



Supervivencia de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón avanzado y sus factores predictores

Autora: Dra. Milvia Margarita Bueno Figueredo

Trabajo de terminación de la residencia en opción del título
de Especialista de Primer Grado en Bioestadística

Camagüey 2021

Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey

Facultad de Ciencias Médicas

Supervivencia de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón avanzado y
sus factores predictores

Autora: Dra. Milvia Margarita Bueno Figueredo *

Tutor: Dr. Luis Manuel Amador Aguilar **

* Residente de tercer año en Bioestadística, Especialista de segundo
grado en Medicina General Integral, Máster en atención integral a la
mujer y Profesor Asistente

**Especialista de primer grado en Medicina General Integral y
Bioestadística, Profesor asistente

Trabajo de terminación de la residencia en opción del título de Especialista de
Primer Grado en Bioestadística

Camagüey 2021

PENSAMIENTO

“Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber.”

Albert Einstein

DEDICATORIA

A mi hijo por ser fuente de inspiración en mi vida

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por estar siempre pendiente de mí

A mi esposo, por el sacrificio, comprensión y ayuda en todo este tiempo.

A mi tutor y profesores por su gran profesionalidad, por el asesoramiento constante, por su paciencia, y por haberme transmitido la importancia del esfuerzo constante.

A mis colegas y amigos por su apoyo, y por estar ahí en los momentos más difíciles, esos en los que te sientes superada y que, sin sus palabras de ánimo y motivación, todo habría sido mucho más difícil.

A todas aquellas personas que de una forma u otra colaboraron en la realización de este trabajo.

RESUMEN

El cáncer es causa importante de muerte en Cuba, en particular el de pulmón de células no pequeñas, es una de las enfermedades malignas con mayor tasa de mortalidad. Conocer la sobrevida de esta entidad oncológica, significa avanzar de forma rápida en la determinación del impacto del tratamiento y en los resultados. Con el objetivo de determinar el comportamiento de la supervivencia al año en pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón avanzado y los factores predictores de la misma en el Hospital Oncológico “Marie Curie” de Camagüey de enero 2014 a diciembre 2020, se realizó un estudio analítico de supervivencia en 255 pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con la enfermedad. A partir de información obtenida de la historia clínica individuales, se efectuó el análisis de supervivencia que incluyó: curvas de supervivencia general y comparadas y la regresión de Cox, para determinar las variables predictoras o explicativas del tiempo de supervivencia. La sobrevida global de los pacientes fue baja al año del diagnóstico. El tipo histológico, el hábito de fumar, el tratamiento con inmunoterapia, la presencia de metástasis y la localización de estas, fueron factores que mostraron relación con el tiempo de supervivencia en los pacientes. Los factores predictores en el tiempo de supervivencia de los pacientes fueron el hábito de fumar, el tratamiento con inmunoterapia, la presencia de metástasis y la localización de las metástasis.

ÍNDICE

CONTENIDO	PAG
RESUMEN	
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	6
MARCO TEÓRICO	7
DISEÑO METODOLÓGICO	17
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	22
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ANEXOS	

INTRODUCCIÓN

Diversas publicaciones se refieren a factores clínicos, biológicos, sociales y moleculares, para explicar las diferencias en la presentación clínica y respuesta a los tratamientos. La toma de decisiones durante la atención médica implica el conocimiento del curso clínico de la enfermedad, la preocupación por estimar el tiempo que transcurre hasta un evento se ha dado desde mucho tiempo atrás; incluso, las primeras descripciones de tal ejercicio matemático se realizan en otras áreas del conocimiento, como la física y la astronomía.¹

El conocimiento de la evolución clínica de la enfermedad permite estimar la posibilidad de ocurrencia de un fenómeno en un tiempo determinado o su tiempo de duración, ejemplo: ¿cuánto tiempo sobrevive un paciente con cáncer? (por supuesto depende del tipo y estadio).¹

Para realizar un estudio de este tipo es necesario definir la fecha de comienzo y la fecha de finalización del seguimiento, con la que se calcularán los tiempos de supervivencia de los pacientes. Así, en dependencia del tipo de estudio y diseño, la fecha de comienzo del seguimiento suele ser la del diagnóstico de enfermedad, ingreso en el hospital, inicio de tratamiento, etc. La fecha de finalización está predeterminada por el investigador en correspondencia con el tipo de datos analizados.^{2,3}

Entre los modelos estadísticos que permiten tener una medida de resumen para estimar el tiempo de ocurrencia de un fenómeno en una población determinada se encuentran la regresión lineal (variable dependiente continua y con distribución normal [tiempo a la ocurrencia del fenómeno]), la regresión logística (variable dependiente dicotómica, en un solo intervalo de tiempo fijo) y las curvas de supervivencia (variable dependiente dicotómica en múltiples intervalos de tiempo).¹

Conocer la sobrevida de una entidad oncológica, significa actuar de forma rápida en la determinación del impacto del tratamiento y en los resultados, tanto en el ensayo clínico como en la práctica médica diaria. La literatura de

hoy aborda la sobrevida no solo desde el punto de vista teórico, sino desde el punto de vista investigativo.⁴

Cuando se trata de enfermedades graves, el análisis de supervivencia deriva en la estimación de probabilidades de mantenerse con vida durante determinados periodos de tiempo, el grado de severidad de la enfermedad, algo que a menudo se desconoce y que atrae la atención de científicos y médicos de todo el mundo en especial a los vinculados a las especialidades oncológicas.⁵

Algunas estadísticas reportan que las neoplasias malignas como causa de muerte sólo son precedidas precedido por las enfermedades del corazón y representan el 22 % de las mismas, ^{6, 7, 8}

La incidencia ha aumentado cerca de 20 veces entre 1940 y 1970 duplicándose cada 15 años el número de casos. ⁹

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), para las próximas dos décadas se espera que la incidencia de cáncer en el mundo crezca a 22 millones por año y que el incremento en la mortalidad, para el mismo período, sea de 13 millones anuales.¹⁰

La lucha contra el cáncer constituye desde hace varias décadas un problema multidisciplinario que atañe además a las colectividades humanas y entre las múltiples localizaciones de este proceso, tiene alto valor por su repercusión económica, social y humana la neoplasia de pulmón. ^{4, 9}

En Cuba, los tumores malignos son la principal causa de muerte en casi todas las edades y el cáncer del pulmón es el que mayor mortalidad aporta, responsable del 12,5 % de los casos de cáncer en el mundo y la principal causa de años de vida potencialmente perdidos de uno a 74 años.^{7, 11}

En el Reino Unido y en los Estados Unidos representa la primera causa de muerte por cáncer en mujeres y hombres. En España son diagnosticados unos 20 000 casos cada año, lo que representa el 18,4 % de los tumores entre los hombres (18 000 casos) y el 3,2 % entre las mujeres (2000 casos). ^{12, 13}

Se describen factores de riesgo, algunos modificables, como el tabaquismo, en el que el propio individuo y la familia pueden actuar; otros, como la contaminación atmosférica por procesos ambientales, el tránsito y la utilización industrial de combustibles, dependen de la voluntad política en función del control de esta enfermedad y del respeto a las regulaciones sanitarias vigentes.¹⁴

El envejecimiento poblacional también constituye un factor de riesgo de gran relevancia.¹⁵

Esta entidad nosológica es un importante problema de salud pública para cualquier país, identificado por la OMS como uno de los mayores que enfrentó la humanidad en el siglo XX. Término genérico para un grupo de más de 100 enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo.¹⁵

Es considerada la neoplasia maligna más frecuente y la principal causa de muerte relacionada con cáncer, en el mundo mueren más personas por tumores malignos de pulmón que de colon, mama y próstata. Se estima que para el año 2025 se incrementará el número de muertes en más del 80 %.^{11, 16, 17}

En el caso particular del cáncer del pulmón de células no pequeñas (CPCNP), los resultados del tratamiento estándar son precarios y la quimioterapia sistémica ha alcanzado una meseta en cuanto a su efectividad por ende nuevos enfoques son necesarios para el tratamiento.^{11, 17}

En la actualidad estudios clínicos buscan nuevas combinaciones de medicamentos, la emergencia de las terapias biológicas y de las terapias orientadas a blancos específicos, tienden a cambiar los conceptos sobre el cáncer como una enfermedad incurable y en muchos casos de corta duración, para propiciar la concepción del cáncer como una enfermedad crónica.^{11, 18}

La biotecnología es de las actividades científicas desplegadas por el Estado cubano que mayores resultados muestra, los que tienen un gran impacto en la salud de la población. Ha incrementado el arsenal terapéutico en el enfrentamiento a las enfermedades oncológicas con productos, entre los que

se destaca CIMAvax-EGF®, la primera vacuna terapéutica contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados IIIB o IV, producida por el Centro de Inmunología Molecular (CIM).^{16, 19, 20}

Camagüey se encuentra entre las provincias de mayor incidencia en el país, y el cáncer de pulmón constituye la principal causa de muerte por tumores malignos en ambos sexos.^{7, 16}

En el año 2001, la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón fue de 34,65 por cien mil habitantes, se incrementó en un 46,2 % en el 2012 hasta alcanzar una tasa de 50,1 x 100 000 habitantes en el 2019.^{21, 22}

El mayor riesgo a morir por cáncer de pulmón se presentó en los mayores de 75 años; en este grupo, se encontró un incremento de un 13,2 % de la mortalidad. En el grupo de 60-74 años también esta se incrementó en un 11,3 %.^{17, 21, 22}

En revisiones realizadas^{18, 20, 22} se encuentran escasas evidencias de estudios sobre cómo se ha comportado esta enfermedad en la provincia, sin embargo, las estadísticas indican que esta afección ha aumentado en los últimos años de forma significativa,⁷ comportándose de manera proporcional con las estadísticas mundiales.

Por todo lo señalado hasta el momento, considerándose la tendencia ascendente de esta enfermedad en la provincia Camagüey y que la misma presenta variaciones en su supervivencia además de no existir evidencia científica suficiente en la institución de cómo se comporta la supervivencia al año en los adultos diagnosticados con cáncer de pulmón avanzado en el Hospital Oncológico “Marie Curie” de la provincia Camagüey y que factores son predictores de la misma, surge el siguiente problema científico:

¿Cómo se comporta la supervivencia al año en los adultos diagnosticados con cáncer de pulmón avanzado en el Hospital Oncológico “Marie Curie” de la provincia Camagüey y qué factores actúan como predictores de la misma?

Para dar respuesta al problema científico, se plantea la hipótesis siguiente:

La sobre vida al año en los adultos diagnosticados con cáncer de pulmón avanzado varía en función de un grupo de factores clínicos y epidemiológicos, que al ser identificados de forma temprana pueden ser modificados o tratados con vistas a mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia por esta dolencia.

OBJETIVOS

General:

Determinar el comportamiento de la supervivencia al año en los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón avanzado y los factores predictores de la misma en el Hospital Oncológico “Marie Curie” de Camagüey de enero 2014 a diciembre 2020.

Específicos

1. Establecer la supervivencia global de los pacientes estudiados.
2. Comparar la supervivencia según factores clínicos y sociodemográficos: edad, sexo, color de la piel, hábito de fumar, antecedentes patológicos familiares de cáncer de pulmón, tipo histológico, estadio al diagnóstico, tratamiento recibido, presencia de metástasis y localización de la metástasis.
3. Identificar los factores que mejor predicen la disminución de la supervivencia en este grupo de pacientes.

MARCO TEÓRICO

El hombre a lo largo de toda su historia ha estado obsesionado a la vez que ha mantenido un pulso con la naturaleza por encontrar la pócima mágica de la eternidad. Pero la realidad no es otra que todo lo que empieza tiene un fin. La madre naturaleza ha creado los mecanismos necesarios para que la vida en la tierra vaya siempre renovándose y en evolución, aunque no se sepa hacia dónde.²³

Otros términos utilizados son neoplasias y tumores malignos. Una de las características que definen al cáncer es la generación rápida de células anormales del tracto respiratorio, en particular del tejido pulmonar, que crecen más allá de sus límites y pueden invadir zonas adyacentes del organismo o diseminarse a otros órganos en un proceso que da lugar a la metástasis.^{15, 24}

Los vertiginosos avances científico-técnicos de las últimas décadas han permitido que en el campo de la salud se logren aumentos significativos de la expectativa de vida del hombre.²⁵

La OMS, ha promovido la implementación de programas de alcance nacional, los cuales se han definido como: “Abordajes de salud pública comprensivos, diseñados para reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer y para mejorar la calidad de vida de los pacientes a través de la implementación sistemática y equitativa de estrategias de prevención, diagnóstico temprano, tratamiento y paliación basadas en la evidencia, para el óptimo uso de los recursos disponibles”.¹⁵

Los registros de cáncer son parte esencial de los planes y programas de control de esta condición, ya que el control y la prevención de dicha patología no puede lograrse sin la existencia de sistemas de vigilancia epidemiológica, que sustenten la formulación de dichos planes y permitan evaluar sus resultados.²⁶

Las acciones de prevención relacionadas con el tabaquismo, deben constituir la estrategia para lograr la reducción de la mortalidad a largo plazo. La reducción de la prevalencia de fumadores ocurre a ritmo muy lento y aún no se manifiesta

en una reducción de la mortalidad. Sin embargo, varias acciones pueden realizarse en función de lograr un diagnóstico temprano.^{26, 27}

Las estrategias están descritas, el sistema de salud está mejor organizado para enfrentar el problema, y aunque los recursos para el diagnóstico puedan ser limitados, muchas veces el paciente acude a la atención secundaria después de haber transitado durante un tiempo prolongado por el sistema de salud con síntomas y signos de cáncer de pulmón.²⁷

Entidad infrecuente antes de la difusión del hábito tabáquico y, al menos hasta 1791 con los reportes de John Hill, no era considerada como una entidad patológica de importancia. No fue sino hasta 1819 que se publicaron las características resaltantes del cáncer de pulmón, una enfermedad que para entonces resultaba difícil distinguir de la tuberculosis.²⁸ Para 1878 los hallazgos malignos de pulmón representaban solo el uno % de los cánceres observados durante autopsias.²²

Es una enfermedad del hombre moderno, considerada muy rara antes de 1900, con menos de 400 casos descritos en la bibliografía médica; sin embargo, desde mediados de la pasada centuria hasta hoy día, ha devenido una verdadera epidemia.²²

La cifra se elevó a 10-15 % en la primera parte del siglo XX. Hasta 1912 solo se contaba con 374 casos publicados en la literatura médica sobre el mismo. En 1926, el cáncer pulmonar de células pequeñas fue reconocido por vez primera como una entidad patológica, diferente a todos los demás relacionados con el pulmón. Al revisar esos estudios, se demuestra un aumento en la incidencia de este durante las autopsias de un 0,3 % en 1852 a un 5,66 % en 1952.²⁸

El médico alemán Fritz Lickint reportó en 1929 la primera prueba estadística que relacionaba el cáncer de pulmón con el consumo de cigarrillos, lo que conllevó a una impresionante campaña antitabaco en la Alemania nazi. 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 del fumar cigarrillos.²⁹

Según la Organización Mundial de la Salud el cáncer de pulmón agrupa todos los tumores primitivos epiteliales malignos del pulmón e los tumores pleomórficos, sarcomatoide, carcinoide y los derivados de las glándulas salivares.^{15, 30}

A principios del siglo XX, se consideraba que la mayor parte de los tumores pulmonares eran metastásicos, y que el primitivo era raro. El cáncer de pulmón es menos común en países en vías de desarrollo, sin embargo, se espera un aumento en la incidencia en países, como China y la India.³¹

El 30 % de los pacientes presentan uno o varios de los síntomas que forman parte del llamado síndrome general del cáncer, el pronóstico depende de diferentes factores, entre los que destaca el tipo histológico, la comorbilidad, la edad, el sexo, el estadio tumoral y el intervalo entre el primer síntoma y el inicio del tratamiento.^{30, 31}

En algunos estudios se reseña como factor pronóstico de gran importancia, la demora entre el diagnóstico y el tratamiento. Esto se basa en que un diagnóstico tardío trae como consecuencia, encontrar un estadio tumoral más avanzado y por tanto, peores opciones terapéuticas.^{12, 29, 30}

La neoplasia de pulmón es frecuente en el varón con tasas cercanas a 70 casos por cada 100 000 habitantes en los países con más casos y una tasa cercana a 20/100 000 en países como Colombia y Suiza. En las mujeres su incidencia se aproxima a la mitad de la de los hombres, con tasas cercanas a 30 por cada 100 000 mujeres en los países con más casos y una tasa cercana a 20 en países como Colombia y Suiza. Otros países como la India, reportan las incidencias más bajas, con una tasa de 12,1 en hombres y 3,8 en mujeres por 100 000 habitantes.^{32, 33}

Afecta sobre todo a personas entre los 60 y los 79 años. Menos del 15 % de los casos acontecen en pacientes menores de 30 años de edad. La edad promedio de las personas a las que se les detecta cáncer del pulmón es 60 años.³⁴

En el proceso diagnóstico del cáncer de pulmón se han identificado varios estadios: uno diagnóstico, es el que sucede entre el primer cambio maligno y el primer síntoma suele pasar desapercibido y existen pocas herramientas para el diagnóstico precoz.

El siguiente es el comprendido entre la aparición del primer síntoma y la primera visita al médico, la mayoría de las lesiones tumorales en estadio T1 son asintomáticas. El tercero va desde la primera visita al médico, hasta la confirmación del diagnóstico. El último es el que discurre entre el diagnóstico y la estadificación y posterior tratamiento. El retraso en este punto disminuye las posibilidades de supervivencia.³⁵

A inicios del siglo XX era una enfermedad rara, al surgir los primeros cigarrillos industrializados, evoluciono de forma rápida con un aumento en la incidencia a partir de los años 30, llegó a ser la principal causa de muerte por neoplasias en hombres en la década del 60 en los Estados Unidos de América. A pesar de las investigaciones en pesquisa de nuevos tratamientos, la sobrevida en el cáncer de pulmón aún es baja.^{17, 36} La misma representa el 85 % de las neoplasias primarias de pulmón, y la mayor parte de los pacientes diagnosticados en estadios avanzados. (44 %).^{29, 37}

El cáncer de pulmón suele originarse a partir de células epiteliales, y puede derivar en metástasis e infiltración a otros tejidos del cuerpo. Se excluye del cáncer de pulmón las neoplasias que hacen metástasis en el pulmón provenientes de tumores de otras partes del cuerpo.³⁷

Los síntomas más frecuentes suelen ser dificultad respiratoria, tos, (en ocasiones sanguinolenta) y pérdida de peso, así como dolor torácico, ronquera e hinchazón en el cuello y la cara.³⁸

La clasificación está basada en criterios histológicos y tiene importantes implicaciones para el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad.³⁹ Además, esta distinción condiciona el tratamiento y así, mientras el primero por lo general es tratado con quimioterapia y radiación, el segundo tiende a serlo además mediante cirugía, láser y en casos selectos, terapia fotodinámica.^{30, 37}

La mayoría de las neoplasias malignas de pulmón (más del 90 %) se pueden incluir dentro de cuatro tipos histológicos: los adenocarcinomas, los carcinomas de células escamosas, los carcinomas de células grandes y de células pequeñas.⁴⁰

Existen además los carcinomas bronquioalveolares y varias formas mixtas. Estas categorías se utilizan para adoptar decisiones terapéuticas y determinar el pronóstico.^{40, 41}

La gran mayoría de los tipos de cáncer de pulmón son carcinomas, es decir, tumores malignos que nacen de células epiteliales. Se clasifica en dos tipos principales en función del tamaño y apariencia de las células malignas: el cáncer pulmonar de células pequeñas (microcítico) 16,8 % y el de células no pequeñas (no microcítico) 80,4 %.^{29, 41}

Se establecen cuatro fases o estadios para el cáncer de pulmón no microcítico o CPCNP.⁴²

Estadio/Fase Descripción

Estadio I	El tumor se encuentra localizado en el pulmón. Depende del tamaño y la localización puede ser posible que se extirpe por cirugía.
Estadio II	El tumor está en el pulmón, pero el cáncer ha llegado a algunos ganglios linfáticos cercanos al tumor primario. En general se puede extirpar por cirugía.
Estadio III	El tamaño y/o la situación del tumor hacen que no sea operable. El cáncer ha llegado a algunos ganglios linfáticos más alejados, como a los del centro del tórax, o bien ha llegado a estructuras vitales cercanas a los pulmones (corazón, vasos sanguíneos mayores, vías respiratorias, etc.)
Estadio IV	Independiente al tamaño del tumor primario, el cáncer ha llegado a otras partes del cuerpo: aparecen metástasis. Las metástasis pueden estar en huesos, hígado, riñones, cerebro...

Del 25 a 30 % los afectados son diagnosticados en la forma avanzada de la entidad (estadio III), y del 40 a 70 %, se presentan en la metastásica (estadio IV).⁴³

El diagnóstico es el principal condicionante para el éxito en su tratamiento. En estadios tempranos, el cáncer de pulmón puede, en alrededor del 20 % de los casos, ser tratado mediante resección quirúrgica con éxito de curación. Sin embargo, debido a su virulencia y a la dificultad para su detección precoz, en la mayoría de los casos de diagnóstico donde ya ocurre metástasis; el cáncer de pulmón presenta, junto con el cáncer de hígado, páncreas y esófago los peores pronósticos, con una esperanza de vida promedio de ocho meses.^{12, 44}

Las principales causas del cáncer de pulmón, así como del cáncer en general, incluyen carcinógenos tales como el humo del cigarrillo, radiación ionizante e infecciones virales. La exposición a estos agentes causa cambios sobre el ácido desoxirribonucleico de las células, acumulándose de forma progresiva alteraciones genéticas que transforman el epitelio que reviste los bronquios del pulmón. A medida que el daño se hace más extenso, aumenta la probabilidad de desarrollar un cáncer.^{31, 28}

El cáncer de pulmón, igual que otras formas de cáncer, se inicia por activación de oncogenes o inactivación de genes de supresión tumoral. Los oncogenes son genes que parecen hacer que un individuo sea más susceptible de contraer cáncer. Por su parte, los protooncogenes tienden a convertirse en oncogenes al ser expuestos a determinados carcinógenos.⁴⁵

El carcinoma broncogénico representa más del 90 % de los tumores pulmonares. De este 90 %, el 93 % corresponde al cáncer de pulmón primario y un 4 % lo forman tumores secundarios o metastásicos. El 2 % corresponde al adenoma bronquial y un 1 % son tumores benignos. El término broncogénico se aplica a la mayoría de los cánceres de pulmón, pero es algo erróneo ya que implica un origen bronquial para todos ellos, a pesar de que los adenocarcinomas, periféricos, son más frecuentes de origen bronquiolar. La relación con el tabaquismo es tal que la incidencia de muerte por cáncer de pulmón es 46, 95, 108, 229 y 264 por cada 100.000 habitantes entre los que

fuman media caja, media a una caja, una a dos cajas, dos cajas y más de dos cajas diarias.^{12, 39}

La primera operación exitosa de neumonectomía para el carcinoma de pulmón se hizo el cinco de abril de 1933. La radioterapia en los casos de cuidados paliativos se ha utilizado desde los años 1940, mientras que la radioterapia radical (un intento de radiación a dosis más altas) comenzó a emplearse desde la década de 1950 en adelante como terapéutica en personas con cáncer de pulmón, pero sin indicación de cirugía. En 1997 la radioterapia acelerada, continua e hiperfraccionada (*CHART*, por sus siglas en inglés) suplantó la radioterapia convencional radical para una neoplasia pulmonar.⁴⁶

En cuanto el cáncer de pulmón de células pequeñas, los abordajes quirúrgicos iniciales en 1960 y la radioterapia radical dieron resultados decepcionantes. Los regímenes de quimioterapia satisfactoria no se desarrollaron hasta la década de 1970.^{46, 47}

El pulmón es también sitio común para la metástasis diseminada desde tumores que comienzan en alguna otra parte del cuerpo. Los tumores más comunes que se propagan a los pulmones son el cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, los neuroblastomas, el cáncer de próstata, sarcomas y el tumor de Wilms. Estos son cánceres identificados por el sitio de origen, de modo que un cáncer de mama en el pulmón sigue siendo un cáncer de mama. A menudo tienen una característica forma redondeada en la radiografía de tórax. Los tumores primarios del pulmón metástizan glándulas suprarrenales, hígado, cerebro, y hueso entre otras.³⁹

Cuantos más años de la vida haya fumado una persona y sobre todo si es a una edad temprana, más relacionado está con cáncer ya que la dosis de cancerígenos es acumulativa. Por ejemplo, el riesgo aumenta entre 60-70 veces en un varón que fume dos cajetillas al día durante 20 años, en comparación al no fumador. Eliminar el hábito de fumar reduce el riesgo de contraer cáncer de pulmón, pero nunca a los niveles de quienes nunca fumaron. Aun se logre abandonar este nocivo hábito se mantiene un alto riesgo durante los primeros 5 años. En la mayoría de los estudios el riesgo de los ex

fumadores se aproxima al de los no fumadores después de 10 años, pero puede mantenerse elevado incluso después de 20 años. Al profundizar sobre este aspecto, Palacio Nebreda MM (2018) considera que aquellos que dejaron de fumar 15 años antes de tener el cáncer de pulmón tenían 3 veces más riesgo que los no fumadores.⁴⁸

El fumador pasivo es la persona que no fuma pero que respira el humo del tabaco de los fumadores, ya sea en el hogar, en el trabajo o en lugares públicos. El fumador pasivo presenta niveles elevados de riesgo de contraer cáncer de pulmón, aunque inferiores en relación al fumador activo. El fumador activo tiene la posibilidad de contraer alguna enfermedad por el tabaco en un 80 % de los casos, mientras que, en el fumador pasivo, el riesgo es de un 23 %. No hay evidencias que sugieran que el riesgo de contraer cáncer de pulmón sea más elevado en los fumadores pasivos que en los fumadores activos.^{31, 32}

Se piensa que ciertas vitaminas, sobre todo las vitaminas A y C, son protectoras de la mucosa bronquial, por su capacidad de inactivar los radicales libres de los carcinógenos, o por su capacidad de regular de forma precisa ciertas funciones celulares, a través de distintos mecanismos. Sin embargo, no hay estudios que hayan podido demostrar que el uso prolongado de multivitaminas reduzca el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Investigaciones relacionadas con la vitamina E muestran evidencias concluyentes que esa vitamina tomada en grandes dosis, puede aumentar el riesgo de cáncer de pulmón, un riesgo muy importante entre fumadores.^{48, 49}

Los esfuerzos anti-tabáquicos comenzados desde los años 1970 han resultado en una estabilización de la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón en los varones blancos, en tanto que entre las mujeres los casos están todavía en aumento, ya que ese grupo ha aumentado la prevalencia de consumo, disminuido la edad de inicio y aumentado la cantidad de cigarrillos fumados. No todos los casos de cáncer de pulmón son debidos a fumar cigarrillos, pues el papel del fumador pasivo ha incrementado su importancia como factor riesgo de la aparición del cáncer de pulmón. Ello ha incentivado la creación de

políticas para disminuir el contacto con el humo del cigarrillo entre no-fumadores.⁵⁰

No se ha podido demostrar ningún factor responsable de la susceptibilidad genética. Sin embargo, cada día existe más evidencia de la participación de factores genéticos y otros biomarcadores de susceptibilidad en la predisposición al cáncer de pulmón.^{27, 38, 51}

El cáncer de pulmón es una neoplasia muy agresiva, más de la mitad de los pacientes mueren antes del primer año, al ser diagnosticados en estadios avanzados que imposibilitan los tratamientos curativos.⁵¹

La elevación de la mortalidad en Camagüey en los últimos 14 años está relacionada con el diagnóstico tardío del cáncer de pulmón. Más del 55 % de los enfermos se diagnostican en etapas tardías, aspecto que ha sido desfavorable para el programa de control del cáncer.⁷

Para evitar que el cáncer de pulmón alcance manifestaciones clínicas, las políticas de salud se enfocan en el diagnóstico o la detección precoz de la enfermedad a través de programas de pesquisa y control del tumor. Otra manera de realizar prevención secundaria es mediante el conocimiento por parte de la población a través de campañas publicitarias de los síntomas iniciales de sospecha del cáncer de pulmón.^{31, 52}

Es probable que la detección precoz del cáncer de pulmón a través de pesquisas no reduzca las cifras de mortalidad, aunque se ha demostrado que mejora la supervivencia de los pacientes diagnosticados con la enfermedad.³¹

La quimioterapia sistémica puede producir respuestas parciales objetivas y alivio de síntomas durante periodos cortos de tiempo en pacientes con enfermedad avanzada. Puede lograrse un control local con radioterapia en un gran número de pacientes con enfermedad no resecable, pero la curación se ve sólo en un pequeño número de pacientes.^{42, 53}

Aunque las quimioterapias se han convertido en un arsenal indispensable para la reducción de la carga tumoral y el aumento de la supervivencia, su impacto

en el cáncer de pulmón solo es medible en meses, con graves reacciones adversas como carga adicional.⁴²

Por lo general, los pacientes con cáncer de pulmón enfrentan una etapa inicial de diagnóstico y tratamiento oncológico con medicamentos oncoespecíficos de primera línea de tratamiento, durante la cual se obtiene la remisión parcial o completa, seguida de una segunda etapa, durante la cual la enfermedad progresa hacia la enfermedad terminal y la muerte.⁵⁴

CIMAvax EGF es una vacuna terapéutica contra el cáncer desarrollada en Cuba y licenciada en el país para su uso en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapas IIIB/IV. La inducción de la privación de EGF por la inmunoterapia activa es un concepto emergente desarrollado por investigadores cubanos, que incluye la manipulación de la respuesta inmune del individuo para que genere sus propios anticuerpos efectoros (Acs) contra el EGF, reduce de esta forma el tamaño del tumor o impide su progresión.⁵⁵

La vacuna terapéutica CIMAvax-EGF® induce una respuesta inmune por anticuerpos generados por el propio paciente, dichos anticuerpos se unen al factor de crecimiento epidérmico (EGF), e inhiben la unión a su receptor (EGFR); por consiguiente inactivan los mecanismos de proliferación celular en las células tumorales, dependiente de este sistema EGF/EGFR.⁵⁶

Los datos evidencian que se incrementa la inmunogenicidad hacia el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), se reducen sus concentraciones en sangre y se inhibe la fosforilación del receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), con repercusión significativa en la supervivencia de los pacientes, sin que se reporten eventos adversos severos o serios asociados al tratamiento con la vacuna.^{56, 57}

Estos resultados han propiciado que la vacuna forme parte del Cuadro Básico de Medicamentos cubano desde el año 2014 y ya en los siguientes años se comienza su comercialización para ser usada como parte de la terapéutica oncológica de segunda línea para el tratamiento del CPCNP en estadios avanzados.⁵⁸

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio y contexto:

Se realizó un estudio analítico de supervivencia, con el objetivo de determinar el comportamiento de la supervivencia al año del cáncer de pulmón avanzado y los factores predictores de la misma en el Hospital Oncológico “Marie Curie” de Camagüey de enero 2014 a diciembre 2020.

La población objeto de estudio estuvo constituida por los 255 pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con cáncer de pulmón avanzado estadio IIIb y IV, de enero del 2014 a diciembre del 2020, en el Hospital Oncológico “Marie Curie” de Camagüey y que presentaron en la historia clínica todos los datos necesarios para el estudio.

Operacionalización de variables:

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Estado del paciente al año del diagnóstico	Cualitativa nominal dicotómica	Censurado Fallecido.	Según ocurrencia o no del evento (muerte) en el tiempo establecido (un año)	Frecuencias absolutas y relativas
Tiempo transcurrido hasta el evento (variable dependiente)	Cuantitativa continua	Meses	Tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta el fallecimiento	Frecuencias absolutas y relativas
Tipo histológico del	Cualitativa nominal	Epidermoide Adenocarcinoma	Según clasificación	Frecuencias absolutas y

tumor	politómica	Carcinoma de células grandes Otros	histológica	relativas
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Según sexo biológico	Frecuencias absolutas y relativas
Edad	Cuantitativa continua	40 a 49 50 a 59 60 a 69 70 a 79 80 y más	Años cumplidos según historia clínica.	Frecuencias absolutas y relativas
Color de la piel	Cualitativa nominal politómica	Blanco Negro Mestizo	Según datos recogidos en la historia clínica	Frecuencias absolutas y relativas
Estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico	Cualitativa ordinal	III IV	Etapas de evolución según el sistema de estadificación TNM.	Frecuencias absolutas y relativas
Antecedentes patológicos familiares de cáncer de pulmón	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según presencia o no de cáncer de pulmón en algún miembro de la familia.	Frecuencias absolutas y relativas
Hábito de fumar	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Paciente fumador con independencia	Frecuencias absolutas y relativas

			del tiempo, número o tipo de cigarrillos que fume. Se incluyen los que dejaron de fumar. Paciente no fumador	
Tratamiento con inmunoterapia CIMA Vax EGF	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según tratamiento con CIMA Vax EGF	Frecuencias absolutas y relativas
Presencia de metástasis	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según presencia o no de metástasis	Frecuencias absolutas y relativas
Localización de la metástasis	Cualitativa nominal politómica	Cerebro Hígado Glándula suprarrenal Huesos Cerebro Otros Mixtas	Estructura donde aparece la metástasis.	Frecuencias absolutas y relativas

Aspectos éticos:

Esta investigación se realizó luego de obtener el Aval del Comité de Ética del Hospital Provincial Docente de Oncología “María Curie”, de Camagüey, (Anexo 1)

Apegado a los más estrictos principios éticos, fue mantenida la confidencialidad de los datos obtenidos en los registros clínicos. Solo la autora de esta investigación trabajó con las historias clínicas y la base de datos de los pacientes cuya información se obtuvo para ser utilizada solo con fines investigativos

Técnicas y procedimientos:

- De obtención de la información:

La fuente de información estuvo constituida por la historia clínica individual de cada paciente, y la base de datos de ensayo clínico de la vacuna CIMAvax EGF, cuya información fue vaciada en una planilla de recolección de datos para una mejor organización del trabajo.

En el desarrollo de la investigación se aplicaron métodos teóricos, empíricos y estadísticos.

Teóricos: Se utilizó el análisis documental e histórico - lógico para profundizar en los conceptos esenciales desde enfoques y contextos diferentes, para desde un plano teórico llegar a la esencia de los diferentes conceptos y proporcionar explicaciones del objeto de estudio y el problema científico.

Empíricos: Se utilizó para la obtención y recolección de la información.

- De procesamiento y análisis de la información:

Los datos se procesaron de forma computarizada a través del procesador estadístico Statistical Packet for Social Sciences (SPSS) versión 25.0 para Windows.

Para dar salida a los objetivos, se efectuó el análisis de supervivencia que incluyó: Tabla de supervivencia general, que permitió averiguar la probabilidad de que un paciente afectado de cáncer de pulmón sobreviva a un tiempo t determinado, que en este caso sería 5 años divididos en períodos de 12 meses.

La comparación de las curvas de supervivencia según los factores clínicos y sociodemográficos, para comprobar si existen diferencias significativas entre

ellas se realizó mediante el test de log-Rank, que calcula las muertes esperadas y las compara con las observadas.

Para identificar los factores que predicen la aparición del evento, se realizó la regresión de Cox, que es análogo al modelo de regresión múltiple y permitió probar las diferencias de tiempos de supervivencia, entre grupos de pacientes usando otros factores que permitieron establecer un modelo que sirva para explicar y/o predecir, el tiempo de supervivencia a partir de este grupo de variables predictoras o explicativas.

Se trabajó con una confiabilidad del 95 % en todas las pruebas de hipótesis.

- De síntesis y elaboración

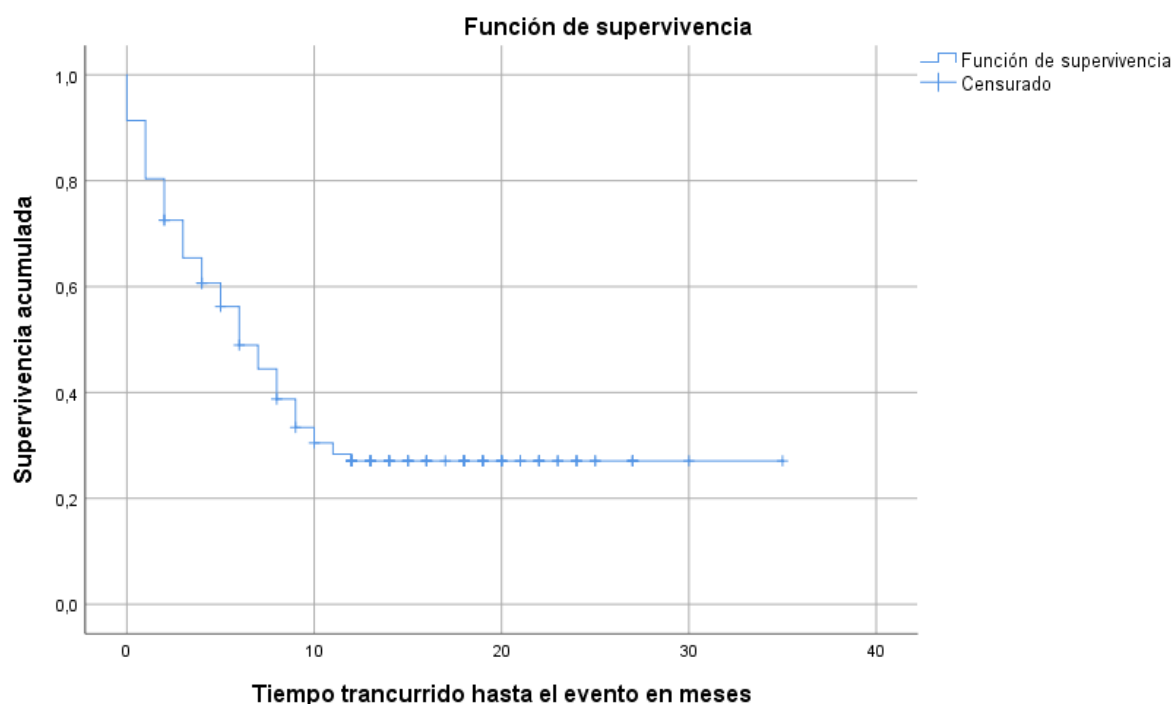
Los resultados fueron presentados en forma de texto, tablas y gráficos estadísticos. La comparación de los mismos con la bibliografía nacional e internacional permitió arribar a conclusiones y plantear recomendaciones.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio estuvo dada por el gran número de pacientes censurados por pérdida durante el seguimiento, pues muchos al recibir el diagnóstico emigran a otras provincias u hospitales, esto unido a un número considerable de historias que no contaban con la información completa necesaria para el estudio limitó de manera considerable el universo lo que pudo de algún modo sesgar los resultados estadísticos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Gráfico 1 Pacientes según supervivencia global.



Fuente: Tabla 1 (Anexo 2)

El gráfico muestra la supervivencia global de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado diagnosticados en el período analizado, donde se observó una media de supervivencia de 12,740 meses; al año sobrevivió un 28,6 % de los pacientes diagnosticado, lo que se traduce, en que de forma general el 71,4 % de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón avanzado no sobrevive al año del diagnóstico.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados tiene una alta incidencia y mortalidad. La valoración del impacto del cáncer en una población se hace forma fundamental a través de la mortalidad (defunciones), que traduce la letalidad de la enfermedad, la incidencia (nuevos casos), que expresa el riesgo de presentar la enfermedad, y la supervivencia, que refleja la historia natural de la enfermedad y la efectividad del tratamiento. Esta información es de gran utilidad para la planificación de actividades preventivas,

asistenciales y evaluadoras, todo ello orientado a la vigilancia y control del cáncer.^{33, 52}

Respecto a la probabilidad de supervivencia del cáncer pulmonar, los resultados del presente estudio no difirieron mucho de los de otros investigadores,^{22, 58, 59} que corroboran la tesis de que las alteraciones moleculares y genéticas, producen manifestaciones y respuestas muy diferentes. La adición de las células neoplásicas a algunos oncogenes es a veces tan fuerte, que la inactivación corta de un solo oncogén puede causar una respuesta desfavorable y sostenida. El gran desafío consiste en identificar la población de pacientes que puede ser susceptible a cada tratamiento, a través de una prueba diagnóstica simple.

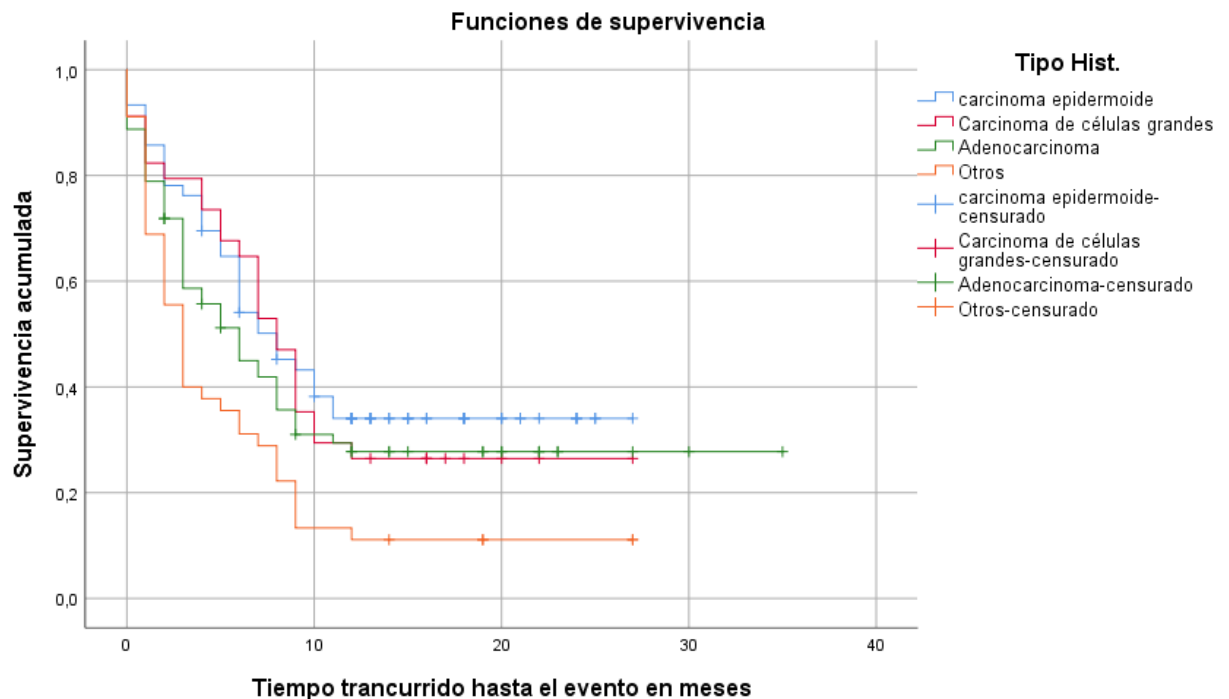
En un estudio realizado en la universidad de Valladolid, Mamolar Herrera N.⁵ encuentra que la media de supervivencia al año en los pacientes es de nueve meses.

Por su parte Delgado Argumero C.⁶⁰ reporta una supervivencia al año de un 98 % de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, resultado con el que no coincide el presente estudio donde al año la supervivencia fue de un 28,6 %. En opinión de la autora esta discrepancia pudiera estar dada porque la tasa de supervivencia global en ese estudio estuvo determinada a partir de toda la población o sea se tuvo en cuenta todos los grupos de edades.

Los resultados obtenidos en la presente investigación coinciden con los de Hernández Casola T,⁴⁰ en su estudio titulado Elevada supervivencia en paciente con cáncer de pulmón avanzado tratada con Vaxira, que evidencia una supervivencia general de un 26 % al año y la media de supervivencia para población fue de un 12,6.

Camacho sosa K.⁶¹ en su artículo titulado Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón con metástasis cerebral en Matanzas, encuentra el tiempo de supervivencia global de pacientes con cáncer de pulmón en función del valor de la media se comporta con límite inferior a 6.4 meses y superior de 12 meses.

Gráfico 2 Curvas de supervivencia según el tipo histológico



p=0.002

Fuente: Tabla 2 y 3 (Anexos 3 y 4)

La comparación de las curvas de supervivencia según el tipo histológico se muestran en el gráfico 2, se observó que el adenocarcinoma presentó una media de supervivencia de 12,5 meses seguido del carcinoma epidermoide y el carcinoma de células grandes con 12,4 y 11,3 presentándose una media de 6,1 para otras variedades de tipo histológico. La supervivencia acumulada al año fue de 35,2 % para el epidermoide, 31 % para el adenocarcinoma, de 26,5% para el carcinoma de células grandes y 11, 1 % para los otros tipos histológicos.

La prueba de Log Rank (0.002) mostró una probabilidad asociada al estadígrafo menor de 0.05 lo que permite plantear que existen diferencias significativas para la supervivencia de los pacientes según el tipo histológico del tumor.

En el estudio se pudo constatar que el tipo histológico que prevaleció fue el carcinoma epidermoide con 105 pacientes para un 41,2 % seguido del

adenocarcinoma con un 27,8 %, los dos tipos histológico más comunes dentro de la clasificación de los cánceres diferenciados de pulmón.

Al revisar el clásico de Cirugía Tratado de Patología Quirúrgica de Sabiston, ⁶² se plantea que el adenocarcinoma se presenta como variedad histológica más frecuente y alcanza un 45 % de todas las neoplasias pulmonares, sin embargo, en el texto Principios de Cirugía de Schwartz, ⁶³ se plantea variabilidad de frecuencia en el tipo histológico según el sexo, ya que es el adenocarcinoma la variedad histológica más frecuente en mujeres y el carcinoma epidermoide el más frecuente en los hombres. Coincidiendo los resultados del presente estudio con lo planteado por Schwartz, no así con lo enunciado por Sabiston.

Resultados similares reporta en su estudio Ramos Guette PL y Ramos MA, Silva D. ⁶⁴ en el cual el carcinoma epidermoide fue diagnosticado en casi el 50 % de los pacientes, seguido por el adenocarcinoma. Resultados con los que coincide esta investigación.

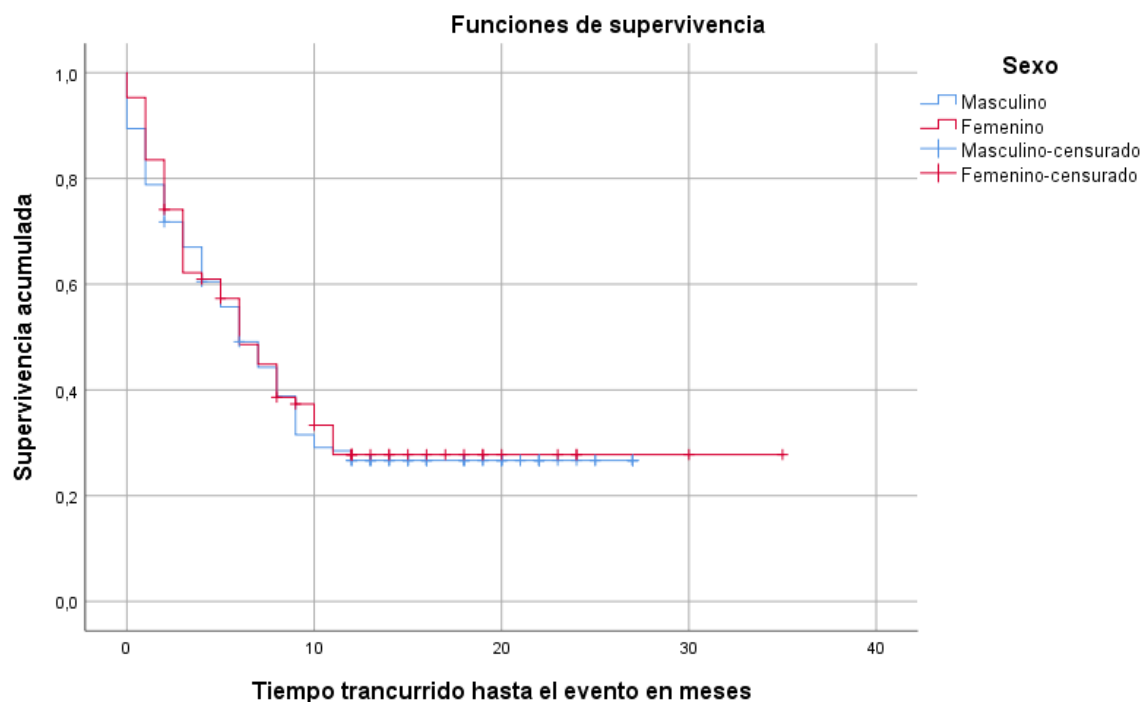
Saldías Peñafiel F et al ²¹y Mamolar Herrera ⁵ también reportan en sus estudios el predominio del carcinoma epidermoide seguida del adenocarcinoma.

En otra literatura revisada, se observa que el tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma, Columbié Regüeiferos JC y colaboradores ⁶⁵ describen el 67,2 % de pacientes diagnosticados con este tipo histológico, resultados con los que no coincide la presente investigación donde el predominio fue del epidermoide con un 41,2 %.

En este sentido, Rodríguez Martínez OS.⁶⁶ puntualiza que el carcinoma epidermoide fue diagnosticado en un 45.83 % de los pacientes, seguido por el adenocarcinoma con un 18.75 %, en ambos casos con predominio en el sexo masculino.

Mientras De la Rosa Santana JD, et al. ⁶⁷ en su estudio plantean la frecuencia de adenocarcinomas es superior, donde la cifra alcanzó el 60,8 %. Resultados con los que no coinciden la presente investigación.

Gráfico 3 Curvas de supervivencia según el sexo.



$p=0,762$

Fuente: Tabla 4 y 5 (Anexos 5 y 6)

Al analizar las curvas de supervivencia según sexo se observó un comportamiento similar en las tasa de supervivencia acumulada al año de un 27,6 % para el sexo masculino y 30,6 % para el femenino, con una media en el tiempo de supervivencia de diez meses para los hombres y trece meses para las mujeres, la probabilidad asociada al estadígrafo, muestra un valor superior a 0,05 lo que lleva a aceptar la hipótesis nula que plantea que no existen diferencias entre ambos sexos para las tasas de supervivencia.

El sexo masculino fue el que demostró tener mayor prevalencia en el estudio con 66,7 frentes un 30,6 en el femenino.

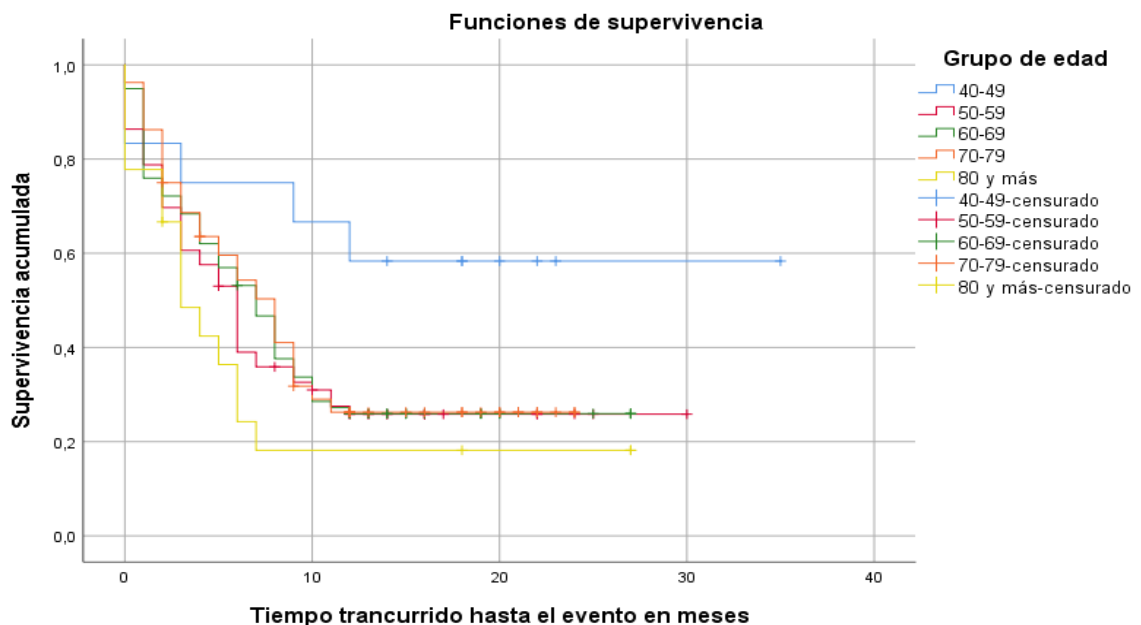
Esta entidad constituye un importante problema de salud a escala mundial, con el primer lugar en incidencia y mortalidad en el sexo masculino y el cuarto en incidencia y segundo en mortalidad en el sexo femenino.⁶⁸

En un estudio realizado en el Instituto de Cancerología (IDC) Las Américas de Medellín, Colombia 2014–2018 la mediana de edad de los pacientes se encuentra alrededor de los 65 años de edad, se presenta con distribución similar entre hombres y mujeres.²⁶ Resultados con los que no coincide la presente investigación

Para Luque M., Esteban E. et ⁶⁹ al en su investigación estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de carcinoma de pulmón no microcítico estadio avanzado tratados con la combinación gemcitabina y vinorelbina: valoración de la eficacia terapéutica y factores pronósticos la mayoría de los pacientes eran varones (86 % de los casos) con una mediana de edad de 63 años (límites 38-77).

Por su parte un estudio realizado en el Policlínico Marta Abreu de Santa Clara, en cuanto a la edad y el sexo de los pacientes con cáncer de pulmón predominaron los que están en el intervalo entre 60 y 69 años y del sexo masculino.⁵⁵

Gráfico 4 Curvas de supervivencia según la edad.



p=0,127

Fuente: Tabla 6 y 7 (Anexos 7 y 8)

En relación a las curvas de supervivencia según la edad se pudo observar como a medida que aumenta la misma, disminuye la tasa de supervivencia, existe con diferencia significativa entre la supervivencia acumulada al año para la edad entre 40 - 49 años y de 50 – 59 con el 58,3 % y un 27,3 % de tasas, no así entre los demás grupos etarios. La significación de la prueba estadística fue mayor de 0,05 lo que permite plantear que en los pacientes estudiados no existen diferencias entre el tiempo de supervivencia y el grupo de edad.

Esto puede estar explicado en gran parte por el número de pacientes en cada grupo de edad, pues en el estudio entre 40 y 49 solo se encontraron 12, los grupos de edades con mayor representación fueron la edad de 50 a 59 años con 66 pacientes (supervivencia acumulada al año de un 27,3 %), la edad entre 60 y 69 años con 79 pacientes (supervivencia acumulada al año de un 28,7 %) y la edad entre 70 y 79 años con 80 pacientes (supervivencia acumulada al año de un 22,2 %). Para el grupo de 80 y más la supervivencia al año fue de un 28,6 %

En un estudio realizado en la universidad de Valladolid, Mamolar Herrera N.⁵ encuentra que la media de supervivencia al año en los pacientes mayores de 60 años es de nueve meses, resultado con el que coincide la presente investigación donde la media de supervivencia global fue de diez meses.

Por su parte Cayuela L, et al.³⁰ refieren una supervivencia al año del 60 % en los pacientes de 60 a 69 años y de un 35 % en los pacientes de 80 años y más.

Según estudios revisados la edad media al diagnóstico se sitúa entre los 65 y los 75 años así por ejemplo en Matanzas, Herrera Suárez A, et al.⁴³ describen una media de edad de 73 años resultados con el que se coincide en la presente indagación donde la media de la edad fue de 72,68 años.

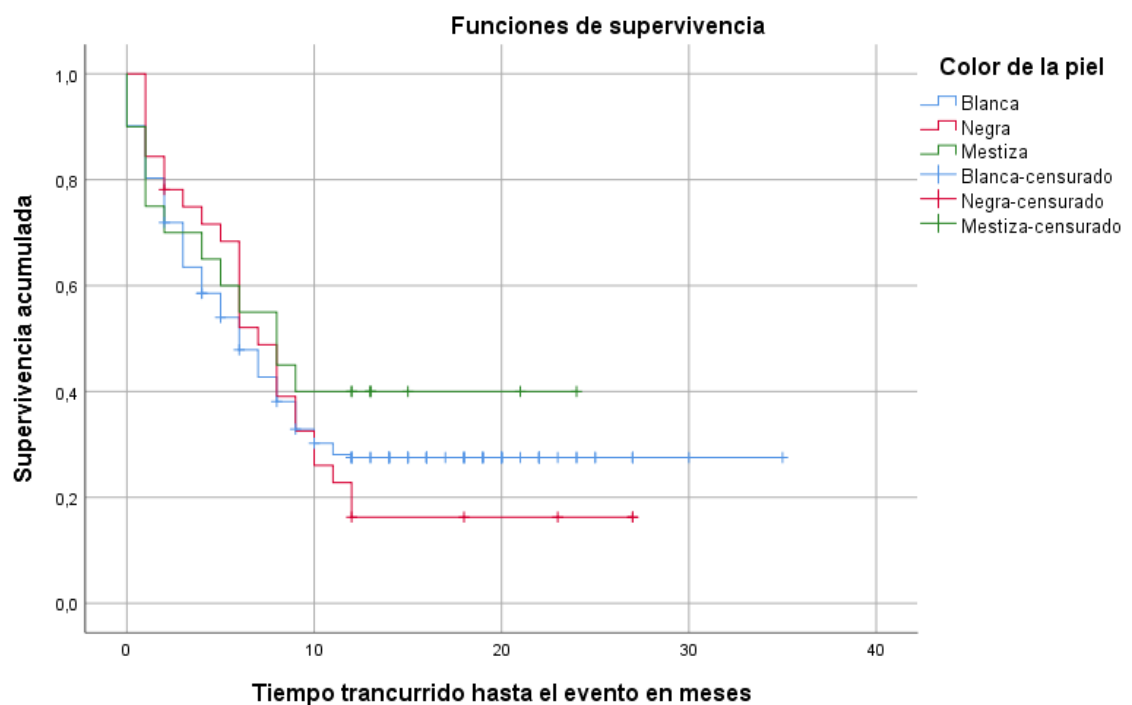
El Dr. Rodríguez PC¹⁹ en la investigación Desarrollo clínico y perspectivas de la vacuna CIMAvax EGF en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas encuentra que en el grupo de <60 años la mediana fue de 11,47 meses resultados con los que no coincide la presente investigación.

En Cuba el cáncer es una de las principales causas de incidencia y mortalidad desde la década de los 70 del pasado siglo. El panorama epidemiológico del

cáncer, una vez que pasó a ser la primera causa de mortalidad general en el 2012, representa el mayor obstáculo para lograr sostener la “esperanza de vida de 80 años con mejor calidad” ⁷

La edad en la presente investigación estuvo relacionada con el tiempo de supervivencia de los pacientes lo cual coincide con un estudio realizado en Ciego de Ávila donde la supervivencia es menor a medida que aumenta la edad.⁴⁰

Gráfico 5 Curvas de supervivencia según color de la piel



p=0,596

Fuente: Tabla 8 y 9 (Anexos 9 y 10)

Según lo mostrado en el gráfico de las curvas de supervivencia para el color de la piel, la supervivencia acumulada al año es de un 40 % para el color de piel mestiza, de un 29,1 % para la piel blanca y de un 18,8 % para la negra, el tiempo de supervivencia medio fue de 12 meses y 7 días para el color de piel

blanca, 11 meses y ocho días para la mestiza y nueve meses y cuatro días para la negra.

Al analizar el resultado de la probabilidad asociada al estadígrafo se observó una significación mayor del 0.05 por lo que se puede plantear con el 95 % de confiabilidad que no hay diferencias significativas entre las curvas de supervivencias determinadas por el color de la piel.

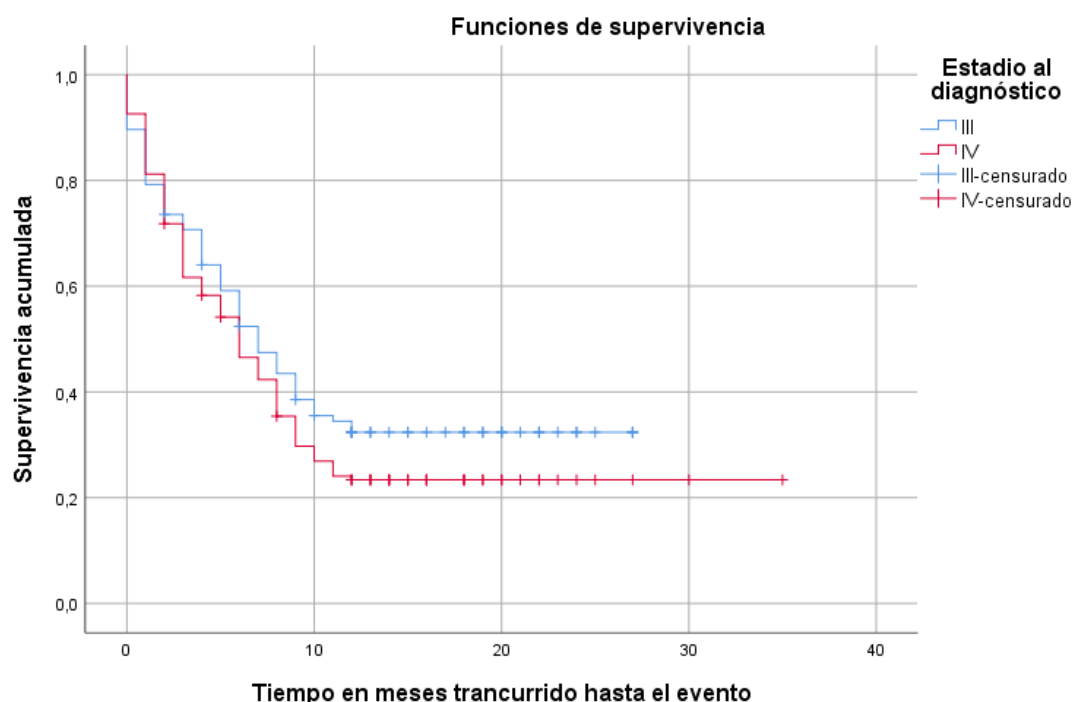
Según estudios realizados en EEUU los hombres de raza negra son 20 % más propensos a padecer cáncer de pulmón en comparación con los hombres de raza blanca y la tasa es casi 10 % menor en las mujeres de la raza negra que en las mujeres de la raza blanca. Tanto las mujeres negras como las mujeres blancas tienen tasas menores en comparación con los hombres.⁷⁰

En la investigación realizada por Resende Avelino CU, et al.⁷¹ Assessment of quality of life in patients with advanced non-small cell lung carcinoma treated with a combination of carboplatin and paclitaxel de igual modo se evidencia la prevalencia de los fumadores sobre los no fumadores y la raza blanca.

En un estudio retrospectivo de los resultados obtenidos con la administración de la vacuna terapéutica en el tratamiento del cáncer del pulmón de células no pequeñas, realizado por Neninger Vinageras E, et al.⁷² que incluye seis investigaciones revela un predominio de los pacientes fumadores y de la raza blanca.

Estudios realizados a nivel mundial han demostrado que hay diferencias raciales en cuanto a la incidencia de la enfermedad: los afroamericanos y los hawaianos tienen más riesgo de desarrollarla si fuman más que los blancos, japoneses y latinos.⁷³

Gráfico 6 Curvas de supervivencia según estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico



$p=0,171$

Fuente: Tabla 10 y 11 (Anexos 11 y 12)

En relación al estadio de la enfermedad al diagnóstico según criterios de estadificación oncológica del cáncer de pulmón (gráfico 6). La probabilidad asociada a la prueba estadística arroja una significación mayor de 0,05 por lo que se puede plantear con el 95 % de confiabilidad que no hay diferencias significativas entre las curvas de supervivencias para los estadios III y IV.

En el estudio se pudo constatar que prevaleció el estadio IV con 149 pacientes, con una supervivencia acumulada de un 24,8 % y una media de 11 meses seis días. El estadio III estuvo representado por 106 pacientes con una media de 11 meses y siete días y una supervivencia acumulada de un 34 %.

Según expertos de la *American Society of Clinical Oncology* (la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, ASCO por sus siglas en inglés), el estadio del cáncer de pulmón de células no pequeñas se basa en una combinación de varios factores, que incluyen lo siguiente: El tamaño y la

ubicación del tumor y si se ha diseminado a los ganglios linfáticos u otras partes del cuerpo, estableciéndose 5 estadios para esta afección: el estadio 0 (cero) y los estadios I a IV (1 a 4).¹¹

Cardona AF, ⁷⁴ en su estudio Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en cuatro instituciones de Colombia plantea una media de supervivencia en los estadios III-IV, de 11 meses después del diagnóstico, aún en aquellos que reciben todas las líneas de terapia oncoespecífica convencionales.

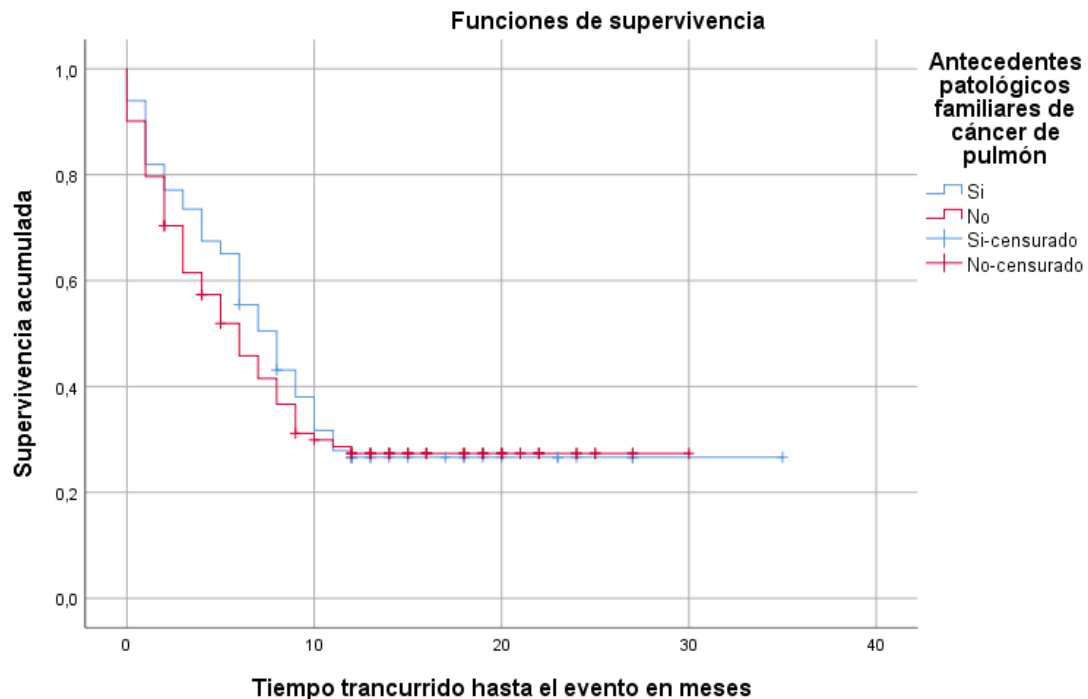
Ramos Guette PL por su parte en su, identifica que de 190 pacientes el 90,5 % estaba en estadio IV de la enfermedad. ⁶⁴

En un estudio realizado por Columbié Regüíferos JC, ⁶⁵ en Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso de Santiago de Cuba, comprueba que la etapa IV fue la predominante, con un 31,0 %; no obstante, existió homogeneidad numérica en cuanto a las etapas clínicas, a excepción de la etapa III, que fue la de menor cuantía, con 7 pacientes, para un 12,1 %, resultados con los que coincide la presente investigación

Por su parte Camacho Sosa K ²² en el estudio realizado en Matanzas, observa que de los 246 pacientes incluidos el 71,6 % se diagnostica en estadio IV.

Martínez Fera F, ²⁸ en su estudio realizado en Santiago de Cuba observa una probabilidad de supervivencia libre de progresión estadísticamente significativa en los pacientes en estadio IIIB, con una media de 19 meses y una mediana de nueve meses. Resultados con los que no coincide la presente investigación en la cual se encontró una media de cerca de 11 meses para ambos estadios.

Gráfico 7 Curvas de supervivencia según antecedentes patológicos familiares de cáncer de pulmón



$p=0,471$

Fuente: Tablas 12 y 13 (Anexos 13 y 14)

El gráfico representa la comparación de las curvas de supervivencia para los pacientes con cáncer de pulmón avanzado según la presencia o no de antecedentes familiares de esta afección, se observó que más de la mitad de los pacientes estudiados (67,5 %) no presentaron este antecedente, la media de supervivencia en ambos grupos no mostró diferencias importantes (tabla 12 Anexo 14) el análisis del Log Rank entre las curvas muestra una probabilidad asociada de 0,471 lo que lleva a plantear que no existen evidencias suficientes para relacionar el tiempo de supervivencia de los pacientes una vez diagnosticados con los antecedentes familiares de la enfermedad, con el 95 % de confiabilidad.

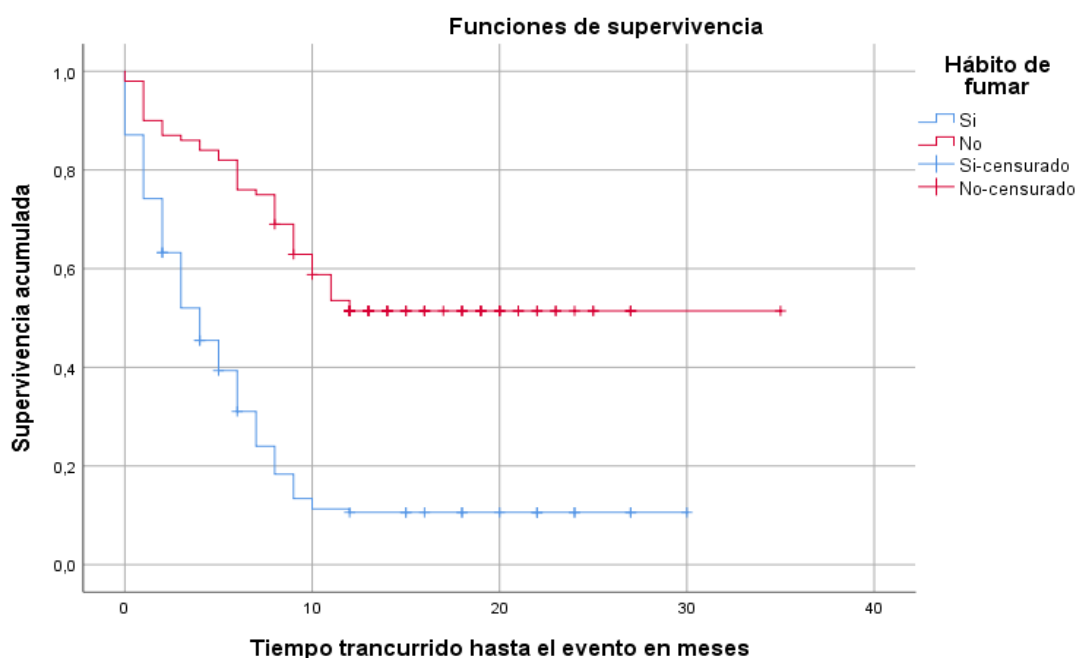
Las alteraciones genéticas que determinan la aparición del cáncer pulmonar pueden transmitirse de padres a hijos y, con ellas, una alta probabilidad de que

las personas portadoras de las mutaciones puedan llegar a presentar un tumor.⁷⁵

En relación a los antecedentes familiares Cabo García A, et al.⁹ observa en su investigación un predominio del antecedente de primer grado de parentesco en el 62,7 % de los pacientes y según los hallazgos de Álvarez Matos D, et al.⁷⁶ el 66,2 % de los pacientes presenta el antecedente de familiares con cáncer en pulmón.

Los resultados de la presente investigación coinciden con los resultados de Grass Hernández NM²⁷ en su estudio Caracterización clínica y morfo estereológica de tumores malignos epiteliales de pulmón diagnosticados por biopsia espirativa con aguja fina, en el que no observa diferencias significativas en cuanto a los antecedentes patológicos familiares de esta entidad nosológica.

Gráfico 8 Curvas de supervivencia según hábito de fumar



p=0,000

Fuente: Tablas 14 y 15 (Anexos 15 y 16)

En el gráfico se analizan los tiempos y la supervivencia acumulada en los pacientes según la presencia o no del hábito de fumar, donde se observó una marcada diferencia entre los pacientes fumadores con una probabilidad asociada al estadígrafo menor de 0,000 y una media de supervivencia de 6,6 meses y en los que no lo son, se describe una media de supervivencia de 21,1 meses; es decir al año del diagnóstico sobreviven el 52 % de los pacientes no fumadores y un 13,5 % de los que son fumadores. Lo que se traduce en una relación importante entre la presencia de este hábito tóxico y el tiempo de supervivencia.

En cuanto al número de fumadores en el estudio este ascendió a un total de 155 pacientes lo que es un hecho alarmante dado la asociación que este hábito nocivo tiene tanto para la aparición del cáncer de pulmón como de otros tipos de neoplasias y enfermedades.

Estos resultados coinciden con los obtenidos por Ayala León SJ³³ en su investigación: Factores etiológicos y caracterización de pacientes con cáncer de pulmón en el Instituto Nacional del Cáncer, Paraguay. En la cual muestra que el mayor número de pacientes incluidos en el estudio, eran fumadores. Resultados similares obtuvo Escalona Barbosa IR⁴ en un estudio Supervivencia del cáncer de pulmón de pacientes tratados en un hospital de referencia en Zaragoza.

Cuanto más años haya fumado una persona, y sobre todo si lo ha hecho a una edad temprana, está más relacionado con la aparición de cáncer, pues la dosis de agentes cancerígenos es acumulativa.⁸

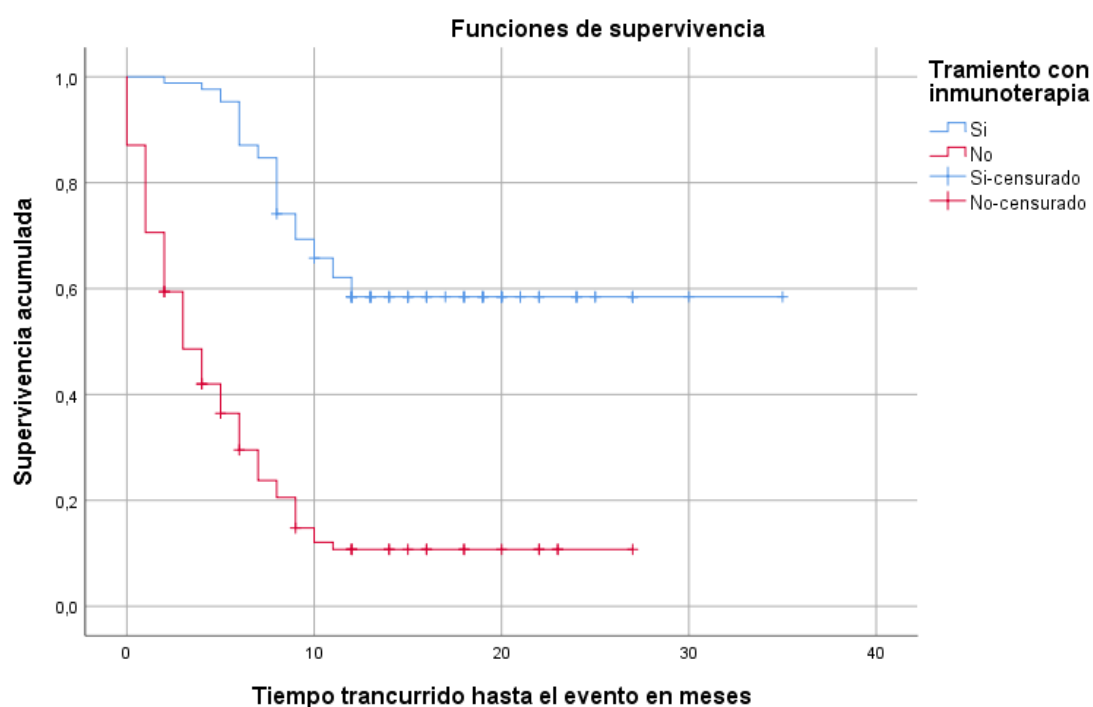
Es un hecho común encontrar en la mayoría de las publicaciones la relación existente entre la enfermedad y el tiempo que se ha fumado; por ejemplo, De la Rosa Santana JD, et al.⁶⁷ describen que el 90 % comunica haber fumado antes del diagnóstico de la enfermedad, el 70,3 % de los fumadores consumía más de veinte cigarrillos al día y el 72,2 % lo había hecho por más de treinta años; mientras que Benítez Sánchez E, et al.³⁵ refieren que el hábito estuvo presente en el 60 % de su casuística, de los cuales un 41 % había fumado por más de 30 años y un 45,6 % consumía más de 30 cigarrillos diarios, sobre todo en el caso de los varones.

Al profundizar en este sentido Grass Hernández, ²⁷ plantea que el riesgo de sufrir cáncer de pulmón disminuye al dejar de fumar, pero nunca al nivel del no fumador, además ese riesgo comienza a minimizarse a partir de los 5 años de dejar de fumar, en su estudio aprecia que el hábito de fumar fue el principal factor de riesgo con el 67 % de los pacientes estudiados

Al reflexionar en este sentido, Gómez-Tejeda JJ, et al.⁷⁷ resaltan que el factor de riesgo con mayor incidencia en su estudio es el hábito de fumar presente en el 64,29 % de los pacientes.

A opinión de la autora la prevención primaria a través del abandono o del evitar el consumo de tabaco, junto con una detección temprana representan las medidas más importantes en el control del cáncer de pulmón.

Gráfico 9 Curvas de supervivencia según tratamiento con inmunoterapia (CIMA Vax EGF



p=0,000

Fuente: Tablas 16 y 17 (Anexos 17 y 18)

El tiempo de supervivencia en relación al tratamiento empleado se pudo observar (gráfico 9), la curva de mayor supervivencia representa los pacientes que recibieron tratamiento con inmunoterapia, según la tabla 16 del anexo 18 la media de supervivencia para los pacientes con inmunoterapia fue de un 23,7 meses (58,8 % de supervivencia al año) y los que no la recibieron tuvieron una media de un 6,6 meses (13,5 % de supervivencia al año), con lo que se puede plantear con el 95 % de confiabilidad la relación entre el tratamiento con inmunoterapia y el tiempo de supervivencia de los pacientes después del diagnóstico.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados tiene una alta incidencia y mortalidad.⁷ Tiene una precaria supervivencia al año del diagnóstico y los tratamientos que se emplean son la quimioterapia, la radioterapia, las terapias dirigidas y la inmunoterapia.

La vacuna CIMAvax-EGF se posiciona como la posibilidad terapéutica en la lucha por ofrecer a los pacientes con neoplasia malignas de pulmón, en estadios avanzados, mayor supervivencia y calidad de vida.⁵⁶

En este sentido, Haanen JBAG⁷⁸ considera que la supervivencia global de los pacientes según modalidad de tratamiento recibida, coincide con investigaciones internacionales, aunque los porcentajes sean inferiores a los que se reportan en el mundo, y las cifras más altas la arrojó la inmunoterapia.

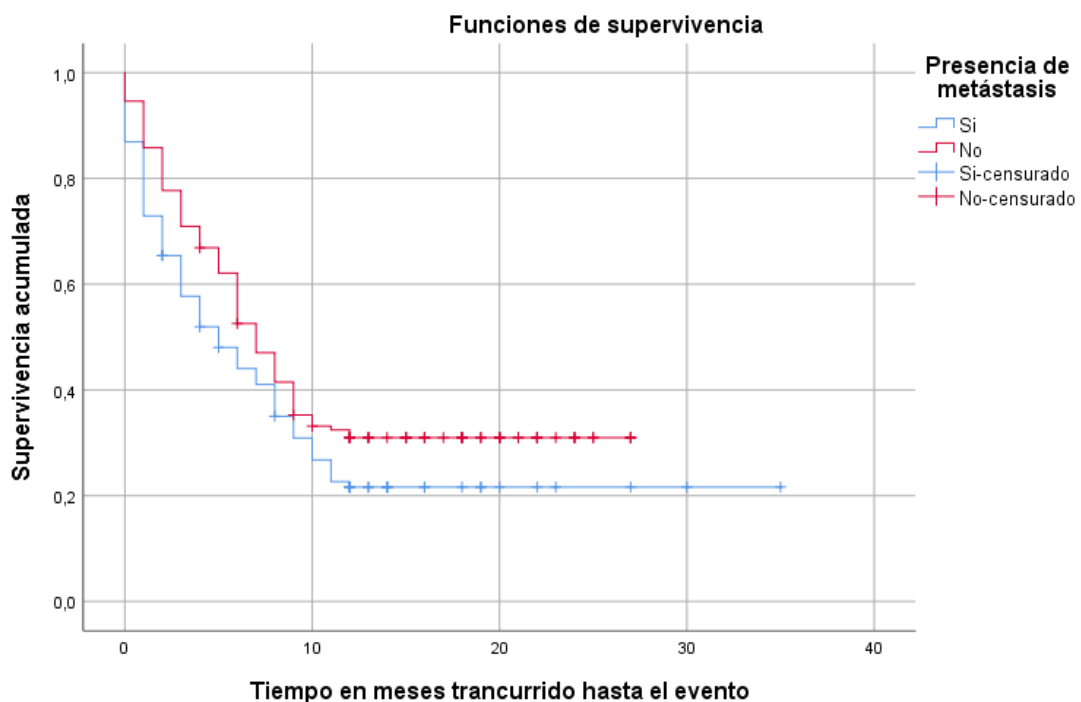
En la actualidad los estudios del tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, en los estadios avanzados son basados en la medicina de precisión que actúa a nivel de diferentes blancos terapéuticos, y los resultados de supervivencia aseguran ser prometedores.²²

Al profundizar sobre este aspecto, Camacho Sosa K²² observa que la modalidad de tratamiento que alcanzó mejor supervivencia en los de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados en Matanzas, fue la inmunoterapia, con un 16,66 % a los tres años y un 3,33 %, a los cinco años

Al profundizar sobre este aspecto en su investigación Díaz y Lage⁷⁹ aseguran que las terapias para inhibir el crecimiento tumoral mediante el bloqueo del

receptor del EGF, representan una nueva oportunidad de éxito en los pacientes con tumores de pulmón. Al aumentar la respuesta inmune del individuo contra el tumor y actuar como tratamiento adyuvante después de la eliminación de las grandes masas tumorales por los métodos terapéuticos convencionales.

Gráfico 10 Curvas de supervivencia según presencia de metástasis



p=0,045

Fuente: Tablas 18 y 19 (Anexos 19 y 20)

La comparación de las curvas de supervivencia según presencia de metástasis es ilustrada en el gráfico 10, se pudo observar que los pacientes al año mostraron una supervivencia acumulada de un 24,3 % y los pacientes que no presentaron de un 31,8 %, los tiempos medios de supervivencia se movieron entre 10,8 meses para los que la tuvieron y 11,6 meses para aquellos que no la tuvieron. La significación estadística de la prueba fue menor de 0,05 lo que nos permite plantear que el tiempo de supervivencia del cáncer de pulmón avanzado varía en función de la presencia de metástasis.

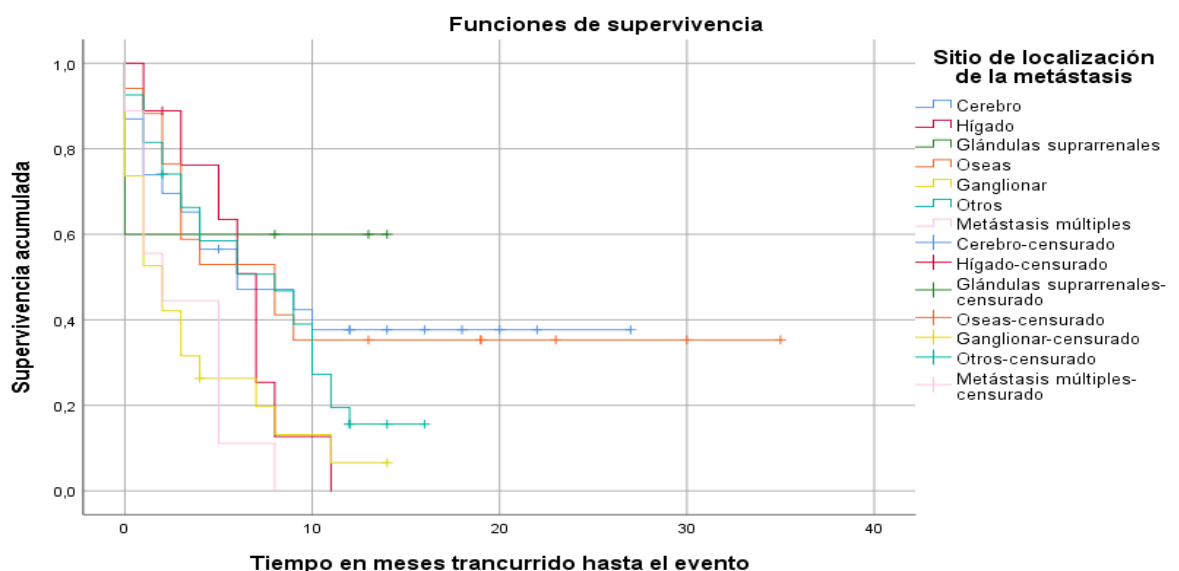
La literatura internacional describe que alrededor del 60 % de los cánceres de pulmón se diagnostican en fase de enfermedad avanzada o metastásica, lo que acarrea un mal pronóstico para las personas que contraen esta enfermedad, ^{15, 66} diagnóstico tardío que se justifica porque en estos estadios la enfermedad comienza a producir síntomas que inducen a la realización de estudios.

Cardona AF y colaboradores ⁷⁴ publicaron en su investigación Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en cuatro instituciones de Colombia que el 89,8 de la población estudiada presentó compromiso metastásico.

En consonancia con estos razonamientos se llevan a cabo programas para el diagnóstico precoz del cáncer de pulmón.⁵²

Al meditar sobre este aspecto Camacho Sosa ²² plantea que cerca del 90 % de los pacientes mueren antes de los cinco años al no existir en esta etapa opciones para el tratamiento curativo.

Gráfico 11 Curvas de supervivencia según sitio de localización de la metástasis.



p=0,008

Fuente: Tablas 20 y 21 (Anexos 21 y 22)

En el gráfico se comparan las curvas de supervivencia según sitio de localización de la metástasis, se pudo observar que los pacientes con metástasis en glándulas suprarrenales mostraron una supervivencia acumulada al año del 60 %, seguida de las metástasis cerebrales y óseas con un 39,1 % y un 35,3 %, con menor supervivencia acumulada se muestran las metástasis en hígado y ganglionar con un 11,1 y un 10,5 % según orden de presentación, ningún paciente con metástasis múltiples sobrevivió al año del diagnóstico y otros sitios de presentación menos frecuentes tuvieron una supervivencia de un 18,5 %. Los tiempos medios de supervivencia se movieron entre 14,8 meses para las metástasis óseas, 12,3 meses para las cerebrales, 8,4 para las suprarrenales y de seis y 3,5 meses para aquellos metástasis en hígado y ganglionar. La significación estadística de la prueba fue menor de 0,05 lo que permite plantear que el tiempo de supervivencia varía en función de la localización de las metástasis.

El algoritmo de tratamiento en los pacientes depende de la localización de la metástasis. El diagnóstico de la enfermedad metastásica se logra con la mediastinoscopia, broncoscopia, resonancia magnética nuclear y tomografía. Si este último examen da positivo de metástasis a otros órganos distantes, se necesita la confirmación histológica u otro estudio radiológico, para identificar otras metástasis y prevenir el uso de cirugías innecesarias en los pacientes.⁶⁵

Luque M., Esteban E y colaboradores ⁶⁹ al presentar los resultados de su investigación encuentran dentro de los factores clínicos relacionados con peor supervivencia la presencia de metástasis hepáticas y cuatro o más localizaciones metastásica, datos con los que coincide el presente estudio.

Los resultados de Ramos Guette PL ⁶⁴ (2019), Cardona AF ⁷⁴ (2010) y Camacho Sosa K ⁶¹ (2019), confirman una probabilidad de supervivencia acumulada aproximada en el primer mes del 91 %, a los tres meses del 55 %, a los ocho meses de un 21 % y al año reportan un 13.3 %, la misma disminuye en gran medida para aquellos pacientes que presentan metástasis múltiples.

Tabla 22 Factores predictores de la mortalidad por cáncer de pulmón.

Variables incluidas en la ecuación	B	Wald	Sig	Exp (B)	IC para el 95 %	
					Inferior	Superior
Hábito de fumar	0,760	8,788	,003	4,238	1,794	5,832
Tratamiento con inmunoterapia	-,867	9,612	,000	,420	,243	,727
Presencia de metástasis	0,522	20,550	,000	3,196	1,845	3,813
Sitio de localización de la metástasis	,148	7,062	,008	1,859	1,640	2,193

Fuente: Historias Clínicas

La tabla muestra los resultados de la Regresión de Cox para determinar qué factores se comportaron como predictores de la mortalidad en los pacientes estudiados, se observó que los pacientes fumadores tuvieron cuatro veces más riesgo de fallecer, antes del año de seguimiento en comparación con los pacientes que no fumaban y que los pacientes que presentaron metástasis tuvieron tres veces más riesgo de fallecer, antes del año de seguimiento en comparación con los pacientes que no presentaron metástasis. En cuanto al sitio de localización de la metástasis el riesgo de morir antes del año de seguimiento aumenta dos veces, presentándose el mayor riesgo en los pacientes con metástasis ganglionar y glándulas suprarrenales en comparación con los pacientes que tuvieron metástasis en otros sitios de localización. Por su parte el uso del tratamiento con inmunoterapia reduce el riesgo de morir, es decir, actúa como factor protector.

Luque M., Esteban E. et al.⁶⁹ en su investigación Estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de carcinoma de pulmón no microcítico estadio avanzado tratados con la combinación gemcitabina y vinorelbina: valoración de la eficacia terapéutica y factores pronósticos hacen referencia al antecedente del hábito tabáquico como un pronóstico adverso en un análisis de pacientes con diagnóstico casi exclusivo de adenocarcinoma de pulmón y relacionan como factores con mayor supervivencia de manera significativa la histología relacionada con el adenocarcinoma, la enfermedad limitada a 1 o ninguna localización metastásica además del estado general.

Delgado Argumero C.⁶⁰ y Otero JM, et al.⁷⁴ al profundizar sobre este particular, explican que en los pacientes fumadores aumenta cerca de ocho veces el riesgo de fallecer antes del año de seguimiento.

Díaz y Lage ⁷⁹ aseguran que las terapias para inhibir el crecimiento tumoral mediante el bloqueo del receptor del EGF, representan una nueva oportunidad de éxito en los pacientes con tumores de pulmón.

CONCLUSIONES

Se evidenció una sobrevida global del cáncer de pulmón avanzado al año, en correspondencia con las cifras de Cuba y el mundo.

El tipo histológico del tumor, el hábito de fumar, el tratamiento con inmunoterapia, la presencia de metástasis y la localización de la misma fueron los factores que mostraron relación con el tiempo de supervivencia en los pacientes.

Los factores predictores en el tiempo de supervivencia de los pacientes fueron el hábito de fumar, el tratamiento con inmunoterapia, la presencia de metástasis y la localización de las metástasis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rivas Ruiz R, Pérez Rodríguez M, Palacios L, Talavera JO. Del juicio clínico al análisis de supervivencia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2014 [citado 9 Ene 2021]; 52(3): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2014/im143o.pdf>
2. Carreño Serra A. Análisis de supervivencia. Seden [Internet]. 2016 [citado 9 Ene 2021]; 16: [aprox. 22 p.]. Disponible en: <https://www.revistaseden.org/files/16-CAP%2016.pdf>
3. Rebas P. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. Cir Esp [Internet]. 2005 [citado 9 Ene 2021]; 78(4): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-pdf-13079636>
4. Escalona Barbosa IR, Bernal Pérez MM, Costa IC, Jerez Roig L, de Souza DL. Supervivencia del cáncer de pulmón de pacientes tratados en un hospital de referencia en Zaragoza. España. SEMERGEN [Internet]. 2016 Sep [citado 3 Abr 2021]; 42(6): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicinafamilia-semergen-40-pdf-S113835931500266X>
5. Mamolar Herrera N. Supervivencia a largo plazo de pacientes operados de cáncer de pulmón. Del análisis de los datos a un diseño de seguimiento útil [tesis]. Valladolid: Universidad de Valladolid; 2017. 21p. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/24093/TFG-M-M774.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Gómez Melis G, Cadarso Suárez C. El modelo de riesgos proporcionales de Cox y sus extensiones. Impacto en Estadística y Biomedicina. La Gaceta de la RSME [Internet]. 2017 [citado 9 Ene 2021]; 20(3): [aprox. 26 p.]. Disponible en: <https://grbio.upc.edu/en/shared/gacrsme203cox.pdf>
7. Ministerio de Salud Pública [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Estadísticas; 2020 [citado 17 Mar 2021]. Anuario Estadístico de Salud 2019. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>

8. Suárez Rivero B, Reyes Hernández D, Suárez Rivero A, Rosell Suárez A. Factores que influyen en la demora diagnóstica de la neoplasia de pulmón en egresados vivos. Rev Cubana Med Mil [Internet]. 2018 Mar [citado 02 Abr 2021]; 47(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572018000100006&lng=es
9. Cabo García A, del Campo ME, Rubio González T, Nápoles Smith N, Columbié Regüífero JC. Aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes con cáncer de pulmón en un servicio de neumología. MEDISAN [Internet]. 2018 Abr [citado 20 Mar 2021]; 22(4): [aprox. 11 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000400009&lng=es
10. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 25 Feb 2021]. Las 10 principales causas de mortalidad en el mundo. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
11. Cancer. Net [Internet]. Washington: American Society of Clinical Oncology; 2021 [citado 25 Feb 2021]. Cáncer de pulmón-células no pequeñas. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pulm%C3%B3n-c%C3%A9lulas-no-peque%C3%B1as/estad%C3%ADsticas>
12. Hermida Pérez JA, Buduen Nuñez A, Capote León L. Nódulo pulmonar solitario de localización subpelural: aspectos clínicos, radiológicos, histopatológico y diagnósticos diferenciales, a propósito de un caso clínico. AMC [Internet]. 2017 Oct [citado 18 Abr 2021]; 21(5): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552017000500011&lng=es
13. Benítez González Y, Díaz Cabrera JI. Radioterapia en las principales localizaciones del cáncer en ancianos. CCM [Internet]. 2015 Mar [citado 28 Abr 2021]; 19(1): [aprox. 14 p.]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812015000100003&lng=es

14. Díaz Toledo M, Cayón Escobar I, Crespo Díaz TT, Fernández NL, Valladares C. Quimioterapia en cáncer de pulmón avanzado en pacientes mayores de 60 años de edad del Hospital Benéfico-Jurídico (2008-2011). Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2014 Abr [citado 23 Ene 2012] ; 13(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2014000200008&lng=es
15. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: WHO; 2021 [citado 24 May 2021]. Cáncer. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
16. García Rodríguez ME, Benavides Márquez A, Ramírez Reyes E, Gallego Escobar Y, Toledo Cabarco Y. Lung cancer: some epidemiologic, diagnoses and treatment considerations. AMC [Internet]. 2018 Oct [citado 19 May 2021] ; 22(5): [aprox. 21 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552018000500781&lng=es.
17. Pérez Torres L, Conde Mengana S, editores. Relación de la variedad histológica del cáncer de pulmón con el hábito de fumar [Internet]. Morfovirtual; 2018 Nov 30; La Habana: CENCOMED; [citado 19 May 2021]. 3p. Disponible en: <http://www.morfovirtual2018.sld.cu/index.php/morfovirtual/2018/paper/viewPaper/153/295>
18. Cintra Lima ICP, Mattos Pimenta CA. Estigma do câncer de pulmão: conceito, fatores associados e avaliação. Investig Enferm Imagen Desarr [Internet]. 2015 [citado 6 Feb 2021]; 17(1): [aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/imagenydesarrollo/article/download/8192/9758>

19. Rodríguez PC, Rodríguez G, González G, Lage A. Desarrollo clínico y perspectivas de la vacuna CIMAvax EGF en el Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. MEDICC Review [Internet]. 2010 [citado 12 Mar 2021]; 12(1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: http://mediccreview.medicc.org/articles/mr_128_es.pdf
20. Fernández Ruiz, D, Cuevas Pérez, O. CIMAvax-EGF®: vacuna terapéutica contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados. Rev Finlay [Internet]. 2017 Mar [citado 10 May 2021]; 7(1): 1-3. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342017000100002&lng=es
21. Saldías Peñafiel F, Elola Aránguiz JM, Uribe Monasterio J, Morales Soto A, Díaz_Patiño O. Risk factors for the development of lung cancer in a cohort of adult smokers. Rev Méd Chile [Internet]. 2016 [citado 23 Mar 2021]; 144(11): [aprox. 4 p.]. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016001100003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
22. Camacho Sosa K, Alonso Lemus L, Ramírez Rodríguez D, Carreño R, Ihosvannys E, Mendoza JE, et al. Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados. Matanzas. Rev Med Electrón [Internet]. 2021 Feb [citado 11 May 2021]; 43(1): [aprox. 12 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242021000102795&lng=es. Epub 28-Feb-2021.
23. Esmeraldas Vélez EE, Vásquez Zevallos MG, Falcones Centeno MR, Solórzano Vélez JA. El envejecimiento del adulto mayor y sus principales características. Rev Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento [Internet]. 2019 [citado 25 Feb 2021]; 3 (1): [aprox. 17 p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6788154.pdf>
24. Vargas Gutiérrez S, Ruiz Jorge L. Valor diagnóstico de la citología del lavado y el cepillado bronquial en el cáncer de pulmón. Rev Acta Méd

- Cent [Internet]. 2018 [citado 23 Mar 2021]; 12(1): [aprox. 4 p.].
Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2018/mec181a.pdf>
25. Vázquez Ochoa EF, Sánchez Montero IR, Rodríguez Reyna I, Feria González DO, Martínez Feria DR. Envejecimiento y morbilidad por enfermedades crónicas seleccionadas en el municipio de Rafael Freyre, Holguín, Cuba. Correo Científico Médico [Internet]. 2020 [citado 18 Feb 2021]; 24(4): [aprox. 17 p.]. Disponible en:
<http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/download/3443/1572>
26. González Ramírez DM, Tatis Méndez JF, Cardona Arango D, García García González Ramírez DM, Tatis Méndez JF, Cardona Arango D, García García HI. Supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón estadio III y metastásico, 2014 – 2018 [tesis máster]. Colombia: Instituto de Cancerología Las Américas de Medellín; 2019. 54p. Disponible en: <https://repository.ces.edu.co/handle/10946/3973>
27. Grass Hernández NM, Díaz Rojas PA, Márquez Rubio A, Zaldívar Acosta Y. Caracterización clínica y morfoestereológica de tumores malignos epiteliales de pulmón diagnosticados por biopsia aspirativa con aguja fina. CCM [Internet]. 2016 Sep [citado 23 Mar 2021]; 20(3): [aprox. 13 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000300007&lng=es
28. Martínez Feria F, Matos Pineda LE, Acosta Brooks SC, Cobián Caballero CO. Características clínicas y evolutivas de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas. MEDISAN [Internet]. 2016 Ene [citado 26 Abr 2021]; 20(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000100007&lng=es
29. Cobián Caballero CO, Acosta Brooks SC, Martínez Feria F, Romero García LI. Supervivencia en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas vacunados con CIMAvax-EGF. MEDISAN [Internet]. 2016

- Mar [citado 23 Mar 2021]; 20(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000300007&lng=es
30. Cayuela L, Asuero Llanes A, Rodríguez Domínguez S, Chávez Conde, Cayuela A. Análisis espacial de la mortalidad por cáncer de pulmón en España con especial referencia a Andalucía (2013-2017). Open Respir Arch [Internet]. 2020 Jun [citado 20 Mar 2021]; 2(3): [aprox. 5 p.]. Disponible en:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2659663620300151?token=62E40C9B634F201816D12F33E706C2648906A20DE9B8B339EE371F90F8FD3707DA05214D1E8C4A71B52E4D09A4F694E3>
31. Pino Alfonso PP, Morales Díaz Barriga ME, Rodríguez Vásquez JC, Cabanes Varona L, Gassiot Nuño C, Hernández Díaz A, et al. Broncoscopia diagnóstica en el adulto mayor con sospecha de cáncer de pulmón. Rev Cubana Med [Internet]. 2016 Dic [citado 18 Abr 2021]; 55(4): [aprox. 12 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232016000400001&lng=es
32. Laffita Zamora J, Fleites González G. Cirugía de cáncer de pulmón en combinación con cirugía reductora de volumen. Rev Cubana Med Mil [Internet]. 2016 Mar [citado 18 Abr 2021]; 45(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572016000100010&lng=es
33. Ayala León SJ, Agüero MA, Gauna C, Ayala León M. Factores etiológicos y caracterización de pacientes con cáncer de pulmón en el Instituto Nacional del Cáncer, Paraguay. Rev Virtual Soc Parag Med Int [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021]; 7(1): [aprox. 9 p.]. Disponible en:
<http://scielo.iics.una.py/pdf/spmi/v7n1/2312-3893-spmi-7-01-56.pdf>
34. García Rodríguez ME, Benavides Márquez A, Ramírez Reyes E, Gallego Escobar Y, Toledo Cabarco Y. Lung cancer: some epidemiologic, diagnoses and treatment considerations. AMC [Internet]. 2018 Oct

[citado 19 May 2021]; 22(5): [aprox. 22 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552018000500781&lng=es.

35. Benítez Sánchez E, Pérez Cala AE, Vilaseca Sanabria E, Ramírez Ramírez E, Colón Blanco I. Variables predictoras de riesgo de cáncer de pulmón en fumadores. Rev Cubana Med Mil [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021]; 47(3): [aprox. 11 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572018000300007&lng=es
36. Columbié Regüíferos JC, Araujo Durán Y, Arias Beatón E, Quintero León B, Cabo García A. Asociación de los biomarcadores con el cáncer pulmonar en pacientes de un servicio de neumología. MEDISAN [Internet]. 2018 Jun [citado 02 Abr 2021]; 22(6): [aprox. 7 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000600002&lng=es
37. Guerra Mesa JL, González Hernández J, Bosque Diego OJ, Flores Vega YI, Rodríguez Machado J, Jiménez Galainena JJ. Combinación poco frecuente de neoplasias múltiples sincrónicas. Rev Cubana Cir [Internet]. 2016 Jun [citado 2021 Abr 28]; 55(2): [aprox. 4 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932016000200010&lng=es
38. Álvarez Guerra, González L, Ortiz Carrodegua RA, Rodríguez Pino A. Algunas reflexiones sobre el cáncer de pulmón. Mediacentro Electrónica [Internet]. 2017 Jun [citado 23 Mar 2021]; 21(2): [aprox. 3 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432017000200009&lng=es
39. Mederos Curbelo ON. Resultados del tratamiento quirúrgico de las colecciones de pus del pulmón. Rev Cubana Cir [Internet]. 2017 Jun [citado 28 Abr 2021]; 56(2): [aprox. 3 p.]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932017000200001&lng=es

40. Hernández Casola T, Pérez Morales Y, Trujillo Tirado T. Elevada supervivencia en paciente con cáncer de pulmón avanzado tratada con Vaxira. Rev Mediciogo [Internet]. 2020 Abr [citado 20 Mar 2021]; 26(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en:
<http://www.revmediciogo.sld.cu/index.php/mediciogo/article/viewFile/1125/3046>
41. Pandolfi Blanco AM, Fernández García S, Riverón Forment G, Gutiérrez Gutiérrez R. Daño al ADN y capacidad de reparación en pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas tratados con poliquimioterapia. Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2018 Abr [citado 26 Mayo 2021]; 17(2): [aprox. 11 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2018000200004&lng=es
42. Senra Armas LA, Menéndez Pérez R. Identificación de tumor primario en pacientes con metástasis como forma de presentación de cáncer. Rev Cubana Med [Internet]. 2014 Dic [citado 28 Abr 2021]; 53(4): [aprox. 14 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232014000400005&lng=es
43. Herrera Suárez A, Carreño Rolando IE, Camacho Sosa K, Santiesteban Álvarez E, Morales Fuentes MA. La inmunoterapia una alternativa terapéutica en ancianos con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Rev Med Electrón [Internet]. 2019 Oct [citado 20 Mar 2021]; 41(5): [aprox. 8 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000501279&lng=es
44. Martínez Batista O, Moreno Infante M. Panorámica de los ensayos clínicos en el cáncer de pulmón en la provincia de Holguín. CCM [Internet]. 2013 Dic [citado 28 Abr 2021]; 17(4): [aprox. 2 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000400001&lng=es

45. Hernández Celorio O. Asociación citohistológica del cáncer de pulmón en Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2016 Abr [citado 26 Abr 2021]; 20(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942016000200007&lng=es
46. Pérez Escobar MM, García Rodríguez ME, Armas Moredo K, Álvarez Montané I, Oliva Díaz JA, Pérez Escobar E. Cáncer de pulmón de células no pequeñas: presentación de caso. AMC [Internet]. 2017 Abr [citado 23 Mar 2021]; 21(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552017000200010&lng=es.
47. Arnedillo Muñoz A, Merino Sánchez M. Epidemiología del cáncer de pulmón en el ámbito de Neumosur. Rev Esp Patol Torac [Internet]. 2017 [citado 23 Mar 2021]; 29 (2): [aprox. 7 p.]. Disponible en:
<https://www.neumosur.net/files/publicaciones/Revistas/2017/DOCUMENTO-CANCER.pdf>
48. Palacio Nebreda MM. Estudio de las hospitalizaciones por cáncer de pulmón en España entre 2001 y 2011. Análisis de la embolia pulmonar como complicación [tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2018. 56p. Disponible en:
<https://eprints.ucm.es/id/eprint/47110/1/T39806.pdf>
49. Camacho Sosa K, Santiesteban Álvarez E, Herrera Suárez A, Carreño Rolando IE. Ensayos clínicos en pacientes con cáncer de pulmón en Matanzas 2019. Rev Médica Electrónica [Internet]. 2019 [citado 23 May 2021]; 41(5): [aprox. 2 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000501297&lng=es. Epub 31-Oct-2019.
50. Rivero Castro A, Cruz Correa LM, Artiles Lezcano J. Selección de un algoritmo para la clasificación de nódulos pulmonares solitarios. RCIM [Internet]. 2016 Dic [citado 28 Mar 2021]; 8(2): [aprox. 10 p.]. Disponible

en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18592016000200002&lng=es

51. Hernández Suárez N, Dopico Ravelo D, Sandrino Sánchez M, Morera Rojas MP, Díaz Hernández M. Caracterización clínica epidemiológica del cáncer de pulmón en pacientes atendidos de 2016 a 2017. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2020 [citado 28 Mar 2021]; 24(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en:
<http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4056>
52. Romero Pérez TC, Abreu Ruiz G, Monzón Fernández AN, Bermejo Bencomo W. Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2020 [citado 28 Mar 2021]. 65p. Disponible en:
<https://www.paho.org/cub/dmdocuments/CONTROL%20DEL%20CANCER%20EN%20LA%20APS.pdf>
53. Farfán Briones LG, Tapia Pinargote CS, Mendoza Pico VV, Margari Álvarez AB, Pico Macías AE. Factores de riesgos de pacientes con insuficiencia respiratoria por cáncer pulmonar. RECIAMUC [Internet]. 2019 [citado 23 Mar 2021]; 3(1): [aprox. 19 p.]. Disponible en:
<http://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/380>.
54. Camacho Sosa K, Santiesteban Álvarez E, Herrera Suárez A, Carreño Rolando IE. Ensayos clínicos en pacientes con cáncer de pulmón en Matanzas 2019. Rev Médica Electrónica [Internet]. 2019 [citado 23 May 2021]; 41(5): [aprox. 1 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000501297&lng=es. Epub 31-Oct-2019.
55. Pérez Guerra LE, Rodríguez Flores O, Morales Morales Y, Amores Ramos A, Jaime Valdés LM, Pérez Rodríguez A. Cáncer de pulmón: aspectos clínicos y diagnósticos en pacientes afectados del Policlínico “Marta Abreu”. Estudio de cinco años. Acta Médica del Centro [Internet]. 2017 [citado 23 Mar 2021]; 11(3): [aprox. 5 p.]. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2017/mec173f.pdf>

56. Centro para el Control de la Calidad de los Medicamentos CECMED. CIMAvax EGF®. (Conjugado químico de Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante acoplado a la proteína recombinante rP64K) [Internet]. La Habana: CECMED; 2017 Oct [citado 22 Mar 2021]. 3p. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_ci_ma-vax_egf.pdf
57. Ortiz Carrodegua RA, Lorenzo Monteagudo G, Marrero Miragaya MA. Seguridad de la vacuna CIMAvax-EGF® para el tratamiento de pacientes con CPCNP en estadios avanzados. Exploración de la efectividad según Concentraciones basales de EGF. Fase IV. La Habana: Centro de Inmunología Molecular; 2015.
58. Dirección de investigaciones Clínicas. Reporte Final de Ensayo Clínico: “Evaluación de supervivencia de pacientes con tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas tratados con la vacuna CIMAvax-EGF® en comparación con el tratamiento convencional”. La Habana: Centro de Inmunología Molecular; 2014.
59. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas. Guía de referencia rápida [Internet]. México: IMSS; 2019 [citado 23 Mar 2021]. 15p. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/030GRR.pdf>
60. Delgado Argumero C. Supervivencia de los pacientes con cáncer en el hospital militar central. Bogotá 2007-2014[tesis]. Bogotá: Universidad El Bosque; 2017. 89p. Disponible en: https://repositorio.unbosque.edu.co/bitstream/handle/20.500.12495/4252/Delgado_Argumero_Caroll_2017.pdf?sequence=1
61. Camacho Sosa Kirenia, Herrera Suárez Anairis, Martí Martínez Angel Ernesto, García Hernández Mildrey, García Soto Jesús. Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón con metástasis cerebral en

- Matanzas. Rev Med Electrón [Internet]. 2019 Abr [citado 11 May 2021]; 41(2): [aprox. 12 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000200410&lng=es.
62. Putnam J. Pulmón, pared torácica, pleura y mediastino. En: Courtney Townsend R, Daniel Beauchamp B, Mark Evers KM. Sabiston. Tratado de Cirugía. Barcelona: Elsevier; 2017.p.1564-607.
 63. Nason KS, Maddaus MA, Luketich JD. Pared torácica, pulmones, mediastino y pleura. En: Barrett Deatrick K, Jason Long, Andrew C. Schwartz. Principios de Cirugía. México: McGraw-Hill Interamericana; 2015.p.513-85.
 64. Ramos Guette PL, Ramos MA, Silva D. Supervivencia en cáncer de pulmón localmente avanzado y metastásico estadios IIIB y IV. Rev Col Hematol Oncol [Internet]. 2019 Oct [citado 11 May 2021]; 6(2): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/92>
 65. Columbié Regüeiferos JC, Rosales Calas M, Torres Puentes S, Veranes García M, Quintero Salcedo S. Uso de la vacuna CIMAvax-EGF® como práctica médica habitual. MEDISAN [Internet]. 2019 Feb [citado 11 de May de 2021]; 23(2): [aprox. 6p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medisan/mds-2019/mds192d.pdf>
 66. Rodríguez Martínez OS, Rojas Sánchez JH, Concepción López MA, Moreno Perera L, Orellana Meneses GA. Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón sometidos a cirugía de resección con linfadenectomía por muestreo. Gac Méd Espirit [Internet]. 2019 Dic [citado 11 May 2021]; 21(3): [aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212019000300051&lng=es. Epub 03-Dic-2019.
 67. De la Rosa Santana JD, Arrate Castellanos ER, Pérez Mola K, Cancino Mesa JF, Moreno Cubela F. Características clínico-patológicas del carcinoma pulmonar de células no pequeñas [Internet]. Morfovirtual; 2020 Nov 30; La Habana: CENCOMED; [citado 21 Mar 2021]. 2p.

<http://www.morfovirtual2020.sld.cu/index.php/morfovirtual/morfovirtual2020/paper/view/353>

68. American Cancer Society [Internet]. Washington: ACS; 2019 [citado 12 Mar 2021]. Etapas del cáncer de pulmón no microcítico. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcitico.html>
69. Luque M, Esteban E, Villanueva N, Corral N, Jiménez P, Capelán M, et al. Estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de carcinoma de pulmón no microcítico estadio avanzado tratados con la combinación gemcitabina y vinorelbina: valoración de la eficacia terapéutica y factores pronósticos. Oncología (Barc) [Internet]. 2007 [citado 11 May 2021]; 30(2): [aprox. 11 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352007000200003&lng=es.
70. ACS. Estadísticas importantes sobre el cáncer de pulmón [Internet]. Washington: American Cancer Society; 2016 [actualizado 8 Feb 2016; citado 15 May 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9436.00.pdf>
71. Resende Avelino CU, Marques Cardoso R, Sales de Aguiar S, Sobreira da Silva MJ. Assessment of quality of life in patients with advanced non-small cell lung carcinoma treated with a combination of carboplatin and paclitaxel. J Bras Pneumol [Internet]. 2015 [citado 26 Abr 2021]; 41(2): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/jbpneu/a/WDzzdYrVhHsvS7xhzzSLpwR/abstract/?lang=en>
72. Neningen Vinageras E. Inmunoterapia activa específica con la vacuna EGF en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado [tesis]. Ciudad de la Habana: Universidad de la Habana; 2011. 67p. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=425>

73. Roca Goderich R, Smith Smith VV, Paz Presilla E, Losada Gómez J, Serret Rodríguez B, Llamas Sierra N, et al. Temas de Medicina Interna. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017.
74. Cardona Andrés F, Carranza H, Vargas Carlos A, Otero JM, Reveiz L, Reguart N, et al. Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en cuatro instituciones de Colombia. Rev Venez Oncol [Internet]. 2010 Mar [citado 19 May 2021]; 22(1): [aprox. 17 p.]. Disponible en:
http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-05822010000100010&lng=es.
75. Sullivan I. Estudios farmacogenéticos y factores pronósticos en el cáncer de pulmón no microcítico [tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2017. 67p. Disponible en:
https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2017/hdl_10803_454809/ivsu1de1.pdf
76. Álvarez Matos D, Nazario Dolz AM, Romero García LI, Castillo Toledo L, Rodríguez Fernández Z, Miyares Peña MV. Caracterización de los pacientes operados de cáncer de pulmón de células no pequeñas. Rev Cubana Cir [Internet]. 2020 Jun [citado 20 Mar 2021]; 59(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932020000200006&lng=es
77. Gómez Tejeda JJ, Tamayo Velázquez O, Iparraguirre Tamayo AE, Diéguez Guach RA. Comportamiento de los factores de riesgo de la neoplasia de pulmón. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2020 [citado 22 Mar 2021]; 16(3): [aprox. 5 p.]. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revunimedpin/ump-2020/ump203p.pdf>
78. Haanen JB, Lugowska I, Garassino MC. Handbook of Immuno Oncology [Internet]. Lugano: ESMO Press; 2018 [citado 22 Mar 2021]. 234p. Disponible en:

<https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2020/01/2018-ESMO-Handbook-of-Immuno-Oncology.pdf>

79. Díaz A, Lage A. Terapias con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico: acercando el futuro. *Biotecnología Aplicada* [Internet]. 2007 [citado 11 Mar 2021]; 24(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en:
<https://elfosscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/2007/24/1/BA002401RV001-009.pdf>

ANEXOS

(ANEXO 1)

Camagüey, 28 de febrero de 2019

Carta de solicitud de autorizo a la dirección del centro para la revisión de las historias clínicas.

A: Director del Hospital Oncológico Provincial "María Curié" de Camagüey

Cc: Jefe del departamento de archivos

A través de la presente se solicita su autorización para la revisión de las historias clínicas de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado por motivo de encontrarme en el proceso de investigación del trabajos de terminación de la especialidad con el título: Supervivencia de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón avanzado y sus factores predictores, para optar por el título de especialista de primer grado en Bioestadísticas.

Los datos obtenidos solo serán utilizados con fines investigativos, con estrecho respeto a la privacidad e integridad de los pacientes, al no ser divulgada su identidad.

Para que así conste firma la presente.

Dra. Milvia M. Bueno Figueredo.

Residente de la especialidad de Bioestadística.

(ANEXO 2)

Tabla 1 Pacientes según medias del tiempo de supervivencia global

Media			
Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
12,740	0,882	11,012	14,469

Fuente: Historias Clínicas

(ANEXO 3)

Tabla 2 Pacientes según medias del tiempo de supervivencia para el tipo histológico del tumor.

Media				
Tipo histológico	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Epidermoide	12,434	1,067	10,342	14,526
Carcinoma de células grandes	11,294	1,700	7,962	14,626
Adenocarcinoma	12,574	1,736	9,172	15,975
Otros	6,178	1,186	3,854	8,502
Global	12,740	,882	11,012	14,469

Fuente: Historias Clínicas

(ANEXO 4)

Tabla 3 Pacientes según tipo histológico del tumor.

Tipo histológico del tumor	Nº	%
Carcinoma epidermoide	105	41,2
Carcinoma células grandes	34	13,3
Adenocarcinoma	71	27,8
Otros	45	17,7
Total	255	100,0

Fuente: Historias Clínicas.

(ANEXO 5)

Tabla 4 Pacientes según medias del tiempo de supervivencia para el sexo.

Sexo	Media			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Masculino	10,447	,804	8,871	12,024
Femenino	13,028	1,555	9,980	16,076
Global	12,740	,882	11,012	14,469

Fuente: Historias Clínicas.

(ANEXO 6)

Tabla 5 Pacientes según sexo.

Sexo	Nº	%
Masculino	170	66,7
Femenino	85	33,3
Total	255	100,0

Fuente: Historias Clínicas.

(ANEXO 7)

Tabla 6 Pacientes según medias del tiempo de supervivencia para la edad.

Grupo de edad	Media ^a			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
40-49	22,417	4,393	13,806	31,027
50-59	10,727	1,466	7,853	13,600
60-69	10,463	1,157	8,195	12,731
70-79	9,970	1,007	7,996	11,944
80 y más	7,374	2,312	2,843	11,905
Global	12,740	,882	11,012	14,469

Fuente: Historias Clínicas.

(ANEXO 8)

Tabla 7 Pacientes según grupos de edad.

Grupo de edad	Nº	%
40-49 años	12	4,7
50-59 años	66	25,9
60-69 años	79	31
70-79 años	80	31,4
80 y más	18	7
Total	255	100,0

Fuente: Historias Clínicas.

(ANEXO 9)

Tabla 8 Pacientes según medias del tiempo de supervivencia para el color de la piel.

Color de la piel	Estimación	Desv. Error	Media ^a Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Blanca	12,713	1,000	10,754	14,673
Negra	9,428	1,508	6,473	12,384
Mestiza	11,850	2,287	7,367	16,333
Global	12,740	,882	11,012	14,469

Fuente: Historias Clínicas.

(ANEXO 10)

Tabla 9 Pacientes según color de la piel.

Color de la piel	Nº	%
Negro	203	79,6
Blanco	32	12,6
Mestizo	20	7,8
Total	255	100,0

Fuente: Historias clínicas

(ANEXO 11)

Tabla 10 Pacientes según medias del tiempo de supervivencia para el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico

Estadio al diagnóstico	Estimación	Desv. Error	Media ^a	
			Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
III	11,738	1,078	9,626	13,850
IV	11,622	1,099	9,467	13,776
Global	12,740	,882	11,012	14,469

Fuente: Historias Clínicas.

(ANEXO 12)

Tabla 11 Pacientes según estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico.

Estadio al diagnóstico	Nº	%
III	106	
IV	149	
Total	255	100,0

Fuente: Historias clínicas

(ANEXO 13)

Tabla 12 Pacientes según medias del tiempo de supervivencia para los antecedentes patológicos familiares de cáncer de pulmón.

Antecedentes familiares de cáncer de pulmón	Estimación	Desv. Error	Media	
			Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Si antecedentes	13,180	1,497	10,245	16,115
No antecedentes	11,169	,920	9,365	12,973
Global	12,740	,882	11,012	14,469

Fuente: Historias Clínicas

(ANEXO 14)

Tabla 13 Pacientes según antecedentes patológicos familiares de cáncer de pulmón.

Antecedentes	Nº	%
Si	83	32,5
No	172	67,5
Total	255	100,0

Fuente: Historias Clínicas

(ANEXO 15)

Tabla 14 Pacientes según medias del tiempo de supervivencia para el hábito de fumar.

Media				
Hábito de fumar	Intervalo de confianza de 95 %			
	Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior
Si	6,613	,704	5,233	7,994
No	21,053	1,469	18,175	23,932
Global	12,740	,882	11,012	14,469

Fuente: Historias Clínicas

(ANEXO 16)

Tabla 15 Pacientes según hábito de fumar.

Hábito de fumar	Nº	%
Si	155	60,8
No	100	39,2
Total	255	100,0

Fuente: Historias Clínicas

(ANEXO 17)

Tabla 16 Pacientes según medias del tiempo de supervivencia para tratamiento con inmunoterapia

Inmunoterapia	Media			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Si	23,779	1,460	20,916	26,641
No	6,167	,613	4,965	7,369
Global	12,740	,882	11,012	14,469

Fuente: Historias Clínicas

(ANEXO 18)

Tabla 17 Pacientes según tipo de tratamiento con inmunoterapia.

Inmunoterapia	Nº	%
Si	85	33,3
No	170	66.7
Total	255	100,0

Fuente: Historias clínicas.

(ANEXO 19)

Tabla 18 Pacientes según medias del tiempo de supervivencia para la presencia de metástasis.

Presencia de metástasis	Estimación	Desv. Error	Media	
			Intervalo de confianza de 95	
			%	%
			Límite inferior	Límite superior
Si	10,889	1,273	8,393	13,384
No	11,660	,894	9,907	13,413
Global	12,740	,882	11,012	14,469

Fuente: Historias Clínicas

(ANEXO 20)

Tabla 19 Pacientes según presencia de metástasis

Presencia de metástasis	Nº	%
Si	107	42,0
No	148	58,0
Total	255	100,0

Fuente: Historias Clínicas

(ANEXO 21)

Tabla 20 Pacientes según medias del tiempo de supervivencia para la localización de metástasis.

Sitio de localización de la metástasis	Estimación	Desv. Error	Media ^a	
			Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Cerebro	12,330	2,473	7,484	17,176
Hígado	6,657	1,262	4,185	9,130
Glandulas suprarrenales	8,400	3,067	2,388	14,412
Oseas	14,882	3,648	7,732	22,032
Ganglionar	3,579	,984	1,650	5,507
Otras	7,113	1,001	5,151	9,074
Mixtas	5,083	1,387	2,365	7,801
Global	10,889	1,273	8,393	13,384

Fuente: Historias Clínicas

(ANEXO 22)

Tabla 21 Pacientes según localización de la metástasis.

Sitio de localización de la metástasis	Nº	%
Cerebro	23	20,7
Hígado	7	6,3
Glándulas suprarrenales	5	4,5
Oseas	17	15,4
Ganglionar	19	17,1
Otros	28	25,2
Metastasis mixtas	12	10,8
Global	111	100,0

Fuente: Historias Clínicas