo. Los antecedentes patológicos familiares de Cáncer de Pulmón y los patológicos personales de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica incrementaron significativamente la probabilidad de padecer la enfermedad en cuestión. La tos resultó el síntoma más observado en los enfermos de cáncer de pulmón.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-small cell lung cancer [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2016.
2. Real Arribas FX, López Otín C. Genes, herencia y cáncer. Farreras Rozman. Medicina Interna, Capítulo 150, 1821-1902. [Citado el 18/10/2018]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788490229965001502>
3. Barrueco Ferrero M, Hernández Mezquita MA, Torrecilla García M. Manual de prevención y tratamiento del tabaquismo [citado el 15 de noviembre de 2018]. Madrid: ERGON; 2014.
4. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008 [Internet]. Lyon: OMS; 2016 [citado el 13 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp#BOTH>
5. Lugones Botell M, Ramírez Bermúdez M. Aspectos históricos y culturales sobre el cáncer de pulmón. Rev Cub Med Gen Int. 2009 [citado 16 abril 2018]: 25(3) [aprox.3 pantallas]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v25n3/mgi20309.pdf>
6. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. JAMA. 2016;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; 2014.
8. Delgado J, Martinez LM, Sánchez TT, Ramirez A, Iturria C, González-Avila G. Lung cancer pathogenesis associated with wood smoke exposure. Chest. 2015;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. 2015;121(1):111-8.
10. Pomar Durruthy LS, Ropero Toirac RJ, Rubio Hernández MC, Torralbas Fitz AL, Cruz Camejo Y, et.al. Agentes carcinógenos y Cáncer de Pulmón. Rev Arch Hosp Univ Cal Gar. 2017 [citado 23 enero 2018];5(2) [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.revcalixto.sld.cu/index.php/ahcgelectronica>

11. Pérez González Y. Enfoque de riesgo del cáncer de pulmón. Hospital “Antonio Luaces Iraola”. Enero-marzo 2013. Tesis (Especialista de Primer grado de higiene y epidemiología). Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. 2014.
12. Departamento Provincial de Estadística y Registros Médicos de Ciego de Ávila. Informe del programa nacional de control del cáncer en Cuba. 2017.
13. Cuenca Rodríguez C, Despaigne Biset AE, Beltrán Mayeta Y. Factores de riesgo de cáncer de pulmón en pacientes pertenecientes a un consultorio médico del Centro Urbano “José Martí”. MEDISAN. 2013 [citado 23 enero 2018]: 17(9) [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v17n9/san05179.pdf>
14. Oliva Anaya CA, Cantero Ronquillo HA, García Sierra JC. Tabaquismo, contaminación atmosférica y genética poblacional, como factores de riesgo del cáncer de pulmón. Rev Cub Cir. 2015 [citado 23 enero 2018]: 54(3) [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/cir/v54n3/cir10315.pdf>
15. Vial MT, Ibarra A. Anatomía patológica y tumores hereditarios. Rev Med Clin Condes. 2017 [citado 23 enero 2018]: 28(4) [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: https://ac.els-cdn.com/S0716864017300901/1-s2.0-S0716864017300901-main.pdf?_tid=cc54724c-05c7-11e8-88d1-00000aacb360&acdnat=1517327582_507998122e3d6f99d5f6a1f94fc23934
16. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM; American College of Chest Physicians. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2017;132(3 Suppl):29S-55S.
17. Black WC. Computed tomography screening for lung cancer: Review of screening principles and update on current status. Cancer 2017;110(11):2370-84.
18. Berghmans T, Lafitte JJ, Thiriaux J, VanHoutte P, Lecomte J, Efremidis A, et al. European Lung Cancer Working Party. Survival is better predicted with a new classification of stage III unresectable non-small cell lung carcinoma treated by chemotherapy and radiotherapy. Lung Cancer. 2015;45 (3):339-48.
19. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. Eur Respir J. 1996;9(9):1826-30.

20. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanaka M, et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration*. 2015;71(2):170-3.
21. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol*. 2015;23(10):2123-9.
22. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol*. 2015;23(10):2130-5.
23. World Health Organization. The World Health Organization histological typing of lung tumors. Second edition. *Am J Clin Pathol* 1982; 77:123-136.
24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
25. Costantini V, Zacharski LR, Moritz TE, Edwards RL. The platelet count in carcinoma of the lung and colon. *Thromb Haemost*. 1990;64(4):501-5.
26. Iwasaki A, Hamanaka W, Harnada T, Maekawa S, Enatsu S, Shirakusa T. Significance of platelet counts in patients who underwent surgical treatment for lung metastasis. *Int Surg*. 2017;92(2):103-9.
27. Segal JB, Moliterno AR. Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States. *Ann Epidemiol*. 2016;16 (2):123-30.
28. Alexandrakis MG, Passam FH, Perisinakis K, Ganotakis E, Margantinis G, Kyriakou DS, et al. Serum proinflammatory cytokines and its relationship to clinical parameters in lung cancer patients with reactive thrombocytosis. *Respir Med*. 2016;96 (8):553-8.
29. Lidor YJ, Xu FJ, Martínez-Maza O, Olt GJ, Marks JR, Berchuck A, et al. Constitutive production of macrophage colony-stimulating factor and interleukin-6 by human ovarian surface epithelial cells. *Exp Cell Res*. 1993;207 (2):332-9.

30. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood*. 2015;98(9):2720-5.
31. Mulligan CR, Meram AD, Proctor CD, Wu H, Zhu K, Marrogi AJ. Unlimited access to care: effect on racial disparity and prognostic factors in lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;15(1):25-31.
32. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;350(4):379-92.
33. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2015; 104(12):2822-9.
34. Zakai NA, Wright J, Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. *J Thromb Haemost*. 2015;2(12):2156-61.
35. Iwasaki A, Kuwahara M, Yoshinaga Y, Shirakusa T. Basic fibroblast growth factor (bFGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels, as prognostic indicators in NSCLC. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;25(3):443-8.
36. Saintigny P, Kambouchner M, Ly M, Gomes N, Sainte-Catherine O, Vassy R, et al. Vascular endothelial growth factor-C and its receptor VEGFR-3 in non-small-cell lung cancer: Concurrent expression in cancer cells from primary tumour and metastatic lymph node. *Lung Cancer* 2017;58(2):205-213.
37. Cao Y. Direct role of PDGF-BB in lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Cell Cycle*. 2015;4(2):228-30.
38. Cao R, Eriksson A, Kubo H, Alitalo K, Cao Y, Thyberg J. Comparative evaluation of FGF-2-, VEGF-A-, and VEGF-C-induced angiogenesis, lymphangiogenesis, vascular fenestrations, and permeability. *Circ Res*. 2015; 94(5): 644-70.
39. He Y, Rajantie I, Pajusola K, Jeltsch M, Holopainen T, Yla-Herttuala S, et al. Vascular endothelial cell growth factor receptor 3-mediated activation of lymphatic endothelium is crucial for tumor cell entry and spread via lymphatic vessels. *Cancer Res*. 2015;65(11):4739-46.

40. Gullón Blanco J, A. Cancer de pulmón: histología, diagnóstico, estadiaje y supervivencia en la sección de neumología del Hospital Universitario de Canaria. Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría. Tesis de Grado. 2015.
41. Alfageme I, García C, Robles A, Martínez D, Muñoz J, Villagómez R, De la Cruz I. Epidemiología del cáncer de pulmón en el área sur de Sevilla. Arch Bronconeumol 1998; 34 Supl 1: 73.
42. Martínez E, Aparicio J, Sanchís J, de Diego A, Martínez E, Cases E, Sanchis F. Fibrobroncoscopia en el cáncer de pulmón: relación entre radiología, endoscopia, histología y rendimiento diagnóstico en una serie de 1801 casos. Arch Bronconeumol 1994; 30: 291-296.
43. Sridhar KS, Raub W Jr, Duncan RC, Hilsenbeck S, Richman SP. Lung carcinoma in 1366 patients. Am J Clin Oncol 1991; 14: 496-508.
44. Shaw Watanabe Symposium Lecture on Changing Cancer Strategy in Japan. 1st Congress and Jira Technical Exhibition April 1992: Pacifico Yokohama; 1992:5.
45. 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.
46. 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.2007; 43:508-515.
47. Jiménez López R. Cáncer de pulmón. Revisiones de caso. Rev fac Med Univ Andes.2007; 16(1):21-29.
48. Cáncer de pulmón. Aspectos anatomopatológicos [página en Internet]. 2001 [citado 5 Feb 2018]. Disponible en: <http://www.bibliociencia.co/gslid/cgi-bin/library?e-d,2001-vol13>.
49. Garfinkel L, Stellman SD. Smoking and lung cancer in women: Finding in a prospective study. Cancer Rs 1998; 48: 6951.

50. Carbone DP. Oncogenes y genes supresores tumorales. Hospital Practice (ed. esp.) 1994; 9: 7-15.
51. Tang J, Morris J, Wald N, Hole D, Shipley M, Tunstall-Pedoe. Mortality in relation to tar yield of cigarettes: a prospective study of four cohorts. BMJ 1995; 311: 1530-1533.
52. 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 2015; 3: 121-131 ISSN 1852 – 236x.
53. 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. 2016; 51 (1):15-24.
54. 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. 2007; 243: 239-49.
55. 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 Bronconuamol.2003; 39:209.
56. Díaz Campos RM, García Luján R, Alonso Moralejo R, García Quero C, De Miguel Poch E. ¿Influye la experiencia del operador en la rentabilidad de la broncoscopia en el diagnóstico de lesiones pulmonares focales malignas? Rev Patol Respir [Internet].2012 [citado 12 Feb 2018];15(2): 40-44. Disponible en: <http://saudepublica.bvs.br/pesquisa/resource/pt/ibc-102044>.

ANEXOS

Anexo I

ACTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El que suscribe: _____

Hago constar por este medio, mi disposición y consentimiento a participar en el estudio, declaro que he sido informado del objetivo del estudio, por lo cual se me aplicó un cuestionario, así mismo se me explicó las ventajas para nuestra Salud Pública.

Doy mi consentimiento para que realice la encuesta de acuerdo a la valoración médica y criterios de inclusión para la admisión de esta investigación y para constancia de lo antes expuesto firmo este documento.

En Venezuela, Ciego de Ávila a los ____ del mes de _____ del año 20__.

Firma del sujeto: _____

Nombre y firma del investigador: _____

Anexo II

Planilla de recolección de datos
Factores de riesgo de cáncer de pulmón

Nombre: _____.

Caso: ____ Control: ____

Sexo: masculino____ femenino____

Edad:

____30-39 años.

____40-49 años.

____50-59 años.

____60-69 años.

____70 años o más.

Antecedentes patológicos familiares de cáncer de pulmón:

____ Sí.

____ No.

Antecedentes patológicos personales de EPOC:

____ Sí.

____ No.

Hábito tabáquico:

____ Sí.

____ No.

Sintomatología:

Astenia:

Sí.

No.

Anorexia:

Sí.

No.

Tos:

Sí.

No.

Disnea:

Sí.

No.

Disfonía:

Sí.

No.

Hemoptisis:

Sí.

No.

Dolor torácico:

Sí.

No.

Pérdida de peso:

Sí.

No.

Dolor óseo

Sí.

No.