

HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE

Dr. ANTONIO LUACES IRAOLA.

**TÍTULO: EFICACIA DE LOS ESTUDIOS CITO- HISTOLÓGICOS
EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN.**

**“EN OPCIÓN AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ANATOMÍA
PATOLÓGICA”.**

AUTOR: Dra. Aray Álvarez Rodríguez.

2015.

REPÚBLICA DE CUBA

“UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS CIEGO DE ÁVILA”

HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE

Dr. ANTONIO LUACES IRAOLA.

TÍTULO: Eficacia de los estudios cito- histológicos en el diagnóstico del cáncer de pulmón.

“EN OPCIÓN AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA”.

AUTOR: Dra. Aray Álvarez Rodríguez. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.

TUTOR: Dra. Adoración Duarte Vilariño. Especialista en Segundo Grado en Anatomía Patológica. Profesor Asistente.

ASESOR: Dra. Raquel Delgado Moya. Especialista en Segundo Grado en Anatomía Patológica. Profesor Asistente.

INSTITUCIÓN DE PROCEDENCIA: Hospital provincial general docente. Dr. Antonio Luaces Iraola.

2015.

PENSAMIENTO

Todo médico debiera complacerse por aprender lo nuevo, corregir lo viejo y perfeccionar lo futuro.

BENNET

DEDICATORIA

- A mi hijo, que me impulsa a luchar día a día.
- A mi esposo, por su apoyo incondicional.
- A mis padres y mi hermano por estar siempre a mi lado.
- A la Revolución; sin ella imposible.

AGRADECIMIENTOS

- A los trabajadores del departamento de Anatomía Patológica en especial a la Dra. Adoración Duarte Vilariño, por su incondicional ayuda.
- A todos los que hicieron posible la realización de esta investigación.

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional descriptivo de medios diagnósticos en el Hospital Provincial Docente de Ciego de Ávila; con el objetivo de determinar la eficacia de los estudios cito histológicos en el diagnóstico de las lesiones tumorales del pulmón. El universo estuvo conformado por 619 pacientes con sospecha de cáncer de pulmón y la muestra quedó constituida por 236 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. El sexo masculino fue el más representativo y las edades más afectadas correspondieron al grupo de los mayores de 60 años. El Carcinoma pulmonar de células no pequeñas fue el tipo histológico más frecuente con el 82.20 % de la muestra, donde predominó el adenocarcinoma como subtipo histológico con un 44.5%; el método diagnóstico con mayor porcentaje de positividad fue la citología con un 97.03% de los pacientes diagnosticados; siendo el cepillado bronquial la técnica que más se empleó. A la mayoría de los pacientes se les realizó cepillado bronquial junto con toma de muestra de biopsia del bronquio, para obtener mayor certeza en el diagnóstico de estos tumores. Existió un predominio de las lesiones en el lóbulo superior del pulmón derecho para un 45.8 % del total. Se demostró la eficacia de las pruebas cito histológicas en el diagnóstico de las lesiones tumorales del pulmón, ya que se obtuvo valores de sensibilidad y especificidad cerca del 100% y con un porcentaje de clasificación incorrecta bajo; lo que afirma los novedosos resultados del estudio.

Palabras claves: NEOPLASIAS DEL PULMÓN, CITOLOGÍA, HISTOLOGIA, EFICACIA.

INDICE

Introducción.....	1
Objetivos.....	4
Marco teórico.....	5
Materiales y Métodos.....	16
Análisis y Discusión de los resultados.....	22
Conclusiones.....	30
Recomendaciones.....	31
Referencias Bibliográficas.....	32

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es un conjunto de enfermedades resultantes del crecimiento maligno de células del tracto respiratorio, en particular del tejido pulmonar, y uno de los tipos de cáncer más frecuentes a nivel mundial, la mayoría se originan en los bronquios, a partir de células epiteliales glandulares, escamosas y de Kulchitzki; puede derivar en metástasis e infiltrar a otros tejidos. Se excluye del cáncer de pulmón aquellas neoplasias que hacen metástasis en el mismo, provenientes de tumores de otras partes del cuerpo. (1-3). Cada día son más frecuentes estas neoplasias y se caracterizan por su pronóstico sombrío. La supervivencia a los cinco años de realizado el diagnóstico es de un 5 %, independientemente del tratamiento recibido. Anualmente se diagnostican alrededor de seis millones de casos nuevos en los países desarrollados, siendo fundamental la prevención primaria y el diagnóstico precoz, para lograr que en el futuro, aproximadamente la tercera parte de estos cánceres puedan prevenirse. (4-6)

El carcinoma de pulmón fue descrito por Laennec a principios del siglo XIX como una neoplasia relativamente infrecuente, manteniéndose como una enfermedad rara hasta los albores del siglo XX, pero en los últimos años el desarrollo del cáncer de pulmón ha alcanzado una frecuencia alarmante. (7-9).

Para los países de América Latina y el Caribe las 3 últimas décadas han traído cambios demográficos y epidemiológicos importantes, donde se muestra un aumento relativo y absoluto de las enfermedades no transmisibles, entre ellos el cáncer, correlacionándose el incremento de la incidencia de cáncer de pulmón con el aumento desmedido del consumo de tabaco, situación muy similar a la que ha ocurrido en Cuba; donde era muy infrecuente, al menos hasta 1791 con los reportes de John Hill, no era considerada como una entidad patológica de importancia. No fue hasta 1819 cuando se publicaron las características resaltantes del cáncer de pulmón, una enfermedad que para entonces resultaba difícil distinguir de la tuberculosis. (10-12)

El médico alemán Fritz Licking reportó en 1929 la primera prueba estadística que relacionaba el cáncer de pulmón con el consumo de cigarrillos. Un estudio, iniciado en la década de 1950 por médicos británicos, detectó la primera conexión epidemiológica de

evidencia sólida entre fumar y el cáncer de pulmón. Como resultado, en 1964, los Estados Unidos comenzó campañas públicas sobre los efectos dañinos de fumar cigarrillos. (13)

Además el humo del ambiente presenta una composición similar al inhalado por los fumadores y contiene agentes químicos como los mutágenos y carcinógenos (nitrosamidas) que pueden alcanzar concentraciones mayores al humo inhalado directamente de los cigarrillos. La conexión de esta neoplasia con el radón fue reconocida por primera vez en la región de los Montes Metálicos, en la zona fronteriza entre Sajonia (Alemania) y Bohemia (República Checa). Esta región es muy rica en fluorita, hierro, cobre, cobalto y plata. La presencia de grandes cantidades de uranio y radio dio lugar a una intensa y continua exposición al radón, un gas radiactivo con propiedades carcinogénicas. Los mineros desarrollaron una cantidad desproporcionada de enfermedades pulmonares que al hacer seguimiento epidemiológico trajo en 1870 al descubrimiento de ciertos trastornos variados y para entonces no reportados, que coincidían con las características, descritas años después, del cáncer de pulmón. Se estima que alrededor del 75% de estos mineros murieron de cáncer de pulmón. (1, 14,15)

A inicios del siglo XIX y en los comienzos del siglo XX aún se consideraba una enfermedad excepcional. Su incidencia aumentó rápidamente a lo largo de los años, constituyendo una enfermedad epidémica, convirtiéndose en un problema sanitario de primer orden y un gran desafío para todo el personal de salud. Hace cien años atrás era una enfermedad prácticamente inexistente hoy día es una de las enfermedades maligna más frecuentes que padece la humanidad y la que provoca mayor mortalidad, es también una de las más fácilmente prevenibles, puesto que se estima que el tabaco es el responsable directo del 90% de los casos. (16)

En Cuba los tumores malignos se consideran un problema de salud nacional, donde el cáncer de pulmón es la localización de mayor incidencia en el hombre y la tercera en la mujer, con un total de fallecidos de 5223 en el 2013 y 5444 en el 2014, con una tasa por 100 000 habitantes de 50.3 y 50.6 respectivamente, siendo el sexo masculino el más representativo. (17-19)

El éxito de las tareas de promoción, prevención y diagnóstico precoz, son fundamentales en la reducción de la incidencia y la mortalidad por cáncer, que se encuentran en gran

medida en manos del equipo de atención primaria y de su interrelación con las estructuras secundarias y terciarias de salud. (20-22)

Ciego de Ávila se encuentra entre las provincias con un mayor riesgo de mortalidad por cáncer pulmonar para el hombre. En nuestro hospital, que atiende principalmente la población de la zona sur de la provincia, se diagnosticaron en el año 2013, 82 casos de la enfermedad a través de los estudios cito histológicos. (23-25)

En el contexto donde se concibe la investigación no se ha realizado estudios que demuestren la eficacia de los métodos cito histológicos en el diagnóstico de las lesiones tumorales del pulmón; los resultados posibilitaran trazar estrategias que perfeccionen la calidad de la atención médica a los pacientes afectados por esta enfermedad. Lo expuesto anteriormente evidencia la importancia en el orden teórico y práctico de esta investigación y la novedad del estudio.

Problema científico

Desconocimiento de la eficacia de los métodos cito-histológicos para el diagnóstico de las lesiones tumorales del Pulmón.

Pregunta científica

¿Los métodos cito-histológicos serán eficaces para el diagnóstico de las lesiones tumorales del Pulmón?

OBJETIVOS

Objetivo general.

Determinar la eficacia de los estudios cito histológicos en el diagnóstico de las lesiones tumorales del pulmón.

Objetivos específicos.

- 1- Distribuir la muestra estudiada según:
 - Edad.
 - Sexo.
 - Métodos y técnicas empleadas para el diagnóstico.
- 2- Identificar la localización y las variedades cito- histológicas del carcinoma pulmonar.
- 3- Determinar la eficacia (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) de los estudios cito- histológicos en el diagnóstico del carcinoma pulmonar.

MARCO TEÓRICO

Conceptualización.

El cáncer de pulmón es una de las enfermedades más graves y de mayor incidencia en el ser humano, responsable de los mayores índices de mortalidad oncológica a escala mundial. En Cuba es la primera causa de mortalidad por cáncer en el varón y la tercera en la mujer. (25, 26)

La mayoría de los carcinomas de pulmón surgen por una acumulación paso a paso de anomalías genéticas que transforman el epitelio bronquial benigno en un tejido neoplásico. Siendo la principal agresión ambiental el humo de los cigarrillos. (10)

El tabaquismo es el responsable de una auténtica epidemia de cáncer de pulmón, de modo que los patrones de incidencia y mortalidad por esta enfermedad han seguido, con una latencia de unos 20 años, al patrón temporal de consumo de tabaco, siendo el 95% de pacientes con cáncer de pulmón, fumadores y ex fumadores, incluyendo humo secundario (fumadores pasivos), se ha podido detectar que el daño genético del epitelio respiratorio expuesto al tabaco inhalado puede persistir durante muchos años aunque se abandone el hábito. (12)

Dentro de los factores endógenos tenemos la activación de oncogenes, que parecen hacer que un individuo sea más susceptible de contraer cáncer que otros. Por su parte, los protooncogenes tienden a convertirse en oncogenes al ser expuestos a determinados carcinógenos. Tienen riesgo aumentado de presentar cáncer de pulmón los trabajadores relacionados con la industria del asbesto, arsénico, azufre, cloruro, hematita, materiales radiactivos, cromatos de níquel, productos de carbón, gas mostaza, éteres de clorometilo, gasolina y derivados del diesel, hierro, berilio, etc. Aún el trabajador no fumador de estas industrias tiene un riesgo cinco veces mayor de contraer cáncer de pulmón que aquellos no asociados a ellos. Todos los tipos de radiaciones son carcinogénicas. El uranio débilmente radiactivo, pero el cáncer de pulmón es cuatro veces más frecuente entre los mineros de las minas de uranio no fumadores, que en la población general y diez veces más frecuente entre los mineros fumadores. El radón es un gas radiactivo que se produce por la desintegración natural

del uranio. El radón es invisible y no tiene sabor ni olor. Este gas puede concentrarse en los interiores de las casas y convertirse en un posible riesgo de cáncer. (27-30)

Es concebible que los contaminantes de la atmósfera, especialmente la urbana, jueguen algún papel en el incremento de la incidencia del carcinoma broncogénico en nuestros días. El cáncer de pulmón es más frecuente en la ciudad que en el campo, debido a:

1. Humos de motores de explosión de coches y vehículos de motor y sistemas de calefacción (el dióxido de sulfuro es una de las sustancias reductoras cancerígenas más importantes).
2. Partículas de brea del pavimento de las calles.
3. Partículas radiactivas.
4. El gas radón natural y la radiactividad son muy abundantes en algunas zonas geográficas. (1, 15, 31-33).

Con fines prácticos actualmente se utilizan dos únicos términos, categorizados por el tamaño y apariencia de las células malignas, teniendo importantes implicaciones para el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad; dividiéndolos en tumores de células no-pequeñas (CPCNP) y los de células pequeñas (CPCP), dando una consistencia diagnóstica superior al 90 % y permite establecer, en general, una orientación terapéutica concreta basada en la Quimioterapia (QT) en el CPCP y en la resección quirúrgica en el CPCNP. A la vez los tumores malignos epiteliales de células no pequeñas del pulmón, están clasificados en tres subtipos principales: Carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes. (34)

El carcinoma de pulmón de células pequeñas posee una identidad histológica, biológica y clínica propia, caracterizada por su agresividad, diseminación loco regional y metastásica precoz en el momento del diagnóstico, así como una alta quimio sensibilidad, mientras que en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas tiene menos tendencia a producir metástasis y menor respuesta a la quimioterapia. (35)

En el CPCP juega un importante papel en los eventos genéticos la delección del cromosoma 3 p con la pérdida del brazo corto; la pérdida de alelos en 3p14-23, observándose en más del 90% de estos tumores, los oncogenes de la familia myc codifican en el DNA nuclear los enlaces de proteínas que intervienen en la regulación

de la transcripción. La amplificación y su sobreexpresión se encuentran en el 83% de estos carcinomas que se relaciona con su crecimiento rápido y peor pronóstico. El p53 es un gen supresor de tumores localizado en cromosoma 17p13.1 con capacidad específica en la unión de las cadenas de DNA y en la transcripción. La pérdida de su función, bien por mutaciones o deleciones parece ser crítica en la patogénesis del cáncer, apareciendo mutada en casi el 90% de los carcinomas de células pequeñas. (35)

En el CPCNP la familia de los genes ras (K-ras, H-ras y N-ras) son mediadores de la transmisión de señales, en equilibrio entre una forma activa e inactiva. Cuando existe una mutación, el gen ras pierde la capacidad de inactivarse y así puede estar estimulando el crecimiento de forma autónoma. Las mutaciones se producen en los codones 12, 13 y 61. Se detectan en el 20-30% de los adenocarcinomas y en el 20% de todos los carcinomas de células no pequeñas, existe una asociación entre el hábito tabáquico y las mutaciones del ras 5. (35)

El c-erb-B2 y c-erb-B1 son oncogenes que codifican receptores de crecimiento de membrana con actividad tirosínkinasa. El c-erb-B1 codifica el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFr), y el c-erb-B2, también conocido como HER2/neu, codifica un receptor de membrana llamado p185, que muestra similitud con el EGFr. (35)

El EGFr se expresa en el 50-80% de los tumores pulmonares, fundamentalmente en los carcinomas escamosos con un mayor grado de diferenciación. La expresión del oncogén c-erb-B2 se asocia con el Adenocarcinoma. (35)

La frecuencia de mutaciones de la p53 en el CPCNP se sitúa alrededor del 50%, se relacionan positivamente con el consumo de cigarrillos y se han detectado en lesiones pre neoplásicas pulmonares como la displasia severa. La expresión de bcl-2 se ha detectado en el 25% de pacientes con carcinoma epidermoide y en el 12% de los adenocarcinomas. (35)

El TGF- α , poli péptido funcional está estructuralmente relacionado con el EGF con capacidad para unirse al EGFr y en estudios en cultivos celulares parecen asignarle un importante papel en la regulación autocrina del cáncer de pulmón, tanto en el escamoso como el Adenocarcinoma. (35)

Se plantea que el 25 % de los cánceres de pulmón en todo el mundo surgen en personas que no fuman y su patogenia es distinta, son más frecuentes en las mujeres y la mayor parte son adenocarcinomas. El agrupamiento familiar esporádico ha hecho pensar en una predisposición genética, lo mismo que el riesgo variable entre los fumadores empedernidos. Estudios recientes indican que los familiares de primer grado tienen entre 1,5 y 5 veces más riesgo de desarrollar esta neoplasia. (10, 13, 14) En la revista Nature Genetics se reportan evidencias firmes de que unas variantes genéticas heredadas comunes contribuyen a un mayor riesgo de cáncer de pulmón en las mujeres asiáticas que nunca han fumado. Estas variaciones se reportan en el cromosoma 6 y 10 y se asocian con la enfermedad en mujeres no fumadoras. El descubrimiento sobre el cromosoma 10 fue particularmente importante, ya que no había sido encontrado en investigaciones anteriores. (36, 37)

Anatomía patológica:

En el pulmón puede originarse una serie de tumores benignos y malignos, pero la inmensa mayoría (90 al 95%) son carcinomas broncogénos. El término broncogénico indica que el origen de estos tumores malignos es el epitelio bronquial (y a veces, el bronquiolar). (1,2). Se han propuesto muchas clasificaciones, entre las más utilizadas está:

Clasificación histológica internacional de la Organización Mundial de la Salud y la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón.

1. Carcinoma epidermoide (de células escamosas).

Variantes:

- a) Papilar
- b) De células claras
- c) De células pequeñas
- d) Basaloide

2. Carcinoma de células pequeñas.

Variante: Carcinoma de células pequeñas combinado.

3. Adenocarcinoma.

Variantes:

- a) Mixto

- b) Acinar
- c) Papilar
- d) Sólido con producción de mucina
- e) Bronquioloalveolar: mucinoso, no mucinoso, mixto
- f) Fetal
- g) Mucinoso / Coloide
- h) Células claras
- i) Células en anillo de sello

4. Carcinoma de células grandes

Variantes:

- a) Carcinoma de células grandes neuroendocrino
- b) Carcinoma de células grandes neuroendócrinos combinados.
- c) Carcinoma basaloide
- d) Carcinoma linfopitelioma like
- e) Carcinoma de células claras
- f) Carcinoma de fenotipo rabdoide

5. Carcinoma adenoescamoso.

6. Carcinomas con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos

Variantes:

- a) Carcinomas con células en huso y/o gigantes:
 - Carcinoma pleomórfico
 - Carcinoma de células en huso
 - Carcinoma de células gigantes
- b) Carcinosarcoma
- c) Blastoma (blastoma pulmonar)

7. Tumor carcinoide

Variantes:

- a) Carcinoide típico

b) Carcinoide atípico

8. Carcinomas de tipo de glándulas salivales

Variantes:

- a) Carcinoma mucoepidermoide
- b) Carcinoma adenoideo quístico
- c) Otros

9. Carcinomas no clasificados.(38)

En la actualidad han existido nuevos criterios para la clasificación de los adenocarcinomas, dividiéndolos en:

- a) Adenocarcinoma in situ (anteriormente Bronquioloalveolar).
- b) Adenocarcinoma mínimamente invasivo.
- c) Adenocarcinoma invasivo con patrón de crecimiento predominante lipídico, Acinar, papilar, micro papilar, sólido con mucina.
- d) Adenocarcinoma invasivo variantes: mucinoso/coloide, fetal, entérico.(34)

En su desarrollo, el carcinoma pulmonar comienza como un área de atipia citológica in situ, que durante un periodo de tiempo no conocido produce una zona de engrosamiento de la mucosa bronquial. A partir de aquí puede seguir uno de los varios patrones:

1. Ulceración tumoral de la mucosa: el pequeño foco, generalmente de menos de 1 cm de diámetro, al progresar adquiere el aspecto de una excrecencia verrucosa que eleva y erosiona el revestimiento epitelial. Teniendo bordes mamelonados de contorno irregular.
2. Tumor intrabronquial: formando una prominencia que ocupa la mayor parte de la luz del bronquio.
3. Infiltración circular estenosante: de crecimiento predominantemente submucoso; aunque suele acabar ulcerándose.
4. Infiltración peribronquial: el tumor penetra rápidamente en la pared bronquial e infiltra el tejido peri bronquial, hacia la carina o mediastino.

Al progresar invade el parénquima y alcanza tamaños considerables según el tiempo transcurrido hasta que se hace el diagnóstico, constituyendo una masa sólida, de

consistencia firme a dura, de color grisáceo o blanquecino. Al corte, con algunas zonas amarillentas y focos hemorrágicos. El tumor crece en un frente amplio produciendo una masa intraparenquimatosa en forma de coliflor que desplaza el tejido pulmonar adyacente. (39, 40)

La localización más frecuente es en el pulmón derecho, en lóbulos superiores, por la menor oxigenación de esta zona en la posición de pie, así como la presencia de bullas enfisematosas y procesos cicatrizales que se han asociado a la aparición del cáncer. (41, 42)

La mayoría de los carcinomas de células escamosas de pulmón se ubican de manera central, en el bronquio mayor del pulmón. Están más fuertemente relacionados con el fumar que otras formas de CPCNP. Comúnmente se ve necrosis y cavitación en el centro del tumor. Aquellos tumores de células escamosas bien diferenciadas a menudo crecen más lentamente que los otros tipos de cáncer. La incidencia del carcinoma de células escamosas de pulmón ha ido descendiendo en años recientes. Sus características histológicas principales son la presencia de queratinización celular con tendencia a la exfoliación. Teóricamente, tienden a ser localmente agresivos, mientras que su diseminación a distancia podría ser menos frecuente que en el adenocarcinoma. Otro rasgo distintivo del carcinoma epidermoide es su tendencia a extenderse in situ a lo largo de la mucosa bronquial. Según el grado de diferenciación y la estructuración de sus células, el carcinoma epidermoide puede clasificarse en poco, moderado o bien diferenciado. (43, 44, 45)

Citología:

- Fondo: Restos celulares con detritus (necrosis).
- Celularidad: En placas uniformes y células aisladas.
- Citoplasma: Abundantes, polimórficos (renacuajos, fibra, etc.)poligonales, orángofilos, basófilos.
- Núcleos: Anisocariosis, pleomorfismo llamativo.
- Nucléolos: Mediano, a veces múltiples e incluso ausente.
- Cromatina: Granular, irregularmente distribuida y densa.(46)

Los adenocarcinomas por lo general se originan del tejido pulmonar periférico. La mayoría de los casos de adenocarcinoma de pulmón están asociados al hábito de

fumar cigarrillos y en pacientes con enfermedades pulmonares previas. Sin embargo, entre aquellos que nunca han fumado, son la forma más frecuente de cáncer de pulmón. Uno de los subtipos de adenocarcinomas, el carcinoma Bronquioloalveolar, se ve con más frecuencia entre mujeres que nunca han fumado y generalmente muestra respuestas diferentes al tratamiento de un individuo al otro. (43, 44, 45)

Citología:

- Fondo: Limpio con escasa o nula necrosis.
- Celularidad: Agrupaciones celulares tridimensionales, formando papilas, acinos, o pequeñas placas. En la forma bronquioloalveolar, agrupaciones de 10 a 12 células sin acusada atipia.
- Citoplasma: Abombado, vacuolado, claro.
- Núcleos: Redondos u ovals, grandes, hipercromáticos, a veces rechazados por la presencia de grandes vacuolas mucosas intracitoplasmáticas.
- Nucléolos: Prominente, en ocasiones múltiples.
- Cromatina: Granular, fina, de distribución irregular.(46)

Los carcinomas de células grandes son tumores que crecen con rapidez cerca de la superficie del pulmón. A menudo son células pobremente diferenciadas y tienden a metastatizar pronto. (47)

Citología:

- Fondo: Restos necróticos sin evidencia de diferenciación escamosa, glandular o de células pequeñas.
- Celularidad: Abundantes células sueltas o en grupos sincitiales.
- Citoplasma: Basófilo o eosinófilo de bordes imprecisos. En ocasiones amplios y claros (indiferenciado de células claras).
- Núcleos: Grandes, en ocasiones gigantes o múltiples.
- Nucléolos: Grande, irregular y ocasionalmente múltiple.
- Cromatina: Granular, fina con condensaciones irregulares.(46)

El carcinoma de células pequeñas, también llamado carcinoma de células de avena. Tiende a aparecer en las vías aéreas de mayor calibre, como en los bronquios primarios y secundarios; crece rápidamente llegando a tener un gran tamaño. La

célula de avena contiene densos gránulos neurosecretorios, es decir, vesículas que contienen hormonas neuroendocrinas, que le da una asociación con un síndrome endocrino o paraneoplásico, caracterizado por síntomas no relacionados con el efecto del tumor local. Aunque es un tipo de cáncer que inicialmente resulta más sensible a la quimioterapia, conlleva un peor pronóstico y se disemina mucho más rápidamente que el cáncer pulmonar de células no pequeñas. Se dividen en una etapa limitada y una etapa avanzada o diseminada. Este tipo de cáncer está igualmente asociado al tabaquismo. (48, 49)

Citología:

- Fondo: Escasamente necrótico.
- Celularidad: Células sueltas, rara vez agrupadas, formando regueros.
- Citoplasma: Muy escaso, basófilo.
- Núcleos: Redondos u ovales, pequeños o de talla media, hipercromáticos.
- Nucléolos: Pequeños y pocos visibles.
- Cromatina: Granular, de distribución uniforme.(46)

En el momento del diagnóstico menos del 20% tienen extensión localizada, el 25% tienen extensión a los ganglios linfáticos y el 55% tienen metástasis a distancia, en sus inicios comienza en un punto determinado de la mucosa y a partir de ahí tiene un crecimiento hacia el interior y exterior de la luz bronquial, ascendente y descendente a través de la submucosa y un crecimiento circunferencial, la frecuencia de la afectación ganglionar varía ligeramente según el patrón histológico, pero oscila alrededor del 50%. Teniendo en cuenta la continuidad directa de los ganglios para traqueales con los supraclaviculares, se puede establecer que todos los cánceres de pulmón derecho y los localizados en el lóbulo inferior izquierdo podrán invadir los ganglios de la fosa supraclavicular derecha, a través de la gran vena linfática; en cambio, los ganglios supraclaviculares izquierdos se afectarán exclusivamente en los tumores del lóbulo superior izquierdo, por el conducto torácico. (50)

El 40% en los carcinomas de células no pequeñas y el 70% de los carcinomas de células pequeñas presentan ya metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Las metástasis a distancia son frecuentes, hecho que se justifica por la afectación

relativamente precoz de los vasos venosos pulmonares; en la variedad histopatológica de tumores anaplásicos de células en grano de avena es casi sistemática, lo que tiene un pésimo significado pronóstico. Las metástasis afectan preferentemente, y en orden decreciente a hígado (30-50%), cerebro (20%), esqueleto (20%) y riñón, siendo también alta la incidencia en las glándulas suprarrenales, lo que se observa en cerca del 30-50% de las autopsias de enfermos fallecidos por cáncer de pulmón. Tal vez se trate del resultado de una diseminación linfática distante por conexión de los ganglios para aórticos con otros grupos retroperitoneales, y no por vía hematógena. Finalmente, también hay que citar las metástasis en el propio pulmón, como resultado de una embolización a través de la arteria pulmonar. No obstante, la existencia de varias masas tumorales, unilaterales o bilaterales, hace también considerar que se trate de diseminaciones broncogénas, como se admite en los tumores bronquio alveolar. (51)

Diagnóstico.

En la mayoría de los pacientes se sospecha de un cáncer de pulmón cuando presenta manifestaciones clínica y en un estudio radiológico se detecta alguna anomalía pulmonar; con menor frecuencia se tratará de precisar el diagnóstico en enfermos a los que en un estudio rutinario radiológico se manifiesta una imagen sospechosa; o bien, se intenta localizar el tumor ante un estudio histológico que muestra células neoplásicas. (52)

Dentro de los medios diagnósticos cito histológicos del cáncer pulmonar tenemos: la citología del esputo, siendo el procedimiento diagnóstico más habitual en pacientes con sospecha de cáncer de pulmón y debe constituir la primera técnica a utilizar, ya sea, porque así lo sugieren la clínica y la radiología o porque, se trate de un individuo de alto riesgo. (52)

La biopsia entrega la máxima certeza al diagnóstico de un cáncer de pulmón. Hay distintas modalidades dependiendo de las circunstancias clínicas, siendo la principal la biopsia bronquial o transbronquial en el curso de una fibrobroncoscopia. Otro de los medios de diagnóstico citológicos es el cepillado bronquial, donde su mayor rendimiento es en las lesiones visibles endoscópicamente, aunque tiene demostrada su eficacia en el estudio de lesiones periféricas por cáncer de pulmón, obteniéndose

mediante él, material útil para el diagnóstico del cáncer pulmonar en estadios tempranos de la enfermedad. (53)

La punción por aspiración con aguja fina (CAAF) es útil especialmente en el diagnóstico del carcinoma broncogénico. Tiene una sensibilidad del 80%, que mejora en ciertas ubicaciones torácicas a un 100% guiada con ultrasonido endoscópica. Sólo está indicada en tumores periféricos no accesibles a la fibrobroncoscopia o en tumores de situación media en los que reiteradamente ha fallado la obtención de material inflamatorio o necrótico. En masas de 3-4 cm de diámetro o mayores se alcanza una rentabilidad alrededor del 80%, pero consigue obtener material de lesiones tan pequeñas como nódulos de 1 centímetro de diámetro. (54)

La biopsia pulmonar percutánea, transparietal o transpleural se realiza generalmente con control radiológico usando diversos métodos como la biopsia aspirativa, la biopsia con aguja cortante y el taladro ultrarrápido de aire comprimido. La principal indicación es en aquellos tumores periféricos de difícil o imposible acceso por otros procedimientos. Si el tumor es periférico y existe derrame pleural se puede recurrir a una biopsia pleural. Se puede hacer con diferentes tipos de aguja, siendo la más empleada la de Vim-Silverman. En caso de sospecha de metástasis se indica la biopsia ganglionar obtenida mediante mediastinoscopia o la biopsia percutánea de ganglios palpables. Otros tipos de biopsia, incluyendo la biopsia ósea o de médula ósea pueden ser útiles en algunos pacientes. (55)

MÉTODO

Aspectos generales del estudio:

Se realizó un estudio observacional descriptivo de medios diagnósticos para determinar la eficacia de los estudios cito histológicos en el diagnóstico de los tumores pulmonares en el Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila en el período comprendido de enero del 2010 a diciembre del 2014.

Universo:

Los 619 pacientes que acudieron a la consulta, por una sospecha clínica de cáncer de pulmón, desde el 1ro enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2014.

Muestra:

Pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de la provincia de Ciego de Ávila en el período antes mencionado y que cumplan los criterios de exclusión e inclusión (236 pacientes).

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón.
2. Pacientes que estuvieron de acuerdo de participar en la investigación.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión.
2. Pacientes que salen del estudio por razones personales.

Métodos:

Se utilizarán un sistema de métodos teóricos y de procedimientos estadísticos. Los métodos teóricos nos permitirán la sistematización de los antecedentes teóricos y la construcción del aporte. Los procedimientos estadísticos se utilizarán para la recolección, procesamiento y el análisis de la información. Para la recolección de los datos se utilizará una planilla diseñada al efecto, que permitirá su obtención del registro de las biopsias del departamento de Anatomía Patológica del Hospital Antonio Luaces Iraola y de los registros estadísticos de cáncer y de mortalidad del Sectorial Provincial de Salud de Ciego de Ávila en el período de enero del 2010 a diciembre del 2014.

Métodos de procesamiento estadístico.

Toda la información será llevada a una base de datos confeccionada en el programa SPSS versión 18.0 resumida en frecuencias absolutas y porcentajes. Para determinar

la exactitud diagnóstica o la eficacia se calculará sensibilidad y especificidad y valores predictivos positivos y negativos.

Sensibilidad.

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad.

Especificidad.

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos.

Valor predictivo positivo.

Es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. El valor predictivo positivo puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos.

Valor predictivo negativo.

Es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. Se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de pacientes con un resultado negativo en la prueba.

		Criterio de la verdad.		
		Enfermos	No enfermos	Total
Prueba diagnóstica	Positivo	VP(a)	FP(b)	VP+FP(a+b)
	Negativo	FN(c)	VN(d)	FN+VN c+d)
	Total	VP+FN(a+c)	FP+VN(b+d)	(a+b+c+d)

Dónde:

a = Verdaderos positivos (VP) número de pacientes con la enfermedad diagnosticados como "positivos" por la prueba.

b = Falsos positivos (FP) número de pacientes sin la enfermedad diagnosticados como "positivos" por la prueba.

c = Falsos negativos (FN) número de pacientes con la enfermedad diagnosticados como "negativos" por la prueba.

d = Verdaderos negativos (VN) número de pacientes sin la enfermedad diagnosticados como "negativos" por la prueba.

Se determinó la concordancia entre observador y la prueba estándar; mediante el coeficiente kappa (K) y un nivel de significación estadística alfa = 0,05.

Se consideró como aceptable un valor mayor o igual a 0,40 y excelentes los valores superiores a 0,75.

Se prefijarán niveles de sensibilidad y especificidad del 95% ya que por lo referido en la literatura. La prueba diagnóstica ideal debería tener una sensibilidad y una especificidad tan próximas al 100 % como fuera posible. Esto constituye una excepción, pero en principio se debe dudar de pruebas cuya sensibilidad y cuya especificidad sean inferiores al 80 %. (56)

Variables de medición de respuesta, su operacionalización y definición de las escalas.

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	

Edad.	Cuantitativa Continua.	<ul style="list-style-type: none"> • 20-26 años. • 27-33 años. • 34-40 años. • 41-47 años. • 48-53 años. • 54-60 años. • Mayor de 60 años. 	Edad en años del registro de citología, histología y neumología del Hospital Provincial Dr. "Dr. Antonio Luaces Iraola".	Número y porcentaje según grupo de edad.
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Femenino • Masculino 	Según los registros de biopsias del Hospital Provincial Antonio Luaces Iraola: y estadístico de cáncer en la Provincia	Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Métodos y técnicas diagnósticas	Cualitativa Nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios citológicos: <ol style="list-style-type: none"> 1. Esputo 2. Lavado bronquial 3. Cepillado bronquial 4. Toracocentesis 5. CAAF 	Según los registros de biopsias del Hospital Provincial Antonio Luaces Iraola: y estadístico de cáncer en la Provincia.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia

		<ul style="list-style-type: none"> • Estudios histológicos: <ol style="list-style-type: none"> 1. Toracotomía 2. Biopsia de bronquio 		
Localización	Cualitativa Nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmón derecho: <ul style="list-style-type: none"> -lóbulo superior -lóbulo medio -lóbulo inferior • Pulmón izquierdo: <ul style="list-style-type: none"> -lóbulo superior -Lóbulo inferior. 	Según los registros de biopsias del Hospital Provincial Antonio Luaces Iraola: y estadístico de cáncer en la Provincia.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia.
Clasificación histológica	Cualitativa Nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> • CPCNP • CPCP 	Según los registros de biopsias del Hospital Provincial Antonio Luaces Iraola: y estadístico de cáncer en la Provincia.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia

Subtipos histológicos	Cualitativa Nominal politémica	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma epidermoide • Adenocarcinoma • Carcinoma de células grandes 		
Estado definitivo del paciente	Cualitativa Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermo • Sano 	Según los registros de biopsias del Hospital Provincial Antonio Luaces Iraola: y estadístico de cáncer en la Provincia.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Resultado de la Biopsia	Cualitativa nominal dicotómica.	<ul style="list-style-type: none"> • Positiva • Negativa 	Según los registros de biopsias del Hospital Provincial Antonio Luaces Iraola: y estadístico de cáncer en la Provincia.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Tabla 1. Distribución de la muestra estudiada según edad y sexo.

Grupos de edad	Femeninos	Masculinos	Total
----------------	-----------	------------	-------

	No.	%	No.	%	No.	%
20-26 años	-	--	1	0.6	1	0.4
27-33 años	-	--	1	0.6	1	0.4
34-40 años	3	3.8	-	--	3	1.3
41-47 años	4	5.0	4	2.6	8	3.4
48-53 años	9	11.3	9	5.8	18	7.6
54-60 años	14	17.5	21	13.5	35	14.8
Más de 60 años	50	62.5	120	76.9	170	72.0
TOTAL	80	33.9	156	66.1	236	100.0

Fuente: Libro del registro del Servicio de Neumología, registros cito histológico de anatomía patológica.

En la tabla No. 1 se observó que de un total de 236 pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón, predominó los mayores de 60 años, con cifras de 170 pacientes para un 72.04 %. Los hombres fueron más afectados que las mujeres para un 66.10 %. Estudios realizados por Mohr SB; Garland CF, Gorham ED señalan que el segmento poblacional más afectado son aquellos mayores de 50 años de edad que tienen antecedentes de tabaquismo, sobre todo entre los 60 y los 65 años. Menos del 15% de los casos acontecen en pacientes menores de 30 años de edad; siendo la edad promedio de las personas a las que se les detecta cáncer del pulmón 60 años y más. (57) Otros autores señalan que el cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente en el varón, especialmente en el este de Europa, con tasas cercanas a 70 casos por cada 100 000 habitantes y 20/100,000 en países como Colombia, Suiza y otros países que reportan las incidencias más bajas. La tasa entre mujeres es aproximadamente la mitad de la de los hombres, con tasas cercanas a 30 por cada 100 000 mujeres y una tasa cercana a 20 en países como Colombia, Suiza y otros países que reportan las incidencias más bajas. La India tiene una tasa de 12,1 y 3,8 por 100 000 entre hombres y mujeres respectivamente. En la mujer sigue teniendo una menor incidencia; estudios que han coincidido con lo planteado por la autora. (58, 59)

En la Investigación realizado por Daniel Aria Abreu y Luis Borrego Pino en el Hospital Universitario Vladimir Ilich Lenin, en Holguín, predominó el grupo de edad más afectado los mayores de 40 años y el sexo masculino, por estar más expuestos a los carcinógenos (tabaquismo, contaminantes químicos industriales y ambientales). (60) Situación similar se observa en el trabajo realizado por Mildred Sosa Jiménez, Marisela Reyes Soriano y Raquel Delgado Moya, en el servicio de neumología del Hospital provincial Docente Antonio Luaces Iraola de Ciego de Ávila las cuales coinciden que las neoplasias de pulmón predominan en los varones mayores de 60 años, relacionándolos con la exposición a los factores de riesgos. (61)

Tabla 2. Distribución de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón según método diagnóstico empleado.

Pacientes diagnosticados con cáncer del pulmón	Métodos diagnósticos			Técnica	
	Método	No.	%	Técnica	No.
236	Histología	62	26.27	Toracotomía	-
				Biopsia de bronquios	62
	Citología	229	97.03	Esputo citológico	-
				Lavado bronquial	1
				Cepillado bronquial	153
				Toracocentesis	33
				CAAF	42

El método diagnóstico con mayor porcentaje de positividad fue la citología con un 97.03 % de los pacientes diagnosticados, la técnica con mayor cifra de pacientes fue el cepillado bronquial, seguida de la CAAF. El diagnóstico histológico tuvo un 26.27% de los 236 pacientes que fueron positivos, ocupando el segundo lugar después de la citología, donde la totalidad de los pacientes de ese método diagnóstico fueron por la técnica de biopsia del bronquio. En la bibliografía consultada, el Dr. Pedro Pablo Pino y Carlos Gassiot Nuño prefirieron el cepillado bronquial para el diagnóstico del cáncer de pulmón, ya sea bajo control fluoroscópico o no, ya que en su estudio ellos refirieron que mediante esa técnica se puede diagnosticar pacientes que presenten un esputo citológico positivo pero con radiografía negativa, así como aquellos que las lesiones sean menores de 2cm, dato que coincide con la investigación. (62)

En el estudio realizado por Laurie Barclay y Hien T plantean que La citología del esputo es el procedimiento diagnóstico más habitual en pacientes con sospecha de cáncer de pulmón y ellos refieren que debe ser la primera técnica a utilizar en todo paciente sospechoso de padecer un cáncer de pulmón, seguida de La punción para aspiración con aguja fina (PAAF) la cual es útil especialmente en el diagnóstico del carcinoma bronco génico, estudio que no coincide con los resultados de la investigación.(63)

La Dra. Yoandra Hernández Ávila y Reinaldo Sánchez De La Osa en su investigación en el Hospital General Docente Roberto Rodríguez Fernández del municipio Morón plantean que la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), también denominada citología por aspiración constituye un procedimiento barato, rápido, sencillo, seguro y de alto rendimiento diagnóstico en la evaluación de diversos procesos patológicos torácicos, mostrado eficaz, en el diagnóstico de las neoplasias de pulmón, teniendo en su investigación el mayor por ciento de positividad en los pacientes sospechoso de cáncer, no coincidiendo con el estudio de la autora. (64)

Tabla 3. Distribución de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón según localización anatómica de la lesión.

Localización Anatómica	No.	%
Lóbulo Superior Pulmón Derecho	108	45.8
Lóbulo Superior Pulmón Izquierdo	75	31.8
Lóbulo medio Pulmón Derecho	9	3.8
Lóbulo Inferior Pulmón Derecho	29	12.3
Lóbulo Inferior Pulmón Izquierdo	15	6.4
Total	236	100.0

Existió un predominio de las lesiones en el lóbulo superior del pulmón derecho para un 45.8 % del total, dato que coincide con la literatura revisada, donde se plantea que desde el punto de vista topográfico predomina las lesiones tumorales en el pulmón derecho (relación 6:4), en los lóbulos superiores y, dentro de éstos, el segmento anterior. En segundo lugar se localiza en los lóbulos inferiores y en tercer lugar en el lóbulo medio y llingula. (65)

Los autores Clavero R, José M y Villanueva G en su estudio plantearon que desde el punto de vista topográfico predomina la localización en el pulmón derecho (relación 6:4), en los lóbulos superiores y, dentro de éstos, el segmento anterior. En segundo lugar se localiza en los lóbulos inferiores y en tercer lugar en el lóbulo medio y llingula. Mencionando el tumor de Pancoast que es el tumor maligno situado en el ápex pulmonar, que aparece en el 4% de los casos y no es una variedad histopatológica. Coincidiendo con los resultados de la investigación. (66)

En la investigación realizada por el Dr. Orestes Noel Mederos Curbelo en el Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana, Dr. Manuel Fajardo, obtuvo como resultado que La localización más frecuente del cáncer de pulmón es el derecho. (67) Mencionando que en el país hay estudios que encontraron mayor frecuencia en el izquierdo. (68) En cuanto a su localización en el órgano el Dr. Curbelo plantea que los segmentos y lóbulos superiores son los más afectados por ser más propensos a cicatrices, dato que corresponde con lo planteado por la autora. (67)

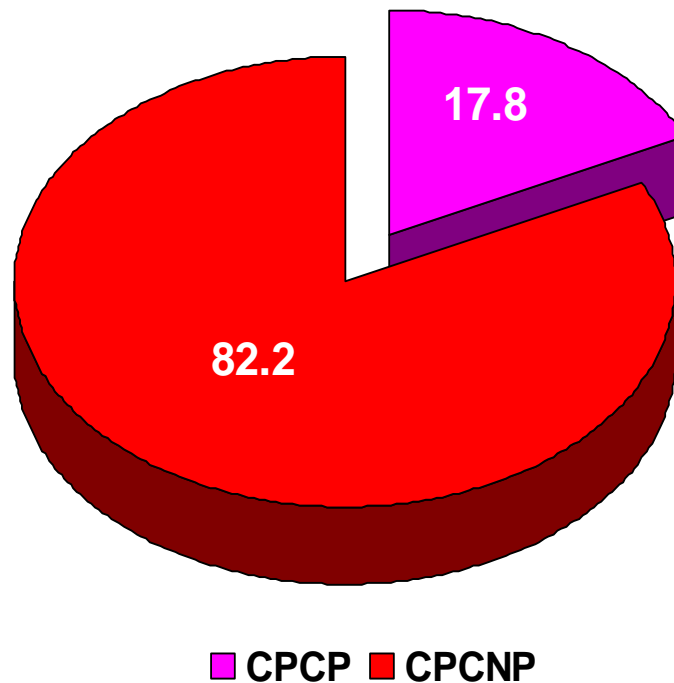


Figura 1. Distribución de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón según clasificación cito-histológica.

El cáncer de pulmón es clasificado en dos tipos principales en función del tamaño y apariencia de las células malignas: En cáncer pulmonar de células pequeñas (microcítico) y el de células no pequeñas (no microcítico), representados en la figura 1, donde predominó el carcinoma pulmonar de células no pequeñas con un 82.20 % de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón, coincidiendo con la literatura donde el carcinoma no microcítico presenta una frecuencia mundial del 75-80 % para un 15-20 % del microcítico (69). Otros autores también presentan rango de diagnóstico del CPCNP entre el 70-90 %.(70, 71)

Morales Sánchez L y Gassiot Nuño C, en un estudio realizado en el Hospital Hermanos Ameijeiras, plantearon que más del 70% de los pacientes estudiados presentaban un CPCNP, coincidiendo con los demás autores. (72)

Tabla 4. Distribución de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón según subtipos histológicos.

Diagnostico Histológico	Subtipos histológicos	No.	%
Carcinoma de células pequeñas	--	42	17.8
Carcinoma de células no pequeñas	Carcinoma epidermoide	79	33.5
	Adenocarcinoma	105	44.5
	Carcinoma de células grandes	5	2.1
	Otras formas	5	2.1
Sarcoma	--		
Total		236	100.0

La tabla anterior mostró los subtipos histológicos de los pacientes diagnosticados con carcinoma pulmonar de células no pequeñas, donde el adenocarcinoma mostró el mayor porcentaje de frecuencia (44.49 %), seguido del carcinoma epidermoide (33.47). Estos resultados coinciden con otras investigaciones realizadas por colegas del Hospital Ameijeiras. (72). Algunos autores plantean que el carcinoma epidermoide predomina sobre el resto de los subtipos histológicos, lo cual era justificado por su mayor frecuencia en el sexo masculino y su estrecha relación con el hábito de fumar, tanto a nivel internacional como nacional. (71); sin embargo en los últimos años se ha apreciado un significativo descenso de las tasas de esta variedad, a favor de la investigación realizada por la autora. (69).

Tabla 5. Distribución de los pacientes según los indicadores de efectividad de los estudios cito histológicos en el diagnóstico del cáncer del pulmón.

		Cáncer del pulmón		Total
		Enfermos	Sanos	
Resultados cito-histológico	Positivos	231		231
	Negativos	5	383	388
Total		236	383	619

Sensibilidad=**97.9 %**

Especificidad=**100.0 %**

VPP=**100.0 %**

VPN=**98.7 %**

PCI=**0.8 %**

Se confirmó una alta validez de los estudios cito histológicos en el diagnóstico del cáncer del pulmón, con valores de sensibilidad de 97,9% y especificidad de un 100%, para un índice de validez del 99%. El valor predictivo positivo del mismo es de un 100%, no siendo así el valor predictivo negativo que fue de un 98,7 %, para un porcentaje de clasificación incorrecta de 0,8 considerando resultados satisfactorios para mi estudio, porque en la literatura se plantea que el valor debe ser inferior a 10 para obtener novedosos resultados. (Anexo. 1)

Al calcular la concordancia entre observadores se consideró como excelente el coeficiente Kappa con un valor de acuerdo entre los observadores de 0.98, con un valor de Kappa máximo de 0.98 e intervalo de confianza estrecho que puede oxilar entre 0.9678-0.9978 (Un valor máximo de kappa, próximo a 1). (Anexo. 2).

CONCLUSIONES

El cáncer de pulmón predominó en los hombres mayores de 60 años, siendo la citología con la técnica del cepillado bronquial, el método diagnóstico con mayor

porcentaje de positividad, seguida de la CAAF. El diagnóstico histológico ocupó el segundo lugar y la totalidad de los pacientes de ese método diagnóstico fue por la técnica de biopsia del bronquio. Existió un predominio de las lesiones en el lóbulo superior del pulmón derecho y del carcinoma pulmonar de células no pequeñas donde el adenocarcinoma mostró el mayor porcentaje de frecuencia seguido del carcinoma epidermoide. Se confirmó una alta eficacia de los estudios cito histológicos en el diagnóstico del cáncer del pulmón ya que se obtuvo valores de sensibilidad y especificidad cerca del 100%, con un porcentaje de clasificación incorrecta inferior a 10.

RECOMENDACIONES

Continuar utilizando las pruebas cito-histológicas para el diagnóstico de las neoplasias pulmonares, pues la misma se caracteriza por su fácil realización, alta especificidad, sensibilidad y valor predictivo positivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farrera R. Medicina Interna [CD-ROM].17 th ed. España: Harcourt; 2012.
2. Pao W, Girard N: New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.*2011; 12 (2): 175-80.
3. Parente Lamelasa I, Abal Arca J, García MJ, García Pazosa JM, Acuña Fernández A, Marcos Velázquez P. Cáncer de pulmón en mujeres, comparativo con hombres: análisis de los casos diagnosticados en el Complejo Hospitalario de Ourense entre 1999 y 2006. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2011[citado 12 May 2014]; 47(2): 61-65. Disponible en: http://www.archbronconeumol.org/bronco/ctl_servlet?f=40&ident=9000039
2
4. Tiseo M, Gelsomino F, Boggiani D. EGFR and EML4-ALK gene mutations in NSCLC: a case report of erlotinib-resistant patient with both concomitant mutations. *Lung Cancer.* 2011; 71 (2): 241-3.
5. D'Angelo SP, Pietanza MC, Johnson ML. Incidence of EGFR exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas. *J ClinOncol.* 2011; 29 (15): 2066-70.
6. Monteagudo Canto A, Salazar Cueto CE, Villalonga Mora W. Diagnóstico del cáncer de pulmón en un quinquenio. *Rev. Arch Médico Camagüey* [Internet].2015[citado 12 Jun. 2015];7(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/viewFile/3226/1535>
7. Clavero JM. Estado actual del cáncer de pulmón. *Rev Med Clin Codes* [Internet]. 2013[citado 12 May 2014]; 24(4): 611-625. Disponible en: http://www.clc.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2013/4%20julio/7_Dr.-Jos-%C2%AE-Miguel-Clavero-R.pdf.
8. Castro Carpeño J, Belda Iniesta C, Gonzáles Barón M. Carcinoma no microcítico del pulmón, aspectos generales. En: Cortes Funes H, Colomer Bosch R, editores. *Tratado de Oncología.* Barcelona: Permanyer; 2009.p.605- 29.
9. Suárez Vera D. Recorrido histórico del interés por los aspectos psicosociales del cáncer. En: Núñez de Villavicencio, editor. *Psicología y Salud.*La Habana: Ciencias Médicas; 2001. p. 83-84.

10. Kobzik L. Tumores. En: Cotran I, Kumar R, editores. Robbins. Patología Estructural y Funcional. 8 th ed. Madrid: Mc Graw-Hill. Interamericana; 2010. p. 774-758.
11. Joseph F, Faumeri JR. Epidemiología del cáncer. En: Devita V, Hellman S, Rosemberg S, editores. Cáncer. Principios y Prácticas de Oncología. 6 th ed. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins; 2004. Chapter: 219.
12. Lence JJ, Camacho R. Cáncer y transición demográfica en América Latina y el Caribe. Rev Cubana Salud Pub [Internet]. 2006 [citado 2 Nov 2013]; 32 (3): [aprox. 5 p]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/spub/vol32-2-06/spub01821.htm>.
13. Swisher SG. Clinical update of Ad-p53 gene therapy/or Lung cáncer. Surg Oncol Clin N Am. 2002; 11 (3): 521-35.
14. Groves Kirkby CJ, Timson K, Shield G, Denman AR, Rogers S, Phillips PS. Lung-cancer reduction from smoking cessation and radon remediation: a preliminary cost-analysis in Northampton shire, UK. Environ Int [Internet]. 2011 [citado 12 Feb 2014]. [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21109305>
15. Hemminki K, Li X, Czene K. Familial risk of cancer: data for clinical counseling and cancer genetics. Int J Cancer. 2004; 108:109-1.
16. Aria del Castillo AM, Fernández Arias D, Leiva AD, Acosta Rodríguez L, Ramírez MI. Neoplasia de pulmón. Comportamiento epidemiológico. Rev Cubana Oncol [Internet]. 2001 [citado 2 Nov 2013]; 17 (2): [aprox. 6 p]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/onc/vol_17_2_01/onc_06201.htm
17. Rodríguez de Castro F. Cáncer de pulmón. Manual de enfermedades respiratorias. 2 nd ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2005.
18. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico 2014 [Internet]. 2015 [citado 12 Ago 2015]. [aprox. 190 pantallas]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2014.pdf>
19. Fleites G, Castillo E. Cáncer de pulmón. Guía de diagnóstico y tratamiento. La Habana: Ecimed; 2006.

20. Suárez Lugo N. Tabaco o salud: una decisión social. Horizontes Sanitarios [Internet]. 2014[citado 12 Jun 2015];3(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.revistas.ujat.mx/index.php/horizonte/article/viewFile/457/375>
21. Patentan nueva vacuna en Cuba contra cáncer de pulmón. Periódico Juventud Rebelde Digital[Internet].2012[citado 12 Feb 2013]. [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.juventudrebelde.cu/ciencia-tecnica/2012-12-31/patentan-nueva-vacuna-en-cuba-contra-cancer-de-pulmon/>
22. Combate contra el cáncer en Cuba. Cubadebate[Internet]. 2014[citado 4 Mar 2015]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/especiales/2014/06/19/combate-contra-el-cancer-en-cuba/>
23. Camacho RR, Fernández GL, Martín GA, Abascal RM, Díez CM. El Programa Nacional de Control del cáncer en Cuba. Rev Cubana Med Gen Integral. 1994; 10:214-9
24. Duarte Vilariño A, Pujol Ortiz Z, Sánchez Ramos MB. Mortalidad por Carcinoma de Pulmón en el Hospital Provincial “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Enero de 1994 a Diciembre del 2006. Mediciego [Internet]. 2008[citado 12 Mar 2009]; 14(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol14_02_08/articulos/a2_v14_0208.htm.
25. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de Cuba de 2013[Internet].2014[citado 12 Mar 2014]. [aprox. 189 pantallas]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2014/04/anuario-estadistico-de-salud-2013.pdf>
26. Varona Pérez P, Torres Barbie P, Elejalde Larinaga AR, Hernández Caballero EA, Neninger Vinageras CE. Grupo Especial de Trabajo (GET) para la prevención y manejo del cáncer de pulmón. Modelo para la prevención y manejo del cáncer de pulmón en Cuba, 2010. Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet].2012[citado 12 May 2014];50(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2296-11-57.pdf>
27. Minna JD. Harrison's Principles of Internal Medicine. Philadelphia: McGraw-Hill; 2012.

28. Yano T, Haro A, Shikada Y, Maruyama R, Maehara Y. Non-small cell lung cancer in never smokers as a representative 'non-smoking-associated lung cancer': epidemiology and clinical features. *Internat J Clin Oncol*[Internet].2011[citado 8 Feb 2013];16(4): 287-293. Disponible en: http://www.researchgate.net/profile/Tokujiro_Yano/publication/51117837_Non-small_cell_lung_cancer_in_never_smokers_as_a_representative_non-smoking-associated_lung_cancer%27_epidemiology_and_clinical_features/links/53d481490cf228d363e9b3a2.pdf
29. Allodji RS, Leuraud K, Thiébaud AC, Henry S, Laurier D, Bénichou J. Impact of measurement error in radon exposure on the estimated excess relative risk of lung cancer death in a simulated study based on the French Uranium Miners' Cohort. *Rad EnvironmBiophysics*[Internet].2012[citado 1 Jun 2013];51(2):151-163. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00411-012-0403-3>
30. Norbet C , Joseph A, Rossi SS, Bhalla S, Gutierrez FR. Asbestos-Related Lung Disease: A Pictorial Review. *CurrentProblemsDiagnosticRadiol*[Internet]. 2014[citado 5 Mar 2015];44(4): 371. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444537>
31. Pascal M, Corso M, Chanel O, Declercq C, Badaloni C, Cesaroni G, et al. Assessing the public health impacts of urban air pollution in 25 European cities: Results of the Aphekom project. *Science Total Environm*[Internet].2013[citado 12 Sep 2014];449:390-400. Disponible en:[http://pm10.kormany.hu/akadalymentes/download/c/11/70000/APHE%20Az%20APHEKOM%20projekt%20eredm%C3%A9nyei%20\(eng\).pdf](http://pm10.kormany.hu/akadalymentes/download/c/11/70000/APHE%20Az%20APHEKOM%20projekt%20eredm%C3%A9nyei%20(eng).pdf)
32. Luo J, Hendryx M, Ducatman A. Association between six environmental chemicals and lung cancer incidence in the United States. *J EnvironmPublicHealth*[Internet].2011[citado 12 Feb 2013]. [aprox. 9 pantallas]. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/jep/h/2011/463701.pdf>
33. Científicos hallan diferencias genéticas en los no fumadores con cáncer de pulmón [Internet]. 2012[citado 12 May 2014]. [aprox. 1 pantalla]. Disponible en:<http://salud.univision.com/es/genes-y-cromosomas/los->

cient%C3%ADficos-hallan-diferencias-gen%C3%A9ticas-en-los-no-fumadores-con-c%C3%A1ncer-de-pulm%C3%B3n

34. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the study of lung cancer/american thoracic society / European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thoracic Oncol.* 2011; 6:244-285.
35. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2012[citado 11 Mar 2015]; 23(suppl 7):vii56-vii64. Disponible en: http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii56.full
36. Matsuoka T, Sonobe M, Date H. Intraoperative fine-needle aspiration biopsy (FNA) for lung cancer: diagnostic value and risk of pleural dissemination [Internet]. 2013[citado 7 Mar 2014]. [aprox. 5 pantallas]. Disponible en <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00595-014-1029-7.pdf>
37. Cáncer de pulmón de células no pequeñas [Internet]. National Cancer Institute. PDQ [actualizado 14 May 2014; citado 19 Jun 2014]. [aprox. 8 pantallas]. Disponible en: <http://www.cancer.gov>.
38. López A. Neoplasias. Clasificación de las neoplasias respiratorias. Epidemiología y estadificación el carcinoma broncogénico. *Medicina Respiratoria*. [CD-ROM]. España; 2004.
39. Amorim Kajatt E. Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. *Rev Perú Med Exp Salud Púb(Lima)*[Internet]. 2013[citado 12 Jun 2014];30(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100017&lng=es&nrm=iso
40. Bobba RK, Holly JS, Loy T, Perry MC. Scar carcinoma of the lung: a historical perspective. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2011[citado 12 Feb 2013]; 12(3): 148. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21663856>
41. Ashizawa K, Matsuyama N, Okimoto T, Hayashi H, Takahashi T, Oka T, et al. Coexistence of lung cancer and tuberculoma in the same lesion:

- demonstration by high resolution and contrast-enhanced dynamic CT. The Br J Radiol[Internet]. 2014[citado 23 Mar 2015]. [aprox. 16 pantallas]. Disponible en: <http://www.birpublications.org/doi/full/10.1259/bjr/31864795>
42. Aranda Aguilar E. Libro Blanco de Oncología Médica de España [Internet]. 2008[citado 12 May 2014]. [aprox. 422 pantallas]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/planif_oncologica_espana/libroblanco.pdf
43. Arrieta O, Guzmán de Alba E, Alba López LF, Acosta Espinoza A, Alatorre Alexander J, Alexander Meza JF, et al. Consenso nacional de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Rev Invest Clin[Internet]. 2013[citado 12 Jun 2015]; 65(Suppl):S5-S84. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2013/nns131a.pdf>
44. Aranda FI, Toro P, Muci T, Alcaraz E, Arenas J, Teruel A, et al. Adenocarcinoma y tumor carcinoide pulmonares sincrónicos. Presentación de dos casos. Rev Esp Patología[Internet]. 2012[citado 12 Feb 2014]; 45(1): [aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=16998855&AN=74741466&h=zTWdxSXqlR%2BI4Wme1s5KBUAn9k4VMbrUyehVHpdGhLrMz%2F3RzMIOWJgyA7WMDql8Zi8npx97UnbH0Rd4CRn0Lg%3D%3D&cr=c>
45. Melamed MR, Koss LG. Koss Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases. 5 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
46. Melamed MR, Koss LG. Koss Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases. 5 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
47. MedlinePlus.gov.
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000122.htm> Cáncer de pulmón [Internet]. [actualizado 14 Sep 2015; citado 21 Sep 2015]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en; <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/lungcancer.html#summary>
48. Bernal Bernal R, León Jiménez A, Jaén Olasolo J, Benítez Rodríguez E, Mateo Vallejo F. Recidiva local tras la cirugía del cáncer de pulmón no microcítico: Factores pronósticos. Med Interna (Madrid)[Internet]. 2008[citado 16 May

- 2014];25(2):55-60. Disponible en:http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992008000200002&script=sci_arttext&lng=pt
49. Castillo MC, Mesch GJ, Ignacio Benavente EP, Blanco NM. [Neoplasia pulmonar. Revisión de datos clínicos, diagnósticos y terapéuticos](#). Rev Posgrado Cátedra Med. 2005;150:13-17.
50. Laurie Barclay HT. [New Guidelines Issued on Lung Cancer Diagnosis and Management](#). Medscape Medical News; 2007.
51. Vila Costas J. Ultrasonografía endoscópica sectorial: situación actual e indicaciones. Rev Esp Enferm Dig. 2005;97(12):899-906.
52. Fuentes Valdés E. [Mediastinotomía anterior y mediastinoscopia cervical en el diagnóstico de las lesiones tumorales mediastinales](#). Rev Cubana Cir [Internet]. 2005[citado 18 Sep 2010];44(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-4932005000100004
53. Alfonso Pino PP, Nuño Gassiot Carlos, Prast Páez Isidoro A, Lima Hernández Lázaro, Pino Hernández Yadira. Valor diagnóstico del cepillado bronquial bajo control fluoroscópico y a ciegas en lesiones tumorales periféricas del árbol bronquial no visible endoscópicamente. Rev Cubana Med 2001; 40(2):114-7.
54. AmorinKatjaTT E. Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. Rev Perú MédExpSalud Púb(Lima)[Internet].2013[citado 12 Jul 2014]; 30(1):[aprox. 8 p]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342013000100017&script=sci_arttext
55. Rodríguez C, Arce Aranda C, Amarilla L, Andreo T, Araujo D, Arzamendia L, et al. Clinical and pathological characteristics of tumors of the mediastinum in a university hospital. CIRUGIA PARAGUAYA [Internet]. 2013[citado 12 Jun 2014];37(2): 22-25. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S2307-04202013000200006&script=sci_arttext
56. López Ríos F, De Castro J, Concha Á, Garrido P, Gómez Román J, Isla D, et al. Actualización de las recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón avanzado de célula no pequeña. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de

- la... Rev Esp Patol [Internet].2015 [citado 12 Jul 2015]; 48(2):[aprox. 16 pantallas]. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=16998855&AN=102596454&h=l2WA8g8OM%2FZ34%2BxB1KlichVR6cGYLZ%2FXP4bCtCy%2F69sTljlI6fB5ldyLyAGUHsOGx9Qke77%2BEpW1nkoYA6G9PQ%3D%3D&crl=c>
57. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED. Could ultraviolet B irradiance and vitamin D be associated with lower incidence rates of lung cancer. J Epidemiol Comm Health [Internet]. 2008[citado 12 Feb 2015];62(1): 69–74. Disponible en:<http://jech.bmj.com/content/62/1/69.short>
58. Srikanth P, Sunitha Y, Thadanki M, Ramu Y, Kishore Babu A. Polymorphism of mdr1 gene in cervical cancer cases and controls. IJRPC [Internet]. 2011[citado 12 Mar 2015];1(4):[aprox. 13 pantallas]. Disponible en: <http://www.ijrpc.com/files/000061.pdf>
59. Schwartz AG, Ray RM, Cote ML, Abrams J, Sokol RJ, Hendrix SL, et al. Hormone Use, Reproductive History and Risk of Lung Cancer: The Women's Health Initiative Studies. J Thorac Oncol[Internet]. 2015[citado 12 Jun 2015]. [aprox. 11 pantallas]. Disponible en: <http://news.medlive.cn/uploadfile/20150409/14285617618893.pdf>
60. Abreu Área D, Pino Borrego L. Relación entre el hábito de fumar y cáncer de pulmón en el Hospital Universitario Vladimir Ilich Lenin, en Holguín .Enero de 2005 a diciembre 2007. Correo CientMéd Holguín[Internet]. 2009[citado 12 Jun 2015];13(3);[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no133/no133ori15.htm>
61. Jiménez Sosa M, Soriano Reyes M, Moya Delgado R. La citología con aguja fina como medio diagnóstico en el cáncer de pulmón en el Servicio de Neumología del Hospital provincial Docente Antonio Luaces Iraola de Ciego de Ávila. MEDICIEGO [Internet]. 2011[citado 12 Jun 2014]; 17(Supl.1)[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol17_supl1_%202011/articulos/t-6.html
62. Alfonso Pino PP, Nuño Gassiot Carlos, Prast Páez Isidoro A, Lima Hernández Lázaro, Pino Hernández Yadira. Valor diagnóstico del cepillado bronquial bajo control fluoroscópico y a ciegas en lesiones tumorales periféricas del

- árbol bronquial no visible endoscópicamente. Rev Cubana Med 2001; 40(2):114-7.
63. Laurie Barclay HT. [New Guidelines Issued on Lung Cancer Diagnosis and Management](#). Medscape Medical News; 2007.
64. Hernández Ávila Y, Calvo Álvarez Y, Sánchez De La Osa R, García Silvera E, López Martínez Z. Biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ecografía en el diagnóstico de enfermedades del tórax. MEDICIEGO[Internet]. 2012[citado 12 Jun 2015];18(Supl.1)[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILAC&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=710836&indexSearch=ID>
65. De Cos JS, Hernández JH, López MF, Sánchez SP, Gratacós AR, Porta RR. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol[Internet].2011[citado 12 Mar 2014];47(9): 454-465. Disponible en: <http://files.sld.cu/neumologia/files/2012/10/normativa-separ-sobre-estadificacion-del-cancer-de-pulmon2011.pdf>
66. Clavero JM, Villanueva P, Solovera ME, Aparacio R. Tumor de Pancoast con lesión hipofisiaria sincrónica. Rev Chil Enferm Respir[Internet]. 2007[citado 12 Feb 2015];23(3):197-202. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-73482007000300007&script=sci_arttext
67. Mederos Curbelo ON. Cirugía del cáncer de pulmón criterios de tratamiento. Ciudad de la Habana: Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Medicina Comandante Dr. "Manuel Fajardo", 2012.(Memorias).(Documento No Publicado).
68. Vergara AM. Estudio de pacientes operados por exéresis de carcinoma pulmonar en el Hospital Neumológico de Ciudad Habana 1977 a 1980[Tesis]. Ciudad Habana: Hospital Neumológico Benéfico Jurídico; 1980.
69. Van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. Lancet[Internet]. 2011[citado 12 Jun 2014];378(9804): 1741. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21565397>
70. Mainieri Hidalgo JA, Brenes Dittel A. Cáncer de Pulmón. Acta Méd. Costarric. 2003; 45(supl1):231-237.

71. Araujo Cuauro JC, Babel Nasser Nava A, Bastidas I, Domínguez E. Biopsia de carina principal de apariencia normal: su valoración en el cáncer de pulmón. *Rev Venez Oncol*. 2006; 18(2):78-84.
72. Lima Guerra A, Gassiot Nuño C, Ramos Quevedo A, Rodríguez Vázquez JC, Cabanes Varona L, Morales Sánchez L, et al. Conducta diagnóstica y pronóstico en pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas en estadios quirúrgicos. *Rev Cubana Med Internet*. 2012 [citado 4 Jun 2014]; 51(1):15-24. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232012000100003&lng=es