



UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ REGISTRO GENERAL SECCIÓN I	
27 JUL. 1999	
ENTRADA Nº 4454	SALIDA Nº _____

## **TESIS DOCTORAL**

**MORTALIDAD POR CÁNCER DE  
PULMÓN EN CUBA.**

**TENDENCIAS TEMPORALES Y  
REPRESENTACIÓN GRÁFICA (1968-1997).**

**DOCTORANDA**

**CAROLINA PLASENCIA ASOREY**

**DIRECTOR**

**VICENTE MONGE JODRA**



AGRADECIMIENTOS

**A mi marido, para que abandone el hábito.**

**A mi hijo, para que nunca lo inicie.**



## AGRADECIMIENTOS

A mi madre, porque sin su ayuda no hubiera sido posible realizar mis estudios de doctorado.

A mi marido quien se encargó de la recolección de los datos básicos para la realización de este trabajo, me alentó ante las dificultades encontradas y espera pacientemente mi regreso a casa.

Al Dr. Vicente Monge Jodra, quien se ocupó de la dirección de la tesis, facilitando con su interés y sus apreciaciones la realización de este trabajo.

Al Dr. Guillermo Fernández Quintana y al Ing. José María Quintana Gutiérrez, quienes se ocuparon de la parte informática.

A mi profesora Dra. Bertha Serret Rodríguez, quien ha sido una continua fuente de constructivos consejos.

Al Dr. Fausto Montoya Vitini y a la Ing. Nora Martorell Ferrer, con quien estoy infinitamente en deuda y agradezco su apoyo absoluto.

A mis amigas Katia Cela Noriega y Monserrat Vázquez Sánchez, por su aliento incondicional.

Finalmente mi profundo reconocimiento a las Lic. María Elena Jiménez Arias y Celia Pérez Marqués, porque buena parte de la legibilidad de este trabajo es resultado directo de su cuidadosa revisión del manuscrito.

A todos aquellos que de una forma u otra han colaborado con la realización de este trabajo, mi gratitud.

Carolina.



<b>I. Cáncer de pulmón: “La nueva epidemia”.</b>	1
1.1 Epidemiología	1
1.2 Factores de riesgo	4
1.2.1 Factores ambientales	5
1.2.1.1 Tabaco.	5
1.2.1.2 Otros carcinógenos.	17
1.2.2 Factores genéticos.	23
1.2.2.1 Predisposición familiar.	24
1.2.2.2 Oncogenes.	26
1.2.3 Factores nutricionales.	30
1.3 Patogénesis anatómica.	33
1.4 Tipos histológicos.	34
<b>II. Justificación y objetivos.</b>	37
<b>III. Material y método.</b>	48
3.1 Fuentes de datos.	48
3.2 Metodología estadística.	52
3.2.1 Gráfico tridimensional.	59
<b>IV. Resultados.</b>	61
<b>V. Discusión.</b>	82
<b>VI. Conclusiones.</b>	94
<b>VII. Bibliografía.</b>	96
<b>VIII. Anexos.</b>	115



## I. INTRODUCCIÓN

# I. INTRODUCCIÓN



## 1.1 Epidemiología

Hasta principios de nuestro siglo, el carcinoma primario de pulmón constituía una entidad clínica poco frecuente y casi desconocida. La primera resección quirúrgica por esa afección fue realizada por Davis en 1912, en el mismo año que Adler publicaba la primera monografía sobre esta enfermedad, francamente rara entonces. Hoy en día es la neoplasia más comúnmente diagnosticada (Farreras & Rozman, 1992; Motta, 1995; Buiatti *et al.*, 1996; Travis *et al.*, 1996; Groeger *et al.*, 1997) y la causa más usual de mortalidad por cáncer en hombres y mujeres a escala universal (Travis *et al.*, 1996; Nesbitt, 1997). Un estudio sobre mortalidad efectuado en 8 regiones del planeta (Murray & López, 1997) reveló que esta enfermedad ocasionó la muerte de 0,9 millones de personas en 1990 y ocupó el décimo puesto entre todas las causas de defunción. La incidencia mundial para ese período fue de 850 000 casos nuevos (Motta, 1995).

Según estimados de la Organización Mundial de la Salud, de los 6 000 000 de decesos por cáncer que ocurren anualmente en el planeta, 1 000 000 se debe a su localización en pulmón (Parker *et al.*, 1997). La frecuencia aumenta con la edad (O’Rurke *et al.*, 1987), sobre todo entre los 55 y 65 años (Minna, 1994), y la incidencia global muestra un marcado ascenso, con un incremento anual de 5 por ciento (Motta, 1995), que duplica los fallecimientos por esta causa cada tres lustros (Minna, 1994). Schiller opina que “*esta enfermedad se ha convertido en la mayor epidemia mundial que afecta actualmente a la humanidad*” (Schiller *et al.*, 1997).



En el momento del diagnóstico, sólo en 20 por ciento de los pacientes existe un proceso canceroso localizado; en 25 por ciento, extensión a los ganglios linfáticos; y en 55 por ciento, metástasis a distancia. Incluso entre los que presentan una lesión supuestamente localizada, la supervivencia global se limita a un quinquenio en 30 por ciento de los varones y 50 por ciento de las féminas, este fenómeno no ha cambiado significativamente en las dos últimas décadas; por tanto, el carcinoma del pulmón es un problema sanitario grave, generalmente con mal pronóstico debido, por un lado, a la propia agresividad del tumor y, por otro, a que sus síntomas son prácticamente inespecíficos durante la fase inicial, en la que sería más fácil la intervención médica (Minna, 1994).

Esta enfermedad afecta anualmente en Estados Unidos, por ejemplo, a más de 100 000 hombres y 50 000 mujeres, la mayoría de los cuales muere dentro del primer año del diagnóstico (Minna, 1994), en tanto la supervivencia a los 5 años sólo alcanza al 13 por ciento de los enfermos, de modo tal que ha devenido la principal causa de muerte por cáncer desde 1930 (Friedberg & Kaiser, 1997). Las predicciones correspondientes a 1997 fueron de 178 000 nuevos diagnósticos y 160 400 defunciones (Parker *et al.*, 1997), para una incidencia del 12 por ciento entre todos los tipos de neoplasias malignas y 29 por ciento de la mortalidad entre todas las causas de muerte por cáncer en Norteamérica.

En 1920, en ese propio país esta enfermedad era reconocida como una rara afección, de la que sólo se informaron 956 casos (Ochsner & DeBakey, 1941); en 1950 pasó a convertirse en un gran problema de salud (Wynder & Graham, 1950), y aunque ya en 1984 la incidencia de casos nuevos entre los hombres abarcó a 87 de cada 100 000, durante 1991 disminuyó a 80 por igual tasa, mientras que en las mujeres



continuó incrementándose hasta llegar a ser de 42 por cada 100 000. Cada año, alrededor del 15 por ciento de todos los nuevos diagnósticos de cáncer en Norteamérica corresponden al de pulmón (19 por ciento en el sexo masculino y 11 por ciento en el femenino), así como 29 por ciento de las defunciones por neoplasias (35 por ciento en el primero y 21 por ciento en el segundo) (Boring *et al.*, 1994).

En 1930, las tasas de mortalidad por cada 100 000 habitantes, ajustadas para la edad, fueron aproximadamente de 5 y 3 para hombres y mujeres de América del Norte, respectivamente; pero en 1960 aumentaron a 38,2 y 5,7 en ese orden y ya en 1991 se elevaron a 75,0 para varones y 31,6 para féminas, con un 96,0 y 45,1 por ciento de incremento para unos y otras desde 1960. En el sexo masculino se mantienen en el mismo nivel desde 1982, pero en el femenino prosiguen ascendiendo. Desde 1987 han muerto más mujeres por cáncer de pulmón que por el de mama, que era la principal causa de defunción por cáncer en las mayores de 40 años (Boring *et al.*, 1994; ACS, 1996); pero en el ámbito internacional este tipo de cáncer es sustancialmente menos común en ellas, atribuido generalmente a su menor consumo de tabaco (Blot & Fraumeni, 1992). La “*epidemia*” en mujeres no se ha mostrado todavía, pudiendo ser debido a que las generaciones de mujeres fumadoras son muy recientes, pero es probable que en 15 ó 20 años se produzca un aumento y conviene estar preparado para ello (Jiménez, 1998).

El cáncer del pulmón constituye un verdadero problema social a escala mundial, al cual Cuba no es ajena. Cada año se diagnostican alrededor de 3 500 nuevos casos e igual cifra de defunciones (Torres, 1997). Esta enfermedad afecta a los dos sexos, principalmente entre 55 y 80 años, pero los hombres mueren en mayor proporción. Tanto la incidencia como la mortalidad aumentan todos los años, sobre todo en los



varones y, entre las regiones, el occidente y el centro son las más afectadas (Carreras, 1996).

Esta situación pudiera agravarse en los años venideros debido a la influencia que pueden ejercer los cambios ocurridos en algunos indicadores demográficos que tienen relación con esta afección, entre los que se encuentran: el cambio en la composición por edades de la población cubana y la mejoría de ciertos indicadores de salud debido al impacto de los programas de intervención (se ha reducido la mortalidad por otras causas y la gente vive lo suficiente como para desarrollar un cáncer).

## 1.2 Factores de riesgo

Hasta hace sólo veinte años, los oncólogos se encogían de hombros cuando se les preguntaba acerca de cómo se originaba un cáncer. Los investigadores ignoraban los trastornos celulares que provocan que una célula sana pierda los papeles y empiece a dividirse de manera incontrolada y a deteriorarse a una velocidad de vértigo. Hoy, sin embargo, el desarrollo de los tumores ha dejado de ser un misterio.

¿Qué es lo que origina que una célula normal comience un proceso de reproducción anormal denominado cáncer? La respuesta parcial más antigua a esta perturbadora y urgente pregunta fue proporcionada por un cirujano londinense del siglo XVIII, Percival Pott, quien relacionó el alto porcentaje de cáncer de escroto entre los deshollinadores con algún agente productor de cáncer en el hollín, y desde aquel momento hasta ahora se han identificado muchos de tales agentes (Dubos *et al.*, 1967).



Ciertos factores son capaces de provocar cáncer en un determinado número de individuos expuestos a ellos, entre los cuales figuran: la herencia, los virus, las radiaciones ionizantes, los productos químicos y las alteraciones del sistema inmunológico. Los investigadores estudian cómo estos diferentes factores pueden interactuar de una manera multifactorial y secuencial para producir tumores malignos; sin embargo, aún no se conocen bien los mecanismos que desencadenan estos últimos y los esfuerzos desplegados para precisar el riesgo de cáncer inherente a algunas sustancias han desatado grandes y reñidas controversias (ENCARTA, 1998).

Las neoplasias, en última instancia, son el resultado de la actuación de dos categorías de determinantes: genéticos y ambientales. Desde hace muchos años se ha aceptado que, en general, la ocurrencia del cáncer depende de los factores ambientales y de lo que se conoce como estilo de vida.

## **1.2.1 Factores ambientales**

### **1.2.1.1 Tabaco**

Es, con mucho, el más importante de los factores patogénicos del cáncer de pulmón y, paradójicamente, el más evitable de todos. Conocido por la civilización occidental desde finales del siglo xv, cuando se observó su uso por los aborígenes del Caribe durante el descubrimiento de América, rápidamente comenzó a extenderse por Europa y otras partes del mundo, aunque su cultivo, procesamiento y comercialización siguieron un proceso de desarrollo relativamente lento, comparado con la explosión de su producción y consumo actual (Le Riverend, 1974).



En numerosos informes autorizados del Servicio de Salud Pública Americano y otras organizaciones científicas internacionales, donde se señala la existencia de una relación causal entre el tabaquismo y el cáncer en los ocho sitios anatómicos más importantes (Shopland *et al.*, 1991), se ha concluido uniformemente que fumar cigarrillos constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad por cáncer de pulmón, laringe, cavidad oral y esófago. Estos estudios han demostrado también que ese dañino hábito eleva sustancialmente las tasas de muerte por cáncer de vejiga, riñón y páncreas en hombres y mujeres y, posiblemente, las de cuello uterino. Un número no despreciable de trabajos abordan igualmente la asociación entre esta toxicomanía y la aparición de tumores en estómago, hígado, próstata, colon, recto y otras localizaciones.

Cada año mueren aproximadamente de 3 a 4 000 000 de personas por enfermedades relacionadas con el tabaco (7 por ciento del total de defunciones, 70 por ciento en los países en desarrollo), lo cual equivale a cerca de 10 000 defunciones por esa causa diariamente, una cada 10 segundos (OncoLink, 1994; Schwarz & Schmeiser-Rieder, 1996; Valanis, 1996; OPS, 1999a; WHO, 1999a). El tabaquismo es la más grave de todas las amenazas que afectan a los seres humanos (WHO, 1999b).

La asociación positiva entre el hábito de fumar y el cáncer de pulmón, descrita por Hoover (Hoover, 1987), fue sospechada 55 años antes por Ochsner y De Bakey. En 1950 se llevó a cabo el primer estudio epidemiológico a gran escala, donde quedó demostrada esa correspondencia, que ha sido subsecuentemente corroborada por el Real Colegio de Médicos Británicos, la Academia Americana de Cirugía General y la Organización Mundial de la Salud (Wynder & Muscat, 1995). El cáncer de pulmón es uno de los pocos procesos neoplásicos cuyo carcinógeno se conoce.



Esta relación, presumida entre 1920 y 1930, luego de múltiples estudios de casos y controles y más de 20 comunicaciones de la Sociedad Americana de Cirugía General, se considera hoy plenamente reconocida. Recientes evidencias publicadas por investigadores del Instituto Nacional del Cáncer y la Sociedad Americana del Cáncer (Shopland *et al.*, 1991) demuestran conclusivamente que el riesgo de cáncer entre los consumidores de cigarrillos resulta ahora mayor que cuando la Sociedad Americana de Cirugía General realizó sus primeros informes. Se estima que entre el 80 y el 85 por ciento de las muertes por cáncer de pulmón se deben al tabaco (De Flora, 1995; Buiatti *et al.*, 1996) y que uno de cada 10 fumadores llega a padecer la enfermedad en el transcurso de su vida (Spivack *et al.*, 1997).

El número de seres humanos que morirán a consecuencia del tabaquismo sigue aumentando, con una predicción de 10 000 000 de adictos fallecidos anualmente para el año 2020, la mitad de ellos en la medianía de la vida (WHO, 1999a; Peto, 1999). En un estudio que abarca desde 1950 hasta el 2000 se plantea que 60 000 000 de personas (50 de hombres y 10 de mujeres) han muerto o van a morir por el consumo de tabaco en las naciones desarrolladas. Como inferencia de ese importante trabajo, Richard Doll, de la Fundación Imperial para la Investigación del Cáncer en Gran Bretaña, sostiene la opinión de que el tabaco es “*la causa de la mayor epidemia de enfermedad fatal en el mundo*”. De los 1,2 billones de fumadores que viven en los países industrializados, “*cerca de 200 000 000 pueden morir a causa del tabaco, la mitad en la medianía de la vida*” (OncoLink, 1994).

El tabaco es el agente que provoca el índice de mortalidad más alto en los EE.UU. y representa el mayor peligro ambiental (NCI, 1997). Cada año mueren allí prematuramente más personas por el hábito de fumar que por accidentes



automovilísticos, abuso de drogas, SIDA y alcohol en su conjunto (U.S.DHHS, 1982). El cigarrillo ocasiona aproximadamente 23 por ciento de todas las muertes por cáncer en mujeres, pero la combinación de cigarrillos, puros y pipa es responsable de 42 por ciento de todas las defunciones por cáncer en hombres (Sooiland *et al.*, 1991). Durante 1985, el tabaco fue el causante de más de una de cada seis muertes en suelo estadounidense, y de alrededor del 90 por ciento de las producidas por cáncer de pulmón en hombres y del 80 por ciento en mujeres (U.S.DHSS, 1988). El riesgo de morir por neoplasia de pulmón es 22 veces y 12 veces más alto entre varones y féminas fumadores que entre la población que nunca ha fumado (U.S.DHSS, 1988; U.S.DHSS, 1990).

El tabaco contiene centenares de agentes químicos, 60 de los cuales son conocidos carcinógenos, cocarcinógenos o promotores de tumores. La persona que consume más de 30 cigarrillos diariamente se halla sujeta a un constante ataque de sustancias dañinas. Después de muchos años de adicción no es sorprendente que la muerte prematura de un fumador se deba a cáncer, enfermedad cardiovascular, enfisema, bronquitis y otros procesos crónicos y debilitantes, lo cual resulta muchísimo más probable que en aquellos individuos que nunca han fumado.

La mayor parte de los investigadores sostienen que el consumo inicial de cigarrillos se deriva generalmente de factores sociales y psicológicos muy variados. Se sabe que los primeros cigarrillos que un sujeto consume desencadenan en él una serie de reacciones físicas desagradables; pero si los motivos psicológicos que le impulsan a hacerlo son lo suficientemente fuertes, el sujeto persistirá y logrará un estado de tolerancia y dependencia hacia los componentes del tabaco, en particular, de la nicotina (Zaldívar, 1990). Recientes declaraciones del Director General de la Organización



Mundial de la Salud (WHO, 1999a) sostienen que *“el cigarrillo es un producto ingeniosamente fabricado para liberar la cantidad necesaria de nicotina que mantiene la toxicomanía, hasta que el consumidor termina por morir”*.

La palabra nicotina, aplicada al principal alcaloide aislado en el tabaco, se deriva del apellido del francés Jean Nicot (1530-1600), quien durante algunos años fue embajador de la corte francesa en Portugal y al que se atribuye el descubrimiento en la Farmacia Real de Lisboa de una hierba de las Indias que estudió y halló extraordinariamente eficaz contra el herpes y la sarna, y que no era otra que el tabaco (Doval, 1997).

El tabaquismo es considerado como una forma de adicción a la nicotina, similar a otras narcomanías. La Organización Mundial de la Salud así lo ha clasificado y ha sido incluido en la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades como *“síndrome de dependencia al tabaco”* (clasificación F17.2) (WHO, 1999c). La nicotina contenida en el humo del cigarrillo aspirado alcanza el cerebro al cabo de los 7 segundos (más rápido que con la introducción endovenosa). El fumador realiza como promedio 10 absorciones por cigarrillo, de forma que si consume 20 unidades por día, llega a efectuar de 70 000 aspiraciones en el transcurso de un año; fenómeno que se conoce como *“golpes de nicotina”*. El mantenimiento del hábito descansa en la dependencia de la nicotina, que crea un puente entre el tabaco como toxina ambiental y un sinnúmero de afecciones resultantes de la repetida exposición (Carreras, 1996). El hecho de fumar está unido a la adicción a la nicotina, razón por la cual las ayudas farmacológicas a la deshabituación se basan en preparados con nicotina por vía oral (chicle), transdérmico (parche) o, más recientemente, por vía nasal. Estos preparados permiten mantener la nicotinemía durante la deshabituación, retrasando el afrontar la



dependencia química hasta después de haber consolidado un período sin fumar (Minna, 1994; Villalbí & Nebot, 1998).

La nicotina puede intervenir sustancialmente en la patogénia del cáncer de pulmón. Los estudios de biología celular han demostrado que las células de este tipo de cáncer producen un gran número de hormonas peptídicas y expresan receptores para estas últimas que actúan estimulando su crecimiento autocrino. Las células de todas las variedades histológicas de cáncer de pulmón expresan receptores para nicotina, que son muy similares a los receptores nicotínicos de acetilcolina; por ello es posible que la propia nicotina se halle directamente implicada en la patogénesis de la citada neoplasia (Minna, 1994).

El efecto nocivo del tabaco está determinado por los productos químicos que contiene la hoja y los que se agregan durante la combustión, entre los cuales se encuentran hidrocarburos policíclicos aromáticos (3,4-benzopireno y el dibenzoantraceno, entre otros), de escaso poder cancerígeno, pero que una vez dentro del organismo, bajo la acción de un sistema enzimático [aril-hidrocarbón-hidroxilasa (AHH)], se convierten en sus formas electrofílicas, dotadas de gran capacidad para unirse a las proteínas y ácidos nucleicos (DNA y RNA) de las células y para generar mutantes de acentuada tendencia carcinogénica. En el humo del cigarrillo se producen derivados de la nicotina muy carcinógenos, en tanto ella puede formar nitrosaminas tales como 4-(N-metil-N-nitrosamina)-1-(3-pyridil)-1butanona (NNK), que fue identificada en el humo del tabaco por Hoffmann y Hecht. NNK es un potente carcinógeno en ratas de laboratorio (Farreras & Rozman, 1992).



De los 5 000 elementos químicos contenidos en el humo inhalado por el fumador, cientos de estos son mitógenos y cancerígenos, incluidos los isótopos radiactivos. En el humo existen, además, infinidad de otros compuestos químicos como terpenos, ésteres, alcanos, compuestos nitrados heterocíclicos, compuestos fenólicos, aldehídos y cetonas, nitratos, etc. El estudio del poder cancerígeno de esta amalgama tan compleja de sustancias no es nada fácil y ello explica por qué la producción experimental del cáncer del pulmón resulta aún muy poco convincente (Farreras & Rozman, 1992).

Por otra parte, debe tenerse en cuenta la gran diferencia existente entre la composición de los diversos tipos de cigarrillos, en particular con respecto a su contenido en alquitrán, y la forma en que se fuma: los fumadores rápidos, que aspiran con fruición el cigarrillo, generan altas temperaturas en su cono de combustión y favorecen así la pirosíntesis de los hidrocarburos aromáticos policíclicos que actúan como iniciadores (es decir, al incidir sobre el aparato genético de las células de la mucosa bronquial, las dota de un potencial carcinogénico apto para que cualquier agente promotor, inactivo por sí mismo, pueda actuar sobre estas células y desencadenar la multiplicación neoplásica).

Por último, no hay que olvidar la acción perturbadora que el humo del tabaco ejerce sobre los mecanismos de defensa y depuración pulmonar (sobre los macrófagos alveolares y el aparato mucociliar bronquial).

Recientemente, investigadores de EE.UU, Chile y Canadá han encontrado nuevas evidencias de que el tabaco causa cambios genéticos en los pulmones humanos los cuales pueden predisponer a padecer un proceso neoplásico de esta localización. Las



alteraciones genéticas detectadas se corresponden con una pérdida de heterocigosidad fundamentalmente en genes ya conocidos e implicados en distintos procesos cancerígenos, incluido el *p53* (Diario Médico, 1999).

Como la acción cancerígena es dosis dependiente, mientras más temprano comience el hábito, más precozmente aparecerá la enfermedad, después de un período de latencia que puede variar de 10 a 30 años. Cuanto mayor sea la intensidad del hábito, mayor será el riesgo de enfermar y menor el período de latencia.

El incremento de la mortalidad se relaciona con el aumento de la dosis, determinada por el número de cigarrillos consumidos diariamente, la duración del hábito y la inhalación (U.S.DHSS, 1990; Jeffrey, 1998). Existe una relación dosis-respuesta entre la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón y la cantidad total de cigarrillos fumados (que se expresa como “*número de cajetillas por año*”) de tal forma que el riesgo se eleva entre 60 y 70 veces en un varón que fume dos cajetillas al día durante 20 años, en contraste con el no fumador. Por el contrario, la posibilidad de presentar cáncer de pulmón disminuye al dejar de fumar, aunque nunca regresa al nivel del no fumador (Loeb *et al.*, 1984; Minna, 1994).

Las tasas de desarrollo de cáncer de pulmón están muy relacionadas con la duración de la exposición. Por ejemplo: después de 45; 30 y 15 años de fumar cigarrillos, las tasas de incidencia anual para esta enfermedad pueden ser: 0,5; 0,1 y por debajo de 0,01 por ciento, respectivamente. Cuando el hábito ha cesado, el riesgo anual permanece más o menos constante; es decir: el riesgo después de 30 años de fumar es de aproximadamente 0,1 por ciento, pero si un fumador abandona el hábito después de ese tiempo, esta tasa puede persistir indefinidamente; entonces, 15 años más tarde, el riesgo



anual puede ser de 0,1 por ciento en vez de 0,5. El decrecimiento es proporcional al número de años después que ha cesado el hábito (Garfinkel & Stellman, 1988); sin embargo, aproximadamente 80 por ciento del riesgo puede ser evitado cuando se deja de fumar (Peto, 1986).

El abandono del hábito reduce el riesgo de padecer todas las enfermedades relacionadas con el tabaco hasta tal punto, que los especialistas aseguran que si desapareciera por completo el tabaquismo, los tumores de pulmón serían prácticamente inexistentes, lo cual nos libraría de una de las afecciones con peor pronóstico conocidas (Diario Médico, 1998). El total de las muertes atribuibles al tabaco que podrían haberse evitado en las Américas es de 670 000 cada año. De estas, 135 000 corresponden a América Latina y el Caribe y 500 000 a los Estados Unidos (OPS, 1999a).

Desgraciadamente, el riesgo de cáncer del pulmón no decrece tan rápidamente, aunque siempre hay un beneficio: después de 10 años, la posibilidad de morir se reduce a 50 por ciento entre los exfumadores con respecto a los que continúan siéndolo (U.S.DHHS, 1990).

Aquellos que disminuyen el consumo diario y los que fuman cigarrillos con filtro experimentan algunos beneficios, pero todavía se exponen a un riesgo mucho mayor que el de los no fumadores (Lubin *et al.*, 1984). El incremento del riesgo también ha sido asociado con el hábito de fumar pipas o puros, aunque con menor intensidad que con el cigarrillo. Esto puede deberse a la menor exposición al humo, así como también a que al fumar puros o pipas la inhalación es menos profunda y menos frecuente; sin embargo, el riesgo de cáncer del pulmón entre los fumadores que inhalan el humo, está en el mismo nivel en magnitud que el encontrado en fumadores de cigarrillos.



El aumento del hábito de fumar en el presente siglo se halla íntimamente relacionado con el incremento en la industrialización del tabaco, la accesibilidad del producto y la propaganda cuidadosamente dirigida hacia la elevación del consumo, entre otros factores (Macias, 1985). Según cálculos moderados del Banco Mundial, el tabaco representa un gasto neto para la economía mundial de cerca de \$200 000 000 000 al año; pero los costos reales son considerablemente más altos debido a que se suele subestimar el costo de los servicios de salud, de muerte de los adultos que sustentan a una familia, de pérdidas por incendios y deforestación, y otros factores (OPS, 1999b).

Según la Asociación Americana del Corazón, más de 45 millones de norteamericanos fuman (28 por ciento de los hombres y 32 por ciento de las mujeres) (Jeffrey, 1998) y, de ellos, aproximadamente 2,4 millones son adolescentes. En 1900, el consumo de tabaco por adultos de 18 años o más era sólo de 54 cigarrillos, y aunque se incrementó dramáticamente a 4 345 en 1963, afortunadamente desde 1976 ha declinado. De 1973 a 1992, el consumo per cápita de cigarrillos disminuyó en 37 por ciento de 4 148 a 2 640; el más bajo desde 1942 (ACS, 1995). Similares patrones se observan en muchos países desarrollados, mientras que en aquellos en vías de serlo, el consumo de tabaco sigue incrementándose.

En Norteamérica, los esfuerzos antitabaco iniciados desde hace una a dos décadas han comenzado a traducirse en un aplazamiento de la incidencia de muerte por cáncer de pulmón en los varones blancos, mientras que en las mujeres aún continúa aumentando (Minna, 1994). En general, las tasas de mortalidad ajustadas para la edad han disminuido en 3,9 por ciento durante el período 1990-1995 (Cole & Rodu, 1996).



Se estima que una tercera parte de los adultos de América Latina y el Caribe son fumadores, lo cual los ubica al mismo nivel que Canadá y un poco por encima de los Estados Unidos de América (OPS, 1999b).

En Cuba, 36 por ciento de la población (un tercio del cual pertenece al sexo femenino) fuma; es decir, entre 3 y 4 millones de cubanos son fumadores activos. En 80 por ciento de los consumidores de cigarrillos, el hábito comienza antes de los 20 años; y en 20 por ciento de aquellos antes de los 13. Nuestro país ocupa uno de los primeros lugares en la adicción al tabaco en el ámbito internacional y en América es el tercer consumidor, sólo superado por Estados Unidos y Canadá (González *et al.*, 1993). Actualmente, después de las campañas nacionales de desestimulación, ha venido observándose una tendencia a su reducción. La encuesta nacional de fumadores realizada en 1980 arrojó que 48,4 por ciento eran mayores de 13 años; en 1984, que 42,0 por ciento rebasaban los 17 años; y en 1992, en plena campaña de desestimulación, que 36 por ciento permanecían con el hábito, pero ya se evidencian resultados positivos en la lucha contra el tabaquismo en Cuba (Carreras, 1996).

Fumar es la causa más importante de cáncer en el mundo y las pequeñas dosis también conducen a ello (El Mundo, 1996). Durante el acto de fumar se genera una corriente principal del humo, que es absorbida por el fumador, y una corriente lateral que se desprende del extremo del cigarrillo y actúa sobre los que le rodean, los cuales se ven obligados a aspirar el humo del tabaco y a convertirse en fumadores pasivos. La exposición pasiva al humo está también reconocida como una causa importante de cáncer de pulmón en no fumadores (NRC, 1986; U.S.DHHS, 1986; U.S.EPA, 1993; Schwarz & Schmeiser-Rieder, 1996; Friedberg & Kaiser, 1997).



Según la Agencia para la Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos (EPA), los no fumadores que viven o trabajan con fumadores tienen de 30 a 50 por ciento de riesgo de padecer cáncer del pulmón, comparados con los no fumadores que viven con no fumadores (U.S.EPA, 1993; ACS, 1995). De 3 000 a 6 000 no fumadores mueren de cáncer del pulmón anualmente, lo cual se atribuye a su condición de fumador pasivo (NCI, 1995a). Estudios realizados por el Departamento de Salud de Gran Bretaña aseguran que cada día fallece un británico como resultado del humo del ambiente (El Mundo, 1996).

La contaminación ambiental por el humo del tabaco ha sido señalada como un factor determinante en el incremento del riesgo de cáncer de pulmón en no fumadores. Esta conclusión, presentada en 1986 por la Academia Americana de Cirugía (U.S. DHHS, 1986) y por la Academia Nacional de Ciencias (NAS, 1988), se basó en la variedad de observaciones que incluían más de 20 estudios epidemiológicos, así como análisis de laboratorio reveladores de que los componentes de las corrientes laterales del humo del tabaco son cualitativamente similares a los de la corriente principal.

Las evidencias sugieren que las personas expuestas al humo del tabaco están sujetas a un riesgo de cáncer de pulmón equivalente a fumar entre 0,1 y 1,0 cigarrillos por día. El humo del tabaco ha sido el único agente clasificado por la EPA como un carcinógeno en el ser humano, por lo que se ha confirmado un incremento del riesgo de cáncer en niveles típicos de exposición ambiental (NIH, 1993).

No obstante, los fumadores pasivos se hallan expuestos a una menor concentración de estos carcinógenos que los fumadores activos y el número de los



primeros en relación con los fallecidos por cáncer del pulmón puede parecer pequeño cuando se compara con el de las defunciones entre los segundos.

El hábito de fumar es el principal factor desencadenante de la “*epidemia de cáncer de pulmón*”, pero existen otros factores genéticos y ambientales que han sido implicados en la patogénesis de esta enfermedad (Friedberg & Kaiser, 1997).

### 1.2.1.2 Otros carcinógenos

El cáncer de pulmón puede ocurrir en asociación con la exposición ambiental y ocupacional a agentes carcinogénicos de otras fuentes menores que el tabaco (Frank, 1989), entre los que se incluyen: radón, asbesto, radiaciones, uranio, hidrocarburos, formaldehído, plomo, silicio, lana de vidrio, arsénico, berilio, clorometil-éter, cromo, gas mostaza y níquel (Fraumeni, 1975; Blot & Fraumeni, 1992).

El radón es un gas inerte producido por la desintegración radioactiva del radio y el uranio. Las variaciones en la concentración de este elemento aparecen a diario. El radón es radioactivo *per se*, puede causar cáncer de pulmón y tiene un efecto interactivo con el tabaco. En no fumadores, este gas es responsable de 4 000 a 6 000 nuevos diagnósticos de cáncer de pulmón cada año (Jeffrey, 1998).

Estudios en mineros expuestos han mostrado consistentemente un incremento del riesgo a grandes concentraciones (NAS, 1988; Samet 1989; Fabrikant, 1990; Lubin *et al.*, 1994). Los resultados de ensayos en animales sugieren que la exposición al radón es causa de cáncer de pulmón con niveles mucho más bajos que los históricamente encontrados en mineros.



El radón puede entrar en las casas por migración desde la tierra, a través de los materiales de construcción y muy raras veces por disolución en el agua de consumo. Cuando la ventilación en las viviendas es limitada, este se acumula en la atmósfera y alcanza en ocasiones niveles de concentración similares a los detectados en las minas; pero la media de exposición en el ambiente doméstico oscila entre 5 y 15 veces menos que en la de aquellas. No obstante, la exposición a este gas en los hogares también ha sido citada como una importante causa de cáncer de pulmón en la población (Peersshgen, 1994). Investigaciones del Instituto Nacional del Cáncer (Lubin & Boice, 1989) y de la Agencia para la Protección del Medio Ambiente (U.S.EPA, 1993) estiman que cerca de 13 000 nuevos cánceres de pulmón por año se deben a la exposición al radón medioambiental del hogar; sin embargo, las consecuencias de la exposición doméstica a dicho gas constituyen aún un problema sin resolver (Samet, 1989).

Basándose en estudios sobre mineros se ha calculado que al radón pueden atribuírsele anualmente entre 6 000 y 24 000 muertes por cáncer de pulmón en los Estados Unidos (Lubin & Boice, 1989). En sentido general, el radón es omnipresente y la exposición a él puede ser causa del 5 al 15 por ciento de todos los cánceres pulmonares (Jeffrey, 1998).

Investigaciones en grupos ocupacionales han identificado otros carcinógenos respiratorios, como en el caso del asbesto. En áreas donde la construcción naval es la principal industria, la exposición al asbesto aparece como un claro agente etiológico y existe un sinergismo con el consumo de tabaco en estos trabajadores (Seidman *et al.*, 1986). La combinación del tabaco con esta sustancia es particularmente peligrosa. Los fumadores de cigarrillos expuestos al asbesto tienen 90 veces más probabilidades de



presentar cáncer de pulmón que los no expuestos y los no fumadores individualmente (NCI, 1995b).

El riesgo de padecer cáncer de pulmón por exposición al asbesto resulta elevado en trabajadores de otras industrias incluidos mineros, molineros, trabajadores del textil, y obreros del cemento. Esta afección es la más relacionada con dicho producto, de las tres enfermedades pulmonares que se asocian con él (cáncer de pulmón, mesotelioma y asbestosis), y ocurre en 20 por ciento de los hombres expuestos por largos períodos de su vida a este carcinógeno (Selikoff *et al.*, 1979), aunque los efectos de esa exposición se ven muchas veces enmascarados por los del tabaco (U.S.EPA, 1993). Al asbesto se le atribuyen entre 4 000 y 6 000 muertes por cáncer pulmonar cada año (Repace & Lowery, 1985) y entre 3 y 4 por ciento de todos los casos de defunción por esta entidad (Omenn *et al.*, 1986).

El cáncer de pulmón también aparece entre las principales consecuencias de las altas dosis de radiaciones ionizantes, las cuales actúan como iniciadoras de la carcinogénesis, al inducir alteraciones que progresan hasta convertirse en cáncer después de un período de latencia de varios años. Esta enfermedad ha sido diagnosticada en pacientes que han recibido altas dosis de radioterapia y en supervivientes de la explosión atómica en Japón (Beebe *et al.*, 1978; NAS, 1990), donde neutrones y rayos gamma se vieron relacionados.

En mineros, la exposición al uranio se encuentra particularmente asociada con el carcinoma pulmonar de células pequeñas, denominado originalmente en el siglo XIX como “*enfermedad de los mineros*”. Saccomanno y colaboradores detectaron una notable incidencia de cáncer de pulmón de células pequeñas en mineros de Colorado,



que se hallaban expuestos a elevados niveles de uranio; incidencia esta que estaba incluso multiplicada por el consumo de cigarrillos (Saccomanno *et al.*, 1976). Se ha comprobado que en los obreros de las minas de uranio se produce 4 veces más cáncer de pulmón que en el resto de las personas no fumadoras, así como 10 veces más si se comparan poblaciones de fumadores, lo cual constituye otro ejemplo de la sumación de efectos cancerígenos (Farreras & Rozman, 1992). Las altas tasas de cáncer respiratorio observadas en este grupo ocupacional, se deben también en gran parte al gas radón que se inhala por la desintegración radiactiva del uranio (Lubin *et al.*, 1994).

Las consecuencias de la exposición a los contaminantes generales del aire y el agua no se han esclarecido por completo, pero muchos estiman que la polución es causante del 1 al 5 por ciento de todas las muertes por cáncer (Doll & Peto, 1981). A mediados de este siglo, la contaminación del aire había alcanzado tales concentraciones que las ciudades industriales empezaron a padecer el ahora común fenómeno conocido como “*smog*”. Dicha palabra es una contracción de *smoke* (humo) y *fog* (niebla); pero a menudo el *smog* contiene sustancias mucho más peligrosas que el humo, e inclusive no requiere la presencia de la niebla, aunque sí de una masa de aire inmóvil donde puedan acumularse las impurezas de la contaminación (Dubos *et al.*, 1967).

En las últimas décadas, el hombre se ha ido creando un sorprendente problema para su salud, pues ha contaminado tanto la atmósfera, que la inmensa mayoría de los pobladores del planeta respiran actualmente una mezcla de gases muy tóxicos con cada bocanada de aire.

La polución del aire ha sido incluida entre los factores sospechosos del cáncer de pulmón, pero se ha dificultado establecer esos nexos. En recientes investigaciones



realizadas por las universidades de Trieste y Milán (Italia) se ha encontrado una relación directa entre dicha contaminación y el cáncer pulmonar, dada por el incremento de las tasas de mortalidad y una elevada incidencia de la citada neoplasia en la región de Veneto (área donde se efectuaron los estudios). Los contaminantes producidos por el hombre, tales como el dióxido de azufre, el óxido nítrico y el polvo, también fueron significativamente vinculados con los efectos adversos sobre el índice de defunciones (Cislaghi & Nimis, 1997). Esta confirmación de los investigadores italianos ha sido eludida por otros científicos debido a que el riesgo relativo de exposición a la contaminación es pequeño y, por tanto, el riesgo de afectar a la población no representa un problema; sin embargo, el aumento de la contaminación y del número de personas que comparten el ambiente puede tener un importante impacto en la mortalidad por este tipo de cáncer.

De especial preocupación son los efectos causados por la combustión de combustibles fósiles, con mayor notoriedad de los hidrocarburos policíclicos aromáticos. Estudios en zonas urbanas y rurales de China han evidenciado una relación entre la exposición a benzopirenos y el incremento del riesgo, debido a los altos niveles de contaminación del aire en el interior de las viviendas por el uso de carbón para la cocina y la calefacción; aunque el riesgo se ha acrecentado en los fumadores (Mumford *et al.*, 1987; Xu *et al.*, 1989). No obstante, esta asociación no ha sido totalmente demostrada.

Desde que en 1980 determinados hallazgos de laboratorio revelaron que la exposición al formaldehído provocaba cáncer nasal en animales de experimentación, la pregunta sobre el riesgo de cáncer en seres humanos expuestos continúa siendo muy controvertida. Muchos estudios realizados en trabajadores sometidos a la acción de esta sustancia: anatomistas, embalsamadores, patólogos y obreros de la industria que produce formaldehído (resinas y plásticos) han arrojado un exceso de riesgo de cáncer



de pulmón, sobre todo en estos últimos. En 1987, la EPA lo clasificó como “*posible carcinógeno en humanos*” bajo condiciones de elevada o prolongada exposición, o en ambos casos. Según la Agencia Internacional para Investigaciones del Cáncer, el formaldehído es probablemente un agente carcinógeno en el hombre (NCI, 1997).

Los ensayos en animales de experimentación han revelado que el plomo actúa como carcinógeno. Con el propósito de validar esta hipótesis en los seres humanos en Finlandia se llevó a cabo un estudio de seguimiento en individuos expuestos y se demostró que el riesgo de cáncer de pulmón aumenta con la exposición a ese metal, así como también cuando concomita con los gases de escape de los motores de gasolina (Antilla *et al.*, 1995).

El riesgo de cáncer pulmonar ha sido relacionado, además, con los gases de escape de la combustión de la gasolina. Esta asociación se calculó en 14 estudios de casos y controles o de cohortes, donde los resultados obtenidos fueron discordantes, lo cual significa que las evidencias epidemiológicas no son suficientes para establecer que estos gases tienen acción cancerígena en las personas (Muscat & Wynder, 1995). Se cree que el efecto carcinogénico de los humos producidos por los automóviles es menor, quizás por su tendencia a ocupar las capas inferiores de la atmósfera (Wynder, 1982).

La relación entre la exposición a los cristales de silicio y el cáncer de pulmón ha sido un tópico muy cuestionado y los hallazgos en tal sentido parecen inconsistentes. Después de un análisis de 29 estudios, Smith y colaboradores concluyeron que la asociación entre silicosis y cáncer de pulmón es causal, debido a la silicosis *per se* o a un efecto directo como causa fundamental de la exposición al silicio (Smith *et al.*, 1995; Meijers *et al.*, 1996).



En un reciente comentario, Infante y su grupo de trabajo resumieron muchos de los estudios epidemiológicos publicados sobre la relación de la lana de vidrio con el cáncer de pulmón y plantearon que este material es un carcinógeno para el tejido pulmonar de los seres humanos; pero una revisión de ese planteamiento evidenció que los análisis efectuados por dichos autores fueron incompletos, de modo que la conclusión de causalidad de esta asociación no se halla justificada (Weiss, 1996).

El arsénico inorgánico es un conocido cancerígeno en el hombre. La inhalación de este elemento se relaciona causalmente con la neoplasia pulmonar y su ingestión, con otros cánceres, sobre todo con el de piel (Hopenhayn *et al.*, 1996). La localización en pulmón se incrementa marcadamente por la alta exposición. La presencia de otros carcinógenos (modificadores del riesgo) y los niveles de arsénico en el agua de consumo pueden ser determinantes en esta relación (Byrd *et al.*, 1996).

Las numerosas lesiones demuestran que el cáncer de pulmón es un proceso de múltiples etapas que probablemente implique tanto a carcinógenos (que provoquen la iniciación mediante mutagénesis) como a promotores tumorales (que permitan el crecimiento excesivo de células con lesiones genéticas) (Minna, 1994).

### **1.2.2 Factores genéticos**

El cáncer es, en esencia, un proceso genético, independientemente del factor desencadenante; detrás de todos los procesos cancerosos existe un desarreglo genético. Estas alteraciones pueden ser heredadas o producidas en alguna célula por un virus o una lesión provocada de manera externa. Probablemente una serie de mutaciones secuenciales conduce a la malignización de una única célula que se multiplica como un



solo clon. Por ello en un principio se consideró que un clon maligno era completamente anormal y que la única curación posible estribaba en la eliminación de todas las células anormales del organismo (ENCARTA, 98).

Hace muy pocos años los oncólogos sospechaban que el detonante de las neoplasias radicaba en un desajuste del ciclo celular. Hoy creen que el cáncer emerge como consecuencia de un desajuste en el suicidio celular programado, que hace que las células malignas escapen a la apoptosis. Libres de la sentencia a muerte, las células cancerosas sufren nuevas y terribles alteraciones que las convierten en inmortales y las dotan de insólitas propiedades beneficiosas para su supervivencia, pero letales en la mayoría de las ocasiones para el individuo. El nuevo programa genético les permite burlar a las células de defensa, crear su propia red de vasos sanguíneos y moverse y diseminarse sin freno por el organismo (Coperías, 1997).

### **1.2.2.1 Predisposición familiar**

Sorprendentemente muchos de los fumadores, incluidos los grandes consumidores de cigarrillos, no presentan cáncer de pulmón. Esto sugiere que la formación del tumor depende de una predisposición hereditaria y de cofactores adicionales como los carcinógenos. Estudios donde se han comparado los factores de riesgo individuales, entre ellos el cáncer de pulmón (histológicamente demostrado) con otras neoplasias relacionadas con el tabaco (Ooi *et al.*, 1986), han revelado que el cáncer de pulmón no incrementa el riesgo individual de padecer otro igual, pero sí el de que aparezca una enfermedad maligna en otro sitio, lo cual apunta hacia una variación hereditaria en respuesta a los carcinógenos.



En los pacientes que han tenido un cáncer epitelial primario del tracto digestivo superior (cabeza y cuello, esófago o pulmones), existe un alto riesgo de desarrollar simultáneos o subsecuentes segundos cánceres primarios, debido a la exposición a cancerígenos comunes; fenómeno que también es válido para los tumores de mama, vejiga y colon.

Las enfermedades respiratorias predisponen igualmente a la aparición de cáncer pulmonar. El mejor ejemplo es la fibrosis a ese nivel, que incrementa hasta en 14 veces las tasas de cáncer de pulmón con respecto a la población general (Jeffrey, 1998).

Aunque el cáncer de pulmón no posee un claro patrón de herencia mendeliana, existen varios datos indicativos de una potencial asociación familiar, entre los que figuran: mutaciones hereditarias de los genes *rb* (pacientes con retinoblastomas que alcanzan la edad adulta) y *p53* (Síndrome de Li-Fraumeni); estudios donde se muestra que los familiares en primer grado de probados de cáncer de pulmón presentan un riesgo significativamente mayor (doble o triple) de cáncer de pulmón o de otros tipos, muchos de los cuales no están relacionados con el consumo de tabaco; y la demostración de un elevado riesgo de presentar cáncer de pulmón en consonancia con la aparición de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Por último, diversas investigaciones han propuesto la existencia de una asociación entre el fenotipo o el genotipo enzimático P450 y la producción de cáncer de pulmón, fundamentalmente atribuible a la herencia de fenotipo metabólico alto de debrisoquina [2D6 enzima P450 en el cromosoma 22], asociada a un aumento de 6 a 10 veces el riesgo de cáncer de pulmón (Minna, 1994; Jeffrey, 1998).



Estudios de predisposición familiar han puesto de relieve que la presencia de cáncer de pulmón en individuos jóvenes (de 50 años o menores) es compatible con un patrón mendeliano codominante o un raro gen autosómico (Sellers *et al.*, 1990; Jeffrey, 1998); pero este gen no ha sido señalado en las personas mayores que sufren la enfermedad, en quienes aparentemente la causa de cáncer en los no portadores estaba dada por el largo tiempo de exposición al tabaco.

### 1.2.2.2 Oncogenes

La transformación maligna de una célula acontece por una acumulación de mutaciones en unos genes específicos. Esos genes son la clave para entender las raíces del cáncer. “*El enigma del cáncer se halla oculto en los genes sanos, que, de algún modo, pierden el control y se transforman en oncogenes*” (Coperías, 1997).

Los avances en la larga lucha contra el cáncer se han materializado, en parte, gracias al hallazgo de los oncogenes, un pequeño grupo de genes anormales que propician la génesis y la proliferación de los tumores malignos. Se cree que la malignización es el resultado de una serie de alteraciones que comienzan con un gen alterado o una mutación somática (una mutación de una célula normal de un tejido corporal), seguida de la acción promotora de algún agente que estimula la expresión de uno o varios oncogenes o inhibe los efectos de uno o varios antioncogenes y, en consecuencia, se liberan factores de crecimiento. Es posible que el primer evento sea la falta de producción de los metabolitos necesarios para la diferenciación celular normal. Mientras la estimulación por los factores de crecimiento produce la proliferación del clon de células indiferenciadas, un defecto del sistema inmunológico permite que estas



células alteradas escapen a la destrucción por el sistema de control del organismo (ENCARTA, 98).

Aunque no se piensa que el cáncer de pulmón sea una enfermedad genética, varios estudios de genética molecular han demostrado que las células tumorales adquieren una serie de lesiones genéticas que comprenden la activación de oncogenes dominantes y la inactivación de oncogenes supresores de tumores u oncogenes recesivos. De hecho, parece ser que para poder manifestarse clínicamente, las células tumorales tienen que acumular un gran número de estas lesiones (quizás 10 ó más).

Hoy por hoy, los científicos están en disposición de afirmar que hay dos familias de genes que juegan un papel destacado en el nacimiento y crecimiento posterior de un tumor maligno. La primera familia está integrada por los protooncogenes. Éstos dirigen la producción de proteínas, como ciclinas y factores de crecimiento, que estimulan la proliferación celular. Se requiere sólo una simple mutación en un alelo para una transformación maligna. Cuando mutan se transforman en oncogenes, unos monstruos genéticos capaces de orquestar la multiplicación anárquica de las células. Los protooncogenes participan en funciones celulares, incluidas las señales de transducción y transcripción.

La otra familia aparece compuesta por genes supresores de tumores o antioncogenes, que en las personas sanas inhiben la proliferación celular por la regulación de la transcripción y el ciclo celular. Cuando estos genes no están presentes o se muestran inactivos a causa de mutaciones, las células pierden la capacidad de crecer normalmente y adquieren propiedades proliferativas anormales, que son características de las células tumorales. Existe un dinámico juego con la célula entre los



protooncogenes y los genes supresores de tumores, que restringe la multiplicación celular (Bishop, 1991; Weinberg, 1992).

Para los oncogenes dominantes, estas lesiones comprenden: mutaciones concretas en las regiones codificantes de los oncogenes de la familia *ras* (ocurren en cerca del 30 por ciento de todos los adenocarcinomas del pulmón) (Jeffrey, 1998) y amplificación, redistribución o pérdida del control de la transcripción de los oncogenes de la familia *myc* -*c*-, *N*- y *L*-*myc*-, con cambios de *c-myc* en los carcinomas que no son de células pequeñas, mientras que en los de células pequeñas se producen cambios en todos los miembros de la familia *myc* (Minna, 1994).

La familia de los oncogenes *ras* figura entre los oncogenes más comúnmente activados, encontrados en cáncer en seres humanos. Los genes *ras* son codificados por la proteína *p21*, que está localizada en el interior de la superficie de la membrana plasmática, tiene actividad GTPasa y puede participar en la señal de transducción. Los oncogenes *ras* se activan por la mutación de nucleótidos esenciales, que alteran la secuencia de aminoácidos de *p21* (Rodenhuis & Slebos, 1990; Slebos *et al.*, 1990).

Aunque la amplificación de los *c-myc* oncogenes fue uno de los primeros cambios genéticos específicos, asociados al carcinoma de pulmón (Little *et al.*, 1983), la actividad para el incremento en la expresión de la familia de genes *myc* en la génesis del cáncer pulmonar requiere nuevas definiciones.

Las mutaciones tumorales en los genes *ras* se acompañan de un mal pronóstico en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, mientras que la ampliación tumoral del *c-myc* se asocia a un mal pronóstico en el cáncer de células pequeñas (Minna, 1994).



La inactivación de determinados genes puede contribuir al crecimiento tumoral (Weinberg, 1992). Dos genes supresores de tumores han sido relacionados con la oncogénesis pulmonar (*p53* y *Rb*). El *p53* es conocido entre los científicos como “*el guardián del genoma*”. La mutación de este gen (ocurre en cerca del 60-70 por ciento de todos los cánceres pulmonares) (Jeffrey, 1998), común en un amplio espectro de tumores (Hollstein *et al.*, 1991), ha sido implicada en 52 de ellos. Las mutaciones de este gen abortan la posibilidad de que una célula en potencia cancerosa pueda ser eliminada mediante su muerte programada, lo que puede poner en peligro nuestra salud. Estas mutaciones se han vinculado positivamente con el consumo de cigarrillos (Suzuki *et al.*, 1992) y la exposición al radón (Vahakangas *et al.*, 1992).

La actividad de *Rb* (su sobreexpresión ocurre en cerca del 50 por ciento de todos los tumores pulmonares) (Jeffrey, 1998) parece ser variable y se mantiene en estudio (Reissmann *et al.*, 1993). Otros genes supresores de tumores, relacionados con la oncogénesis, incluyen al *APC* y *MCC*, que fueron primeramente identificados en el cáncer de colon (D’Amico *et al.*, 1992).

El análisis citogenético y del polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción en oncogenes recesivos (genes supresores tumorales), ha mostrado deleciones (pérdida de alelos) que afectan a las regiones cromosómicas 1p, 1q, 3p14, 3p21, 3p24-25, 3q, 5q (grupo de genes de la poliposis familiar), 9p (grupo de genes de interferon), 11p, 13q14 (gen *rb* del retinoblastoma), 16q y 17p13 (gen *p53*), así como en otros lugares. Parecen existir varios oncogenes recesivos, candidatos en el cromosoma 3p, que se hallan implicados en casi todos los cánceres de pulmón (Minna, 1994).



Los genes *p53* y *rb* están mutados en más del 90 por ciento de los cánceres de pulmón de células pequeñas, mientras que el *p53* lo está en más del 50 por ciento y el *rb* en más del 20 por ciento de los cánceres de pulmón de células no pequeñas. Son también frecuentes las mutaciones en los grupos de genes de la poliposis familiar y el interferón. El gran número de lesiones genéticas en el cáncer visible clínicamente ha promovido la investigación de estas mutaciones en el tejido pulmonar, antes de que se puedan encontrar los signos citopatológicos clásicos de malignidad, a fin de proporcionar un diagnóstico molecular precoz y como objetivos intermedios en los esfuerzos profilácticos, entre ellos el tratamiento quimiopreventivo (Minna, 1994).

Entre los oncogenes relacionados con el factor de crecimiento e implicados en la inducción de neoplasias por retrovirus se encuentran *v-erbB* y *c-erbB2*; miembros de la familia de los *EGFR* (Cuttitta *et al.*, 1985; Macaulay *et al.*, 1990; Putnam *et al.*, 1992).

### 1.2.3 Factores nutricionales

Los primeros estudios sobre el papel de la dieta en el cáncer datan de los años sesenta. En la actualidad se ha estudiado la asociación de diferentes aspectos de la dieta con muchas localizaciones tumorales entre las que se encuentra la pulmonar.

Investigaciones experimentales y epidemiológicas en poblaciones alcohólicas y no alcohólicas han sugerido una participación del alcohol en la carcinogénesis pulmonar. La asociación entre el alcoholismo, el consumo de cigarrillos y el cáncer de pulmón es particularmente consistente; pero la acción del alcohol de manera independiente, demanda nuevos estudios (Bandera *et al.*, 1992).



El proceso de cocción puede contribuir al desarrollo de esta enfermedad dependiendo de las condiciones del mismo, y del tipo de aceite utilizado. En sus investigaciones, Shields y colaboradores encontraron que entre las mujeres chinas existe una alta incidencia de esta neoplasia (Shields, 1999). Las mediciones de las emisiones de compuestos mutágenos y carcinógenos, realizadas por estos científicos, tales como, 1,3-butadieno, benceno y formaldehído procedentes del aceite de colza chino son 22 veces más altas para el primer compuesto y 12 veces para el segundo, comparada con las procedentes del aceite de cacahuete y otros. La mutagenicidad se ha atribuido principalmente al ácido linoléico.

Dichos investigadores han sugerido que el riesgo de exposición a estas emisiones tóxicas puede ser reducido si se disminuye la temperatura de cocción y se aumenta la ventilación de los locales durante este proceso, si se utilizan aceites refinados y se añaden antioxidantes. Estudios epidemiológicos anteriores habían implicado a poluentes del ambiente doméstico dentro de los cuales se encontraban los compuestos volátiles presentes en el vapor que se desprende de los alimentos en el momento de la cocción.

Evidencias de laboratorio confieren un efecto protector al incremento de la ingestión de vitamina A (retinol y precursores de carotenos), C, E, selenio y otros micronutrientes. La más sólida de estas asociaciones ocurre con el consumo de frutas y vegetales frescos (De Flora, 1995; Buiatti *et al.*, 1996, WHO, 1998a). Numerosos trabajos han mostrado una reducción del riesgo de hasta 50 por ciento entre los grandes consumidores al compararlos con los que consumen menos estos alimentos (Blot & Fraumeni, 1992). Los responsables de esta protección resultan desconocidos, pero se ha prestado particular atención a los betacarotenos.



Se presume que la vía de prevención de la carcinogénesis pulmonar por los micronutrientes antioxidantes dietéticos, entre los que se hallan la vitamina C, los betacarotenos y el selenio, se deba a su poder de encontrar y remover los radicales libres (endógenos y exógenos) producidos por el humo del tabaco, los solventes y los contaminantes. Los carotenoides y la vitamina E atrapan a los radicales libres y reactivan las moléculas de oxígeno, mientras que el selenio es un componente de las enzimas antioxidantes (Dorgan & Schatzkin, 1991).

Además de su actividad antioxidante, los carotenoides también estimulan el sistema inmune y protegen contra la génesis tumoral, lo cual se ha demostrado en animales de experimentación (Dorgan & Schatzkin, 1991). En estudios recientes se ha indicado un efecto adverso de aquellos sobre la incidencia de la enfermedad y una sobremortalidad al usar suplementos de betacarotenos y administrar retinol en grupos con alto riesgo (Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, 1994; Goodman *et al.*, 1996; Ziegler, 1996; WHO, 1998b); pero la función definitiva de estos micronutrientes en la patogénesis y prevención del cáncer de pulmonar no ha sido establecida.

El efecto protector de la vitamina C puede deberse a su actividad antioxidante y a su capacidad para aumentar los parámetros inmunes (Block, 1991), pero la influencia de su ingestión sobre el desarrollo del cáncer de pulmón no se ha definido aún; y en similar situación se encuentran la vitamina E y el selenio.

Los antioxidantes del tipo N-acetil-cisteína y la aspirina están siendo usados en ensayos clínicos, aunque se requieren nuevas investigaciones para mostrar resultados concluyentes.



Según un estudio publicado recientemente el pigmento rojo del tomate (licopeno) modula las moléculas responsables de la regulación del ciclo celular y provoca una regresión de las lesiones cancerosas del pulmón en el hombre, lo cual se suma a lo que ya había sido revelado del efecto positivo del tomate y sus derivados contra el cáncer de próstata (Diario Médico, 1999).

### 1.3 Patogénesis anatómica

Para que una célula normal llegue a formar un cáncer ha de producirse un proceso de cambios en varias etapas que afectan a múltiples genes. El proceso de carcinogénesis suele describirse en tres fases (iniciación, promoción y progresión) en las que se produce un número no determinado de cambios genéticos.

La histopatogénesis del cáncer del pulmón no ha sido comprendida en su totalidad. Es probable que las células de la mucosa bronquial sufran cambios metaplásicos como consecuencia de la exposición crónica y las repetidas agresiones de los agentes inhalados. Como respuesta, la célula dañada tiene una reacción compensatoria, dada por un proceso inflamatorio. Las células de la mucosa basal inician una respuesta a través de la proliferación de las células secretoras de mucus. La metaplasia activa se desarrolla al transformarse el epitelio columnar en epitelio escamoso estratificado. La nueva neoplasia evoluciona con atipia celular y un incremento de la actividad mitótica hacia una eventual displasia de la mucosa. Cuando el proceso involucra la totalidad del espesor de la mucosa, el carcinoma *in situ* está presente. El proceso que se extiende hasta la membrana basal y la infiltración de células



malignas hacia el estroma colindante constituye el primer signo de la invasión del cáncer, que se produce lentamente y requiere entre 10-20 años para su evolución.

El desarrollo del cáncer es un conjunto de múltiples estados, en los que el epitelio normal de las células se escapa al proceso normal de crecimiento, regulación y proliferación. Se sabe que las células de un tumor descienden de una ancestral común que, en algún momento, generalmente décadas antes de que el tumor se manifieste, inició un programa de división indebido. La célula que genera el cáncer del pulmón no está bien definida y se han formulado dos teorías al respecto para explicar su origen: la de la célula pluripotencial, sostenida por Auerbach (Auerbach, 1990); y la de la célula pequeña, sustentada por Yesner (Yesner, 1978).

## 1.4 Tipos histológicos

Existe una considerable variedad de formas histológicas distintas de cáncer de pulmón. Las diversas clasificaciones que se han ido sucediendo han fluctuado entre el pragmatismo y el exceso de pormenorización. En ese sentido, ninguna de las clasificaciones actuales, incluida la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es perfecta. La clasificación histopatológica más utilizada a escala internacional se corresponde con la publicada por la OMS en 1967 y revisada en 1981 (WHO, 1982).

### I. Tumores epiteliales.

#### a) Benignos

1. Papilomas
2. Adenomas



- b) Carcinoma *in situ*/displasia
- c) Malignos
  1. Carcinoma de células escamosas
  2. Carcinoma de células pequeñas
  3. Adenocarcinoma
  4. Carcinoma de células grandes
  5. Carcinoma adenoescamoso
  6. Tumor carcinoide
  7. Carcinoma de la glándula bronquial
  8. Otros

De los tumores primarios del pulmón, un 95 por ciento se ubica en las cuatro primeras formas de las neoplasias malignas enumeradas anteriormente; mientras que 2 al 4 por ciento son combinaciones de elementos escamosos y glandulares (carcinoma de células adenoescamosas) y el resto incluye mesoteliomas, tumores carcinoideos y carcinomas mucoepidermoides (Nauhein *et al.*, 1982; Sridhan *et al.*, 1986; Takamori *et al.* 1991; Ishida *et al.*, 1992; NCI, 1997).

La incidencia de los tipos histológicos puede ser cambiante. El adenocarcinoma se diagnostica en aproximadamente 30 al 45 por ciento de todos los cánceres del pulmón y se va incrementando proporcionalmente. El subtipo broncoalveolar del adenocarcinoma representa alrededor del 2 al 4 por ciento de todas las neoplasias pulmonares, en tanto el carcinoma de células escamosas ocurre en 30 por ciento de todos los tumores pulmonares, el carcinoma de células pequeñas se presenta en 20 al 25 por ciento y el de células grandes, que aparece en el 15 por ciento, constituye el menos común de ellos (Travis *et al.*, 1995).



La proporción de cáncer de células escamosas parece decrecer en la misma medida en que la de adenocarcinomas se incrementa (Vincent *et al.*, 1977; Valaitis *et al.*, 1981; Wu *et al.*, 1986). El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente en Asia y en los EE.UU., mientras que el carcinoma de células escamosas predomina en Europa (Mackay *et al.*, 1991; Travis *et al.*, 1995; Charloux *et al.*, 1997a; Charloux *et al.*, 1997b). El adenocarcinoma es el tipo celular más común en mujeres fumadoras y no fumadoras y en hombres no fumadores (Charloux *et al.*, 1997a).

Estos cambios en los tipos histológicos por sexo y raza pudieran estar relacionados con las diferencias en la exposición al tabaco, con los factores dietéticos o con los carcinógenos ambientales u ocupacionales, o ambos (Travis *et al.*, 1995).

Cada tipo celular tiene una historia natural y una respuesta a la terapéutica diferente, lo cual conlleva a diferencias en el pronóstico. Es obvio, por tanto, que de cara a una correcta planificación terapéutica, sea importante realizar una adecuada identificación histológica del tipo celular presente.



## II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS



La humanidad ha tenido relación con las enfermedades oncológicas durante toda su historia. La ciencia dispone de hechos que confirman la existencia de procesos malignos en nuestros antepasados lejanos. Así, el estudio de restos egipcios antiguos de la necrópolis situada cerca de Gizeh demostró que hace 5 000 años atrás (2 700 años a.C.) ya existían tumores óseos (Peterson, 1987).

Las excavaciones arqueológicas de los túmulos milenarios y el análisis de los huesos de los sepulcros atestiguan que las poblaciones que habitaban dichas regiones padecían enfermedades oncológicas. Se hallan señalamientos sobre neoplasias malignas en las primeras escrituras de la India, Egipto y China.

En el desarrollo de la oncología antigua el mayor aporte se debe a los representantes de la medicina clásica: Hipócrates (460 - 377 a.C.) y Avicena (Abu Alí Ibn-Sina, 980 - 1037 a.C.).

Se atribuye a Hipócrates la descripción del cáncer por primera vez, así como la autoría de los términos “cáncer” y “sarcoma”. Al observar la semejanza de algunos tumores con la carne de pescado, este sabio propuso denominarlos *tumores carnosos o sarcomas*; y a aquellos cuya distribución recordaba el despliegue de las patas de la langosta, sugirió llamarlos *cancerosos*. Mediante la observación, Hipócrates estableció las bases de la epidemiología y fue el pionero en describir el concepto general de la influencia del medio ambiente sobre la enfermedad (De Vita, 1984). Muchas de las observaciones de los médicos de la antigüedad asombran, en ocasiones, por su exactitud; por ejemplo Avicena, en su obra más conocida el *Kitab ash-Shifa* (El libro de la curación) un compendio de tratados sobre lógica, metafísica, antropología aristotélica, ciencias naturales y otros temas (ENCARTA, 98) escribió “*que el tumor*



*debe extirparse saliendo de sus bordes y después quemar el fondo de la herida con un hierro candente” (Peterson, 1987).*

Cualquier intervención en el ámbito de la salud pública tiene como objetivo controlar o mejorar un problema de salud y, por tanto, lleva implícita la existencia de un conocimiento de la situación inicial sobre la que se pretende actuar, la intervención propiamente dicha y el efecto esperado. Este conocimiento se basa en la información disponible, en forma de datos que tengan significación para el propósito específico. La selección adecuada de los datos, es decir, de la representación, cuantificada o no, de las características de la realidad sobre la que ha de intervenir, es el elemento básico de la producción de información.

Hasta que Rigoni-Stern obtuvo datos estadísticos en Verona entre 1770 y 1839 (Scotto & Bailor, 1969) y Fanchou en París entre 1830 y 1840 (Fernández, 1991), la estadística del cáncer no emergió en el sentido moderno. El análisis de Rigoni-Stern de variables tales como la edad, el sexo, la profesión y otras características se asemeja a los estudios demográficos contemporáneos sobre el cáncer.

La necesidad de estadísticas fiables sobre cáncer fue en aumento durante la primera década del siglo xx. Así, en 1915, el norteamericano Hoffman publicó una recopilación de datos estadísticos sobre cáncer, disponibles en todo el mundo (Hoffman, 1915) y estableció el registro de análisis de la mortalidad por esa causa en los Estados Unidos. A mitad de los años 20, Greenwood analizó la tasa de supervivencia de los pacientes cancerosos no tratados y dedujo el concepto de períodos de seguimiento de cinco años (Greenwood, 1926). Más adelante, a mediados del presente siglo, H. Dorn realizó los primeros muestreos de campo sobre la incidencia del cáncer (Dorn, 1944).



En Cuba, los estudios referidos a estadísticas sobre el cáncer se remontan a finales del siglo XIX, aunque desde 1813 ya se habían comenzado a registrar las defunciones (López-Serrano, 1976). Las estadísticas de mortalidad por cáncer, llevadas a cabo por los doctores Martínez y Odio de Granda desde principios del siglo XX, situaron esta afección entre las primeras causas de muerte: en 1910 se ubicaron en el octavo lugar (Le Roy y Cossá, 1990), en 1930 en el segundo y en 1938 en el tercero, precedida por la tuberculosis y las enfermedades del corazón; aunque estos trabajos se invalidaron por mucho tiempo por la falta de confiabilidad en la información obtenida (Ríos, 1980). A pesar de lo antes expuesto, en 1958 correspondió al cáncer el segundo lugar como causa de muerte en la población cubana (Fernández, 1985) situación que se mantiene hoy en día según estadísticas recientes (ONE, 1997).

Algunas medidas de control se venían perfilando desde la década del 60, y ya en 1964 la fundación del Registro Nacional del Cáncer (RNC) de base poblacional devino en una de las primeras acciones para controlar la incidencia de esta enfermedad. Dentro de sus objetivos principales se encuentran: consignar todas las neoplasias malignas diagnosticadas (en vivos y muertos), estudiar estas afecciones desde el punto de vista epidemiológico, así como ayudar en el control y la planificación de las acciones de salud relacionadas con estas enfermedades (Jensen & Stern, 1991; Fernández *et al.*, 1993).

Como resultado del conocimiento existente sobre la evolución histórica del cáncer en nuestro país, en 1987 fue aprobado por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) el Programa Nacional de Reducción de la Mortalidad por Cáncer (Lage *et al.*, 1987), que establece como objetivo general lograr que la tasa de mortalidad, ajustada por edades, disminuya en 25 por ciento durante un período de 15 años. A raíz



del nuevo enfoque de salud plasmado en el documento de Objetivos, Propósitos y Directrices para incrementar la salud de la población cubana de 1992 al 2000 (MINSAP, 1992), el Programa Nacional de Reducción de la Mortalidad por Cáncer modificó su organización, perfiló mejor sus objetivos, acciones y métodos de evaluación, y tomó el nombre de Programa Nacional de Control del Cáncer en Cuba (PNCC), basado en los lineamientos de la OMS. La investigación básica, clínica y epidemiológica sustenta la necesidad del nuevo conocimiento del Programa, mientras que el Registro Nacional del Cáncer constituye la principal fuente de información para la evaluación y corrección de las acciones.

Justificar la importancia del cáncer como fenómeno sanitario es algo sobradamente repetido; pero puede resumirse diciendo que una de cada cuatro personas lo padecerá y una de cada cinco morirá a causa de ello (Asociación Española contra el Cáncer, 1987).

El propósito fundamental de los estudios epidemiológicos del cáncer estriba en conocer sus causas, para lo cual los investigadores han de partir de una serie de hipótesis acerca de la asociación de un factor etiológico sospechoso con un tipo específico de tumor. Las fuentes de dichas hipótesis suelen ser estudios descriptivos acerca del cáncer, como los concernientes a la tendencia temporal de mortalidad por neoplasias en una población determinada, o bien basarse en observaciones clínicas, experimentos en animales y un largo etcétera de sutiles observaciones o razonamientos inductivos.

Así pues se presume que, para llevar a cabo investigaciones de epidemiología analítica, el investigador ha de examinar y disponer, en primer lugar, de los trabajos



necesarios para la generación de hipótesis lo más ajustadas posible. Algunas características reveladas por estos análisis estadísticos pueden aportar valiosos datos sobre los mecanismos biológicos.

La información sobre la ocurrencia de cáncer en la población resulta esencial para cualquier programa de control en este sentido. El principal objetivo de un registro de cáncer es coleccionar y clasificar la comunicación de todos los casos, que luego se utiliza subsecuentemente para producir estadísticas sobre la aparición del proceso y para valorar el impacto de las medidas de control del problema en la comunidad.

La estadística en oncología ocupa un lugar primordial, pues brinda la posibilidad de determinar las principales tendencias de la lucha anticancerosa: la organización del diagnóstico oportuno, la valoración de la efectividad del tratamiento y la precisión de los pronósticos. El registro de la morbilidad y mortalidad de la población por tumores constituye la base de la organización del servicio oncológico y la planificación de las investigaciones científicas.

En el Primer Encuentro Internacional de Registro de Cáncer, efectuado en Copenhague en 1964, se recomendó establecer a escala mundial una red de registros de cáncer de base poblacional (Clemmesen, 1965), de los cuales existen ya más de 125 de alta calidad en todos los continentes, con excepción de África (Muir *et al.*, 1987).

Hoy en día se dispone de una vasta cantidad de indicadores de salud (Chevalier *et al.*, 1992); sin embargo, los más provechosos y utilizados son los más sencillos y antiguos: como las diferentes expresiones de mortalidad y morbilidad. Cada una sirve para un propósito en particular.



La mortalidad, que es una de las llamadas “*variables demográficas*”, se considera como uno de los componentes fundamentales y determinantes del tamaño y composición, por sexo y edad, de la población (Catasus, 1979). Dicha variable se estudia en relación con otros atributos poblacionales, de los cuales la edad y el sexo son los más frecuentemente empleados.

Según Brenner la mortalidad constituye un indicador válido y sensible de lo que ocurre en la sociedad (Brenner, 1979). Las estadísticas de mortalidad reflejan la frecuencia con que ocurren en la población aquellas enfermedades que conducen a la muerte. La información fidedigna de las causas de muerte es vital para el desarrollo nacional e internacional de las políticas sanitarias y para la prevención y control de estas afecciones (Murray & López, 1997). Debido a que con frecuencia los datos acerca de la mortalidad son más fáciles de recopilar y, generalmente, más fiables que los de incidencia, son utilizados en lugar de estos últimos para generar y confirmar hipótesis causales.

Estos datos estadísticos, registrados rutinariamente en muchos países desarrollados, en Cuba están a cargo del Departamento Nacional de Estadísticas del Ministerio de Salud Pública (DNE) y del Registro Nacional de Cáncer, y suministran un indicador fácilmente disponible sobre la frecuencia con que aparecen las enfermedades en función del tiempo, del lugar y de las personas; por lo tanto, revisten importancia como un medio para lograr una visión epidemiológica de la enfermedad de una población.

Se define como serie cronológica el registro de los hechos a través del tiempo. El comportamiento de las enfermedades y su estudio cronológico, nos permiten conocer



tanto la evolución natural de los procesos morbosos y el establecimiento del pronóstico epidémico, como la eficacia de los programas preventivos y de intervención. Podemos en su conjunto, por ende, a través de las series cronológicas, determinar la evolución secular, polianual y estacional, las tasas de ataque epidémicas y los riesgos generacionales. Para evitar errores en su interpretación, hay que tener en cuenta si han existido cambios en la definición de las enfermedades o en los criterios diagnósticos.

En la terminología habitual reconocemos como serie temporal toda colección, ordenada en el tiempo, de los valores de una variable. La tendencia expresa los movimientos de tipo secular, de carácter relativamente suave, que se aprecian al observar la evolución temporal de una variable a largo plazo (Murillo, 1994).

Los estudios de los cambios en la frecuencia de una enfermedad durante un prolongado período, normalmente de una década a otra o entre dos generaciones, nos ofrecen un cuadro de la tendencia secular o temporal de la entidad. Las tendencias seculares se usan para obtener una idea aproximada, habitualmente a partir de las estadísticas y los datos sanitarios de rigor, acerca del posible impacto de las medidas preventivas o terapéuticas, o de cualquiera otra interacción entre los factores que facilitan o inhiben la diseminación del mal. La evolución secular pretende conocer la tendencia de las enfermedades en largos intervalos, a veces superiores a decenios, y hacer previsiones sobre su incremento o extinción en las poblaciones.

La justificación de la existencia de los elementos de una serie temporal responde a argumentos distintos. La tendencia secular se atribuye, en ocasiones, a la evolución demográfica subyacente; pero otras veces puede deberse a diferentes factores, asociados también a la “*dimensión*” del proceso analizado, los cuales actúan entonces como



variables de confusión. Igualmente, la tendencia temporal se ha venido utilizando como una representación aproximada de los cambios tecnológicos que inciden en la producción de ciertos fenómenos (Murillo, 1994).

El análisis de las tendencias temporales de mortalidad tiene un especial interés para los epidemiólogos, pues frecuentemente proporciona un medio para evaluar hipótesis procedentes de otros tipos de estudios, además de poder generar por sí mismos dichas hipótesis.

Desde el punto de vista sanitario, es importante monitorizar las tendencias temporales de mortalidad e incidencia por cáncer por varias razones:

- ❑ Para identificar cambios en ellas, que puedan reflejar variaciones en la prevalencia de los factores de riesgo de tumores específicos, y aportar una guía para reconocer la exposición a posibles carcinógenos.
- ❑ Para evaluar si los cambios en la frecuencia y mortalidad por cáncer ocurren según las predicciones realizadas sobre la base de las modificaciones en la exposición a carcinógenos sospechosos o conocidos.
- ❑ Para precisar cambios en el riesgo entre los distintos subgrupos poblacionales, con diferente susceptibilidad al cáncer.
- ❑ Para validar y, en cierta medida, predecir la magnitud del problema que representa el cáncer en el contexto de la salud pública.

El estudio de los riesgos de morbilidad o mortalidad que afrontan las personas que nacieron simultáneamente y que, se supone han experimentado juntas los factores de riesgo de una enfermedad ha recibido el nombre de cohortes en recuerdo a las cohortes romanas, compuestas por un mismo grupo de soldados que acudían siempre



unidos a las diferentes batallas. Las cohortes constituyen la función más adecuada para el estudio de las tendencias de las enfermedades en el tiempo. El análisis de los datos, de un extremo a otro de la cohorte, permite descubrir el efecto de la edad. La comparación de los individuos de la misma edad, pero nacidos en momentos diferentes pone de manifiesto el *efecto de cohorte*, es decir, de que forma evolucionan los grupos comparables por una característica (edad), pero expuestos a lo largo de su vida a factores diferentes (estos últimos deberían ser conocidos o identificados posteriormente).

La mortalidad por cáncer puede verse influida no sólo por la ocurrencia o incidencia de la enfermedad, sino también por los años de supervivencia y los métodos de declaración de la misma. Los avances en el diagnóstico y/o tratamiento y, por consiguiente, en la supervivencia, afectan las tasas de mortalidad y ensombrecen la tendencia de la frecuencia de la afección. Las tasas de mortalidad están sujetas a limitaciones inherentes a la certificación médica de la causa de defunción.

A pesar de estos posibles inconvenientes, no cabe duda de cuán importante es conocer las tendencias de la mortalidad por las diferentes localizaciones tumorales a lo largo del tiempo, incluido el empleo de las tasas específicas para diferentes grupos de edad, de forma que se puedan determinar los patrones temporales y su significado.

Con el mencionado conocimiento, el planificador sanitario podrá decidir con mayores garantías la asignación de recursos, la determinación de necesidades y prioridades, así como el enfoque de los programas y estudios hacia el grupo poblacional que presenta una mayor mortalidad. Sin duda alguna la intervención en salud pública



con respecto a prevención y tratamiento del cáncer será más acertada si existe un conocimiento adecuado de su frecuencia y distribución.

La creciente trascendencia que ha adquirido durante las últimas décadas la enfermedad neoplásica en todo el mundo justifica la realización periódica de estudios de mortalidad, no sólo para poder valorar la situación de cada país, sino también para hacer comparaciones internacionales, capaces de ofrecer, basándose en las diferencias halladas, un soporte de trabajo para investigaciones posteriores encaminadas a buscar el origen de estas afecciones.

Estudios de este tipo deben estar sujetos a una revisión sistemática que puede ser quinquenal, según se vayan obteniendo nuevos datos sobre mortalidad y como soporte de los mecanismos de evaluación de la intervención llevada a cabo para la prevención de tumores.

Aunque las primeras referencias acerca de la existencia de estadísticas vitales de la población cubana datan de principios de siglo, es desde el triunfo de la Revolución, en 1959, cuando se dispone de una información más fiable y completa sobre mortalidad, convenientemente tabulada por el Departamento Nacional de Estadísticas del Ministerio de Salud Pública. A pesar de la disponibilidad de datos, los trabajos relacionados con la mortalidad no han sido muy numerosos hasta la fecha en el país. Asimismo, las investigaciones internacionales respecto al tema son muy reducidas y presentan limitaciones, dadas por el corto período de tiempo que analizan.



Estas consideraciones teóricas nos han servido de base y motivación para emprender el presente estudio, con el cual pretendemos contribuir a la lucha contra el cáncer de pulmón en Cuba, y en el que perseguimos los siguientes objetivos:

- 1) Describir las tendencias temporales de mortalidad por cáncer de pulmón en Cuba entre los años 1968-1997.
- 2) Establecer las bases para la comparación de la mortalidad por dicha causa.
- 3) Servir como referencia para posteriores estudios y de control para la evaluación de las medidas adoptadas en cuanto a la prevención de este tipo de cáncer.



### III. MATERIAL Y MÉTODO



### 3.1 Fuentes de datos

Los datos básicos para la ejecución de este trabajo son los concernientes al número de fallecimientos por tumor de tráquea, bronquios y pulmón (según sexo y edad), facilitados por la Dirección Nacional de Estadística (DNE) del Ministerio de Salud Pública de Cuba a través del Registro Nacional de Mortalidad. La recolección de los datos de este registro se basa fundamentalmente en el método de anotación continuo, con cobertura nacional de los certificados de defunción, el cual cuenta con una estructura de departamentos de estadísticas desde las unidades asistenciales hasta los municipios, direcciones de salud provinciales y nacional. En esta actividad participa un personal técnico de nivel medio y superior, especializado en estadística de salud, y otros especialistas del campo de la informática (DNE, 1997).

En nuestro país la información sobre cáncer es a la vez procesada por el Registro Nacional de Cáncer (RNC), que durante sus primeros años de existencia utilizaba métodos manuales y mecanizados. En 1986, se implantó un nuevo sistema informático en todo el país (Fernández, 1985; Carballosa *et al.*, 1986), que incluyó la especificación detallada de los procedimientos del sistema y las responsabilidades de las partes involucradas en él, la obligatoriedad del reporte de casos y la automatización de los datos en el nivel nacional (Martín y Fernández, 1987).

Para el almacenamiento y análisis de la información se utilizan actualmente procedimientos informáticos novedosos; tal es el caso del *record linkage* que se realiza



empleando técnicas de conexión automatizada de ficheros para comparar dos registros que contengan información de identidad con el objetivo de determinar la probabilidad que dos artículos (uno en cada registro) se refieran a la misma entidad (Dunn, 1946; Howe, 1989), lo cual garantiza el mejoramiento del proceso de validación, la detección de posibles duplicidades y la edición de tablas de salida que se convierten en indicadores de calidad del sistema y de la atención al enfermo con cáncer (Fernández & Martín, 1990; Tomatis *et al.*, 1990).

La concatenación de datos provenientes de diferentes registros, referente a un solo individuo, es un procedimiento muy empleado en la investigación epidemiológica o de otro tipo. Hoy, la expresión *enlace de registros* tiende a significar una operación continua en la cual se trata de concatenar los registros de dos o más fuentes, en forma sistemática, por medio de computadora electrónica.

La implantación del registro de las defunciones fue la base de la epidemiología moderna; transformó una disciplina narrativa en una ciencia cuantitativa. Los certificados de defunción son la fuente principal de datos en el caso de los estudios sobre tendencias temporales de mortalidad. En Cuba, el Departamento Nacional de Estadísticas tabula estos datos y los publica con una periodicidad anual en el Registro Nacional de Mortalidad, donde se clasifican las defunciones según causas, siguiendo para ello los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) (WHO, 1999d). Estos son enviados en ficheros cada año al RNC donde se comparan con los reportes almacenados en dicho registro utilizando la técnica de *record linkage*, lo que a su vez retroalimenta las estadísticas del Registro Nacional de Mortalidad.



Las rúbricas correspondientes a las 2 revisiones de la mencionada clasificación, que abarcan el período de estudio para esta localización tumoral, pueden apreciarse en la TABLA 1. (Revisiones de la CIE).

**Tabla 1. Códigos de localización primaria para tabulación de mortalidad por tumor de tráquea, bronquios y pulmón (a).**

Localización primaria	CÓDIGOS DE MORTALIDAD	
	1968-1978 CIE 8 <sup>a</sup>	1979-1997 CIE 9 <sup>a</sup>
TRÁQUEA, BRONQUIOS Y PULMÓN	162	162

**(a): Clasificación Internacional de Enfermedades.**

Las sucesivas revisiones de la Clasificación Internacional de Enfermedades, una guía internacionalmente aceptada para la clasificación y codificación de las causas de defunción, que se efectúan aproximadamente cada diez años \_para mejorar su eficiencia\_ por la Organización Mundial de la Salud en cooperación con varios comités nacionales, pueden ejercer una profunda influencia sobre las tendencias aparentes de la mortalidad.

La utilidad de la clasificación de enfermedades radica principalmente en los esfuerzos para lograr la estandarización, y, por consiguiente, la comparabilidad, en los métodos de presentación de datos de mortalidad provenientes de diversas fuentes.

Existen muchas fuentes de datos epidemiológicos para la investigación del cáncer, que van desde una simple observación de casos a una investigación básica de



laboratorio. Cada fuente tiene sus propias limitaciones. Como ya se ha mencionado, los datos de los certificados de defunción son los más ampliamente utilizados por ser fácilmente asequibles y, tratándose de un estudio de mortalidad como el que nos ocupa, constituyen obviamente la principal fuente de información. En algunos países desarrollados existen otras fuentes organizadas de datos, que contemplan supervivencia, estudios de incidencia y registros hospitalarios.

No obstante, estos certificados de defunción pueden contener errores en los datos de mortalidad reflejados en ellos, tales como:

- ❑ Confirmación de la causa de muerte.
- ❑ Adecuación del diagnóstico.
- ❑ Asignación de una causa única de muerte de entre los múltiples desórdenes presentes en el momento del fallecimiento.

Entre otros problemas figuran que el médico que clasifica la defunción puede no haber sido el profesional que atendió al enfermo durante su padecimiento y, por tanto, no estar familiarizado con la historia médica del fallecido, así como también que los certificados se llenan antes de la realización de la autopsia y en ocasiones no se corrigen con los hallazgos posteriores; sin embargo, la mayoría de los cánceres son registrados en una altísima proporción en los certificados de defunción si están presentes en el momento de la muerte, de modo que a pesar de sus limitaciones, tales documentos pueden servir como un importante recurso.

La seriedad impuesta en los métodos de registro de los certificados de defunción, acompañada de una ardua tarea de los responsables sanitarios tendente a unificar criterios diagnósticos de los decesos producidos, nos permiten trabajar con la



mortalidad para medir y comparar niveles de salud de las poblaciones. Los estudios de validación de los certificados de defunción realizados en países desarrollados han dejado como resultado que, en el caso concreto de los tumores malignos, dicha validez puede ser considerada en términos de aceptabilidad (Benavides *et al.*, 1987).

Los otros datos fundamentales utilizados en esta investigación han sido los censos de población de los años 1970 y 1981, y los estimados de población anuales correspondientes a las etapas 1968-1969, 1971-1980 y 1982-1997, obtenidos de las Publicaciones Demográficas de la Oficina Nacional de Estadística (ONE, 1997).

### 3.2 Metodología estadística

En los textos de bioestadística y de demografía se describen varios métodos para medir la mortalidad en una población, aunque la medida de mortalidad más frecuentemente utilizada es la tasa de mortalidad.

En el lenguaje epidemiológico, una tasa es la frecuencia de una enfermedad, o de una característica, expresada por unidad de tamaño de la población o del grupo en que se observa la enfermedad o la característica. El tiempo durante el cual, se estudian los casos constituye una ulterior especificación, esencial para propósitos epidemiológicos. Es evidente, por lo tanto, que se necesitan tres puntos de información para que una tasa tenga utilidad epidemiológica:

- a) el numerador de la fracción (el número de personas afectadas),



- b) el denominador (la población en que se observaron las personas afectadas) y
- c) una especificación del tiempo.

El numerador de la tasa de mortalidad consiste en el número de defunciones que ocurrieron en la población especificada. El denominador se obtiene de un censo de población o de un estimado de la misma. Importa hacer notar que el numerador y el denominador se relacionan entre sí, por cuanto el numerador representa los individuos que murieron y el denominador los que estuvieron expuestos al riesgo (o probabilidad de morir). Por lo que la tasa de mortalidad expresa la frecuencia con la cual mueren, por una enfermedad, los miembros de una población general.

Sin duda, la edad es uno de los principales factores determinantes de la mortalidad (Klebba et al., 1973). Como las diferencias en la composición por edad de la población influyen sobre las tasas de mortalidad, es preferible utilizar las específicas por edad cuando se vayan a comparar diferentes zonas geográficas, grupos de población o períodos cronológicos en cuanto a sus experiencias de mortalidad. Algunas veces, sin embargo, para tales comparaciones conviene disponer de una síntesis estadística que tome en cuenta las diferencias en la composición por edad de la población. Esto se logra mediante un proceso de cálculo conocido como ajuste por edad o estandarización por edad.

Para el cálculo de las tasas específicas de mortalidad, tanto en el numerador (número de fallecimientos) como en el denominador (población en riesgo) se eligieron 16 grupos quinquenales de edad para cada sexo, excepto el grupo 16, que comprendió a los mayores de 75 años. La fórmula aplicada en cada grupo de edad fue la siguiente:

$$T.esp. = \frac{a/t}{P} \times 10k$$



Donde " $a$ " es el número de fallecimientos en el quinquenio, " $t$ " es el período de tiempo, en este caso 5 años, " $P$ " es la población en riesgo y " $k$ " el parámetro de escala, normalmente 5 ó 6 según sean las tasas referidas por 100 000 o por 1 000 000 de habitantes (WHO, 1977; Lilienfeld, 1987). La multiplicación por cualquier potencia de 10, convierte la tasa de una fracción en un número entero (Oxford University Press, 1988). La tasa expresa de esta forma la importancia cuantitativa de la enfermedad, independientemente de las fluctuaciones del número de individuos de una población determinada, y permite la comparación rápida con otras tasas. La tasa específica nos mide el riesgo específico de padecer un proceso en un sector definido de la población.

Los datos demográficos necesarios para el denominador en el cálculo de las tasas se tomaron de los diferentes censos de la población cubana (1970 y 1980) y de las estimaciones de población para los años intercensales, publicados por la Oficina Nacional de Estadística (ONE, 1997).

Se obtuvieron también las tasas ajustadas y truncadas, así como la recta de regresión lineal, coeficiente de correlación, incremento anual medio, varianza, desviación típica, error típico de la estima y el cambio porcentual (WHO, 1977). Estas estadísticas básicas referidas a las tasas ajustadas y truncadas sólo se presentan para los resultados obtenidos según el ajuste a la población estándar cubana del año 1970.

Con el fin de sistematizar el estudio, se establecieron convencionalmente tres franjas de edad diferentes para el cómputo de las tasas truncadas: de 0 a 44 años (población más joven), de 45 a 64 (población adulta) y 65 y más (población envejecida).



El procedimiento de dar tasas en poblaciones con características de interés comparables (usualmente edad, sexo, raza, etc.) se llama estandarización. Sus resultados son las tasas estandarizadas. La estandarización es una herramienta de comparación de tasas que elimina la distorsión introducida por una distribución diferente de las edades de las poblaciones a comparar. Una tasa estandarizada por edad es la tasa hipotética o esperada que se produciría si las tasas específicas se aplicasen a una población de referencia que se conoce como población estándar o típica. La estandarización consiste, por tanto, en calcular cuántos casos se pueden producir en una población teórica de estructura fija y conocida si en la misma se registrara un fenómeno patológico con el riesgo conocido (tasas) de la población en estudio.

Teniendo en cuenta que disponíamos de denominadores de gran tamaño, el cálculo de las tasas ajustadas y truncadas se realizó por el método directo de ajuste (WHO, 1977; Doll & Smith, 1982), seleccionando como población estándar la cubana del año 1970 y, para facilitar la comparación internacional, también se ofrecieron resultados del ajuste según la población estándar mundial propuesta por la OMS (Waterhouse *et al.*, 1976; WHO, 1991). El método de ajuste directo consiste en la sumatoria de las tasas específicas por edad, multiplicadas por la población estándar de ese grupo de edad y divididas por el total de la población estándar con la que se esté trabajando. La fórmula aplicada es como sigue:

$$T.Ajustada = \frac{\sum_{i=1}^I s_i P_i}{P} = 1$$

Siendo  $I$  "si", " $P_i$ " el número total de grupos de edad, la tasa específica y la población estándar en cada grupo de edad y " $P$ " la población estándar total.



Para el cálculo de las tasas ajustadas y truncadas, así como para la representación gráfica de la tendencia temporal de la mortalidad, se distribuyó el período de estudio (1968-1997) en grupos de cinco años, tomando como referencia para cada quinquenio el año medio, de donde se derivan seis quinquenios como sigue:

- 1968-1972 (año medio: 1970)
- 1973-1977 (año medio: 1975)
- 1978-1982 (año medio: 1980)
- 1983-1987 (año medio: 1985)
- 1988-1992 (año medio: 1990)
- 1993-1997 (año medio: 1995)

El número de defunciones en cada quinquenio es la media de los cinco años que lo componen, y los denominadores se obtienen de las correspondientes poblaciones del año medio de cada quinquenio. Esta metodología proporciona una mejor apreciación gráfica de las tendencias temporales de mortalidad por cáncer, pues evita la concentración de gráficas observada en los estudios que se fundamentan en la aproximación anual.

Para el cálculo de las estimaciones los datos se sometieron a un ajuste lineal, suponiendo que sea este el comportamiento de la serie cronológica según el método de mínimos cuadrados (WHO, 1977) para obtener la ecuación de la recta de regresión que teóricamente representa mejor la tendencia de los datos de las tasas en función del tiempo.



Se calcularon los años de vida potencialmente perdidos (APVP) por 1 000 habitantes, escogiendo como límite inferior el nacimiento y como superior los 70 años. Se tomó como denominador la población de 0 a 70 años del año medio de cada quinquenio estudiado.

La fórmula empleada para calcular la tasa de años potencialmente perdidos es la siguiente (Romeder & McWhinnie, 1977).

$$TasadeAPVP = \frac{\sum aidi}{P} \times 10k$$

Donde “*P*” representa la población total para un sexo determinado en el año medio del quinquenio en estudio, “*ai*” representa los años restantes en cada grupo de edad, “*di*” equivale a la media del número total de defunciones en cada grupo de edad para cada quinquenio y “*k*” es el parámetro de escala, en este caso 3 (tasa por 1 000); por tanto, el numerador consiste en la sumatoria de los productos “*ai*” x “*di*”, o sea, el número total de años potenciales de vida perdidos.

Los años de potenciales de vida perdidos (APVP) equivalen a aquellos que ha dejado de vivir un individuo muerto prematuramente, es decir, antes de los 70 años. Así, una persona fallecida por cáncer de pulmón a los 50 años representa 20 años de vida perdidos. Esta cifra es la suma de los años que todas las personas que mueren prematuramente deberían haber vivido si hubieran experimentado una esperanza de vida normal (Oxford University Press, 1988) y constituye un indicador desarrollado para establecer las prioridades administrativas de los programas de salud, así como para valorar el impacto socioeconómico de las causas de muerte; aunque posee el



inconveniente de estimar en mayor medida las causas de defunción predominantes en la primera infancia que las relacionadas con edades avanzadas. Los APVP se presentan en forma de tasas por 1 000 habitantes (Romeder & McWhinnie, 1977).

La valoración de los efectos de la edad, el período de observación y la cohorte de nacimiento sobre las tendencias temporales de mortalidad, se analizaron según la aproximación gráfica. En la muestra gráfica de las tasas, por convención, se menciona en primer lugar el nombre de la variable y en segundo, la representación del eje de abscisas (eje "x").

Las cohortes de nacimiento se analizan a través de las tasas de mortalidad, específicas para cada edad, leyendo diagonalmente los datos de una tabla de mortalidad, según la edad de las personas y el año de observación de los hechos (Viñes, 1989). La lectura de las líneas permite identificar la variabilidad de las observaciones en sujetos que tienen la misma edad en diferentes momentos.

Se presentan gráficas de las tasas específicas por grupos etarios según quinquenio de defunción y cohorte de nacimiento, gráficas de las tasas ajustadas y truncadas y, finalmente, gráficas tridimensionales por quinquenio y grupo de edad, que ofrecen una visión global del proceso neoplásico.

En cada representación gráfica se incluyeron entre 10 y 11 grupos de edad (comenzando por el grupo de 25 a 29 ó por el de 30 a 34), habiéndose descartado previamente los grupos de edad más jóvenes, donde la mortalidad se basaba en muy pocos casos y las tasas específicas eran muy bajas por lo que constituían una limitante para el análisis.



### 3.2.1 Gráfico tridimensional

El gráfico tridimensional permite visualizar simultáneamente las curvas de mortalidad por grupo de edad, por quinquenio de defunción y por cohorte de nacimiento en una sola figura. La visualización con la escala cromática refleja la variación en magnitud de las tasas específicas con el cambio de color.

En el eje “0x” se representan los grupos de edad (transversales); en el eje “0y”, los quinquenios de defunción (longitudinales); y en el eje “0z”, las tasas específicas (verticales). Junto al eje vertical se dibuja la escala cromática que sirve de referencia para interpretar la gráfica.

Para comprobar las tasas basta seguir las líneas correspondientes, bien a un grupo de edad, bien a un quinquenio de defunción o bien a una cohorte determinada. Las variaciones en las tasas se indican con un cambio de color de la línea concreta.

También cabe apreciar qué ocurre con las franjas de color que se observan en el gráfico: cuando las tasas aumentan, dichas franjas se abren hacia la derecha-abajo; pero cuando disminuyen, se cierran hacia la izquierda-arriba.

El valor de la gráfica tridimensional que exponemos radica fundamentalmente en que es como una huella dactilar del tumor, donde pueden apreciarse a grandes rasgos, las tendencias del neoplasma.



Con los resultados encontrados luego de estos análisis epidemiológicos esperamos aportar el plano básico para una planificación sanitaria en consonancia con la magnitud de esta enfermedad.



El presente trabajo de tesis doctoral se titula "Análisis de la evolución de la actividad económica en Aragón durante el periodo 1980-2010". El objetivo principal de esta investigación es analizar el comportamiento de la actividad económica en Aragón durante el periodo 1980-2010, considerando los cambios en la estructura económica, el crecimiento y el desarrollo regional. Para ello, se han utilizado diferentes métodos de análisis estadístico y econométrico, así como se han considerado los factores que han influido en el desarrollo económico de la región.

El trabajo se divide en cuatro partes principales. En primer lugar, se realiza un análisis descriptivo de la actividad económica en Aragón durante el periodo 1980-2010, considerando los cambios en la estructura económica, el crecimiento y el desarrollo regional. En segundo lugar, se analiza el comportamiento de la actividad económica en Aragón durante el periodo 1980-2010, considerando los cambios en la estructura económica, el crecimiento y el desarrollo regional. En tercer lugar, se analiza el comportamiento de la actividad económica en Aragón durante el periodo 1980-2010, considerando los cambios en la estructura económica, el crecimiento y el desarrollo regional. En cuarto lugar, se analiza el comportamiento de la actividad económica en Aragón durante el periodo 1980-2010, considerando los cambios en la estructura económica, el crecimiento y el desarrollo regional.

## IV. RESULTADOS



En Cuba la mortalidad por cáncer de tráquea, bronquios y pulmones presenta una tendencia estacionaria en ambos sexos durante los cinco primeros quinquenios estudiados. Este comportamiento se pone claramente en evidencia al observar la estabilidad en las tasas ajustadas de mortalidad en estos cinco lustros; sin embargo, es llamativo el descenso que, durante el último quinquenio, experimenta la tasa ajustada de mortalidad para los varones, mientras que entre las mujeres la disminución es ligera, por lo que se mantiene la tendencia estable de los anteriores quinquenios. En la tabla 1 se observa de forma general la estabilidad de las tasas ajustadas de mortalidad durante los seis quinquenios estudiados.

**TABLA 1. Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón. Mortalidad en Cuba quinquenios 1970-1995. Tasas ajustadas directas por 100 000 hab.**

Población estándar Cuba 1970.				
Quinq.	Varones	Mujeres	Totales	Razón sexos
1970	31.637	11.004	21.589	2.87
1975	32.710	11.293	22.184	2.90
1980	31.979	10.133	21.016	3.16
1985	33.476	11.143	22.079	3.00
1990	32.344	11.210	21.343	2.89
1995	29.896	10.554	19.706	2.83

En el período de estudio la razón de sexo se mantiene en el doble para el sexo masculino, y llega a triplicar incluso, en los quinquenios 1980 y 1985, las muertes de los varones respecto a los fallecimientos de las féminas, lo que nos confirma la sobremortalidad del sexo masculino respecto al femenino.



La correlación estadística de las tasas ajustadas es negativa para ambos sexos, como se aprecia en la tabla 2, lo que nos expresa que el cáncer de tráquea, bronquios y pulmones se encuentra estabilizado.

**TABLA 2.** Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón. Mortalidad en Cuba quinquenios 1970-1995. Tasas ajustadas directas.

Corte OY a:	32.600649	10.995977	22.095969
Pendiente b:	-0.047484	-0.008522	-0.062139
Correlación:	-0.366030	-0.175905	-0.642483
Error típico:	1.030872	0.407230	0.632869
[ % ]*:	-0.145652%	-0.077499%	-0.281223%

Ajuste lineal:  $Y = a + b \cdot X$

(\*) porcentaje de incremento anual medio.

Para ambos sexos los coeficientes de correlación que se obtuvieron en las franjas de edad (ver anexos) de 45 a 64 (población adulta) y 65 y más (población envejecida) no fueron significativos, con valores de  $-0.04$  y  $-0.70$  respectivamente, sin embargo el que se obtuvo para la totalidad de la población más joven (franja de edad de 0 a 44 años), y para cada sexo por separado, fue positivo y significativo, así como el que se obtuvo para las mujeres de 45 a 64 años. Ello nos permite asegurar que la mortalidad por este tipo de tumor ha experimentado un discreto aumento entre la población joven (0-44 años), incremento que es más acentuado en las mujeres de dicha franja de edad ( $r = 0.83$ ) y en similar situación pero en menor cuantía se encuentran las mujeres de 45 a 64 años ( $r = 0.58$ ). Este aumento puede que no se deba al azar sino a factores que actúen sobre el mismo.

La edad es una variable que debe ser siempre tomada en cuenta en los estudios epidemiológicos. Para la mayoría de las enfermedades, las variaciones de frecuencia



que ocurren con cambios en la edad superan a las relacionadas con otros caracteres individuales. El conocimiento de las asociaciones con la edad es, por consiguiente, importante por dos razones: primero, porque el estudio de esta variación puede ayudar a comprender los factores responsables del desarrollo de la enfermedad; segundo, las asociaciones entre la edad y la frecuencia de la enfermedad son tan fuertes que producen efectos indirectos que deben ser eliminados al examinar las diferencias en las tasas de enfermedades en relación con otras variables. Las desigualdades entre las tasas de enfermedades, de poblaciones o de subgrupos de una población no pueden ser interpretadas sin un previo escrutinio de la participación de posibles diferencias entre la distribución etaria de las poblaciones o de los subgrupos.

Durante todo el período de estudio, al analizar de las tasas específicas por grupos de edad, se aprecia un crecimiento progresivo para ambos sexos, el cual alcanza los valores más altos en el grupo de edad de 75 y más para hombres y mujeres. En general las tasas comienzan a ser importantes (superiores a 1 x 100 000 hab.) a partir de los 30 años en los hombres y de los 35 en las mujeres.

Como para otras variables descriptivas, la asociación entre el sexo y una enfermedad se pone en evidencia, de manera convincente, por la diferencia entre las tasas de la enfermedad, esto es, por medio de la comparación de la tasa de enfermedad de los hombres con la tasa de las mujeres. En nuestro estudio el predominio de la mortalidad en el sexo masculino es más acentuado entre los 60 y los 75 y más años, oscilando la razón de sexo para estos grupos de edades entre 2.41 y 3.39 a lo largo de todo el estudio. En los quinquenios 1980 y 1985 se alcanzan los valores más altos para



este indicador, mientras que en los quinquenios más recientes (1990-1995) experimenta una ligera disminución con respecto a los 2 lustros anteriores.

En la gráfica 1 (a y b) (páginas 69 y 70) \_estudio por edades\_ se presentan las tasas específicas de mortalidad por grupo de edad (a partir de los 30 años) y quinquenios de defunción. Al estudiar el riesgo de cada grupo etario de morir por cáncer de pulmón en los años sucesivos, la simple observación permite constatar una tendencia estacionaria para los siete primeros grupos de edad en el sexo masculino durante los seis quinquenios de estudio, mientras que se observa una notable declinación para los grupos de 65 a 69 y 75 y más durante el último quinquenio. En las mujeres la tendencia estacionaria es patente en los dos primeros grupos de edad y en el quinto, y experimentan alzas importantes durante los dos últimos quinquenios los grupos de 40 a 44, 45 a 49, 55 a 59 y el de 60 a 64; mientras que para los tres últimos (población más vieja) el descenso es marcado. Ello puede apreciarse en las tablas de tasas de cambio porcentual (ver anexos), donde en las féminas el incremento se debe a los grupos de edad más jóvenes (0 a 44) y a las adultas (45 a 64), evidenciando tasas negativas las mayores de 65 años.

La ubicuidad de los cambios asociados con el paso del tiempo obliga a que se considere esta variable en cualquier análisis de factores ligados con el lugar o con la persona. Además, el tiempo es un elemento necesario para la definición de cada una de las variables epidemiológicas y un componente básico del concepto de causa. La gráfica 2 (a y b) (páginas 71 y 72) \_estudio por años\_ representa las tasas específicas de mortalidad por quinquenio de defunción y grupos de edad, y nos traduce el riesgo de morir cada año para cada grupo etario. En estas representaciones gráficas observamos



que para ambos sexos el cáncer de pulmón afecta a las edades más avanzadas, y alcanza la máxima tasa de mortalidad en el grupo de 75 y más años. El riesgo de mortalidad decrece regularmente en el período de tiempo estudiado. Ello indica que los diferentes grupos de edad se ven menos afectados sucesivamente en el tiempo. La separación entre quinquenios es similar y poco significativa en los dos sexos para los 8 primeros grupos de edad; mientras que para los dos últimos grupos etarios se observa una separación más marcada entre los quinquenios, con mayor evidencia en las féminas. La poca diferencia entre ambas gráficas pone de manifiesto en general la estabilidad que se observa en la mortalidad por este tumor.

Hemos usado el término estudio de cohortes de nacimiento para describir la observación, a lo largo del tiempo, de uno o más grupos de personas (cohortes) que tienen en común haber nacido dentro de un período señalado, por ejemplo, cinco años. El hecho de conocer la experiencia de varias cohortes de nacimiento permite comparar, a la misma edad (aunque alcanzada en fechas diferentes), las tasas de mortalidad de personas que pertenecen a diversas cohortes de nacimientos y las de personas pertenecientes a diferentes cohortes, en una fecha dada (en la cual no tendrán las mismas edades) y, de esta manera evaluar hasta qué punto los cambios están asociados con las diferentes fechas o edades.

La gráfica 3 (a y b) (páginas 73 y 74) representa las tasas específicas de mortalidad según grupo de edad y cohortes de nacimiento. En esta representación gráfica se pone de manifiesto la importante declinación que experimentan las tasas de mortalidad para hombres y mujeres incluidos en los grupos etarios desde 65 a 69 y hasta 75 y más, quienes a su vez pertenecen a las cohortes de nacimiento más viejas. Por el



contrario, es notable el incremento que se observa en las tasas de las mujeres entre 40 y 44 años y de 45 a 49 y en menor cuantía la de los grupos de 55 a 64 años. Para estos últimos grupos etarios el aumento en los hombres es menos marcado. Cabe destacar el incremento observado en las mujeres pertenecientes al grupo de edad más joven (25 a 29), contrario a la tendencia observada en los hombres de ese mismo grupo. Lo que evidencia que esta enfermedad comienza a ocupar el lugar cimero como causa de mortalidad en las mujeres, según había sido vaticinado.

La gráfica 4 (a y b) (páginas 75 y 76) \_estudio de las cohortes de nacimiento\_ representa las tasas específicas de mortalidad según cohorte de nacimiento y grupos de edad, y expone el riesgo de mortalidad de las personas del mismo sexo que nacieron en un mismo lugar y en un mismo período. En ambos sexos para un mismo grupo de edad las tasas son mayores en las cohortes de nacimiento más recientes, efecto que solo es evidente para los grupos de edad más jóvenes (hasta el grupo de 45 a 49), y se observa con mayor precisión en las mujeres. Este efecto no se puede apreciar gráficamente a partir del grupo etario de 50 a 54 años, donde las líneas no muestran una clara separación ni se observan con nitidez. Ello refleja que para estas cohortes de nacimiento las diversas condiciones de vida de las diferentes cohortes tienen solamente un impacto menor en comparación con los factores relacionados con la edad.

La gráfica 5 (a, b, c y d) ofrece una comparación de las tasas ajustadas directas de mortalidad (para todos los grupos de edad) (a) (página, 77) y de las tasas truncadas por las tres franjas previamente seleccionadas (b, c y d) (páginas 78, 79 y 80), durante los diferentes quinquenios de defunción. En el análisis de las tasas ajustadas directas (a) y en el de la franja de edad de 65 y más (d) se observa en general un moderado aunque



continuo descenso en la tendencia de esta enfermedad durante los dos últimos quinquenios, este efecto es más marcado en el sexo masculino. En cambio, en la franja de edad de 0 a 44 años (b) la línea de tendencia revela \_luego de consistentes alzas hasta 1990\_ un aumento ligero en las mujeres y una notable declinación para los hombres, y para el total durante el último lustro. En la franja de 45 a 64 (c) se nota en general una estabilidad en las tasas, aunque en las mujeres la tendencia es al incremento. El resultado de estos análisis nos traduce en general la tendencia al descenso que ha experimentado esta enfermedad.

En la tabla 3 se presentan las tasas de años potenciales de vida perdidos (APVP) por 1 000 habitantes por esta enfermedad. Se aprecia un discreto, aunque continuo ascenso de este indicador a lo largo de los seis quinquenios estudiados, aumento que es más acusado en los varones. La razón de sexos se mantiene estable durante todo el estudio.

**TABLA 3. Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón. Mortalidad en Cuba quinquenios 1970-1995. Tasas de APVP 1 000 hab.**

Quinq.	Varones	Mujeres	Totales	Razón sexos
1970	9.248	3.835	6.609	2.41
1975	9.144	3.594	6.423	2.54
1980	9.321	3.759	6.591	2.48
1985	10.483	4.378	7.486	2.39
1990	11.460	5.182	8.345	2.21
1995	12.350	5.852	9.130	2.11
	↑25%	↑40%		



La tabla 4 muestra los porcentajes de incremento anual medio \_durante los 30 años de estudio\_ de las tasas ajustadas directas (para todos los grupos de edad) y de las tasas truncadas según las diferentes franjas de edad analizadas (solo se tuvo en cuenta el ajuste según la población estándar cubana de 1970).

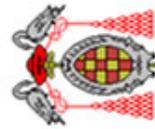
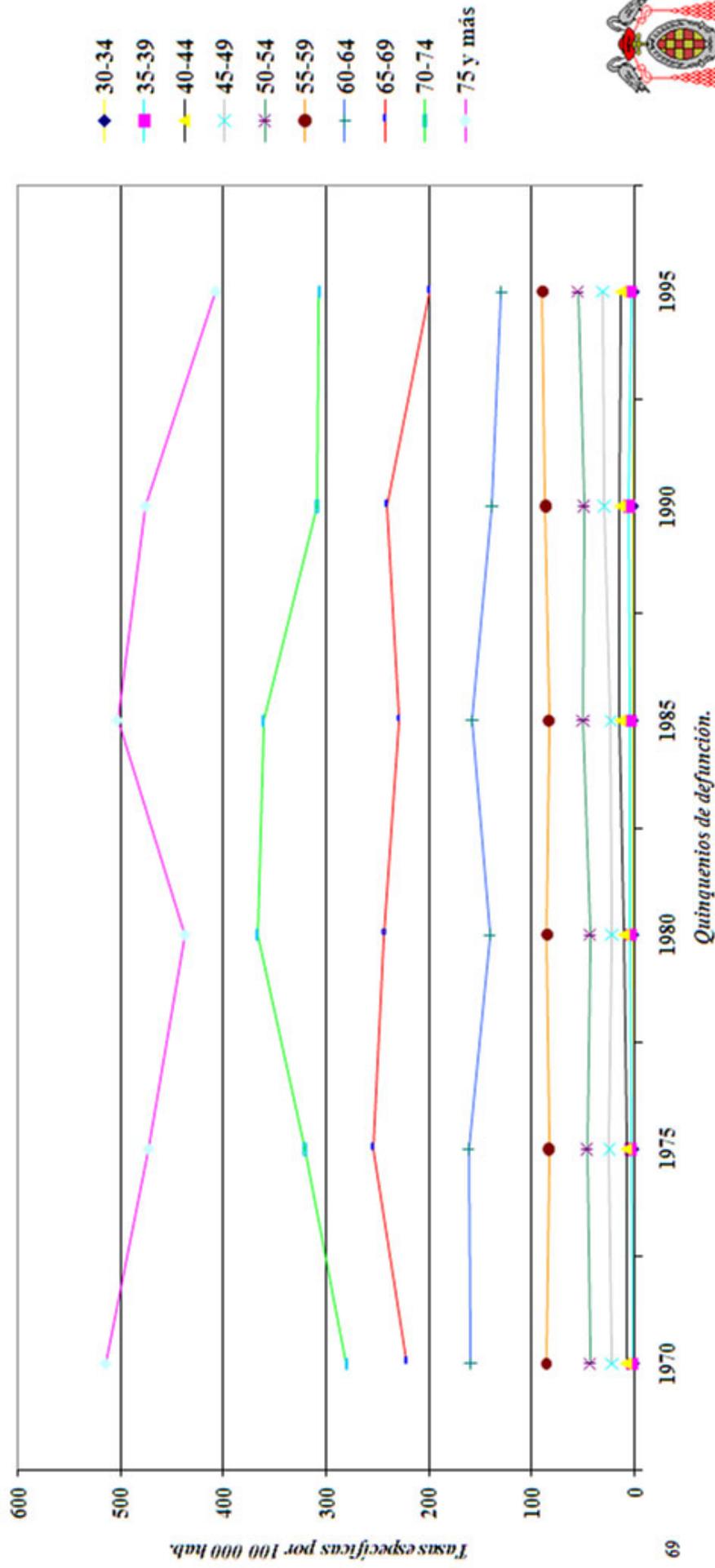
**TABLA 4. Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón. Mortalidad en Cuba quinquenios 1970-1995. Tasas ajustadas directas y truncadas por 100 000 hab.**

[IAM %]	Incremento anual medio.		
	Varones	Mujeres	Total
Directas	- 0.145652%	- 0.077499%	- 0.281223%
0 – 44 años	1.451953%	2.488682%	1.756814%
45 – 64 años	0.012021%	0.344362%	- 0.014752%
65 y más años	- 0.297907%	- 0.491669%	- 0.523337%

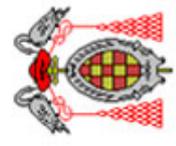
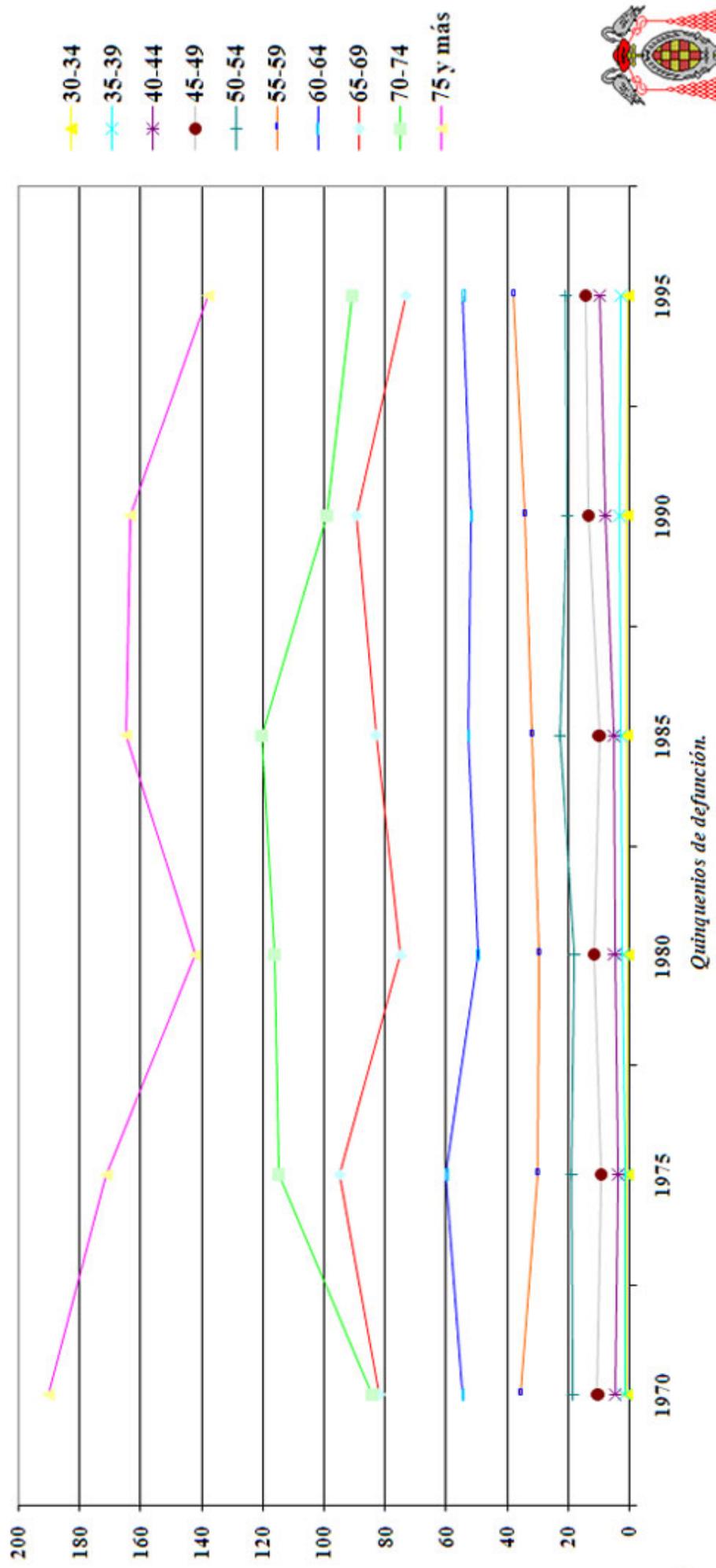
Excepto para los grupos de 0 a 44 y de 45 a 64 años \_donde observamos un ligero aumento más evidente para la primera franja de edad, y más marcado para las mujeres\_ lo que predomina es el descenso de este indicador que se refleja en los porcentajes negativos observados en la franja de edad de 65 y más y en las tasas ajustadas directas.

La gráfica 6 (página, 81) es una representación espacial de las tasas específicas de mortalidad por grupos de edad y quinquenios de defunción para ambos sexos, en ella puede apreciarse en general durante el período de observación la tendencia al descenso con la edad. En esta representación gráfica también podemos notar el aumento de la mortalidad por esta enfermedad en los grupos de edad más jóvenes, incremento que es superior para las mujeres y más evidente en los quinquenios 1980, 1985 y 1990.

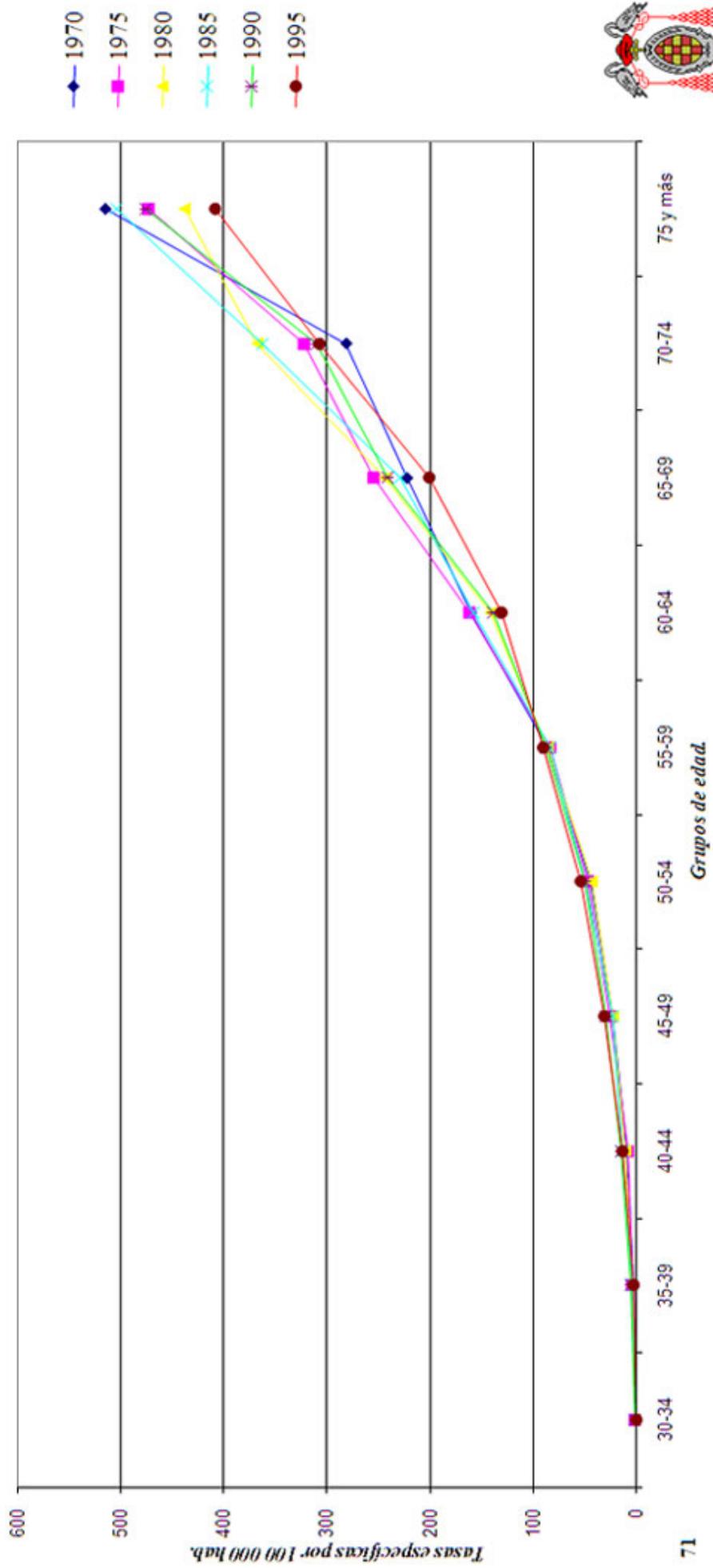
**GRÁFICA 1 (a).** Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón. Mortalidad por quinquenios 1970-1995. Tasas específicas por grupo de edad y quinquenios de defunción. Hombres.



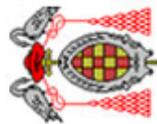
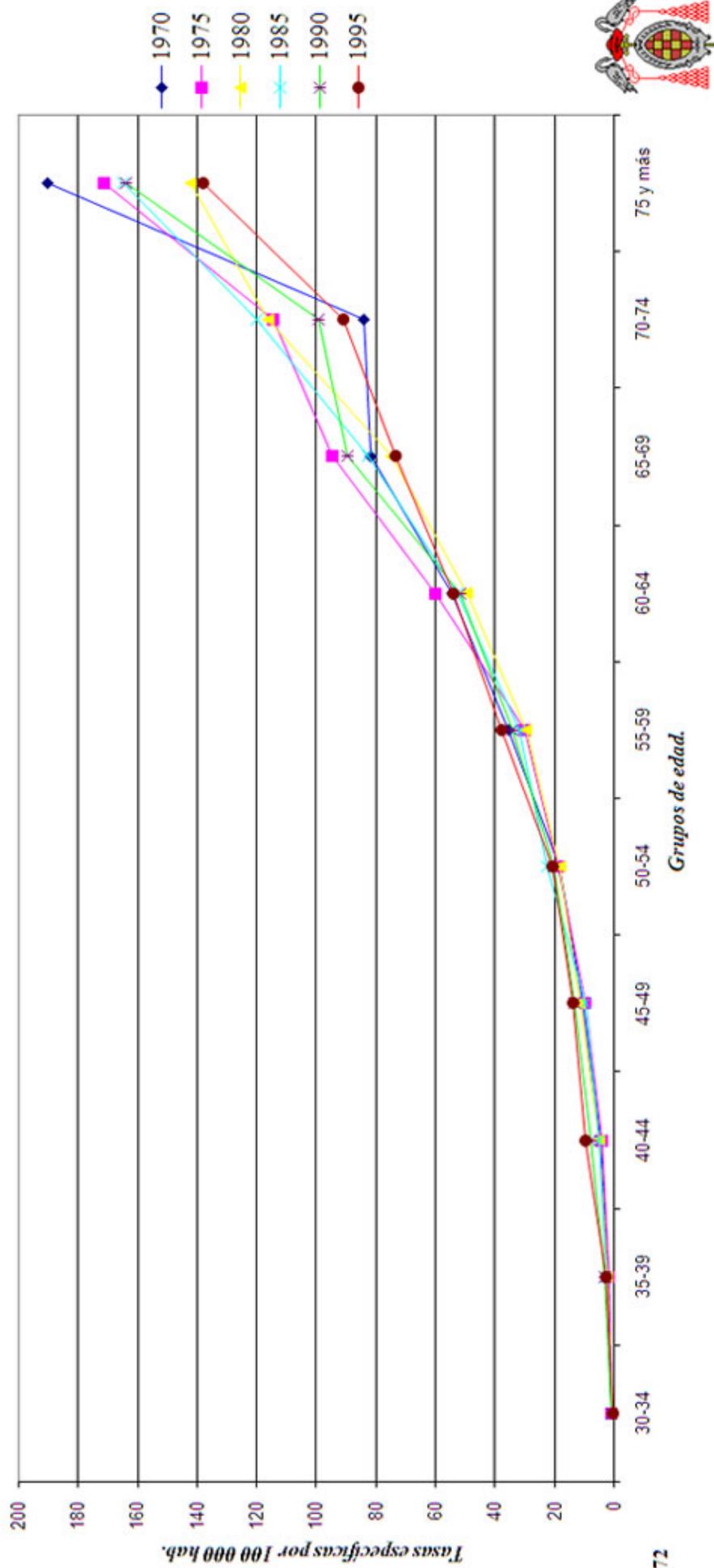
**GRÁFICA 1 (b). Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón. Mortalidad por quinquenios 1970-1995. Tasas específicas por grupo de edad y quinquenios de defunción. Mujeres.**



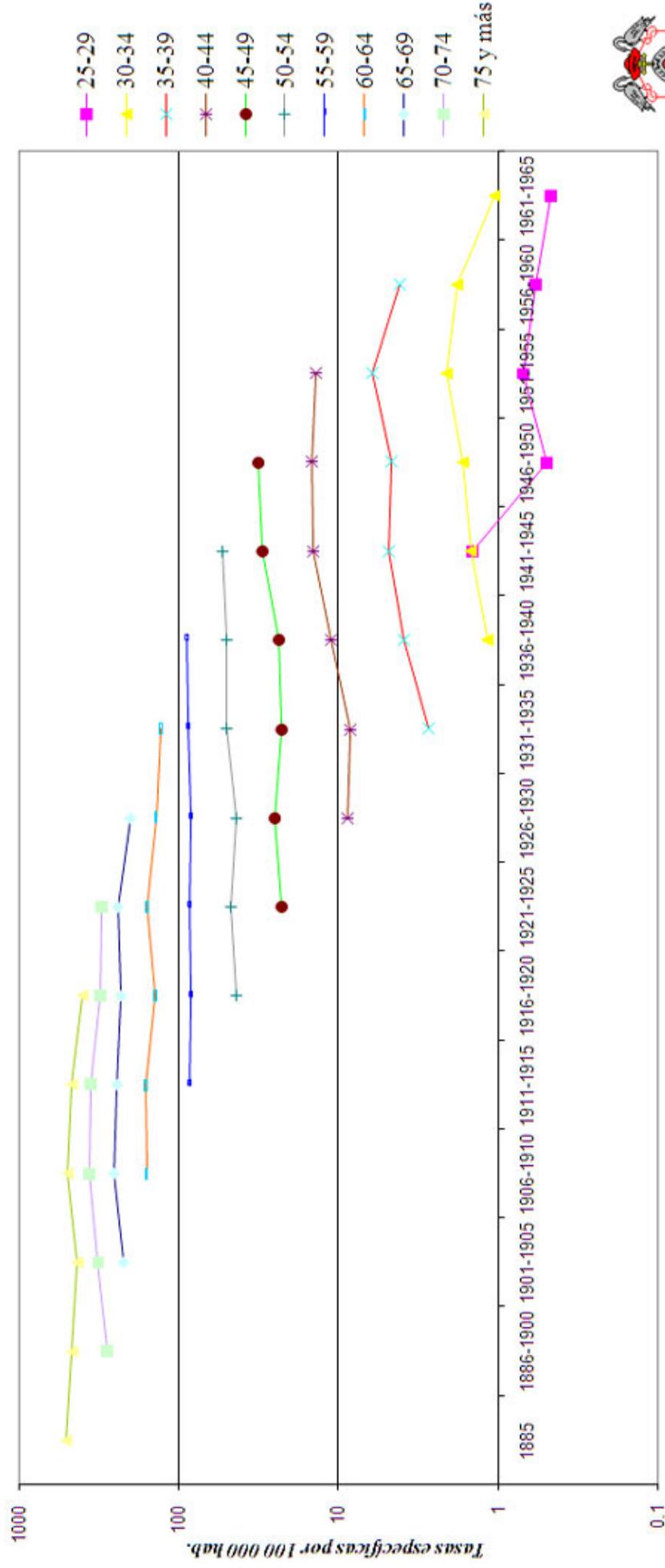
GRÁFICA 2 (a). Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón. Mortalidad por quinquenios 1970-1995. Tasas específicas por quinquenio de defunción y grupos de edad. Hombres.



**GRÁFICA 2 (b). Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón. Mortalidad por quinquenios 1970-1995. Tasas específicas por quinquenio de defunción y grupos de edad. Mujeres.**



**GRÁFICA 3 (a). Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón. Mortalidad por cohortes 1885-1965. Tasas específicas según grupo de edad y cohortes de nacimiento.**  
Hombres.

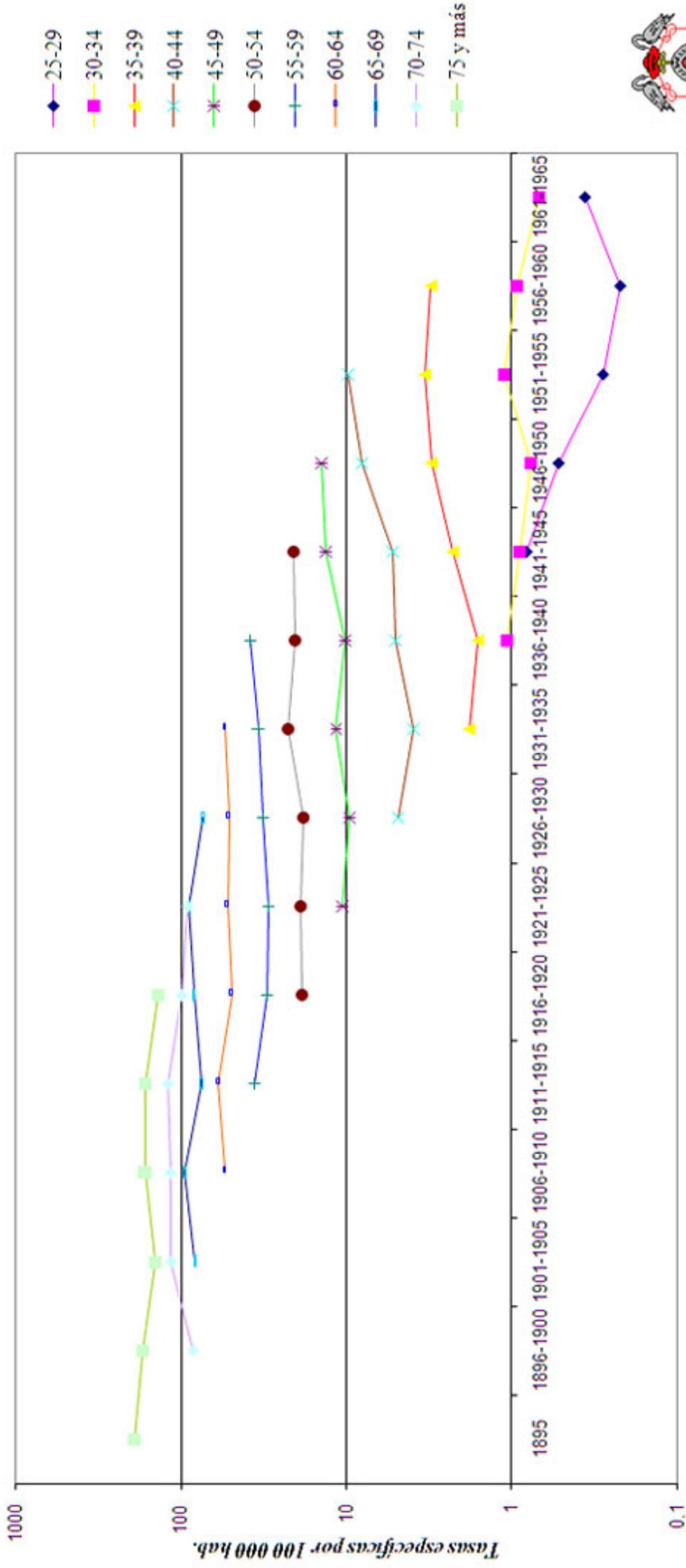


73 (\*) Escala logarítmica.

Cohortes de nacimiento.



GRÁFICA 3 (b). Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón. Mortalidad por cohortes 1885-1965. Tasas específicas por grupo de edad y cohortes de nacimiento. Mujeres.



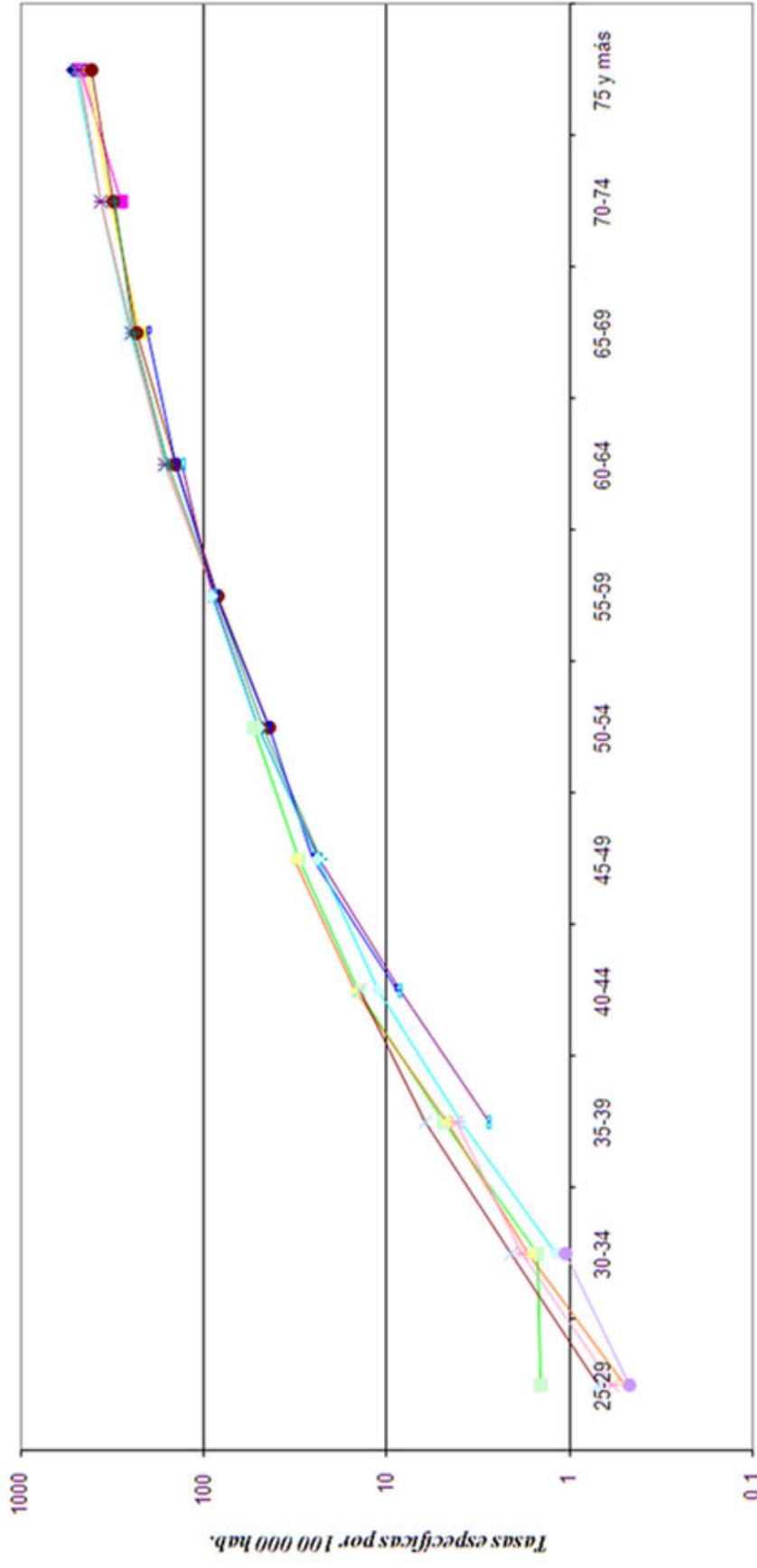
74 (\*) Escala logarítmica.

Cohortes de nacimiento.



**GRÁFICA 4 (a). Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón. Mortalidad por cohortes 1885-1965. Tasas específicas según cohorte de nacimiento y grupos de edad. Hombres.**

- ◆ 1885
- 1886-1900
- ▲ 1901-1905
- ✧ 1906-1910
- ✱ 1911-1915
- 1916-1920
- 1921-1925
- 1926-1930
- 1931-1935
- 1936-1940
- 1941-1945
- 1946-1950
- 1951-1955
- 1956-1960
- 1961-1965



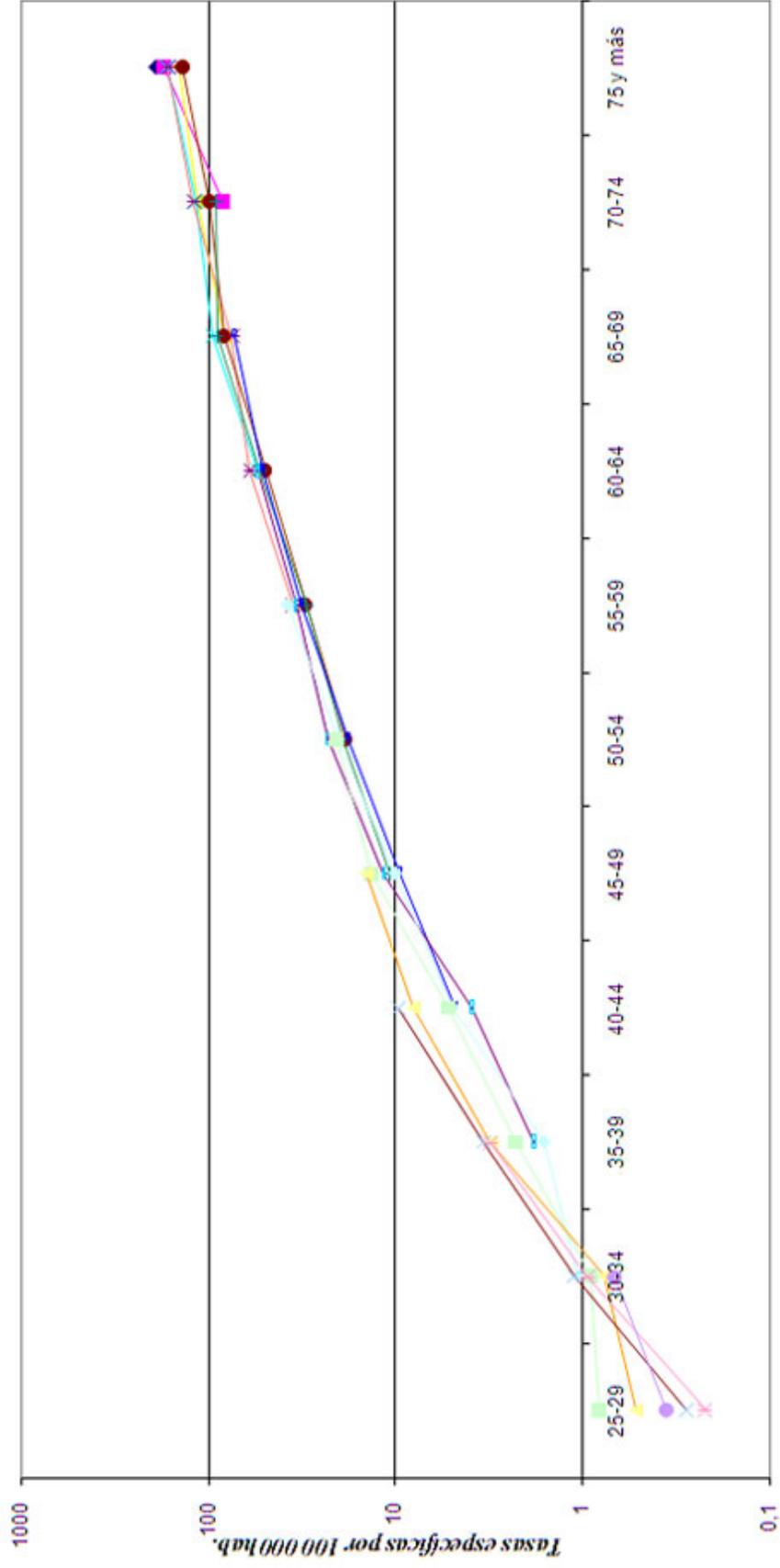
75 (\*) Escala logarítmica.

Grupos de edad.



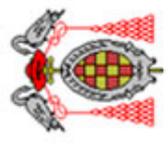
**GRÁFICA 4 (b). Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón. Mortalidad por cohortes 1885-1965. Tasas específicas según cohorte de nacimiento y grupos de edad. Mujeres.**

- ◆ 1895
- 1896-1900
- ▲ 1901-1905
- ✧ 1906-1910
- ✱ 1911-1915
- 1916-1920
- 1921-1925
- 1926-1930
- 1931-1935
- 1936-1940
- 1941-1945
- 1946-1950
- 1951-1955
- ✱ 1956-1960
- 1961-1965

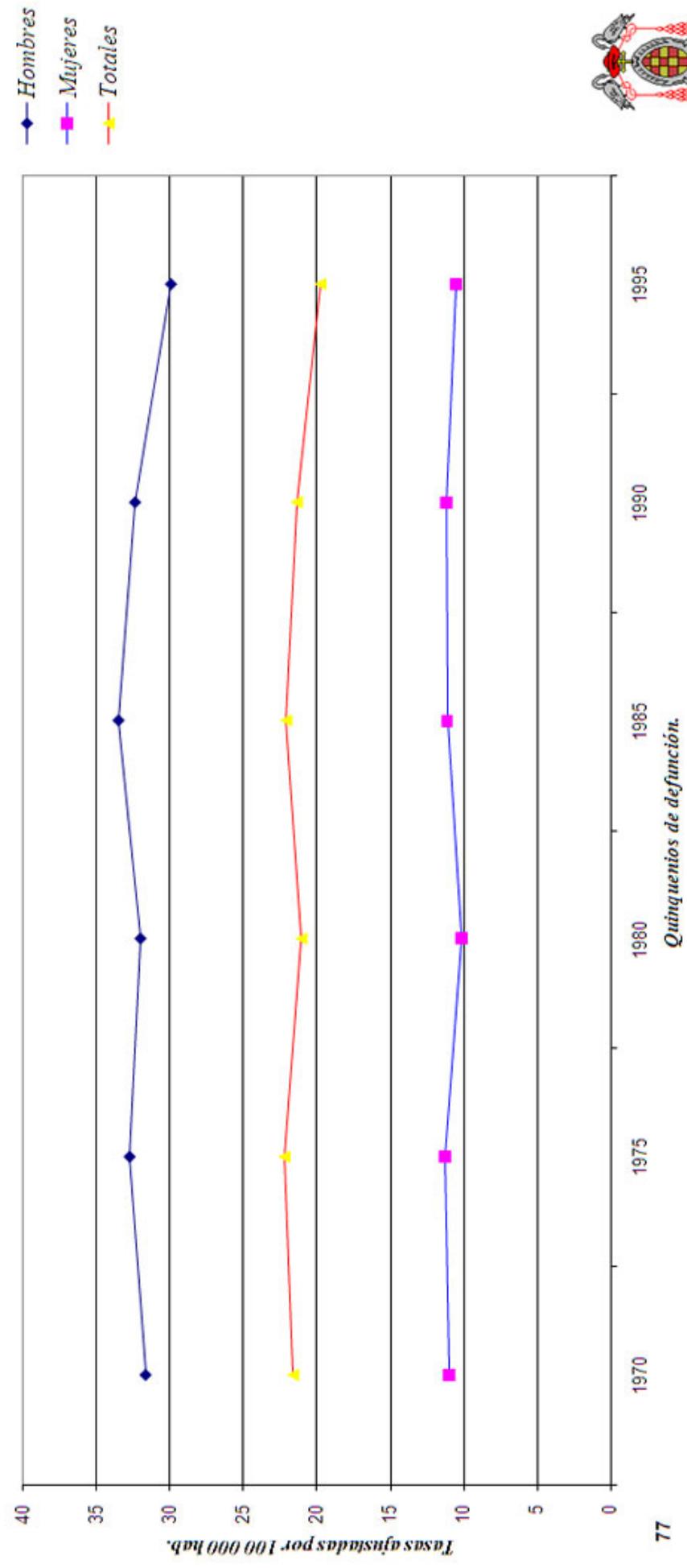


Grupos de edad.

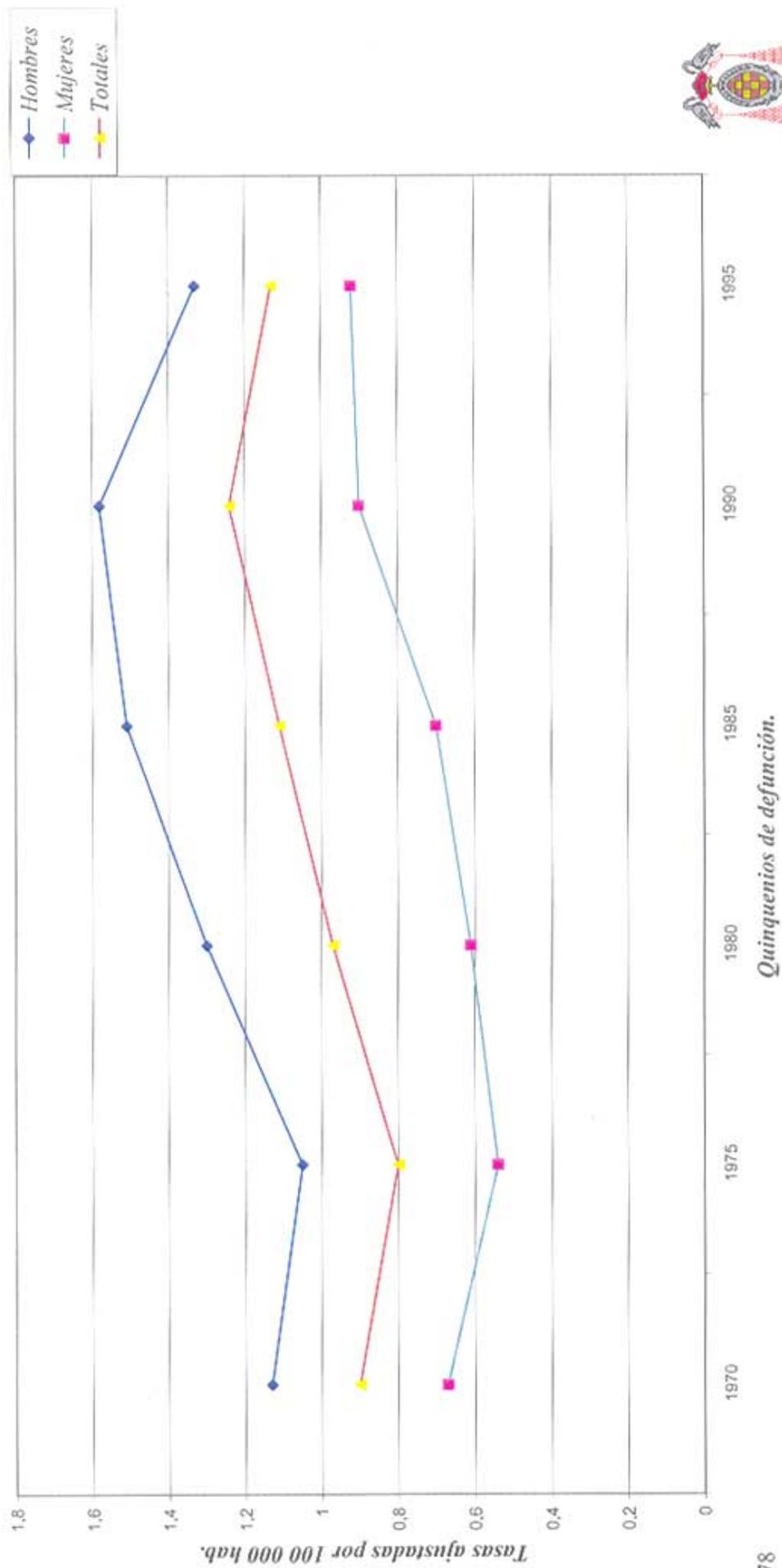
76 (\*) Escala logarítmica.



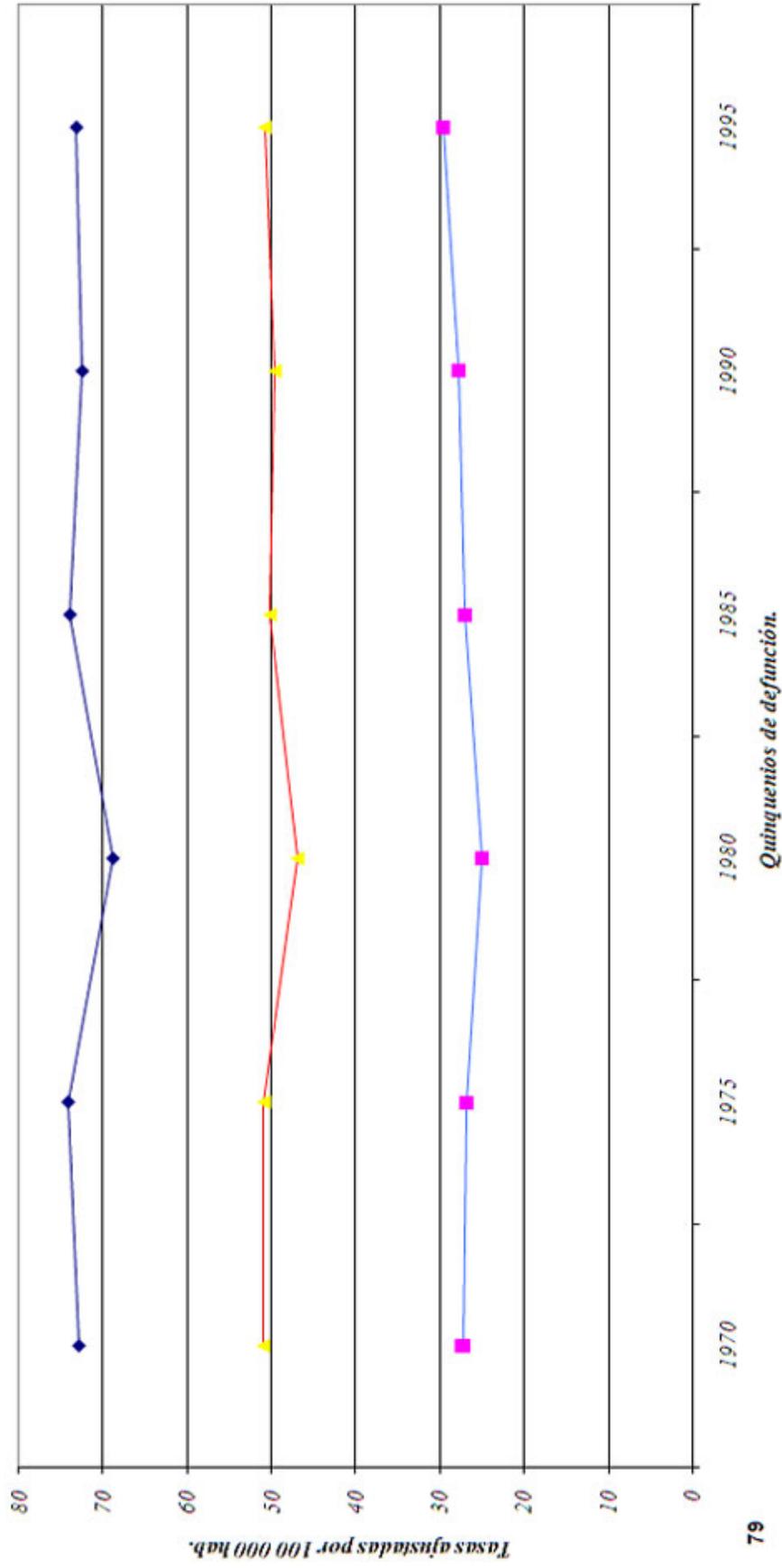
**GRÁFICA 5 (a). Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón. Mortalidad por quinquenios 1970-1995. Tasas ajustadas directas. Población estándar Cuba 1970.**



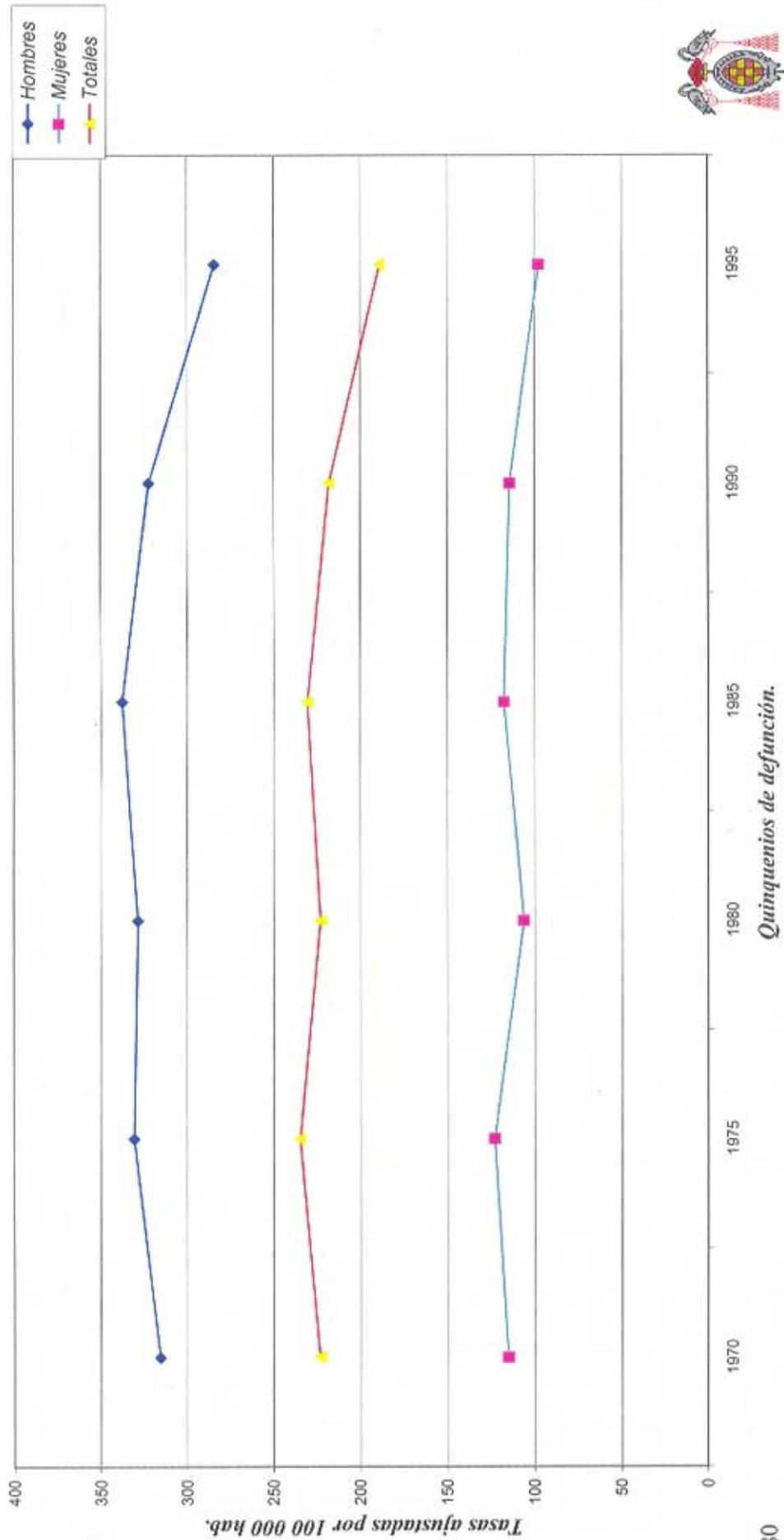
GRÁFICA 5 (b). Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón. Mortalidad por quinquenios 1970 -1995. Tasas truncadas 0 a 44 años. Población estándar Cuba 1970.



**GRÁFICA 5 (c). Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón. Mortalidad por quinquenios 1970 - 1995. Tasas truncadas 45 a 64 años. Población estándar Cuba 1970.**



**GRÁFICA 5 (d). Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón. Mortalidad por quinquenios 1970 - 1995. Tasas truncadas 65 y más años. Población estándar Cuba 1970.**

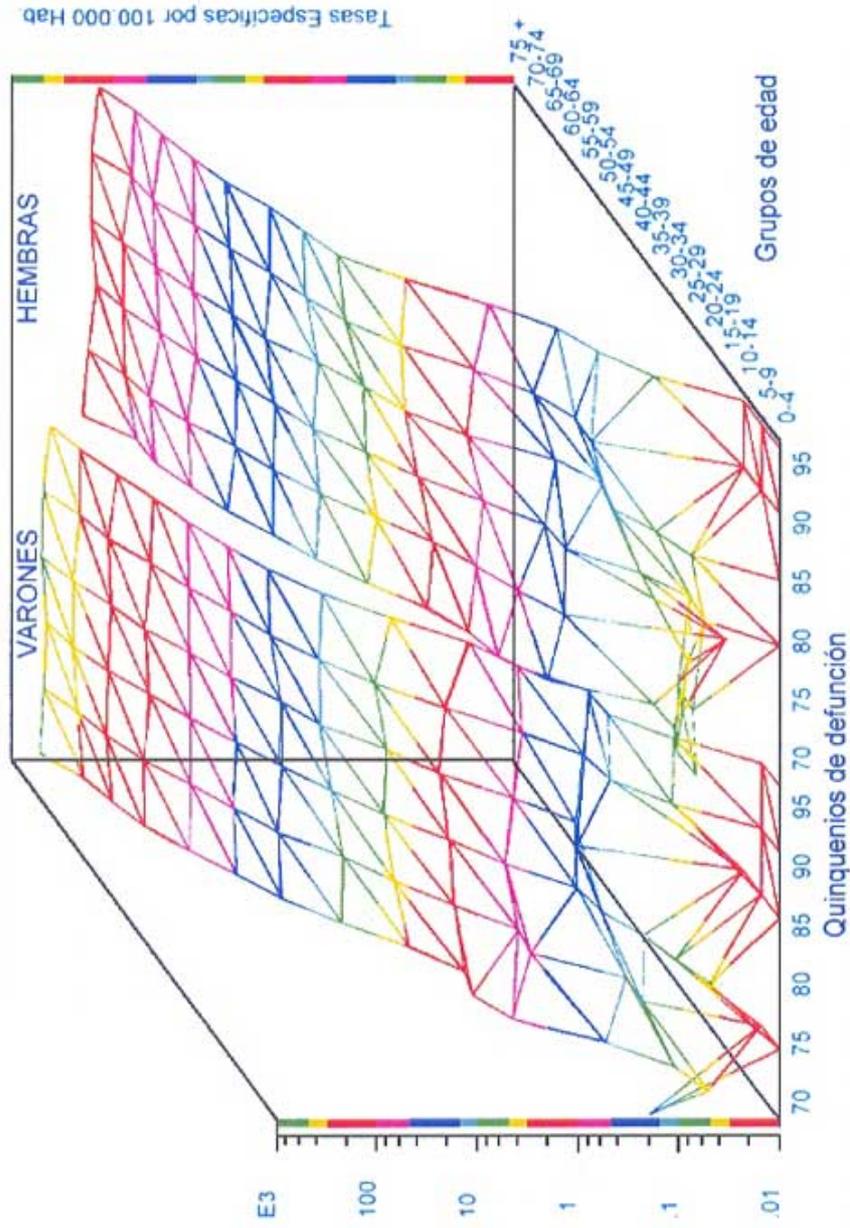




Gráfica 6.

**TUMOR MALIGNO DE TRÁQUEA, BRONQUIOS Y PULMÓN**

Tasas específicas de mortalidad. Cuba, quinquenios 1970-1995.



Mortalidad por cáncer de pulmón en Cuba...



## V. DISCUSIÓN



El cáncer de tráquea, bronquios y pulmón ha experimentado en la última década importantes decrecimientos en las tasas de mortalidad de países como Estados Unidos, Canadá y el Reino Unido (NCI, 1999; INCC, 1999; ICRF, 1999).

El comportamiento de la evolución temporal de este tipo de tumor en hombres es típicamente epidémico. Sin embargo, actualmente ya se puede apreciar una tendencia a la disminución de la mortalidad que ha sido relacionada con la efectividad de las campañas de contención del tabaquismo. El patrón de evolución de estos tumores en mujeres es completamente diferente, la “*epidemia*” en mujeres no se había mostrado debido a que las generaciones de mujeres fumadoras a escala internacional son muy recientes, pero a la vista de las tendencias que presentaban países como Estados Unidos y Gran Bretaña, en la década de los 80, ya había sido pronosticado un incremento en las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón en las mujeres hacia finales de este siglo y principios del próximo en algunos países (Vioque & Bolumar, 1987). Los largos intervalos entre el comienzo del tabaquismo y la muerte por cáncer de pulmón indican que esta neoplasia puede permanecer como principal causa de muerte por cáncer en las mujeres por muchos años más.

El Instituto Nacional del Cáncer Americano comunicó en noviembre de 1996 que las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón en los Estados Unidos descendieron entre 1991 y 1995 en un 6,7 por ciento en los hombres de todas las edades: 13,8 en los menores de 65 años y 2,6 en los de 65 y más. La disminución de la mortalidad por este tipo de cáncer explica más de la mitad de la reducción de la mortalidad por cáncer entre los hombres durante este período, sin embargo, en las mujeres la mortalidad por esa neoplasia se incrementó en un 6,4 por ciento: 4,0 en las menores de 65 años y 14,3 en las de 65 y más (NCI, 1999).



En décadas pasadas el hábito de fumar era muy común entre los hombres norteamericanos. Durante 1955 aproximadamente el 60.0 por ciento de los hombres eran fumadores, pero a finales de los años 60 muchos de los fumadores abandonaron el tabaquismo y el por ciento de fumadores descendió a 45,0, esta tendencia se ha mantenido en las dos últimas décadas. Como resultado de estos patrones temporales en el tabaquismo y del retraso que se reflejó en el proceso carcinogénico, la mortalidad por cáncer de pulmón entre los hombres alcanzó la cumbre a principios de los años 90. La subsecuente declinación de la mortalidad por este tipo de cáncer refleja la detención de esta enfermedad lograda por el éxito en los programas de prevención a través del control del tabaco durante las tres últimas décadas la detección precoz y el tratamiento oportuno (NCI, 1999).

El incremento del tabaquismo entre las mujeres ocurrió más tarde que entre los hombres. En 1955 menos del 30,0 por ciento de las féminas fumaban. Las tendencias de mortalidad por esta enfermedad en las mujeres han seguido a las tendencias del tabaco, tanto que la mortalidad ha continuado incrementándose en la actual década, aunque ya comienza a notarse una declinación en las mujeres por debajo de los 65 años (NCI, 1999).

Un estudio de estadísticas sobre cáncer efectuado en Canadá reveló que desde 1988 la tasa de mortalidad general por esta enfermedad ha experimentado un lento decrecimiento atribuido fundamentalmente al descenso de las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón, situación que refleja el resultado de la disminución del uso del tabaco desde la mitad de los años 60 en los hombres, mientras que entre las mujeres las tasas de mortalidad debidas a esta neoplasia continúan aumentando rápidamente, siendo el único tumor cuya variación media anual en porcentaje de tasa de mortalidad excede el 2,0 por ciento (INCC, 1999).



Entre 1990 y 1996 en Cuba se observó una reducción de las tasas ajustadas de mortalidad por tumores malignos de 116,6 a 111,0 por 100 000 habitantes, lo que se atribuye fundamentalmente a la disminución en las tasas ajustadas de mortalidad por cáncer de pulmón, descenso que se evidencia en nuestro estudio. El trabajo sistemático de prevención y control del tabaquismo realizado desde 1985, logro detener la tendencia al alza de la prevalencia y el consumo. En el quinquenio 1990-1995 el consumo de tabaco disminuyó (OPS, 1998).

El decrecimiento en la mortalidad por este tipo de tumor entre los hombres, en muchos países, refleja los éxitos en los programas de control del tabaco, pero el continuo incremento entre las mujeres, revela que este triunfo no está completo y que los esfuerzos por lograr el control del tabaco entre las mujeres deben permanecer como una alta prioridad para la salud pública.

La existencia de un creciente sector de no fumadores o exfumadores en edades laboralmente activos puede tener una importante influencia social. Es de esperar un incremento de la presión social favorable a la regulación del uso del tabaco en espacios públicos en el lugar de trabajo, en los ambientes deportivos, escolares, sanitarios u otros. Esto podría inducir cambios en la percepción de la norma social acerca del tabaco, que tiene una poderosa influencia en el inicio del hábito.

Es una paradoja, puede que una de las mayores de la historia de la humanidad. La epidemia que más muertes se está cobrando en el mundo \_más que el SIDA, que las guerras, que los genocidios\_ es tolerada y fomentada por la mayor parte de los gobiernos del mundo. 10 000 personas mueren diariamente por causa del humo del cigarrillo. Se sabe desde hace casi un siglo que el tabaco mata y no hay día que pase en



que no aparezca un nuevo estudio científico que añada más evidencias sobre los estragos que este causa en la salud.

Las políticas de control del tabaquismo deben multiplicar las iniciativas locales basadas en experiencias evaluadas de intervención (para intervenir en la escuela, ampliar espacios sin humo, ayudar a dejar de fumar). Pero además sería oportuno desde una perspectiva más amplia, apoyar las tendencias de cambio social en curso, acelerar el proceso de abandono del tabaco entre los sectores sociales que pueden liderar los esfuerzos hacia un mayor control del tabaco, y configurar una coalición más operativa de estos sectores, con el fin de aumentar su operatividad e influencia social. Las sociedades profesionales y científicas pueden jugar un papel destacado en este proceso, tal como hacen en Gran Bretaña la Asociación de Médicos Británicos, impulsora y financiadora de la organización Acción Contra el Tabaquismo y por la Salud, que actúa como grupo de presión para el control del tabaquismo y en España el Comité Nacional de Prevención del Tabaquismo creado en 1995.

Como para otras variables descriptivas, la asociación entre el sexo y una enfermedad se pone en evidencia, de manera convincente, por la diferencia entre las tasas de la enfermedad, esto es, por medio de la comparación de la tasa de enfermedad de los hombres con la tasa de las mujeres. La mayor mortalidad entre los hombres, fue descrita hace siglos y al parecer su primera medición fue realizada por John Graunt en 1662, el cual en una publicación de la época hace comentarios al respecto (OPS, 1997).

La cuestión de la menor supervivencia masculina, fue y sigue siendo casi siempre aceptada, sin mucha discusión, y es vista como resultado solamente de factores biológicos. Añadiendo además que es mencionado continuamente que *"nacen más hombres y mueren, en todas las edades, más hombres, obteniéndose así, un equilibrio*



*entre los sexos*". Es innegable la existencia de un factor biológico, por lo que el enfoque de género, no puede dejar de ser considerado cuando se desea caracterizar y analizar la salud del hombre y de la mujer. Así, ciertos factores de comportamiento, más que los biológicos, favorecen o propician, desde el punto de vista de género, una mayor frecuencia de determinados problemas o incluso mayor letalidad, en un sexo o en el otro, como por ejemplo, la sobremortalidad masculina por cáncer de pulmón ha sido explicada por la presencia acentuada del hábito de fumar en los hombres, viendo como esta diferencia disminuyó cuando las mujeres comenzaron a fumar más (OPS, 1997).

Los hombres tienen tasas más altas de mortalidad para casi todos los cánceres comunes a ambos sexos. Entre muchas localizaciones, el grado de diferencia no es muy grande, pues las razones hombre/mujer son de 1-2.99, pero para seis sí lo es, pues las razones son de 3.00 ó más (dentro de las que se encuentra la localización pulmonar). Estas diferencias pueden deberse al hábito de fumar, un factor ambiental bien conocido como de importancia etiológica para esta localización de cáncer, más común entre los hombres que entre las mujeres. Además, factores ambientales a los cuales están los hombres expuestos por motivos de ocupación tales como el trabajo en minas de uranio, de asbestos o en la industria de arsénico entre otros.

En América a diferencia de otras regiones del mundo no existe un claro predominio de la mortalidad por cáncer masculina sobre la femenina, la explicación para ello reside posiblemente en la persistencia de tasas de cáncer de cuello de útero muy altas en los países de América Latina y el Caribe.

La evolución de la estructura por edad de la población y el crecimiento demográfico se ha revelado como el más importante determinante del aumento progresivo del número de casos nuevos y de muertes por cáncer desde 1971 en países



como Estados Unidos y Canadá (NCI, 1999; INCC, 1999). Cuba no está lejos de esta realidad, pues se encuentra entre los cuatro países con población más envejecida de América Latina y el Caribe (12,7 por ciento de la población tiene 60 años o más) y las proyecciones para los años 2000 y 2025 son de 14,0 y 21,0 por ciento respectivamente (OPS, 1998).

La distribución de los fenómenos de salud en función de la edad constituye una fuente de información con vistas a predecir su etiología. En nuestro estudio, durante todo el período, las tasas específicas por grupos de edad muestran un crecimiento progresivo en ambos sexos y alcanzan los valores más altos en los grupos de mayor edad. Los diferentes estados de salud de una edad a otra no se deben necesariamente al grado de crecimiento o de envejecimiento. Hay que determinar si las variaciones en función de la edad se deben a causas biológicas, sociales u otras. El aumento general de la mortalidad a medida que avanza la edad se ha atribuido a una variedad de factores entre los que se encuentran:

- a) La exposición acumulada de un individuo en el curso de su vida a agresiones del medio ambiente representadas por la dieta, el hábito de fumar, la ocupación y otros factores.
- b) La disminución con la edad de las defensas inmunológicas en el organismo humano.
- c) El aumento con la edad de la frecuencia de mutaciones somáticas y de anomalías cromosómicas, lo cual puede provenir de efectos acumulativos del ambiente o de que disminuya la eficiencia de mecanismos biológicos como el de la mitosis.
- d) Las modificaciones hormonales a lo largo de la vida.
- e) La exposición durante la época temprana de la vida a un agente capaz de dañar el estatus inmunológico de la persona envejecida.



- f) Un desgaste no específico del organismo humano, determinado genéticamente.

Según Hueper la forma de la curva en las enfermedades neoplásicas esta determinada, primordialmente, por la extensión del período latente transcurrido entre el encuentro con los agentes carcinógenos y la neoplasia manifiesta; por la edad en que ocurre la primera exposición, y por la intensidad de esta (Hueper, 1952). Los largos períodos latentes encontrados generalmente en los padecimientos neoplásicos humanos, posteriores a la exposición conocida a agentes carcinógenos, inevitablemente determinan que dichos neoplasmas ocurran en las edades más avanzadas, aun cuando la exposición hubiera sido efectiva en el nacimiento. El envejecimiento esta necesariamente acompañado por exposición acumulada a diversos factores de riesgo ambientales y la relación entre edad e incidencia de cáncer puede ser justamente considerada directa, de acuerdo con esta hipótesis.

La tasa de una enfermedad que se manifiesta en un determinado grupo de edad y en un momento señalado en el tiempo puede estar determinada por:

- a) Factores característicos de las personas comprendidas en el grupo etario.
- b) Factores característicos del tiempo.
- c) Experiencia que la cohorte de nacimientos, que pertenece a un grupo etario, ha sufrido en algún tiempo anterior a su existencia, desde el año de nacimiento hasta el año que se efectúa la observación.

El reconocimiento de la significación de dichos determinantes de las tasas de enfermedades es importante para evaluar la forma de las gráficas que reflejan la asociación del riesgo con la edad; para interpretar las tendencias que las tasas específicas por edad presentan con el correr del tiempo; para identificar patrones



insólitos de ocurrencia de la enfermedad que puedan conducir hacia hipótesis acerca de la edad en que actúan los factores etiológicos y para ayudar a pronosticar las tendencias de ocurrencia de la enfermedad.

La asociación de una enfermedad con la edad puede ser descrita de dos maneras:

- a) Una curva de edad basada en tasas específicas por edad, observadas en una sección cruzada de una población, en un punto en el tiempo. Las poblaciones sobre las cuales se basan las tasas en los diferentes grupos etarios pertenecen a generaciones muy distintas. Este tipo de curva se conoce con el nombre de curva de edad actual o corriente.
- b) Una curva, basada en tasas específicas por edad, para un grupo de personas nacidas en un cierto período y observadas en puntos sucesivos en el tiempo, a medida que envejecen. Este tipo se denomina curva de edad de generación o de cohorte.

Si no ha habido cambio secular en las tasas de la enfermedad, la forma de la curva obtenida a partir de datos de edad actual será idéntica a la de cohorte.

Las curvas de edad actual de nuestro estudio sugieren que las tasas de cáncer del pulmón en nuestro país se mantienen estacionarias o se elevan hasta llegar al grupo de 60 a 64 años, pero declinan a medida que aumenta la edad. Esto pudiera explicarse por diferentes hipótesis:

- a) que la exposición al agente etiológico disminuye después de cierta edad durante el período calendario considerado aquí;
- b) que no hubo efectos acumulativos del agente etiológico incriminado por la hipótesis;
- c) que un cambio fisiológico relacionado con la edad influye sobre la reacción del individuo al agente ambiental.



Las dos primeras hipótesis sugieren que la exposición de la población a los agentes etiológicos disminuye después de una cierta edad, lo cual sería más sorprendente ya que no hay nada que indique que la exposición al humo del cigarrillo disminuya después de la edad madura durante el período que aquí interesa. Ciertamente no se esperaría que la exposición al riesgo acumulado declinara con el aumento de edad. Una explicación alternativa se vuelve evidente cuando se usan los mismos datos para trazar las curvas de edad para las cohortes de nacimientos. En este tipo de neoplasia se describe uno de los efectos cohorte más marcado entre todos los tipos de cáncer, efecto que es más patente entre los varones donde se describe la clásica gráfica en forma de “*chorro ancho*” (Monge et al., 1992), donde se observa que el riesgo para las cohortes más recientes es mayor que las tasas halladas en las primeras. En nuestra investigación este característico “*efecto cohorte*” no es tan marcado y solo lo podemos apreciar entre las cohortes más jóvenes (1941 a 1955) y, contrario a lo descrito, es más manifiesto entre las mujeres. Así, el hecho de que en la cohorte de 1926 a 1930 las personas de 45 a 49 años tengan tasas de cáncer de pulmón más bajas que las personas del mismo grupo etario pero pertenecientes a la cohorte de 1941 a 1945, podría explicarse, no por una disminución del riesgo de contraer la enfermedad a medida que se avanza en edad, sino porque las personas del primer grupo etario pertenecen a una cohorte de nacimiento más antigua, en la que el hábito de fumar cigarrillos era menos común, lo que, probablemente explica que las tasas del cáncer de pulmón sean menores que las de las generaciones posteriores.

Por otro lado la comparación de los individuos de la misma edad, pero nacidos en momentos diferentes, pone de manifiesto de qué forma evolucionan los grupos comparables por una característica (edad), pero expuestos a lo largo de su vida a factores diferentes. Por ejemplo en nuestro estudio las bajas tasas de mortalidad observadas para ambos sexos durante 1970 entre individuos con 70 a 74 años no se



explican porque con la edad haya declinado el riesgo de morir sino por el hecho de que las personas pertenecientes a este grupo de edad son miembros de una antigua cohorte de nacimientos que en la época temprana de su vida estuvo menos expuesta que las posteriores al agente etiológico (hábito de fumar). Por el contrario, los hombres y mujeres de 45 a 49 años exhiben, durante 1995, tasas de mortalidad más elevadas que el resto de personas pertenecientes a este propio grupo de edad en años anteriores, lo que pudiera corroborar el incremento del hábito tabáquico en las cohortes más recientes.

Los artículos de Andvord y Frost (Mahon, 1975) acerca de la diferencia entre las curvas de cohorte y las de edad actual son clásicos, y demuestran que las variaciones de la asociación de la edad con la muerte por una determinada enfermedad podrían ser explicadas por diferencias en el riesgo que existe durante la vida de las diversas cohortes de nacimientos.

En algunos factores etiológicos se puede determinar, *a priori*, si es probable que los cambios, ocurridos en el transcurso del tiempo, afectarán a las cohortes de nacimientos durante toda su vida, o si afectarán a todos los grupos etarios en el mismo punto del tiempo. Cuando se estudian enfermedades en las cuales se sabe que existen tales factores, se pueden examinar los patrones de edad y las tendencias cronológicas por medio de un método apropiado. Cuando se trata de enfermedades de etiología desconocida, debe tenerse en mente la posibilidad de que los datos se ajusten a uno u otro tipo de curva. Si las características de un cuadro de edad y tiempo son explicadas de manera convincente por una u otra clase de hipótesis, se podrán sacar ciertas inferencias. En el caso del cáncer del pulmón, por ejemplo, si las tasas para esta enfermedad son privativas de las cohortes de nacimientos, no quiere decir que, indefectiblemente, que todos los tumores del pulmón son inducidos tempranamente en



la vida de la cohorte; puede simplemente significar que los hábitos de fumar, por ejemplo, se adquieren a una edad temprana.

A base de la experiencia de una sola cohorte de nacimientos, la tendencia de las tasas de enfermedad según la edad no puede ser diferenciada de la tendencia según el tiempo, puesto que la edad se define en término de transcurso del tiempo. Pero si se analiza la mortalidad en términos de cohortes de nacimientos, se hace evidente que cada cohorte tiene una curva de mortalidad que aumenta con la edad, aunque cada una también tiene una tasa mayor en todas las edades que las cohortes nacidas anteriormente. Por consiguiente, El análisis de los datos, de un extremo a otro de la cohorte, permite descubrir el efecto de la edad. El año de nacimiento o período de generación es una característica personal que ha demostrado ser muy útil para analizar estadísticas de mortalidad.

En nuestro estudio no observamos el “*efecto período*”, es decir la frecuencia de la enfermedad varía poco en relación con el tiempo calendario o no varía. Este patrón no es independiente de la edad de los individuos o de cualquier otro criterio de identificación de las cohortes, como puede observarse en otros estudios donde se ha puesto en evidencia este efecto relacionado la mortalidad por cáncer después de determinados eventos como el bombardeo de Hiroshima o el desastre nuclear de Chernobil (Jenicek, 1996).

El análisis de los años de vida perdidos complementa el estudio de la mortalidad. En 1996 el cáncer de pulmón estuvo entre los tres cánceres más desbastadores entre hombres y mujeres americanos. Esta neoplasia, junto al cáncer de colon y recto y al de próstata fueron los responsables del 48,0 por ciento de los años potenciales de vida perdidos por cáncer \_en hombres\_. Entre las mujeres esta localización neoplásica junto



---

a la de mama y la de colon y recto, fue responsable del 52,0 por ciento de los APVP por cáncer (NCI, 1999). El cáncer de pulmón es la principal causa de muertes prematuras en Canadá, al cual se debe cerca de un tercio de los años potenciales de vida perdidos (INCC, 1999). En nuestro país los tumores malignos aparecen en segundo lugar como causa de APVP, solo superados por los accidentes, y dentro de estos el cáncer de pulmón ocupa el lugar cimero (DNE, 1997). Las tasas de APVP se han mantenido desde 1970 entre 6,7 y 7,8 por 1000 habitantes de 1 a 64 años (ONE, 1998).



## VI. CONCLUSIONES



- 1) La mortalidad por cáncer de tráquea, bronquios y pulmón presenta una tendencia estacionaria para ambos sexos durante los cinco primeros lustros estudiados, sin embargo durante el quinquenio 1995 \_el último del estudio\_ la mortalidad en el sexo masculino experimento un descenso significativo.
- 2) La razón de sobremortalidad según sexo, se mantiene \_durante todo el estudio\_ entre 2 y 3 hombres fallecidos por cada mujer.
- 3) El análisis de las tasas específicas de mortalidad por grupos de edad revela un crecimiento progresivo con la edad para ambos sexos. Las tasas más altas se alcanzan en el grupo etario de 75 y más.
- 4) El estudio por edades evidencia una importante disminución en las tendencias de mortalidad en los grupos de edad más viejos (65 a 69, 70 a 74 y 75 y más) para ambos sexos, este descenso pudiera estar relacionado con la menor exposición al tabaco entre estos individuos. Es llamativa la tendencia al ascenso que experimentan las tasas de mortalidad en las mujeres de los siguientes grupos etarios: 40 a 44, 45 a 49, 55 a 59 y 60 a 64 y muy importante la tendencia que se observa en las mujeres del grupo de edad más joven (25 a 29). Estos incrementos en la tendencia de mortalidad en las mujeres ponen en evidencia el “pico epidémico” observado para este sexo en otros países como consecuencia fundamentalmente del consumo de tabaco.



- 5) El efecto cohorte sólo puede observarse al comparar los grupos de edad más jóvenes y se evidencia con mayor precisión en las mujeres a diferencia de lo publicado en la literatura.
- 6) El riesgo de mortalidad decrece regularmente en el período de tiempo estudiado, por lo que no se observa en nuestro estudio el efecto período.
- 7) En el análisis de las franjas de edad, se observa en general para los varones una tendencia al descenso, mientras que entre las mujeres esta tendencia sólo se observa en la franja de edad de 65 y más (población envejecida).
- 8) La tasa de años potenciales de vida perdidos (APVP) mantiene un discreto pero continuo ascenso, más marcado en los varones, por lo que este tipo de tumor mantiene la repercusión económico-social que le ha caracterizado como causa de mortalidad prematura.

TESIS DOCTORAL



## VII. BIBLIOGRAFÍA



1. Farreras P, Rozman C. *Medicina interna*. 12 ed. Barcelona: Doyma, 1992; vol 1:760-73.
2. Motta G. *Pulmonary carcinoma nowadays: notes on epidemiology, primary prevention, and therapeutic planning*. *Ann Ital Chir* 1995; 66(3):301-10.
3. Buiatti E, Geddes M, Arniani S. *Epidemiology of lung cancer*. *Ann Ist Super Sanita* 1996; 32(1):133-44.
4. Travis WD, Lubin J, Ries L, Devesa S. *United States lung carcinoma incidence trends: declining for most histological types among males, increasing among females*. *Cancer* 1996; 77(III):2464-70.
5. Groeger AM, Mueller MR, Odocha O. *Ethnic variations in lung cancer*. *Anticancer Res* 1997; 17(4A):2849-57.
6. Nesbitt JC, Soo LJ, Komaki R, Alan RJ. *Neoplasms of Thorax*. En: *Cancer Medicine*. 4 ed. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1997; vol 2:1723-36.
7. Murray CJ, López AD. *Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study*. *Lancet* 1997; 349 (9061):1269-76.
8. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. et al. *Cancer statistics*. *CA Cancer J Clin* 1997; 47(1):5-27.
9. O'Rourke MA, Feussner JR, Feig P, Durham NC, Seattle PhD, Laszlo J, et al. *Age trends of lung cancer stage at diagnosis: implications for lung cancer screening in the elderly*. *JAMA* 1987; 258:921-6.
10. Minna JD. *Neoplasias pulmonares*. En: *Harrison. Principios de medicina interna*. 13 ed. Madrid: McGraw-Hill - Interamericana de España, 1994; vol.1:1403-13.



11. Schiller JH, Cleary J, Johnson D. *Cancer: review of the ECOG experience. Eastern Cooperative Oncology Group.* Oncology 1997; 54(5):353-62.
12. Friedberg JS, Kaiser LR. *Epidemiology of lung cancer.* Semin Thorac Cardiovasc Surg 1997; 9(1):56-9.
13. Ochsner A, DeBakey M. *Carcinoma of the lung.* Arch Surg 1941; 42:209-58.
14. Wynder EL, Graham EA. *Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma: a study of six hundred and eighty-four proved cases.* JAMA 1950; 143:329-36.
15. Boring CC, Squires TS, Tong T. *Cancer statistic.* CA Cancer J Clin 1994; 44:7-26.
16. *Cancer Facts & Figures-1996.* Washington, DC: American Cancer Society, 1996.
17. Blot WJ, Fraumeni JF (Jr). *Lung and pleura.* En: Cancer epidemiology and prevention. Philadelphia: WB Saunders, 1992.
18. Jiménez C. *Lucha contra el tabaquismo. Giro total.* Diario Médico. Sanidad [en línea]: (<http://www.diariomedico.com/sanidad/san280598combis.html>) [consulta: 24-v-1999].
19. Torres BP. *Incidencia de las diez primeras localizaciones de cáncer en la provincia Santiago de Cuba.* [Trabajo para optar por el título de Especialista de Primer Grado en Oncología]. Santiago de Cuba. Hospital Oncológico. 1997.
20. Carreras O. *Cáncer.* Santiago de Cuba: Ed Oriente, 1996:7-8.
21. Dubos R, Pines M, Margenau H. *Salud y enfermedad.* Colección científica de LIFE en español. México DF: Offset Multicolor, 1967:3, 92.
22. ENCARTA® 98. *Cáncer (medicina).* Enciclopedia Microsoft®. © 1993-1997. Microsoft Corporation, 1998.



23. Le Riverend J. *Historia económica de Cuba*. 4 ed. La Habana: Instituto Cubano del Libro, 1974:75.
24. Shopland DR, Eyre HJ, Pechacek TF. *Smoking-attributable mortality in 1991. Is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States?* J Natl Cancer Inst 1991; 83(16):1142-8.
25. OncoLink. Cancer news [en línea]: *Smoking is causing a global epidemic of death*. ([http://www.oncolink.upenn.edu/cancer\\_news/1994/smoke\\_epidemic.html](http://www.oncolink.upenn.edu/cancer_news/1994/smoke_epidemic.html)) [consulta: 20-v-1998].
26. Schwarz B, Schmeiser-Rieder A. *Epidemiology of health problems caused by passive smoking*. Wien Klin Wochenschr 1996; 108(18):565-9.
27. Valanis BG. *Epidemiology of lung cancer: a worldwide epidemic*. Semin Oncol Nurs 1996; 12(4):251-9.
28. Organización Panamericana de la Salud. Comunicados de prensa [en línea]: *Tabaquismo, grave problema de salud pública: 3 millones mueren a escala mundial*. (<http://www.paho.org>) [consulta: 2-vi-1999a].
29. World Health Organization. Bureau de l'information [en línea]: *La réglementation pharmaceutique doit aussi s'appliquer aux cigarettes, affirme le Directeur Général*. Communiqué de presse, Geneve, 26 avril 1999. (<http://www.who.int/inf-pr-1999/fr/cp99-26.html>) [consulta: 10-v-1999a].
30. World Health Organization. Office of the Director-General [en línea]: *Global Health into a New Century*. Geneve, 9 april 1999. ([http://www.who.int/inf-dg/speeches/english/19990409 acc.html](http://www.who.int/inf-dg/speeches/english/19990409_acc.html)) [consulta: 10-v-1999b].
31. Hoover R. *Epidemiology: tobacco and geographic pathology*. En: Pathogenesis and therapy of lung cancer. New York: Marcel Dekker, 1987:3-24.



32. Wynder EL, Muscat JE. *The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology*. Environ Health Perspect 1995; Suppl 8:143-8.
33. De Flora S. *Molecular epidemiology and prevention of bronchopulmonary carcinoma*. Chir Ital 1995; 47(3):1-12.
34. Spivack SD, Fasco MJ, Walker VE. *The molecular epidemiology of lung cancer*. Crit Rev Toxicol 1997; 27(4):319-65.
35. Peto R. *El control del cáncer pasa por reducir el hábito tabáquico*. Diario Médico. Sanidad [en línea]: (<http://www.diariomedico.com/sanidad/san100399.html>) [consulta: 24-v-1999].
36. National Cancer Institute [en línea]: *Lung cancer for patients*. (<http://nmob.nci.gov/path.html>) [consulta: 24-iv-1997].
37. U.S. Department of Health and Human Services. *The health consequences of smoking: cancer*. A report of the surgeon general. DHHS Pub. n°. (PHS)82-50179. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 1982.
38. U.S. Department of Health and Human Services. *The health consequences of smoking. Nicotine addiction*. A report of the surgeon general. (CDC) 88-8406. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 1988.
39. U.S. Department of Health and Human Services. A report of the surgeon general: *The health benefits of smoking cessation*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. DHHS Pub. n°. (CDC) 90-8416. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 1990.



40. Zaldívar PD. *Estrategias para el control, la disminución y el cese del hábito de fumar*. Rev Cubana Med Gen Integr 1990; 6(2):210-46.
41. Doval G. *El libro de los hechos insólitos*. Barcelona: Circulo de lectores, 1997; 353.
42. World Health Organization [en línea]: *Tobacco free initiative: tobacco is addictive. World no-tobacco day, 31 may 1999*. (<http://www.who.int/inf-pr-1999/fr/cp99-26.html>) [consulta: 1-vi-1999c].
43. Villalbí RJ, Nebot M. *Salud Pública y Tabaco*. En: Salud Pública. 1 ed. Madrid: McGraw-Hill - Interamericana de España, 1998: 683.
44. Diario Médico. Oncología [en línea]: *El hábito tabáquico es la causa de cambios genéticos en el pulmón*. (<http://www.diariomedico.comoncologia/h190997.html>) [consulta: 24-v-1999].
45. Jeffrey MD. *Ten questions about lung cancer*. The virtual hospital [en línea]: (<http://yh.radiology.uiowa.edu/Providers/Lectures/KernLectures/9HowIGotLC.html>) [consulta: 23-ii-1998].
46. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE. *Smoking and lung cancer: an overview*. Cancer Res 1984; 44:5940.
47. Garfinkel L, Stellman SD. *Smoking and lung cancer in women: findings in a prospective study*. Cancer Res 1988; 48:6951.
48. Peto R. *Influence of dose and duration of smoking on lung cancer rates. Tobacco: a major international health hazard (abstract)*. Proc IARC, 1986:23.
49. Diario Médico. Medicina [en línea]: *España se sitúa, en términos relativos, en el primer puesto en trasplantes de pulmón*. (<http://www.recoletos.es/dm/medicina/med110598com.html>) [consulta: 25-v-1998].



50. Lubin JH, Blot WJ, Berrino F. *Modifying risk of developing lung cancer by changing habits of cigarette smoking*. Br Med J 1984; 288:1953-6.
51. Macias CI. *El hábito de fumar y la salud*. Rev Cubana Med 1985; 24:645.
52. Organización Panamericana de la Salud. Comunicados de prensa [en línea]: *¡Está decidido: lo dejo! Día mundial, sin tabaco, 31 de mayo*. (<http://www.paho.org>) [consulta: 2-vi-1999b).
53. *Cancer Facts & Figures-1995*. Washington, DC: American Cancer Society, 1995.
54. Cole P, Rodu B. *Declining cancer mortality in the United States*. Cancer 1996; 78(10):2045-8.
55. González S, Suárez N, Caceres C, Conde C, Camacho R. *Características del hábito de fumar en Cuba*. Rev Venezolana Oncol 1993; 5:93-5.
56. El Mundo [en línea]: *Tabaquismo maniobra de confusión*. Salud y Medicina. 1996; n°.202. (<http://www.elmundo.com/>) [consulta 2-ii-1997].
57. National Research Council. *Environmental tobacco smoke: Measuring exposure and assessing health effects*. Washington, DC: National Academy Press, 1986.
58. U.S. Department of Health and Human Services. A report of the surgeon general: *The health consequences of involuntary smoking*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office on Smoking and Health. DHHS Pub. n°. (CDC) 87-8398, 1986.
59. U.S. Environmental Protection Agency. *Respiratory health effects of passive smoking: Lung cancer and other disorders*. The report of the U.S. Environmental Protection Agency. Smoking and tobacco control. Monograph n° 4. NHI Pub. n°. 93-3605. Bethesda, MD, 1993.



60. National Cancer Institute [en línea]: *Environmental tobacco smoke*. (<http://imsdd.med.uni-bonn.de/cancernet/600039.html>) [consulta: 30-xi-1995a].
61. National Academy of Sciences: Report of the Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation: *Health effects of radon and other internally deposited alpha emitters*. Washington, DC: National Academy Press, 1988.
62. National Institutes of Health. *Respiratory health effects of passive smoking: Lung cancer and other disorders*. Monograph, 1993.
63. Frank AL. *Epidemiology of lung cancer*. En: Roth JA, Ruchdeschel J, Weisenburger T. Thoracic Oncology. 1 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989:8.
64. Fraumeni JF (Jr). *Carcinogenesis: an epidemiological appraisal*. J Natl Cancer Inst 1975; 55:1039.
65. Samet JM. *Radon and lung cancer*. J Natl Cancer Inst 1989; 81:745-57.
66. Fabrikant J. *Radon and lung cancer: the BEIR IV report*. Health Physics 1990; 59:89.
67. Lubin JH, Boice JD (Jr), Edling C, Hornung RW, Howe G, Kunz E, et al. *Radon and lung cancer risk: a joint analysis of 11 underground mineers studies*. National Cancer Institute. NIH Pub. n°. 94-3644. Bethesda, MD, 1994.
68. Peersshgen G. *Residential radon exposure and lung cancer in Sweden*. J Med 1994; 330:159-64.
69. Lubin JH, Boice JD (Jr). *Estimating radon-induced lung cancer in the U.S.* Health Physics 1989; 57:417-27.



70. Seidman H, Selikoff I, Gelb S. *Mortality experience of amosite asbestos factory workers: dose-response relationships 5-40 years after onset of short-term work exposure*. Am J Ind Med 1986; 10:479-82.
71. National Cancer Institute [en línea]: *Questions and answers about asbestos exposure*. (<http://imsdd.med.uni-bonn.de/cancernet/600321.html>) [consulta: 30-xi-1995b].
72. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. *Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943-1976*. Ann NY Acad Sci 1979; 330:91-116.
73. Repace JL, Lowery AH. *A quantitative estimate of non smoker's lung cancer risk from passive smoking*. Environmental International 1985; 11: 3-22.
74. Omenn G, Merchant J, Boatmann E. *Contribution of environmental fibres to respiratory cancer*. Environ Health Perspect 1986; 70:51-9.
75. Beebe GW, Kato H, Land CE. *Studies of the mortality of A-bomb survivors, #6. Mortality and radiation dose, 1950-1974*. Radiat Res 1978; 75:138-201.
76. National Academy of Sciences. *Health effects of exposure to lows levels of ionizing radiation (BEIR 4)*. Washington, DC: Natl Acad Press, 1990.
77. Saccomanno G, Archer VE, Saunders RP, Auerbach O, Klein MG. *Early indices of cancer risk among uranium miners with reference to modifying factors*. Ann N Sci 1976; 271:239-42.
78. Doll R, Peto R. *The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today*. J Natl Cancer Inst 1981; 66:1191-308.
79. Cislighi C, Nimis PL. *Lichens, air pollution and lung cancer*. Nature 1997; 387:463-4.



80. Mumford JL, He XZ, Chapman RS. *Lung cancer and indoor air pollution in Xuan Wei, China*. Science 1987; 235:217-20.
81. Xu Z-Y, Blot WJ, Xiao HP, Wu A, Feng Y-P, Stone BJ, et al. *Smoking, air pollution, and the high rates of lung cancer in Shenyang, China*. J Natl Cancer Inst 1989; 81(2):1800-6.
82. National Cancer Institute [en línea]: *Formaldehyde*. (<http://imsdd.med.uni-bonn.de/cancernet/600038.html>) [consulta: 14-xi-1997].
83. Antilla A, Heikkila P, Pukkala E. *Excess lung cancer among workers exposed to lead*. Scand J Work Environ Health 1995; 21(6):460-9.
84. Muscat JE, Wynder EL. *Diesel engine exhaust and lung cancer: an unproven association*. Environ Health Perspect 1995; 103(9):812-8.
85. Wynder EL. *The etiology, epidemiology and prevention of lung cancer*. En: Seminars in Respiratory Medicine. Nueva York: Thieme Stratton, 1982; 33:135-9.
86. Smith AH, Lopipero PA, Barroga-VR. *Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics*. Epidemiology 1995; 6(6):617-24.
87. Meijers JM, Swaen GM, Slangen JJ. *Mortality and lung cancer in ceramic workers in The Netherlands: preliminary results*. Am J Ind Med 1996; 30(1):26-30.
88. Weiss W. *Epidemiology of fibrous glass and lung cancer*. Am J Ind Med 1996; 30(1):105-8.
89. Hopenhayn RC, Biggs ML, Fuchs A. *Bladder cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Argentina*. Epidemiology 1996; 7(2):113-5.
90. Byrd M, Roegner ML, Griffiths JC. *Carcinogenic risk of inorganic arsenic in perspective*. Int Arch Occup Environ Health 1996; 68(6):484-94.



91. Coperías ME. *El cáncer, últimas investigaciones y terapias*. (Documento). Rev Muy Interesante 1997; 199:102-116.
92. Ooi WL, Elston RC, Chen VW, Bailey-Wilson JE, Rothschild H. *Increased familial risk for lung cancer*. JNCI 1986; 76:217-22.
93. Sellers TA, Bailey-Wilson JE, Elston RC, Wilson AF, Elston GZ, Ooi WL, et al. *Evidence for mendelian inheritance on the pathogenesis of lung cancer*. JNCI 1990, 82:1272-9.
94. Bishop JM. *Molecular themes in oncogenesis*. Cell 1991; 64:235-48.
95. Weinberg RA. *Tumor suppressor genes*. Science 1992; 254:1138-45.
96. Rodenhuis S, Slebos RJC. *The ras oncogenes in human lung cancer*. Am Respir Dis 1990; 142:27-30.
97. Slebos RJC, Kibbelaar RE, Dalesio O, Kooistra A, Stam J, Meijer CJM, et al. *K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung*. Med 1990; 323:561-5.
98. Little CD, Nau MM, Carney DN, Gazdar AF, Minna JD. *Amplification and expression of the c-myc oncogene in human lung cancer cell lines*. Nature 1983; 306:194-6.
99. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. *p53 mutations in human cancers*. Science 1991; 253:49-53.
100. Suzuki H, Takahashi T, Kuroishi T, Suyama M, Ariyoshi Y, Ueda R. *p53 mutations of non-small cell lung cancer in Japan: Association between mutations and smoking*. Cancer Res 1992; 52:734-6.



101. Vahakangas KH, Samet JM, Metcalf RA, Welsh JA, Bennett WP, Lane DP, et al. *Mutations of p53 and ras genes in radon-associated lung cancer from uranium miners.* Lancet 1992; 339:576-80.
102. Reissmann PT, Koga H, Takahashi R, Figlin RA, Holmes EC, Piantadosi S, et al. *Inactivation of the retinoblastoma susceptibility gene in non-small-cell lung cancer.* Oncogene 1993; 8:1913-9.
103. D'Amico D, Carbone DP, Johnson BE, Meltzer SJ, Minna JD. *Polimorphic sites within the MCC and APC loci reveal very frequent loss of heterozygosity in human small cell lung cancer.* Cancer Res 1992; 52:1996-9.
104. Cuttitta F, Carney DN, Mulshine J, Woody TW, Fedorko J. *Bombesin-like peptides can function as autocrine growth factors in human small-cell lung cancer.* Nature 1985; 316:823-6.
105. Macaulay VM, Everard MJ, Teale JD, Trott PA, VanWyk JJ, Smith IE, et al. *Autocrine function for insulin-like growth factor I in human small cell lung cancer cell lines and fresh tumor cell.* Cancer Res 1990; 50:2511-7.
106. Putnam EA, Yen N, Gallick GE, Steck PA, Fang K, Akpkip B, et al. *Autocrine growth stimulation by transforming growth factor alpha in human non-cell lung cancer.* Surg Oncol 1992; 1:49-60.
107. Bandera EV, Freudenheim JL, Graham S. *Alcohol consumption and lung cancer in white males.* Cancer Causes Control 1992; 3(4):361-9.
108. Shields PG. *Wok cooking and lung cancer risk.* Medical Sciences Bulletin [en línea]: (<http://pharmainfo.com/pubs/msb/wok.html>) [consulta: 6-v-1999].



109. World Health Organization [en línea]: Urges fruit, veggie consumption. (<http://www.otnnet.com/development/news/98/980113/001002.asp>) [consulta:13-v-1998a].
110. Dorgan JF, Schatzkin A. *Antioxidant micronutrients in cancer prevention*. Hematol Oncol Clin North Am 1991; 5:43-9.
111. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers*. N Engl J Med 1994; 330:1029-36.
112. Goodman GE, Omenn GS, Thornquist MD. *CARET: the beta carotene and retinol efficacy trial for chemo prevention of lung cancer*. (Abstract) Pros Ass 1996; 15:2023-9.
113. Ziegler RG, Mayne ST, Swanson CA. *Nutrition and lung cancer*. Cancer Causes Control 1996; 7(1):157-77.
114. World Health Organization [en línea]: *Says carotenoid pill up smoker's cancer risk*. (<http://www.otnnet.com/development/news/98/980113/001010.asp>) [consulta: 13-v-1998b].
115. Block G. *Vitamin C and cancer prevention: the epidemiology evidence*. Am J Clin Nutr 1991; 53:27-30.
116. Diario Médico. Últimas [en línea]: *El pigmento rojo del tomate, eficaz contra el cáncer de próstata*. (<http://www.diariomedico.com/ultimas/home140499.html>) [consulta: 24-v-1999].
117. Auerbach O. *Natural history of carcinoma of the lung*. En: Pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw-Hill, 1990:1388-96.



118. Yesner R. *Spectrum of lung cancer and ectopic hormones*. Pathol Annu 1978; 1:217-40.
119. World Health Organization. *Histological typing of lung tumours*. A J Clin Pathol 1982; 77:123-36.
120. Nauheim KS, Taylor JR, Skosey C. *Adenosquamous lung carcinoma: clinical characteristics, treatment and prognosis*. Ann Thorac Surg 1982; 44:462-6.
121. Sridhan KS, Raub WA (Jr), Duncan RC. *The increasing recognition of adenosquamous lung carcinoma (1977-1876)*. Am J Clin Oncol 1986; 115:356-62.
122. Takamori S, Noguchi M, Morinaga S, Goya T, Tsugane S, Kakegawa T, et al. *Clinical pathologic characteristics of adenosquamous carcinoma of the lung*. Cancer 1991; 67:649-54.
123. Ishida T, Kaneko S, Yokoyama H, Inouet T, Sugio K, Sugimachi K. *Adenosquamous carcinoma of the lung: clinical, pathologic and endohistochemical features*. Am J Clin Pathol 1992; 97:678-85.
124. National Cancer Institute. Ourworld.compuserve [en línea]: *Lung Cancer. What type*. (<http://ourworld.compuserve.com/homepages/lungCancer/whattype.htm>) [consulta: 19-xii-1997).
125. Travis WD, Travis LB, Percy C. *Lung cancer incidence and survival by histologic type*. Cancer 1995; 75:191-202.
126. Vincent RG, Pickren JW, Lane WW. *The changing histopathology of lung cancer. A review of 16 082 cases*. Cancer 1977; 39:164-7.
127. Valaitis J, Warrens S, Gambel D. *Increasing incidence of adenocarcinoma of the lung*. Cancer 1981; 47:104-12.



128. Wu AH, Hendeerson BE, Thomas DC. *Secular trends in histologic types of lung cancer*. JNCI 1986; 77:53-6.
129. Mackay B, Lukeman JM, Ordonez NG. *Tumours of the lung*. En: Tumours of the lung. Philadelphia: WB Saunders, 1991:100.
130. Charloux A, Quoix E, Wolkove N. *The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma*. Int J Epidemiol 1997a; 26(1):14-23.
131. Charloux A, Rossignol M, Purohit A. *International differences in epidemiology of lung adenocarcinoma*. Lung Cancer 1997b; 16 (2-3):133-43.
132. Peterson B. *Oncología*. Moscú: Editorial Mir, 1987:7.
133. De Vita M. *Cáncer. Principios y prácticas en Oncología*. La Habana: Editorial Científico - Técnica, 1984; vol.1:13-31.
134. Scotto J, Bailor JC. *Rigoni-Stern and medical statistic: A nineteenth-century approach to cancer research*. J Hist Med 1969; 24:65-75.
135. Fernández GQ. *Tendencias temporales de mortalidad por cáncer en España*. [Tesis para optar por el grado de Doctor]. Madrid. Universidad de Alcalá, 1991.
136. Hoffman FL. *The mortality from cancer throughout the World*. Newark, NJ, Prudential Press, 1915.
137. Greenwood M. *A report on the natural duration of cancer*. (Ministry of Health Reports on Public Health and Medical Subjects, num.33) London. His Majesty's Stationery Office, 1926.
138. Dorn HF. *Illness from cancer in the United States*. Public Health Rep 1944; 59:33-48.



139. López-Serrano E. *Desarrollo histórico de las estadísticas sanitarias en Cuba*. Rev Cubana Adm Salud 1976; 2(1):103-12.
140. Le Roy M, Cossá R. *El incremento del cáncer en Cuba*. Rev Cubana Medicina 1990:273-318.
141. Ríos E. *El sistema de estadísticas en Cuba y el sistema de salud*. La Habana: Instituto de Desarrollo de la Salud, 1980.
142. Fernández L. *Sistema de información para el Registro Nacional de Cáncer*. [Tesis para optar por el grado de candidato a Doctor en Ciencias Médicas]. La Habana. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, 1985.
143. Cuba. Oficina Nacional de Estadística. *Situación de salud en Cuba. Indicadores básicos 1996*. La Habana: MINSAP, 1997:1-12.
144. Jensen OM, Stern HH. *Purposes and uses of cancer registration*. En: Cancer Registration: Principal and Methods. Lyon: IARC Scientific Publications n° 5, 1991.
145. Fernández L, Carballosa M, Martín A, Lescano M, Grueiro S. *National Cancer Registry of Cuba*. En: Cancer Incidence in Five Continents. Lyon: IARC Scientific Publications n° 120, 1993; vol 4.
146. Lage A, Carballosa M, Azcue M. *Las posibilidades de reducción de la mortalidad por cáncer en Cuba. Análisis para un Programa Nacional*. Rev Cubana Oncol 1987; 3(2):101-30.
147. Cuba. Ministerio de Salud Pública. *Objetivos, Propósitos y Directrices para incrementar la salud de la población cubana*. La Habana: MINSAP, 1992.
148. Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer. *Datos epidemiológicos del cáncer en España*. Situación actual. Informe xiv. Madrid, 1987: 36-42.



149. Clemmesen J. *Statistical studies in the etiology of malignant neoplasm*. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 1(Suppl.174).
150. Muir CS, Waterhouse JAH. *Comparability and histological conference. Quality of data: reliable of registration*. En: Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC Scientific Publications no. 88, 1987; vol 5.
151. Chevalier S, Choinière R, Bernier L, Sauvageau Y, Masson I, Cadieux E. *User's Guide to 40 Community Health Indicators*. Cat. n° H39-238 1992 E. Ottawa: Supply and Services Canada, 1992.
152. Catusus S. *Introducción al análisis demográfico*. Centro de Estudios Demográficos. Serie 1, Estudios demográficos n° 26, Dic.1979:43.
153. Brenner HM. *Mortality and National Economy. A review and the experience of England and Wales, 1936-1976*. Lancet 1979; 568.
154. Murillo C. *Métodos estadísticos de series temporales. Aplicaciones sanitarias*. Barcelona: S.G Editores, 1994:29-30.
155. Cuba. Dirección Nacional de Estadística. *Registro Nacional de Mortalidad 1968- 1997*. La Habana: Ministerio de Salud Pública, 1997.
156. Carballosa M, Fernández L, Rios E. *Nuevo Sistema de Registro Nacional de Cáncer. Procedimientos administrativos*. Rev. Cubana Adm Salud 1986; 12(2):159-65.
157. Martín A, Fernández L. *Plan de validación del nuevo sistema del Registro Nacional de Cáncer*. Rev Cubana Oncol 1987; 3(2):421-37.
158. Dunn HL. *Record Linkage*. Am J Public Health, 1946;36:1412.



159. Howe GR. *The use of computerized record linkage in health studies in Canada. The past, the present and future*. En: Carpenter M, Fair ME (eds.). Proceedings of the record linkage sections and workshop. Ottawa: Canadian Epidemiology Research Conference, 1989:3-17.
160. Fernández L, Martín A. *Morbilidad y mortalidad por cáncer en Cuba*. Rev Cubana Oncol 1990; 6(2):294-300.
161. Tomatis L, Aitio A, Day NE, Heseltine E, Kalder J, Miller AB. *Cancer causes, occurrence and control*. Lyon: IARC, Scientific Publications n°.100,1990.
162. World Health Organization. WHO Databank [en línea]: *Correspondance between cancer label and ICD codes*. (<http://www-dep.iarc.fr>) [consulta: 6-II-1999d).
163. Benavides FG, Araez V, Nolasco A. *Diagnóstico estándar para validar las causas de muertes certificadas*. Gaceta Sanit 1987; 1:12-5.
164. Cuba. Oficina Nacional de Estadística. *Publicaciones Demográficas 1967-1998*. La Habana: Oficina Nacional de Estadística, 1997.
165. Klebba AJ, Mauer JD, Glass EJ. *Mortality trends: Age, Colors, and Sex: United States, 1950-69*. National Center for Health Statistics, Vital and Health Statistics Series 20, n°.15. Washington, D. C: Public Health Services, U. S. Government Printing Office; 1973.
166. World Health Organization. *Manual of mortality analysis. A manual on methods of analysis of national mortality statistics for public health purposes*. Geneva: Division of Health Statistics Dissemination of Statistical Information, 1977.
167. Lilienfeld AM. *Fundamentos de epidemiología*. México: Addison-Wesley Iberoamericana, 1987:62-64.



168. *A Dictionary of Epidemiology*. 2 ed. New York: Oxford University Press, 1988.
169. Doll R, Smith PG. *Comparison between registries: age standardized rates*. En: Waterhouse JAH, Muir CS, Shanmugaratnam K, Powell J (ed). *Cancer incidence in five continents*. Lyon: IARC Scientific Publication, n° 42, 1982; vol 4.
170. Waterhouse J. *Cancer incidence in five continents*. Lyon: IARC, 1976; vol 3:456.
171. World Health Statistics. *Annual 1990*. Geneva: World Health Organization, 1991.
172. Romeder JM, McWhinnie (Jr). *Potential years of life lost between ages 1 and 70: An indicator of premature mortality for health planning*. *Int J Epidemiol* 1977; 6:143-51.
173. Viñes JJ. *Introducción a la medicina preventiva y salud pública*, 2 ed. Barañáin-Pamplona: Ediciones Universidad de Navarra, 1989:109.
174. National Cancer Institute [en línea]: *Cancer death rate declined in the 1990s for the first time*. (<http://cancerne.../cancer.htm>) [consulta: 1-vi-1999].
175. Institut National du Cancer du Canada [en línea]: *Statistiques canadiennes sur la cancer, 1999*. (<http://www.cancer.ca/stats/introf.htm>) [consulta: 2-vi-1999].
176. Imperial Cancer Research Foundation [en línea]: *Smoking and lung cancer*. (<http://www.icnet.uk/research/>) [consulta: 2-vii-1999].
177. Vioque J, Bolumar F. *Trends in mortality from lung cancer in Spain, 1951-1980*. *J Epidemiol Comm Health* 1987; 41:74-8.
178. Organización Panamericana de la Salud [en línea]: *Condiciones de Salud en las Américas. Cuba*. (<http://www.paho.org>) [consulta: 11-xii-1998].



179. Organización Panamericana de la Salud [en línea]: *Perfil epidemiológico de la salud del hombre en la región de las Américas. Una contribución para el enfoque de género.* (<http://www.paho.org/>) [consulta: 12-xii-1997].
180. Hueper WC. *Age aspects of environmental and occupational cancers.* Public Health Rep 1952; 67:773-79.
181. Monge VJ, Fernández GQ, Quintana JMG. *Mortalidad por cáncer en España.* 1 ed. Madrid: Publisalud, 1992:27-39.
182. Mahon BM, Pugh TF. *Principios y métodos de epidemiología.* 2 ed. México: Fournier, 1975:171-8.
183. Jenicek MD. *Epidemiología. La lógica de la medicina moderna.* 1 ed. Barcelona: Masson, 1996:159-60.
184. Oficina Nacional de Estadística. Anuario 1998. [en línea]: *Años de Vida Potencialmente Perdidos.* (<http://www.std.cu/anuario/anu98/CMT34.htm>) [consulta: 3-vi-1999).



-----

**TUMOR MALIGNO DE TRÁQUEA, BRONQUIOS Y PULMÓN**

**\*\*\* Quinquenio: 1970 \*\*\***

**Tasas específicas x 100 000 hab.**

-----

Grupos	Varones	Mujeres	Totales	Razón sexos
0 a 4	0.194	0.068	0.132	2.87
5 a 9	0.034	0.071	0.052	0.48
10 a 14	0.049	0.050	0.049	0.96
15 a 19	0.155	0.053	0.105	2.90
20 a 24	0.874	0.396	0.639	2.21
25 a 29	1.447	0.813	1.136	1.78
30 a 34	1.182	1.072	1.128	1.10
35 a 39	2.754	1.837	2.299	1.50
40 a 44	8.760	4.815	6.811	1.82
45 a 49	22.905	10.621	16.861	2.16
50 a 54	43.914	18.432	31.611	2.38
55 a 59	86.369	35.490	62.374	2.43
60 a 64	160.513	54.576	111.545	2.94
65 a 69	222.470	81.902	160.493	2.72
70 a 74	281.421	84.263	190.441	3.34
75 o más	515.351	190.375	355.475	2.71
TASAS CRUDAS:	31.637	10.993	21.579	2.88
TASAS APVP:	9.248	3.835	6.609	2.41 (x 1000)

-----

**TUMOR MALIGNO DE TRÁQUEA, BRONQUIOS Y PULMÓN**

**\*\*\* Quinquenio: 1975 \*\*\***

**Tasas específicas x 100 000 hab.**

-----

Grupos	Varones	Mujeres	Totales	Razón sexos
0 a 4		0.074	0.036	
5 a 9		0.069	0.034	
10 a 14	0.102	0.036	0.070	2.88
15 a 19	0.099		0.050	
20 a 24	0.577	0.271	0.427	2.13
25 a 29	0.505	0.520	0.513	0.97
30 a 34	1.495	0.901	1.203	1.66
35 a 39	3.933	1.621	2.794	2.43
40 a 44	8.451	3.918	6.211	2.16
45 a 49	25.260	9.524	17.478	2.65
50 a 54	47.022	18.988	33.215	2.48
55 a 59	83.986	30.128	57.912	2.79
60 a 64	162.202	60.042	113.502	2.70
65 a 69	255.000	94.809	180.874	2.69
70 a 74	321.941	114.572	228.942	2.81
75 o más	473.647	171.414	327.202	2.76
TASAS CRUDAS:	34.736	12.052	23.639	2.88
TASAS APVP:	9.144	3.594	6.423	2.54 (x 1000)



-----

**TUMOR MALIGNO DE TRÁQUEA, BRONQUIOS Y PULMÓN**

**\*\*\* Quinquenio: 1980 \*\*\***

**Tasas específicas x 100 000 hab.**

-----

Grupos	Varones	Mujeres	Totales	Razón sexos
0 a 4	0.049		0.025	
5 a 9	0.072	0.038	0.055	1.91
10 a 14	0.100	0.035	0.068	2.87
15 a 19	0.172	0.072	0.123	2.38
20 a 24	0.203	0.264	0.233	0.77
25 a 29	0.705	0.281	0.496	2.51
30 a 34	1.675	0.772	1.230	2.17
35 a 39	4.904	2.291	3.615	2.14
40 a 44	11.091	5.025	8.100	2.21
45 a 49	23.077	11.559	17.357	2.00
50 a 54	43.758	18.121	31.032	2.41
55 a 59	86.169	29.568	58.049	2.91
60 a 64	141.847	49.487	96.781	2.87
65 a 69	244.235	74.952	162.330	3.26
70 a 74	367.781	116.220	249.272	3.16
75 o más	438.454	142.265	295.644	3.08
TASAS CRUDAS:	37.054	12.207	24.872	3.04
TASAS APVP:	9.321	3.759	6.591	2.48 (x 1000)

-----

**TUMOR MALIGNO DE TRÁQUEA, BRONQUIOS Y PULMÓN**

**\*\*\* Quinquenio: 1985 \*\*\***

**Tasas específicas x 100 000 hab.**

-----

Grupos	Varones	Mujeres	Totales	Razón sexos
0 a 4				
5 a 9		0.051	0.025	
10 a 14		0.076	0.037	
15 a 19	0.305	0.142	0.225	2.15
20 a 24	0.212	0.112	0.163	1.90
25 a 29	0.588	0.223	0.409	2.64
30 a 34	2.116	1.127	1.631	1.88
35 a 39	4.707	3.097	3.913	1.52
40 a 44	14.413	5.215	9.880	2.76
45 a 49	23.867	10.085	17.068	2.37
50 a 54	50.309	22.786	36.622	2.21
55 a 59	84.205	31.995	58.218	2.63
60 a 64	158.641	52.634	105.727	3.01
65 a 69	230.081	83.089	157.551	2.77
70 a 74	362.160	120.233	243.394	3.01
75 o más	503.862	165.048	336.222	3.05
TASAS CRUDAS:	41.253	14.714	28.222	2.80
TASAS APVP:	10.483	4.378	7.486	2.39 (x 1000)



1970	37.047	13.696	26.073	2.70
1975	38.213	14.160	26.821	2.70
1980	37.315	12.722	25.415	2.93
1985	39.250	13.946	26.729	2.81
1990	37.839	14.001	25.782	2.70
1995	35.103	13.209	23.881	2.66

### INFORME ESTADÍSTICO DE LAS TASAS AJUSTADAS

\*\*\* Quinquenios: 1970 / 1995 \*\*\*

#### RESULTADOS POBLACIÓN ESTÁNDAR. CUBA 1970.

	Varones	Mujeres	Totales
Medias :	32.007103	10.889455	21.319233
Máximas :	1985	1975	1975
Mediana +:	1980	1970	1990
Mediana -:	1990	1985	1970
Mínimas :	1995	1980	1995
Varianza :	1.227102	0.171131	0.682071
Desv.tip.:	1.107746	0.413680	0.825876

#### AJUSTE LINEAL: $Y = a + b.x$

Corte OY a:	32.600649	10.995977	22.095969
Pendiente b:	-0.047484	-0.008522	-0.062139
Correlación :	-0.366030	-0.175905	-0.642483
Error típico :	1.030872	0.407230	0.632869

#### INCREMENTO ANUAL MEDIO

[ % ] : -0.145652% -0.077499% -0.281223%

#### RESULTADOS POBLACIÓN ESTÁNDAR. MUNDO 1970.

	Varones	Mujeres	Totales
MEDIAS :	37.461362	13.622230	25.783713
Máximas :	1985	1975	1975
Mediana +:	1980	1970	1990
Mediana -:	1990	1985	1970
Mínimas :	1995	1980	1995
Varianza :	1.609935	0.253966	0.968203
Desv.tip.:	1.268832	0.503950	0.983973

#### AJUSTE LINEAL: $Y = a + b.x$

Corte OY a:	38.097505	13.743111	26.695353
Pendiente b:	-0.050891	-0.009671	-0.072931
Correlación :	-0.342495	-0.163861	-0.632912
Error típico :	1.192093	0.497138	0.761815



### INCREMENTO ANUAL MEDIO

[ % ] : -0.133582% -0.070366% -0.273198%

### TUMOR MALIGNO DE TRÁQUEA, BRONQUIOS Y PULMÓN TASAS TRUNCADAS 0 A 44. CUBA 1970.

Año	Varones	Mujeres	Totales	Razón sexos
1970	1.130	0.679	0.909	1.66
1975	1.054	0.545	0.805	1.93
1980	1.309	0.616	0.970	2.12
1985	1.513	0.707	1.119	2.14
1990	1.585	0.907	1.243	1.75
1995	1.339	0.929	1.135	1.44

### TASAS TRUNCADAS 0 A 44. MUNDO 1970.

Año	Varones	Mujeres	Totales	Razón sexos
1970	1.341	0.790	1.069	1.70
1975	1.267	0.633	0.954	2.00
1980	1.582	0.733	1.163	2.16
1985	1.845	0.835	1.348	2.21
1990	1.943	1.092	1.511	1.78
1995	1.657	1.138	1.397	1.46

### INFORME ESTADÍSTICO DE LAS TASAS AJUSTADAS TASAS TRUNCADAS 0 A 44 AÑOS

\*\*\* Quinquenios: 1970 / 1995 \*\*\*

### RESULTADOS SEGÚN POBLACIÓN ESTÁNDAR. CUBA 1970.

	Varones	Mujeres	Totales
MEDIAS :	1.321587	0.730542	1.030048
Máximas :	1990	1995	1990
Mediana +:	1980	1970	1980
Mediana -:	1995	1985	1985
Mínimas :	1975	1975	1975
Varianza :	0.035751	0.020229	0.022246
Desv.tip.:	0.189080	0.142227	0.149151

**AJUSTE LINEAL:  $Y = a + b.x$**



Corte OY	a:	1.118572	0.557204	0.844578
Pendiente	b:	0.016241	0.013867	0.014838
Correlación	:	0.733474	0.832557	0.849481
Error típico	:	0.128521	0.078785	0.078695

### INCREMENTO ANUAL MEDIO

[ % ]: 1.451953% 2.488682% 1.756814%

### RESULTADOS ESTÁNDAR. MUNDO 1970.

	Varones	Mujeres	Totales
MEDIAS :	1.605800	0.870082	1.240432
Máximas :	1990	1995	1990
Mediana +:	1980	1970	1980
Mediana -:	1995	1985	1985
Mínimas :	1975	1975	1975
Varianza :	0.059882	0.033908	0.037782
Desv.tip.:	0.244708	0.184141	0.194375

### AJUSTE LINEAL: $Y = a + b.x$

Corte OY	a:	1.329119	0.640324	0.990714
Pendiente	b:	0.022135	0.018381	0.019977
Correlación	:	0.772388	0.852363	0.877631
Error típico	:	0.155427	0.096297	0.093171

### INCREMENTO ANUAL MEDIO

[ % ] : 1.665353% 2.870521% 2.016468%

### TUMOR MALIGNO DE TRÁQUEA, BRONQUIOS Y PULMONES TASAS TRUNCADAS 45 A 64. CUBA 1970.

Año	Varones	Mujeres	Totales	Razón sexos
1970	72.841	27.281	51.041	2.67
1975	74.115	26.914	50.984	2.75
1980	68.861	25.069	46.980	2.75
1985	73.902	27.090	50.266	2.73
1990	72.457	27.738	49.684	2.61
1995	73.133	29.533	50.906	2.48

### TASAS TRUNCADAS 45 A 64. MUNDO 1970.

Año	Varones	Mujeres	Totales	Razón sexos
1970	70.764	27.166	50.258	2.60



1975	72.180	26.988	50.347	2.67
1980	66.806	25.062	46.244	2.67
1985	71.902	26.998	49.542	2.66
1990	70.578	27.661	48.960	2.55
1995	71.217	29.408	50.092	2.42

-----

**INFORME ESTADÍSTICO DE LAS TASAS AJUSTADAS  
TASAS TRUNCADAS 45 A 64 AÑOS  
\*\*\* Quinquenios: 1970 / 1995 \*\*\*  
RESULTADOS SEGÚN POBLACIÓN ESTÁNDAR. CUBA 1970.**

-----

	Varones	Mujeres	Totales
Medias :	72.551570	27.270897	49.976563
Máximas :	1975	1995	1970
Mediana +:	1970	1985	1985
Mediana -:	1995	1970	1995
Mínimas :	1980	1980	1980
Varianza :	3.052993	1.723983	2.027187
Desv.tip.:	1.747282	1.313005	1.423793

**AJUSTE LINEAL:  $Y = a + b.x$**

-----

Corte OY a:	72.442711	26.145460	50.068888
Pendiente b:	0.008709	0.090035	-0.007386
Correlación :	0.042560	0.585542	-0.044297
Error típico :	1.745698	1.064377	1.422396

**INCREMENTO ANUAL MEDIO**

-----

[ % ] :	0.012021%	0.344362%	-0.014752%
---------	-----------	-----------	------------

**RESULTADOS ESTÁNDAR. MUNDO 1970.**

-----

	Varones	Mujeres	Totales
Medias :	70.574493	27.213738	49.240440
Máximas :	1975	1995	1975
Mediana +:	1970	1985	1985
Mediana -:	1995	1970	1995
Mínimas :	1980	1980	1980
Varianza :	3.164891	1.623977	2.022616
Desv.tip.:	1.779014	1.274353	1.422187

**AJUSTE LINEAL:  $Y = a + b.x$**

-----

Corte OY a:	70.392110	26.130445	49.361429
Pendiente b:	0.014591	0.086663	-0.009679
Correlación :	0.070034	0.580710	-0.058115
Error típico :	1.774646	1.037464	1.419783



**INCREMENTO ANUAL MEDIO**

[ % ] :      0.020728%      0.331657%      -0.019609%

**TUMOR MALIGNO DE TRÁQUEA, BRONQUIOS Y PULMONES  
TASAS TRUNCADAS 65 O MÁS AÑOS. CUBA 1970.**

Año	Varones	Mujeres	Totales	Razón sexos
1970	315.500	114.974	223.116	2.74
1975	330.583	123.018	234.724	2.69
1980	328.510	106.150	222.945	3.09
1985	337.627	117.561	230.574	2.87
1990	322.069	114.208	217.943	2.82
1995	284.156	97.402	188.610	2.92

**TASAS TRUNCADAS 65 O MÁS. MUNDO 1970.**

Año	Varones	Mujeres	Totales	Razón sexos
1970	322.993	113.569	224.759	2.84
1975	336.597	122.343	236.416	2.75
1980	335.025	105.975	225.260	3.16
1985	346.041	117.118	233.126	2.95
1990	328.455	113.385	219.448	2.90
1995	290.654	96.846	190.428	3.00

**INFORME ESTADÍSTICO DE LAS TASAS AJUSTADAS  
TASAS TRUNCADAS 65 O MÁS AÑOS.**

**\*\*\* Quinquenios: 1970 / 1995 \*\*\***

**RESULTADOS SEGÚN POBLACIÓN ESTÁNDAR. CUBA 1970.**

	Varones	Mujeres	Totales
Medias :	319.740763	112.218738	219.651927
Máximas :	1985	1975	1975
Mediana +:	1990	1990	1980
Mediana -:	1980	1970	1970
Mínimas :	1995	1995	1995
Varianza :	300.673108	68.846166	222.638368
Desv.tip.:	17.339928	8.297359	14.921071

**AJUSTE LINEAL:  $Y = a + b.x$**



Corte OY	a :	332.107933	119.567165	235.026695
Pendiente	b :	-0.989374	-0.587874	-1.229981
Correlación	:	-0.487221	-0.605003	-0.703902
Error típico	:	15.142585	6.606547	10.598399

### INCREMENTO ANUAL MEDIO

[ % ] : -0.297907% -0.491669% -0.523337%

### RESULTADOS ESTÁNDAR. MUNDO 1970.

	Varones	Mujeres	Totales
Medias :	326.627378	111.539368	221.572997
Máximas :	1985	1975	1975
Mediana +:	1990	1990	1970
Mediana -:	1980	1970	1980
Mínimas :	1995	1995	1995
Varianza :	309.575503	67.037800	225.336722
Desv.tip.:	17.594758	8.187661	15.011220

### AJUSTE LINEAL: $Y = a + b.x$

Corte OY	a :	339.135170	118.635502	236.907902
Pendiente	b :	-1.000623	-0.567691	-1.226792
Correlación	:	-0.485625	-0.592059	-0.697860
Error típico	:	15.380764	6.598390	10.751544

### INCREMENTO ANUAL MEDIO

[ % ] : -0.295051% -0.478517% -0.517835%

### TASAS DE CAMBIO PORCENTUAL

#### RESULTADOS SEGÚN POBLACIÓN ESTÁNDAR. CUBA 1970.

### TASAS AJUSTADAS DIRECTAS

Año	Varones	Mujeres	Totales
1975	3,40%	2,60%	2,80%
1980	-2,20%	-10,30%	-5,30%
1985	4,70%	10,00%	5,10%
1990	-3,40%	0,60%	-3,30%
1995	-7,60%	-5,90%	-7,70%



-----

**TASAS TRUNCADAS 0 a 44 años**

Año	Varones	Mujeres	Totales
1975	-6,80%	-19,80%	-11,50%
1980	24,20%	13,10%	20,50%
1985	15,60%	14,70%	15,40%
1990	4,80%	28,20%	11,10%
1995	-15,50%	2,50%	-8,70%

-----

**TASAS TRUNCADAS 45 a 64 años**

Año	Varones	Mujeres	Totales
1975	1,70%	-1,30%	-0,10%
1980	-7,10%	-6,90%	-7,90%
1985	7,30%	8,10%	7,00%
1990	2,00%	2,40%	-1,20%
1995	0,90%	6,50%	2,50%

-----

**TASAS TRUNCADAS 65 y más años**

Año	Varones	Mujeres	Totales
1975	4,80%	7,00%	5,20%
1980	-0,60%	-13,70%	-5,00%
1985	2,80%	10,70%	3,40%
1990	-4,60%	-2,90%	-5,50%
1995	-11,80%	-14,70%	-13,50%