

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Caracterización clínica epidemiológica de pacientes con EPOC y cáncer de pulmón

Clinical epidemiological characterization of patients with COPD and lung cancer

Ernesto Ramírez Ramírez, Dennis Sánchez Ramos, Jorge Alberto Castañeda Fernández, Edgar Benítez Sánchez, Armando Ernesto Pérez Cala

Hospital Militar "Dr. Joaquín Castillo Duany". Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer actualmente.

Objetivo: caracterizar clínica y epidemiológicamente a pacientes fumadores con EPOC y cáncer de pulmón no microcítico.

Método: estudio observacional, retrospectivo, transversal a pacientes egresados con diagnóstico de cáncer de pulmón y portadores de EPOC, durante el periodo comprendido entre enero de 2009 y enero de 2015. De 112 individuos fueron seleccionados 55 pacientes. Fueron analizadas variables sociodemográficas, intensidad del tabaquismo y del efecto acumulativo del tabaco. Además de las medidas de resumen se empleó análisis de varianzas para establecer la correlación lineal entre tabaquismo, EPOC y cáncer de pulmón.

Resultados: la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón y EPOC pertenecían al sexo femenino (85,7 %) y el 75 % de los que portaban ambas afecciones se encontraba en grupos de edades menores de los 60 años. La edad de iniciación temprana del hábito, tiempo fumando, y número de paquetes de cigarrillos consumidos al año, fueron las variables que mostraron una asociación más significativa con ambas entidades ($p= 0,01$; $0,00$; y $0,02$ respectivamente).

Conclusiones: la coexistencia de EPOC y cáncer de pulmón resultó más frecuente en el sexo femenino y en edades inferiores a los 60 años. Hubo mayor representación en pacientes con mayor intensidad del tabaquismo. Existió

correlación entre el efecto acumulativo del tabaquismo y las probabilidades de desarrollar EPOC y cáncer en fumadores, en especial con los de mayor tiempo de consumo y los que fuman mayor número de paquetes al año.

Palabras clave: neoplasias pulmonares; tabaquismo; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPOC; análisis de varianza; carcinogénesis.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is the most frequent neoplasm and the first cause of cancer death today.

Objective: To characterize clinically and epidemiologically smokers with COPD and non-small cell lung cancer.

Method: An observational, retrospective, cross-sectional study of patients with a diagnosis of lung cancer and COPD, during the period between January 2009 and January 2015. From 112 individuals, 55 patients were selected. Sociodemographic variables, intensity of smoking and the cumulative effect of tobacco were analyzed. In addition to the summary measures, variances analysis was used to establish the linear correlation between smoking, COPD and lung cancer.

Results: Most of the patients with lung cancer and COPD belonged to the female sex (85.7%) and 75% of those with both conditions were in groups under the age of 60 years. The age of early initiation of habit, smoking time, and number of packets of cigarettes consumed per year were the variables that showed a more significant association with both entities ($p = 0.01, 0.00, \text{ and } 0.02$ respectively).

Conclusions: the coexistence of COPD and lung cancer was more frequent in females and in children under 60 years of age. There was greater occurrence in patients with greater intensity of smoking. There was a correlation between the cumulative effect of smoking and the likelihood of developing COPD and cancer in smokers; especially those with the longest consumption time and those who smoke the greatest number of packages per year.

Key words: Lung neoplasm; Tobacco User Disorder; Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD; Analysis of Variance.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón representa en la actualidad la enfermedad maligna más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en hombres.^{1,2} Aunque en mujeres se ubica como la cuarta causa de neoplasias malignas, es la segunda causa de muerte por cáncer en el sexo femenino, solo superada por el cáncer de mama.^{1,2} El fenómeno es más preocupante dado que mientras en ciertas regiones del mundo la incidencia del cáncer de pulmón en hombres se estabiliza, en las mujeres este indicador va en aumento.²

Cuba posee una de las mayores tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón entre los países de América Latina y el Caribe.³ Entre los hispanos residentes en EE.UU., cubanos y puertorriqueños se disputan los mayores registros de casos nuevos y de mortalidad por este tumor, con los nativos de la nación nortea.³

La asociación entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón es un hecho indiscutible, aun cuando los mecanismos subyacentes que vinculan causa y efecto entre el hábito y la carcinogénesis pulmonar son mucho más complejos que lo tradicionalmente aceptado.⁴

Del mismo modo, se ha establecido una fuerte asociación entre el antecedente de enfermedad obstructiva crónica (EPOC), en especial el enfisema pulmonar, y el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en fumadores; al punto que dicho antecedente se ha incorporado a las variables que conforman varios de los modelos predictivos diseñados para los programas de detección precoz y/o prevención del cáncer de pulmón.⁵⁻¹⁰ Para algunos autores incluso, EPOC y cáncer de pulmón constituyen expresiones distintas de una misma afección, con un denominador común: el tabaquismo.¹¹

No obstante, todavía existen cuestiones no definidas al respecto. Por ejemplo, ¿Existen características distintivas en los pacientes con antecedentes de EPOC y portadores de cáncer de pulmón en cuanto a variables clínico-demográficas (edad, sexo) y con relación a variables que miden el grado de intensidad del tabaquismo (edad de iniciación, tiempo fumando, número de cigarrillos al día, etc.); con el objetivo de caracterizar desde el punto de vista clínico-epidemiológico a los pacientes fumadores portadores de EPOC y cáncer de pulmón no microcítico se realizó el presente trabajo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal a pacientes fumadores egresados del hospital militar "Dr. Joaquín Castillo Duany", de Santiago de Cuba, con el diagnóstico de cáncer de pulmón; portadores además de EPOC, durante el periodo comprendido entre enero del 2009 y enero del 2015. El universo estuvo constituido por un total de 112 individuos, de los cuales se seleccionó una muestra de 55 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión; de estos, se obtuvieron 33 enfermos con las dos condiciones (EPOC y cáncer de pulmón no microcítico); para proceder a su comparación con el resto de los enfermos de cáncer pulmonar no microcítico. Se decidió estudiar esta variedad de tumor por ser la forma histológica más frecuente de neoplasia pulmonar.²

Entre los criterios de inclusión se tuvieron en cuenta: la confirmación histológica de la neoplasia, su pertenencia al grupo de los tumores de pulmón no microcítico; así como la subcategoría histológica correspondiente a este grupo (adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células gigantes, etc.); la realización de tomografía axial computadorizada (TAC) y/o radiografía torácica simple de tórax a cada uno de los participantes de la investigación. No se tuvo en cuenta el grado de diferenciación histológica de las neoplasias por no ser un elemento constante en los informes citológicos de esputo o líquido pleural, la fuente más frecuente, en este estudio, de confirmación histológica.

Las variables clínico-demográficas a considerar fueron la edad (menos de 60 años, entre 61 y 75 años, y mayor de 75 años) y sexo (masculino o femenino). Se consideraron variables que expresan la intensidad del tabaquismo: edad de iniciación en el hábito de fumar (menos de 15 años, entre 15 y 20 años, y por encima de los 20 años); número de cigarrillos al día (menos de 20, entre 20 y 40, o más de 40 cigarrillos al día); condición de exfumador y tiempo de abstinencia (menos de 5 años, entre 5 y 10 años, y más de 10 años); tiempo fumando al momento del diagnóstico (de 30 a 39 años, entre 40 a 49 años, entre 50 a 59 años, y más de 60 años); así como el promedio de paquetes de cigarrillos fumados al año, definido según número de cigarrillos al día, por el tiempo fumando, dividido entre 20.

Para la consideración del antecedente de EPOC, y dadas las dificultades en cuanto a su diagnóstico y clasificación aún existentes; unido a su estrecha vinculación al cáncer de pulmón, se tuvieron presentes los criterios operativos de la Sociedad Americana de Tórax (TAS, por sus siglas en inglés): historia previa de ingresos con este diagnóstico, el seguimiento ambulatorio por esta causa, y los elementos clínicos, humorales e imagenológicos que sugieren obstrucción bronquial/atrapamiento aéreo (excepto los dedos hipocráticos, la poliglobulia, y hematocrito elevado cuando se hace comparación con el cáncer de pulmón).^{12,13}

Para la caracterización epidemiológica a partir de las variables demográficas (edad, sexo, tipo histológico del tumor) y las variables de intensidad del tabaquismo (edad de iniciación en el hábito tabáquico, número de cigarrillos al día, tiempo fumando, condición de fumador actual o exfumador, y tiempo de abandono del tabaco) se utilizaron medidas de resumen para las variables cualitativas: la frecuencia absoluta y relativa; y la media para las cuantitativas.

Tomando la presencia de EPOC en pacientes con cáncer de pulmón como la variable dependiente, y la edad, el tiempo fumando, la edad de iniciación en el hábito de fumar, el número de cigarrillos al día, y el número de paquetes consumidos al año como variables explicativas independientes, se procedió a establecer la correlación lineal a través del análisis de varianzas; estableciéndose como asociación significativamente estadística el valor de $p < 0,05$. El procesamiento de la correlación lineal se realizó a través del análisis de varianza (ANOVA). Todos los datos fueron obtenidos de la revisión de las historias clínicas.

RESULTADOS

El 85,7 % de los pacientes portadores de EPOC y cáncer de pulmón pertenecían al sexo femenino. La mayoría de los sujetos del estudio conformaban el grupo de edades comprendido entre los 60 y 75 años, con un ligero predominio de los que portaban ambas afecciones (58,8 %), comparado con los enfermos de cáncer que no tenían EPOC (41,2 %). Sin embargo, resulta llamativo que el 75 % de los pacientes con cáncer de pulmón y además aquejados de EPOC se encontraba ubicado por debajo de los 60 años de edad. Hubo un franco predominio del adenocarcinoma como variedad histológica (62,5 %) en los enfermos que portaban ambas enfermedades respiratorias ([tabla 1](#)).

Tabla 1: Relación entre variables demográficas, tipo histológico del tumor y la EPOC

Variables	EPOC					χ ²	p
	SI		NO		TOTAL		
	N	%	N	%	N		
Sexo						5,017	0,02
Masculino	21	51,2	20	48,8	41	-	-
Femenino	12	85,7	2	14,3	14	-	-
Grupos de edades (años)						-	-
Menos 60	3	75,0	1	25,0	4	-	-
60 a 75	20	58,8	14	41,2	34	-	-
Más 75	10	58,8	7	41,2	17	-	-
Tipo histológico						0,09	0,7
Adenocarcinoma	25	62,5	15	37,5	40	-	-
Epidermoide	8	53,3	7	46,7	15	-	-

Los porcentajes se han calculado sobre la base del total de la fila.

En relación con las variables que caracterizan a la intensidad del tabaquismo, los resultados se exponen en la [tabla 2](#). Como puede apreciarse, el 84,6 % de los enfermos de cáncer de pulmón que además padecían de EPOC, se había iniciado en el hábito tabáquico a una edad inferior a los 18 años; del mismo modo, el 60 % fumaba más de 20 cigarrillos al día, y más del 70 % había fumado por más de 40 años. No puede pasarse por alto el hecho de que el 64,7 % de los enfermos de cáncer de pulmón no portadores de EPOC eran exfumadores, y el 66,7 % de estos había abandonado el tabaquismo por un periodo de 10 y más años, en contraste con el 33,3 % de quienes padecían ambas enfermedades y compartían igual rango de abstinencia al tabaco.

Tabla 2. Distribución de pacientes con cáncer de pulmón según variables de intensidad del tabaquismo y la presencia de EPOC

Variables	EPOC					X ²	P
	SI		NO		TOTAL		
	N	%	N	%	N		
Edad de iniciación del hábito de fumar						3	0,08
Menores de 18	11	84,6	2	15,4	13	-	-
18 y más	22	52,4	20	47,6	42	-	-
Cigarros x día						-	-
Menos de 20	0	0,0	0	0,0	0	-	-
20 y más	33	60,0	22	40,0	55	-	-
Tiempo fumando (años)						7,7	0,00
Menos de 40	4	26,7	11	73,3	15	-	-
40 y más	29	72,5	11	27,5	40	-	-
Exfumador	6	35,3	11	64,7	17	6,2	0,01
Tiempo de exfumador (años)							
Menos de 10	2	40,0	3	60,0	5	-	-
10 y más	4	33,3	8	66,7	12	-	-

Los porcentajes se han calculado sobre la base del total de la fila.

Al tomar la presencia de EPOC en pacientes con cáncer de pulmón como la variable dependiente y la edad, el tiempo fumando, la edad de iniciación en el hábito de fumar, el número de cigarrillos al día, y el número de paquetes consumidos al año como variables explicativas independientes, se procedió a establecer la correlación lineal a través del análisis de varianzas ([tabla 3](#)). Se hizo patente la asociación significativamente estadística ($p < 0,05$) para el tiempo fumando, la edad de iniciación en el tabaquismo, y el número de paquetes de cigarrillos consumidos al año (0,01; 0,00; y 0,02 respectivamente). Obsérvese además, que esta asociación coincide con una mayor distribución de probabilidad continua (o función de densidad F). No existió tal nivel de significación para la edad y el número de cigarrillos fumados al día.

Tabla 3. Resultados del análisis de varianza (ANOVA)

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
EDAD * EPOC	Entre grupos	(Combinado)	37,336	1	37,336	0,601	0,442
	Dentro de grupos		3294,045	53	62,152	-	-
	Total		3331,382	54	-	-	-
Tiempo fumando * EPOC	Entre grupos	(Combinado)	1047,709	1	1047,709	12,872	0,001
	Dentro de grupos		4313,818	53	81,393	-	-
	Total		5361,527	54	-	-	-
Edad de inicio del hábito * EPOC	Entre grupos	(Combinado)	584,003	1	584,003	13,830	0,000
	Dentro de grupos		2238,106	53	42,228	-	-
	Total		2822,109	54	-	-	-
Cigarros al día * EPOC	Entre grupos	(Combinado)	13,200	1	13,200	0,330	0,568
	Dentro de grupos		2118,545	53	39,973	-	-
	Total		2131,745	54	-	-	-
Paquetes de cigarros al año * EPOC	Entre grupos	(Combinado)	4823,517	1	4823,517	10,975	,002
	Dentro de grupos			53	439,506	-	-
	Total			54	-	-	-

DISCUSIÓN

La mayor vulnerabilidad del sexo femenino al efecto nocivo del humo derivado de la combustión del tabaco es un hecho ampliamente documentado en otros estudios.¹⁴⁻¹⁷

La mayor susceptibilidad de la mujer para desarrollar EPOC y cáncer pulmonar parece obedecer a una compleja gama de factores íntimamente relacionados entre sí, tales como la existencia de polimorfismos genéticos específicos del sexo, el efecto promotor de carcinogénesis inducido por los estrógenos, e incluso un mayor sinergismo entre el tabaquismo activo y el pasivo al compararlas con los hombres.^{16,17} Tampoco existe discordancia en cuanto a la aparición de ambas entidades en etapas avanzadas de la vida, dado que las dos obedecen a procesos crónicos de destrucción y cicatrización tisular, y al acúmulo paulatino de eventos mutacionales a nivel celular; sucesos que tienen lugar a lo largo de décadas.¹⁸⁻²⁰

La asociación de ambas enfermedades a edades menores de los 60 años pudiese sugerir la presencia de condicionantes biológicas o clínicas particularizadas a ciertos grupos de individuos. En efecto, *Chen* y colaboradores demostraron la existencia de un polimorfismo genético caracterizado por la fuerte adicción a la nicotina en los pacientes que lo portan, así como la aparición en etapas tempranas de EPOC y cáncer pulmonar.²¹ De manera análoga, *Bergen* ha sugerido que la variación en la expresión en el epitelio bronquial de receptores de acetil colina y nicotínicos, condicionada genéticamente, se relaciona estrechamente con el grado de susceptibilidad a la EPOC, al cáncer de pulmón, así como a la respuesta individual

al intento de abandonar el hábito tabáquico.²² Lamentablemente este tipo de asociación no puede establecerse en los sujetos presentes en este estudio por obvias razones técnicas; aun cuando clínicamente podrían sugerirla.

Dentro del subgrupo del cáncer de pulmón de células no pequeñas, el adenocarcinoma representa la variedad histológica más frecuente, elemento que coincide con lo registrado en la presente investigación.² Esta variedad de cáncer pulmonar posee a su vez rasgos que la hacen sumamente interesante. Aunque es innegable su asociación con el tabaquismo, es a su vez el subtipo histológico más prevalente en no fumadores, en especial en mujeres.² Además, sus características biológicas, moleculares, e inmunológicas son notablemente distintas del tumor epidermoide.

Campbell y otros examinaron las secuencias de exomas y el perfil del número de copias genéticas de 1 144 tipos de cánceres de pulmón para explorar las similitudes y diferencias entre el adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas. Las comparaciones mostraron que tanto los genes mutados como las secuencias de exomas son enormemente distintas entre los dos tipos de tumores.²³ Existen similitudes entre el carcinoma epidermoide y un subgrupo de tumores de vejiga; hecho que tal vez explique la asociación entre el tabaquismo y la carcinogénesis de este último órgano.

Las diferencias sugieren que las alteraciones somáticas pueden tener un potencial oncogénico diferente, en diferentes contextos celulares. Así, los tumores que se originan a partir de células de origen similar durante el desarrollo de los distintos tejidos pueden ser más similares que las que nacen de células de diferente origen dentro de un mismo tejido.²³

Por otro lado, se ha asistido a un incremento durante las últimas décadas en la incidencia de adenocarcinomas de pulmón en fumadores, sobrepasando al epidermoide, como probable consecuencia del cambio en la composición de los cigarrillos y la inclusión de filtros en estos.²³ Tampoco este aspecto estuvo presente en el presente trabajo; y sería un elemento a considerar en investigaciones futuras.

En cuanto a las variables que definen la intensidad del tabaquismo y su relación con la génesis de la EPOC y/o neoplasias pulmonares malignas, no resultan sorprendentes los resultados obtenidos en la presente investigación: existe un incremento proporcional del riesgo de desarrollar estas afecciones en correspondencia casi lineal con la edad de iniciación en el hábito, el número de cigarrillos fumados al día, y el tiempo durante el cual se practica el hábito.¹⁸ Quizás un aspecto de la presente investigación apoye por sí mismo lo antes expuesto: más del 50 % de los casos de cáncer de pulmón no asociado a EPOC eran exfumadores, y el mayor porcentaje de estos se encontraba en una abstinencia mayor de 10 años. No obstante ello suscitara la interrogante de porqué desarrollaron un tumor maligno y no EPOC. La respuesta más factible puede resumirse a la variación individual. Se hace pertinente aclarar que aunque algunos estudios señalan a la EPOC y en particular al enfisema pulmonar como un factor de riesgo para la carcinogénesis, otros autores sugieren que ambos procesos podrían ser resultados divergentes de una vía fisiopatológica común: el efecto irritativo de los compuestos del tabaco en el epitelio bronquial; provocando destrucción parenquimatosa en unos (EPOC), o estimulando respuestas proliferativas en otros (cáncer).¹¹

No obstante, la relación entre el tabaquismo, EPOC, y cáncer de pulmón, si bien ha sido un fenómeno harto estudiado, todavía persisten aspectos pendientes de aclaración. Por ejemplo, resulta paradójico que aunque más del 80 % de los casos de ambas afecciones se presentan en fumadores, solo un 16 %, aproximadamente, de los que los que fuman de manera empedernida desarrollan una o ambas entidades.²⁴ En busca de solucionar esta contradicción, se han propuesto varias explicaciones no mutuamente excluyentes: predisposición individual, historia familiar previa, grado de exposición al tabaco, existencia de cofactores, etc.^{25,26} No es un asunto de mera explicación académica, pues dada la elevada mortalidad de estos procesos, incrementada de modo inquietante cuando coexisten, exige de medidas preventivas más eficaces. Ello dependería sin embargo de una mejor selección de grupos de riesgos en los que los programas de pesquisas adquieran sus mayores rendimientos.

En las últimas décadas se le ha prestado más atención al efecto acumulativo del tabaquismo que a la intensidad del mismo.²⁷ El efecto acumulativo del tabaquismo incluye: tiempo fumando, número de paquetes al año (a diferencia del número de cigarrillos al día), y el tiempo de cesación del hábito. Variables que se decidieron incluir en el presente estudio, determinando su correlación lineal a partir del análisis de varianza. En efecto, tanto el tiempo fumando, la edad de iniciación, y el número de paquetes al año demostraron una marcada asociación con la EPOC y el cáncer de pulmón con una potente distribución de probabilidad continua, acorde al principio de distribución de varianzas normales; y ello en correspondencia con otras investigaciones, aun cuando no pueden obviarse las limitaciones del presente estudio, con elementos importantes como la cifra de casos, la clasificación clínica de los pacientes, y el propio análisis estadístico, en pos de minimizar potenciales sesgos en las interpretaciones. En efecto, podrían existir relaciones no lineales (no paramétricas), excluidas del análisis en el presente trabajo, con implicaciones diferentes; incluso variables cualitativas (raza, escolaridad, estatus económico, etc.) cuya determinación modificarían la colección de modelos estadísticos.

Los resultados antes expuestos muestran una fuerte asociación entre el efecto acumulativo del tabaquismo, la presencia de EPOC, y el cáncer de pulmón; siempre teniendo en cuenta que correlación no es sinónimo de causalidad.

Otro aspecto esencial a tener en cuenta, y que podría satisfacer lo ya expresado, radica en las modificaciones actuales que ha sufrido el paradigma tradicionalmente aceptado de la carcinogénesis. Hasta hace relativamente poco tiempo el proceso de formación tumoral se concebía como el acúmulo progresivo de mutaciones celulares hasta que estas completaban su transformación, y adquirirían todas las características distintivas de las células malignas.^{28,29}

En la actualidad la carcinogénesis es interpretada a la luz de complejas relaciones ecológicas entre las células en transformación y las células normales del tejido donde se originan.^{30,31} De hecho, ya se ha demostrado que más del 50 % de las mutaciones consideradas oncogénicas aparecen en etapas precoces del desarrollo; por lo que la aparición de nuevas mutaciones o la verdadera naturaleza oncogénica de las preexistentes solo se pondrá de manifiesto según los cambios que ocurran en el microambiente tisular.³¹ Para la mayoría de los autores que plantean esta teoría de la oncogénesis adaptativa, el propio envejecimiento condiciona trastornos tisulares que regulan el destino de las células mutadas.³² Si a ello se le añade el efecto del tabaco para provocar EPOC, pocas dudas deben quedar de que las vías

hacia el desarrollo de un tumor se encuentran "aseguradas". Justo sería entonces, que en correspondencia con la oncogénesis adaptativa, y a partir de los resultados obtenidos en esta investigación, el efecto acumulativo del tabaquismo, y su asociación con estas entidades haya sido más prevaleciente en pacientes femeninas, en quienes se inician a edades más tempranas en el hábito de fumar, en quienes fuman durante más tiempo, y en quienes consumen mayor número de paquetes de cigarrillos al año; unido al resultado alarmante de que quienes padecen ambas afecciones se encuentren en grupos etarios por debajo de los 60 años.

En conclusión, la asociación entre EPOC y cáncer de pulmón resultó más frecuente en pacientes femeninas y en grupos de edades inferiores a los 60 años. El tipo histológico de cáncer pulmonar más frecuente fue el adenocarcinoma. De manera análoga, la coexistencia de EPOC y cáncer de pulmón estuvo mayormente representada en quienes se iniciaban antes de los 18 años en el hábito de fumar, en los que fumaban más de 20 cigarrillos al día, practicaban el hábito por un periodo mayor de 40 años, y los que habían abandonado el tabaquismo durante un tiempo menor de 10 años. Existe correlación entre el efecto acumulativo del tabaquismo y las probabilidades de desarrollar EPOC y cáncer en fumadores, en especial con los de mayor tiempo de consumo y los que fuman mayor número de paquetes al año.

Se recomienda la extensión de este tipo de estudio, incluso con carácter multicéntrico y la adición de otras variables sociodemográficas (color de la piel, nivel de escolaridad, estado económico, zona de residencia) y epidemiológicas (historia familiar previa de EPOC y/o cáncer de pulmón, exposición al asbesto, antecedentes de otras enfermedades respiratorias) con el propósito de ejecutar una gestión de conocimiento con mayores niveles de evidencia, y la elaboración de índices predictivos con potentes grados de sensibilidad y especificidad. Ello redundaría en una prevención más efectiva dirigida a grupos de riesgo elevado de sufrir una o ambas de tan letales afecciones.

Conflictos de interés

Los autores no refieren conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
2. Siegel R, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(1):7-30.
3. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Jan-

Dec[Cited 2017 Oct 10];25(1):117-26. Available from:

<http://cebp.aacrjournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=26667886>.

4. Hall F. Reverse translational implications of genome-wide association studies for addiction genetics. In: Preedy V. (Ed.), *the Neuropathology of Drug Additions and Drug Misuse*. London: Elsevier; 2016. P. 53-60.

5. SanchezSalcedo P, Willson DO, deTorres JP, Wessfeld JC, Berto J, Campo A, et al. Improving selection criteria for lung cancer screening. The potential role of emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015[Cited 2017 Oct 10];191(8):924-31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5447319/>.

6. Oken MM, Hochking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011[Cited 2017 Oct 10];306(17):1865-73. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1104579>.

7. Van der Aalst LM, ten Haaf K, de Koning HJ. Lung cancer screening: Latest developments and unanswered questions. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):749-61.

8. Li K, Husing A, Sookthai D, Bergmann M, Boeing H, Becker N, et al. Selecting high-risk individuals for lung cancer screening: a prospective evaluation of existing risk models and eligibility criteria in German EPIC cohort. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015;8(9):777-85. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5673786/>.

9. Humphrey LL, Deffenbach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Mitchell JP, Zakher B, Fu R, Slatore CG. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med* 2013[Cited 2017 Oct 10];159:411-20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154610/>.

10. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013[Cited 2017 Oct 10];143:e78S-92S. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3749713/>.

11. Petty TL. Are COPD and lung cancer two manifestations of the same disease? *Chest* 2005; 128(4):1895-98.

12. Niewoehner DE. Clinical practice: outpatient management of severe COPD. *N Engl J Med*. 2010;362:1407-16.

13. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Roelan JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jul;66(4):271-89.

14. Kiyohara C, Ohno Y. Sex differences in lung cancer susceptibility: a review. *Gend Med*. 2010 Oct;7(5):381-401.

15. De Matteis S, Consonni D, Pesatori AC, Bergen AW, Bertazzi PA, Caporaso NE, et al. Are women who smoke at higher risk for lung cancer than men who smoke? *Am J Epidemiol.* 2013;177(7):601-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3657535/>.
16. Powell HA, Iyen-Omofoman B, Hubbard RB, Baldwin DR, Tata LJ. The association between smoking quantity and lung cancer in men and women. *Chest.* 2013;143:123-9.
17. North CM, Christiani DC. Women and Lung Cancer: What's New? *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;25(2):1-13.
18. Durham AL, Adcock IM. The relationship between COPD and lung cancer. *Lung Can.* 2015;90:121-7.
19. Punturieri A, Szabo E, Croxton TL, Shapiro SD, Dubinett SM. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: Needs and opportunities for integrated research. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:554-9.
20. Sekine Y, Katsura H, Koh E, Hiroshima K, Fujisawa T. Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. *Eur Respir J* 2012 May;39(5):1230-40.
21. Chen LS, Hung RJ, Baker T. CHRNA5 risk variant predicts delayed smoking cessation and earlier lung cancer diagnosis—a meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015[Cited 2017 Oct 10];107(5):88-93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4822525/>.
22. Bergen AW, Javitz HS, Krasnow R. Nicotinic acetylcholine receptor variation and response to smoking cessation therapies. *Pharmacogenet. Genomics.* 2013;23(2):94-103.
23. Campbell JD, Alexandrov A, Kim J, Wala J, Berger AH, Pedanallu CS, et al. Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Nat Genet.* 2016[Cited 2017 Oct 10];48(6):607-16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4884143/>.
24. Adcock I, Caramori G, Barnes P. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights. *Respir* 2011;81(4):19.
25. Young RP, Hopkins RJ. Link between COPD and lung cancer, *Respir. Med* 2010[Cited 2017 Oct 10]; 104(5):758-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4718929/>.
26. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2015;378(9795):1015-26.
27. Papadopoulos A, Guida F, Leffondré K, Cénée F, Cyr D, Schmaus A, et al. Heavy smoking and lung cancer: Are women at higher risk? Result of the ICARE study. *Br J Cancer.* 2014 Mar 4;110(5):1385-91.

28. Sprouffske K, Pepper J W, Maley CC. Accurate reconstruction of the temporal order of mutations in neoplastic progression. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011 Jul;4(7):1135-44.
29. Jia P, Pao W, Zhao Z. Patterns and processes of somatic mutations in nine major cancers. *BMC Med Genomics*, 2014 Feb 19;7:11.
30. Liggett LA, De Gregori J. Changing mutational and adaptive landscapes and the genesis of cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2017 Apr 1867(2):84-94.
31. Rozhot A, De Gregori J. The evolution of lifespan and age-dependent cancer risk. *Trends in cancer*, 2016 Oct [Cited 2017 Oct 10];2(10):552-60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5400291/>.
32. De Gregori J. Challenging the axiom: Does the occurrence of oncogenic mutations truly limit cancer development with age. *Oncogene*, July 2012;1-7.

Recibido: 23 de octubre de 2017

Aprobado: 21 de diciembre de 2017

Ernesto Ramírez Ramírez. Hospital Militar "Dr. Joaquín Castillo Duany". Punta Blanca, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: armando.perez@infomed.sld.cu