



REPÚBLICA DE CUBA

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

INSTITUTO NACIONAL DE ONCOLOGÍA Y RADIOBIOLOGÍA

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE LARINGE EN CUBA

TESIS PRESENTADA EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE
DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD

Dr. JUAN JESÚS LENCE ANTA

ESCUELA NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

La Habana, Cuba

2010



REPÚBLICA DE CUBA

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

INSTITUTO NACIONAL DE ONCOLOGÍA Y RADIOBIOLOGÍA

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE LARINGE EN CUBA

TESIS PRESENTADA EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE
DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD

Autor: Dr. Juan J. Lence Anta
Ms. Salud Pública
Especialista de II grado en Bioestadística

Tutor: Dra. C. Leticia M. Fernández Garrote
Especialista de II grado en Bioestadística

ESCUELA NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

La Habana, Cuba

2010

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a quien ha sido y es mi profesora y tutora Dra. Leticia M. Fernández, por su apoyo en la realización de este trabajo, pero sobre todo por su ejemplo, estímulo y consejos a lo largo de mi formación profesional.

Agradezco a la técnica M. Lezcano y a la Ms. Y. Galán, jefa del Registro Nacional de Cáncer (RNC). También a la Dra. M. Gran y la técnica M. Martínez de la Dirección Nacional de Estadísticas del MINSAP, por los datos de mortalidad, y al Lic. E. Frómeta de La Oficina Nacional de Estadísticas.

Gracias al Dr. M. Bonet y Dr. R. García, del INHEM, por facilitarme datos seleccionados de la I y II Encuesta Nacional de Factores de Riesgo y Enfermedades Transmisibles (ENFRENT).

Mi más sincero agradecimiento al equipo de investigación compuesto por: Dra. Rosa Ortiz, Lic. R. Roperó, Dr. M. Azcue, Dr. L. Ferbeyre, Lic. M. de los A. Ríos, Tec. S. Domínguez, Dra. S. Salazar, Ing. H. Díaz, Dra. G. Rabelo, Dr. M. Perdomo (*in memoriam*) y Tec. T. Ancêaume, quienes participaron en el estudio multinacional de factores de riesgo —financiado y dirigido por la Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer (IARC)— por lo que agradecemos al Dr. P. Boffetta (J' Unidad de Epidemiología de Cáncer Ambiental) y P. Brennan organizadores principales del estudio, la oportunidad de participar, y por sus comentarios en la preparación de publicaciones conjuntas sobre el tema.

Gracias también a la Lic. M. Vilensky, del Instituto de Oncología “Ángel Roffo” de Buenos Aires, por su ayuda en el entrenamiento para la evaluación del riesgo ocupacional y a mis colegas y familiares que de una forma más o menos tangible, me ayudaron a alcanzar este propósito. A todos, muchas gracias.

**A mi padre,
a la memoria de mi madre**

“Aunque las decisiones individuales y colectivas a menudo se realizan basadas en consideraciones distintas al conocimiento científico, y aún sin datos causales válidos, la inferencia causal es fundamental para la toma de decisiones. Aquellos que quieren actuar pueden citar las palabras de Hill: Todo trabajo científico es incompleto —sea observacional o experimental. Todo trabajo científico tiene posibilidades de ser alterado o modificado por el avance de los conocimientos. Eso no nos da la libertad de ignorar los conocimientos que ya poseemos, o de posponer las acciones que parecen requerir en el momento oportuno (Austin B. Hill, The environment and disease: association or causation? [Proceeding of the Royal Society of Medicine. 1965; 58:295-300])”.

J. Schoenbach

SÍNTESIS

Cuba está entre los países con mayor riesgo de enfermar y morir de cáncer laríngeo, he aquí que el conocimiento de su epidemiología desde dos niveles del conocimiento: descriptivo y analítico, es imprescindible para su prevención y control. Los casos nuevos reportados al Registro Nacional de Cáncer (1999-2003) y los datos de mortalidad (1990-2004) son usados para caracterizar la enfermedad desde las tres variables epidemiológicas clásicas: persona, tiempo y lugar. Se identifica además el papel causal de factores —relacionados con estilos de vida y ambientes laborales— mediante un estudio de casos y controles de base hospitalaria. El riesgo de cáncer laríngeo es cinco veces más frecuente en hombres, a partir de la tercera edad, con mayor frecuencia de cáncer glótico. Se observa una tendencia creciente de la mortalidad e incidencia en hombres. Diferencias geográficas entre la incidencia y mortalidad sugieren diagnósticos tardíos y deficiencias organizativas que menoscaban la calidad de la atención en algunas provincias. La cesación del tabaquismo, la reducción del consumo de alcohol, la promoción de una dieta saludable, el control de algunos ambientes laborales, y la identificación de la población vulnerable, constituyen las premisas fundamentales para la prevención y control de la enfermedad en Cuba.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
Capítulo I	
INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER DE LARINGE EN CUBA	15
Objetivos	15
Materiales y métodos	15
Resultados	23
Discusión	30
Conclusiones	44
Capítulo II. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES SOBRE FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER LARÍNGEO EN CUBA	45
Objetivos	46
Materiales y métodos	46
Resultados	58
Discusión	67
Conclusiones	91
CONCLUSIONES FINALES	95
RECOMENDACIONES	96
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	98
TABLAS ESTADÍSTICAS	120
FIGURAS	143
ANEXOS	152
Anexo 1. Datos originales, fuente de los gráficos presentados	153
Anexo 2. Listado de exposiciones ocupacionales respiratorias	158
Anexo 3. Consentimiento informado	161

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud pública en todo el mundo constituyendo la segunda causa de muerte en países desarrollados y figura entre las tres principales causas en adultos, en los países en desarrollo. A pesar de que cada vez se conoce más sobre la manera de prevenir y tratar el cáncer, cada año aumenta el número de personas que lo padecen, especialmente en países en desarrollo (*OMS-UICC, 2005*). Según estimaciones de Global Cancer Statistics (*Globocan*), en el año 2002 hubo unos 10,9 millones de casos nuevos de cáncer, 6,7 millones de muertes y 34,6 millones viviendo con cáncer (dentro de los cinco primeros años después del diagnóstico), en todo el mundo (*Parkin et al., 2005*).

Los cánceres que más muertes causan en el sexo femenino son los de mama, pulmón y cuello de útero. En el masculino los de pulmón, estómago e hígado (*Parkin et al., 2005*). Muchas de estas muertes serían evitables si se adoptan y ponen en práctica medidas apropiadas destinadas a prevenir, a detectar precozmente y a curar la enfermedad, y a cuidar de los enfermos. Se estima que el tabaco es responsable de al menos el 30% de los tumores, la dieta de otro 30% y los agentes infecciosos (sobre todo en países en desarrollo), del 18%. El tabaco es la causa evitable de cáncer más importante (*AECC, 2005, Stewart y Kleihues, 2003, Goodarz et al., 2005*)

El incremento en la incidencia y mortalidad por cáncer se debe a dos causas fundamentales: el aumento de la población mundial y la elevación de la esperanza de vida, que implica envejecimiento; sin dejar de valorar un aumento real por mayor exposición a factores de riesgo, sobre todo al tabaco (*AECC, 2005*). El incremento en el número de casos en países en desarrollo de América Latina y El Caribe se atribuye a que éstos están asistiendo a un proceso acelerado de

transición epidemiológica y demográfica (*Lence y Camacho, 2006*), caracterizado este último por una disminución de la fecundidad y un aumento de la esperanza de vida con el consiguiente envejecimiento poblacional.

En Cuba, el cáncer constituye la segunda causa de muerte en todos los grupos de edad, después de las enfermedades cardiovasculares, y la primera en todos los grupos de edad entre los 15 y los 64 años, además de ser la causa que produce más años de vida potencialmente perdidos (*MINSAP/DNE, 2006*).

El cáncer laríngeo es el tumor maligno no cutáneo más frecuente (30–40%) de la cabeza y el cuello (*Álvarez, 2000*) y es el segundo cáncer más común del aparato respiratorio después del cáncer de pulmón. En el año 2002 se estimaron unos 159 000 casos nuevos y 90 000 muertes por cáncer laríngeo en todo el mundo (*Parkin et al., 2005*). Es un tumor predominante en hombres, en quienes representa el 3% del total de casos reportados, excluyendo piel (*Ferlay et al., 2004; Parkin et al., 2005*) y el 2,1% de las muertes.

Afecta más a los mediterráneos que a los nórdicos y se reportan amplias variaciones geográficas. Entre las regiones de alto riesgo se citan: el sur de Europa (Francia, Italia y España), Europa del este (Rusia, Ucrania), en Sudamérica (Uruguay, Argentina), y en Asia occidental (Turquía e Irak), donde ocupa el 4,7% de los cánceres reportados en hombres (*Parkin et al., 2005*). En Francia, Italia, Polonia y España, se registran tasas de incidencia anual ajustadas por edad de hasta 15-18 por cada 100 000 hombres (*Cattaruzza et al., 1996; Parkin 2001a, Ferlay et al., 2004*). En mujeres las cifras varían entre 0,1 y 2,9 por cada cien mil mujeres (*Parkin et al., 1997*). Durante los años 90 la más alta tasa de incidencia estandarizada por edades a la población mundial (TEE) en hombres (*Cattaruzza et al., 1996; Ferlay et al., 2001*) se reporta en Zaragoza, España

(17.1/100 000), otras áreas de alta incidencia en hombres (TEE >10/100 000) son también el Sudeste del Brasil y Uruguay.

Desde mediados del pasado siglo hasta finales de los 80, las tasas de incidencia de cáncer laríngeo se incrementaron tanto en hombres como en mujeres, en varios países: Canadá, Los Estados Unidos, Reino Unido, Dinamarca, Finlandia, Noruega, Suecia, India, Japón y Nueva Zelanda (*Ayiomamitis, 1989; Guénel et al., 1990; De Rienzo et al., 1991; Robin et al., 1991; Engeland et al., 1993; Capocaccia et al., 1994; Tuyns, 1994; Cattaruzza et al., 1996*). Un incremento de la mortalidad se reporta también en Europa central y oriental entre 1955 y 1989 (*La Vecchia et al., 1992*).

Entre áreas de baja incidencia se incluyen la mayoría de las regiones de África y Asia occidental con datos disponibles, Australia anglófona, Canadá y algunos países de Europa del norte. La tasa más baja en hombres (TEE 0,7/100 000) ha sido reportada en Qidong, China (*Parkin, 2001a*).

El cáncer de laringe es principalmente una enfermedad de la mediana edad y los adultos mayores, con un pico entre la sexta y la octava década de la vida (*Guénel et al., 1990; Robin et al., 1991*). Las mujeres están a menudo afectadas más tempranamente en la vida que los hombres (*Lauerma, 1967; Cattaruzza et al., 1996*). La razón promedio hombre/mujer ha ido cambiando paralelamente al incremento del tabaquismo en la mujer y muestra amplia variabilidad geográfica. La razón promedio hombre:mujer (*Parkin et al., 2005*) es de alrededor de 7:1, un tanto mayor en países más desarrollados (8:1), que en países menos desarrollados (6:1), aunque esta puede variar entre 4:1 y 20:1 (*Yang et al., 1989, Stephenson et al., 1991; Silvestri et al., 1992; Parkin, 2001a*). Esta razón ha disminuido en algunos países, como Bélgica y Los Estado Unidos, debido a un

incremento en la proporción de mujeres (*Ayiomamitis et al., 1989, DeRienzo et al., 1991; Robin et al., 1991; Harris et al., 1993; Cattaruzza et al., 1996; Peng et al., 2000; Álvarez, 2000*).

La supervivencia relativa de pacientes con cáncer laríngeo varía entre 60% y 70% en Europa y Norteamérica, pero es más baja en países en desarrollo, y es dependiente del subsitio de la enfermedad y de los factores etiológicos implicados. En países con consumo elevado de alcohol, el pronóstico es más pobre debido a una mayor frecuencia de tumores de la parte superior de la laringe, los cuales tienen una supervivencia más baja (*Parkin et al., 2005*).

Con fines de clasificación, la laringe se divide en tres subsitios anatómicos: la supraglotis, la glotis y la subglotis (*Jofre, 2006*): los tumores supraglóticos asientan generalmente a nivel de la epiglotis o de las bandas ventriculares, los tumores glóticos afectan las cuerdas vocales o a la comisura anterior y los tumores subglóticos emergen por lo general un centímetro por debajo del borde libre de las cuerdas. Estos son raros.

La frecuencia de tumores glóticos comparados con lesiones supraglóticas varía en diferentes partes del mundo. Los primeros predominan generalmente sobre los segundos, con una razón glotis:supraglotis de aproximadamente 2:1 (*Marck y Lupin, 1989; Yang et al., 1989; Robin et al., 1991; Stephenson et al., 1991; Tuyns, 1994*). Se afirma que la proporción de tumores supraglóticos es muy superior en los países latinos respecto a los anglosajones (*Álvarez, 2000*). Algunos tumores de más rara incidencia, son llamados *marginales* (*Álvarez, 2000*), se incluyen en este grupo los tumores que afectan los márgenes de la laringe, o sea los repliegues aritenoepiglóticos o faringoepiglóticos, los senos piriformes, la cara lingual de la epiglotis o la base de la lengua.

El diagnóstico de la enfermedad debe ser sospechado ante todo paciente de 50 años o más, fumador o bebedor habitual, que presente disfonía o molestias faríngeas de más de 15 días de evolución. La sintomatología varía según la localización y tamaño del tumor, reflejo de la interferencia del tumor en las funciones laríngeas: *disfagia, odinofagia, disfonía y disnea* (Álvarez, 2000). Ya que la laringe supraglótica participa en las funciones deglutorias, la presencia de un tumor supraglótico origina frecuentemente disfagia u odinofagia. Los tumores glóticos se diagnostican más precozmente pues producen disfonía precoz persistente y progresiva, debido a la interferencia del tumor con el cierre de la glotis. Los tumores subglóticos son clínicamente silentes y sólo producen disfonía cuando alcanzan la glotis, pero es frecuente que produzcan disnea y estridor. Otros síntomas pueden ser tos, hemoptisis, halitosis, astenia, anorexia y pérdida de peso. La exploración de la laringe se basa en cinco puntos fundamentales (Villar, 2004): inspección, valoración de la voz, palpación laríngea, palpación cervical y laringoscopia indirecta.

El consumo de tabaco y alcohol se señalan como las causas principales de cáncer laríngeo (IARC, 1985; IARC, 1986; IARC, 1988; Franceschi, 1990; De Stefani et al., 1992; Austin y Reynolds, 1996; Cattaruzza et al., 1996; Bosetti et al., 2002a; IARC, 2003; IARC, 2004a). Se reporta que el consumo combinado tiene un efecto multiplicativo sobre el riesgo de cáncer de laringe e hipofaringe (Tuyns et al., 1988; Guénel et al., 1990; Zatonski et al., 1991; Berrino y Crosignani, 1992; Maier et al., 1992; Parkin et al., 2005). Hay evidencias también de un exceso de riesgo asociado a otros posibles factores: medioambientales, dietéticos y profesionales, entre otros.

Entre los factores nutricionales se citan: la ingestión de mate (*De Stefani et al., 1987; Pintos et al., 1994*), el bajo consumo de leche, frutas y vegetales (*Glade, 1999; Bosetti et al., 2002b; IARC, 2003; IARC, 2004b*), un alto consumo de carne, especialmente carne salada o preservada (*Zheng et al., 1992; De Stefani et al., 1995; Bosetti et al., 2002b*).

Se señala que el cáncer de laringe es más frecuente en áreas urbanas que rurales (*Álvarez, 2000*) y se ha relacionado con una variedad de carcinógenos en ambientales ocupacionales tales como: aerosoles y vapores de ácidos inorgánicos fuertes (*IARC, 1992; Coleman et al., 1993; Steenland, 1996; IARC, 2006a*), polvos de madera (*Vaughan y Davis, 1991; Pollán y López-Abente, 1995; IARC, 1995*), fibras minerales sintéticas, fibras de asbestos (*Austin y Reynold, 1996*), vapores de combustibles y humos de escape de su combustión (*IARC, 1989a; Muscat y Wynder, 1992; Frumkin, 2001*), níquel, cromo e hidrocarburos aromáticos policíclicos (*IARC, 1990; Boffetta P. et al., 1997*), etc.

Se ha reportado asociación con infecciones virales (*Franceschi S et al., 1996*) como el virus del papiloma humano (HPV), o incluso evidencias más débiles son reportadas con el virus del Herpes simple y el virus de Epstein–Barr (*Pou et al., 1995*). Un aumento de la incidencia se reporta tras el tratamiento radioterápico de papilomas laríngeos y enfermedad tiroidea, así como en pacientes irradiados tras laringectomía parcial (*Álvarez, 2000*).

Un tipo de predisposición genética (*Foulkes et al., 1995; Álvarez, 2000*) ha sido también propuesta, como lo demuestra el hecho de que un 21,3% de los pacientes con cáncer laríngeo tienen antecedentes familiares de cáncer. Los niveles de *hidroxilasa hidrocarburo aromático*, una enzima que cataliza la hidroxilación de carbonos aromáticos policíclicos produciendo agentes con

propiedades carcinogénicas, se ha observado aumentada en enfermos de cáncer de laringe, faringe y pulmón (*Álvarez, 2000*). Se han encontrado también receptores androgénicos citoplasmáticos y nucleares en el tejido tumoral laríngeo, pero no en el epitelio normal, y se han descrito casos de cáncer de laringe en la mujer, debutando durante el primer embarazo y recidivando con cada una de las siguientes gestaciones (*Álvarez, 2000*).

La identificación de los factores de riesgo es de suma importancia para establecer medidas de promoción y prevención primaria de la enfermedad. El control de los factores de exposición requiere del esfuerzo mancomunado entre los gobiernos, las organizaciones sociales, los profesionales de salud y la comunidad, mediante la implementación de programas de desestimulación, medidas de control y legislaciones, en concordancia con una optimización adecuada de los recursos y los gastos en materia de salud.

El conocimiento del tamaño y naturaleza del problema cáncer es fundamental en la planificación y evaluación de medidas de control (*Dos Santos, 1999*). Los estudios de las variaciones geográficas en el riesgo de enfermar y morir de diferentes tipos de cánceres proveen pistas o hipótesis importantes para conocer su posible etiología y establecer medidas de control locales. Asimismo, los cambios temporales en el riesgo de enfermar entre diferentes subgrupos poblacionales —definidos en términos de edad, lugar de nacimiento, origen étnico, nivel socioeconómico, lugar de residencia, etc.— proveen dimensiones adicionales que favorecen la comprensión e interpretación de dicho problema.

El estudio de la mortalidad es una herramienta fundamental para la toma de decisiones en salud. La reducción de la mortalidad es en gran medida un reflejo

de la capacidad de los servicios de salud para promover el control, la accesibilidad y la calidad (*Becker, 1992*).

La validez de los estudios descriptivos depende con mucho de la completitud y calidad de los datos usados, generalmente procedentes de los registros de cáncer cuando se trata de datos de incidencia; estos proveen información sobre el sitio primario de la lesión, sexo, tasas de incidencia específicas por edades, características del tumor, áreas geográficas, etc. Esta información regional sobre la incidencia de determinados tipos de cáncer, proporciona un marco para valorar y controlar el impacto de la enfermedad en la comunidad, conformando las bases para el establecimiento de políticas y prioridades de las actividades de salud destinadas al control de cáncer (*Shanmugaratnam, 1995; Jensen OM, Storm HH, 1995; Van Dijck, 2001*).

Cuba cuenta con un Registro Nacional de Cáncer de base poblacional (RNC) desde 1964, como parte del Sistema Nacional de Estadísticas de Salud, reconocido internacionalmente. Entre sus objetivos se encuentra la vigilancia epidemiológica de la incidencia, y su uso para la planificación y evaluación de las actividades de control de cáncer (*Galán et al., 1996; Martín et al. 1998; Fernández et al., 2002*). Es también de vital importancia para la planificación, organización y control de los recursos y servicios, y para el desarrollo de investigaciones clínicas y epidemiológicas. Por otra parte es bien conocida internacionalmente la confiabilidad de los datos del sistema de estadísticas de mortalidad de Cuba, desde 1974 (*Ríos, 2005*).

Cuba se encuentra entre los países con más altas tasas de incidencia y mortalidad de cáncer laríngeo en ambos sexos, ocupando entre el cuarto y tercer lugar en orden de importancia relativa en hombres —entre el 6 y 7% del total de

todos los casos nuevos de cáncer —excluyendo piel— reportados en hombres (*MINSAP/DNE, 2004; MINSAP/DNE, 2007*). Las tasas de incidencia promedio anual estandarizadas por edades a la población mundial fueron durante el período (1995–1997), 11,6 y 1,9 por 100 000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente (*Parkin et al., 2002*). Entre 1970 y 2004 las tasas brutas de mortalidad por cáncer de laringe en ambos sexos oscilaron entre 2,9/100 000 y 5,7/100 000, lo que indica una tasa de incremento promedio anual de 0,08 por c/100 000 habitantes (*MINSAP/DNE, 2004*). En el año 2003 la tasa cruda de incidencia reportada en hombres fue de 13,6/100 000 y la tasa estandarizada por edades a la población mundial fue estimada en 10,8/100 000 hombres (*MINSAP/DNE, 2006*). Las elevadas tasas de incidencia pueden ser consecuencia de altas tasas de prevalencia de los factores de exposición.

La epidemiología del cáncer de laringe en Cuba ha sido poco estudiada, con excepción de un reporte de 307 casos tratados en el Instituto Nacional de Oncología (*Martínez, 1985*) y una serie de 168 casos, en Camagüey, publicado por Ronda-Marisy en 1994 (*Cattaruzza et al., 1996*), no se registran en la literatura especializada otros estudios que aborden de modo particular la epidemiología de esta enfermedad.

El **objetivo** del presente trabajo fue abordar la epidemiología del cáncer de laringe en Cuba desde dos niveles del conocimiento epidemiológico: descriptivo y etiológico. Esto es, describir el comportamiento de la incidencia y la mortalidad por cáncer de laringe en Cuba durante el período (1988-2004), a partir de las variables epidemiológicas clásicas (capítulo I): tiempo, lugar y persona —para el conocimiento de la tendencia temporal se utilizó el método de la regresión segmentada (*jointpoint regresión*), su aplicación en el estudio de tendencias

temporales de tasas de incidencia y mortalidad en el tiempo, al menos en el campo de la oncología, tiene un *boom* desde principios del actual siglo. En el capítulo II se identificó el papel potencialmente causal de determinados factores —ambientales y de estilos de vida— en el cáncer laríngeo. Este último objetivo fue desarrollado en el marco de un estudio internacional de casos y controles, multicéntrico, de factores de riesgo de cánceres de cabeza y cuello, conducido y financiado por la Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer (IARC), Lyon, Francia (Convenio de colaboración ECE-99-09), en el que participaron otros países de Latinoamérica y el cual fue aprobado como proyecto ramal del MINSAP.

Aporte científico

La caracterización de la incidencia y la mortalidad del cáncer de laringe en Cuba —atendiendo a su distribución según variables sociodemográficas y características de la enfermedad, distribución geográfica y temporal—, conjuntamente con un mejor conocimiento de los factores de riesgo, permitirá profundizar de modo integral en la epidemiología de la enfermedad y con ello, brindar las bases teóricas para el establecimiento de prioridades y políticas de salud locales, que permitan un mejor control y prevención de la enfermedad. Por otra parte, el estudio de los factores de riesgo formó parte de un estudio multinacional a partir del cual se ha creado el Consorcio Internacional de Epidemiología del Cáncer de Cabeza y Cuello (*INHANCE*) y los datos de Cuba se encuentran entre la literatura más actual relacionada con la epidemiología del cáncer de la cabeza y el cuello.

CAPÍTULO I. INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER DE LARINGE EN CUBA.

Se describe el comportamiento de la incidencia y la mortalidad por cáncer de laringe en Cuba durante el período (1988-2004), mediante los siguientes objetivos específicos:

- Describir las características sociodemográficas y de la patología tumoral de los casos incidentes reportados al RNC, durante el período 1988-2003 y de los casos fallecidos (1990-2004).
- Identificar los cambios y dirección de la tendencia temporal de las tasas de incidencia durante el período (1988-2003) y mortalidad (1990-2004) durante el período estudiado.
- Identificar la distribución geográfica de la incidencia (1999-2003) y mortalidad (2000-2004) por cáncer de laringe en Cuba, por provincia de residencia y sexo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de la incidencia y mortalidad de la enfermedad. Para el estudio de la incidencia se tomaron todos los casos nuevos de cáncer laríngeo —códigos topográficos 161.0–161.9 de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O)-1era. Edición (*Percy et al., 1976*)— reportados al RNC durante el período 1988-2003. De las bases de datos de casos reportados se recolectó información sociodemográfica: edad al diagnóstico, sexo, provincia de residencia, ocupación (clasificada como ama de casa, estudiante, obrero [agropecuario, industrial, o de servicio], administrativo, técnico medio, profesional, pintor, marinero, minero, otras, ignorada, ninguna); y aquella

relacionada con el diagnóstico y la enfermedad tumoral: fecha de diagnóstico, tipo histológico (definido como carcinoma in situ [CIS], carcinoma de células escamosas, papilar, adenocarcinoma, otro, inespecífico, no precisado— y etapa clínica al diagnóstico (I, II, III, IV, desconocida).

Los datos de mortalidad (del período 1990-2004) fueron obtenidos de las bases de datos del sistema de información de mortalidad de la Dirección Nacional de Estadísticas del Ministerio de Salud Pública (DNE-MINSAP) —clasificados con la categoría de dos dígitos de la 10ma. Revisión de la CIE (OPS, 1997). Esta revisión clasifica los tumores de laringe en las categorías C32.0 — C32.9. Aún cuando los datos correspondientes a la incidencia y a la mortalidad fueron clasificados por revisiones diferentes de la CIE, las diferencias entre ellas son sólo en las variantes morfológicas y los tipos de códigos utilizados, pero las listas de clasificación topográfica para cáncer laríngeo son iguales. Los datos de población para el período completo 1988-2004 fueron tomados de las estimaciones censales (a mediados de año) del Centro de Estudios de Población y Desarrollo de la Oficina Nacional de Estadísticas (ONE).

Para describir las características sociodemográficas y aquellas propias de la enfermedad de los casos incidentes, la información fue resumida en números, razones, porcentajes y tasas. Las frecuencias absolutas y relativas fueron utilizadas para describir y analizar la distribución de los datos según variables sociodemográficas y relativas a la enfermedad. Para explicar mejor el comportamiento de los datos y corroborar la consistencia de algunas hipótesis planteadas en la literatura sobre el comportamiento y relaciones entre estas variables, se construyeron tablas de contingencia de dos entradas y se determinó la prueba Ji-cuadrado de independencia. Nivel de significación (NS) 0,05.

Tanto para la incidencia como para la mortalidad y para cada provincia y sexo se calcularon las tasas crudas y específicas por grupos de edad quinquenal, las tasas ajustadas por edades —total y truncada (35-64 años)— a la población estándar mundial mediante el método de estandarización directo (*Boyle y Parkin, 1995*). Las tasas fueron expresadas como tasas/100 000 habitantes. Por razones de disponibilidad del dato primario los períodos de estudio correspondientes a la mortalidad y la incidencia no se correspondieron exactamente.

Análisis de la tendencia secular

Para el análisis de la tendencia temporal de la incidencia y mortalidad de las tasas específicas de 35 y más, y estandarizadas, se utilizó el método de regresión segmentada (*Kim et al., 2000; Kim et al., 2004; Cayuela et al., 2004; Vives et al., 2004*). La regresión segmentada (*jointpoint* regresión) tuvo como modelo teórico un origen anterior en modelos polinómiales, sin embargo, su aplicación en el estudio de las series temporales de tasas de incidencia y mortalidad por cáncer es más reciente. La principal ventaja del método es que en el análisis de series cronológicas (incidencia/mortalidad) relativamente largas permite identificar si la tendencia cambia en el curso de la serie, hecho que podría estar en relación con: cambios en las definiciones y clasificaciones empleadas, modificaciones en las formas de recogida y procesamiento de los datos, modificaciones en los criterios de diagnóstico de las enfermedades, calidad de los registros, modificación de las características demográficas de la población subyacente, características del mecanismo de notificación, o ser consecuencia de cambios o acciones importantes en la salud pública: programas de pesquijaje, modificaciones en la cobertura del sistema, calidad del diagnóstico y el tratamiento (*Martínez S et al., 2004*).

En la literatura este tipo de modelo de regresión no lineal, también conocido como regresión multifase, y en la literatura anglosajona como: piecewise regresión, broken line regresión y más comúnmente joinpoint regresión, ha sido exitosamente aplicado para describir datos de tendencia (Kim et al., 2000; Kim et al., 2004; Cayuela et al., 2004, Vives 2004; Kalediene et al., 2004).

En el análisis, se seleccionan los puntos de mejor ajuste, donde la pendiente lineal de la tendencia de las tasas sobre el tiempo cambia (aumenta o disminuye), significativamente (NS de 0,05). El análisis comienza con el número mínimo de jointpoint, y prueba, mediante el test de permutación (Kim et al., 2000), si uno o más jointpoint (k Vs. $k+1$) es estadísticamente significativo y debe ser añadido al modelo (hasta 4 jointpoint como máximo, aunque se utilizan habitualmente entre dos y tres). El número de jointpoint a testar varía el nivel de significación del test de permutación (NS: 0,05), ya que utilizando el ajuste de Bonferonni, para k pruebas, el nivel de significación es $0,05/k$. En el modelo final, cada jointpoint indica un cambio (incremento o decremento) estadísticamente significativo en la dirección de la tendencia de las tasas. Debido a la longitud de la serie se consideró la hipótesis de cero contra al menos un jointpoint (NS=0,05).

La regresión es estimada por el método de los mínimos cuadrados, por medio de un modelo lineal generalizado, asumiendo que las tasas siguen una distribución de *Poisson* ($\log_e Y = X_i' \beta$). En el modelo (Statistical Research, 2002, Fay et al., 2006), para cada segmento con pendiente estimada $\hat{\beta}$ se calcula el porcentaje estimado de cambio anual (PCA) como $100 \{ \exp \hat{\beta} - 1 \}$ y los límites del intervalo de confianza (IC) al $100(1-\alpha)\%$ para el PCA son estimados usando el error estándar (ee) de $\hat{\beta}$: $100 \{ \exp [\hat{\beta} \pm ee \hat{\beta} * t_{n-p}^{-1} (1-\alpha/2)] - 1 \}$, donde n es el número

total de observaciones (a, b) y p el número de parámetros del modelo $= 2k + 2$, para k (el número de jointpoints en el modelo) y t el coeficiente de confiabilidad de una distribución *t de Student* con $n-p$ grados de libertad en $(1-\alpha/2)$. En este caso es importante que el intervalo de confianza del PCA no incluya a cero, sin embargo, ello es equivalente a la prueba de hipótesis realizada sobre el coeficiente de regresión.

Tanto el análisis de regresión segmentada como en el método clásico de regresión lineal se realiza una prueba de hipótesis sobre el coeficiente de regresión. Esta hipótesis es $H_0: \beta=0$ Vs. $H_1: \beta \neq 0$; así el estimador de β dividido por el error estándar de β sigue una distribución *t de Student* con $n-p$ grados de libertad (el valor de t^2 es equivalente a la F de Snedecor del estadígrafo resultante del ANOVA aplicado a la regresión). Si el valor del estadígrafo es significativamente diferente de cero (se rechaza H_0) se asume que la tendencia de las tasas (entendido ahora como el porcentaje estimado de cambio anual) crecen o disminuyen en dependencia del signo del PCA (positivo o negativo). En caso contrario si la hipótesis nula no puede ser rechazada la tendencia se considera estable. Para esta prueba de hipótesis se utilizó un nivel de significación de 0,05.

Para los cálculos se usó el programa Joinpoint Regression, versión 2.6, Marzo 2002, de la División de Control de Cáncer y Ciencias de Población del Instituto Nacional del Cáncer de Los Estados Unidos —disponible de forma gratuita en Internet (Statistical Research, 2002).

Análisis de la distribución geográfica

Para identificar la distribución geográfica de la incidencia y mortalidad según provincia de residencia, se utilizó un método descriptivo como el de la

representación cartográfica de la medida del riesgo. Como medida del riesgo de incidencia y mortalidad se estimaron las razones de incidencia (RIE) y mortalidad (RME) estandarizada por edades.

Aunque en los últimos años se han desarrollado métodos estadísticos complejos para el estudio de la epidemiología geográfica, como el análisis de *clusters* (agregados) a partir del uso de modelos Log-lineales y bayesianos, los cuales plantean diferentes problemas metodológicos (*Chirpaz et al., 2004*), sin que los métodos descriptivos hayan perdido vigencia, la medida más apropiada para determinar el riesgo diferencial sigue siendo la RE por edades, considerada el paradigma de tales medidas (*Meyer et al., 2003*), ya que puede ser interpretada como un caso especial del riesgo relativo (RR).

La razón estandarizada (RE) es un método derivado de la estandarización de las tasas (método indirecto de estandarización), de uso más apropiado en poblaciones pequeñas (*Rothman, 1987; Boyle y Parkin, 1995; Dos Santos, 1999; Schoenbach, 1999; Bueno et al., 2008*). Se calcula como el cociente entre el número de casos observados de la población de referencia y el número de casos esperados si dicha población estuviera sometida a la estructura por edades del riesgo de enfermar o morir (según el caso) de una población tomada como estándar, eventualmente multiplicado por 100. Para el cálculo de los límites del intervalo de confianza (IC) al 95% de la RE, se estimó el error estándar (e.e.) de la RE (*Boyle y Parkin, 1995*), como el cociente entre la raíz cuadrada del número de casos observados, dividido por el número de casos esperados. De este modo, asumiendo una distribución Normal, la estimación del intervalo de confianza de la RE se establecen como: $[RE \pm eeRE * Z(1 - \alpha / 2)]$.

De modo similar a la interpretación del Riesgo Relativo los límites del IC son útiles para diferenciar si la RE es no significativamente diferente de uno (o de 100) —en el caso en que haya multiplicado por 100— a un nivel de significación $\alpha/2$, o sea equivalente a la hipótesis ($H_0: RE=1$ Vs $H_1: RE \neq 1$), donde el estadígrafo $[RE - 1 / eeRE]$ sigue una distribución Normal $[0, 1]$ (Boyle y Parkin, 1995). Un valor de 1 implica que el riesgo de enfermar o morir en esa región es similar al riesgo promedio del país, un valor de riesgo X dado mayor o menor que 1 —cuyo intervalo de confianza no incluya a uno—, indica que el riesgo en esa región es significativamente X veces mayor o $1/X$ menor, respectivamente, que el riesgo promedio de la región tomada como estándar.

La razón promedio de Incidencia estandarizada (RIE) y la razón promedio de mortalidad estandarizada (RME) y sus respectivos intervalos de confianza del 95% fueron estimadas para los períodos quinquenales 1999-2003 y 2000-2004 respectivamente. Los valores fueron clasificados en cuatro grupos o gradientes —teniendo en cuenta los cuartiles de su distribución—, que representan la intensidad del riesgo de enfermar o morir de cáncer de laringe en las diferentes provincias. Esta información es representada en un cartograma de la isla de Cuba con sus divisiones político administrativas, según cuatro tonalidades de grises: del blanco —menor riesgo— al negro —máximo riesgo.

Como riesgo estándar se tomó las tasas específicas promedio anual por grupos de edades de Cuba para los períodos 1999-2003 y 2000-2004 para la RIE y RME respectivamente, los cuales en cada caso se corresponden con los últimos cinco años de la serie estudiada.

Para cumplimentar este objetivo se determinó además para el período 1990-2003, por sexo y provincia, el cociente o razón promedio mortalidad : incidencia (M/I),

llamada también *razón de letalidad* (Parkin et al., 1995). La *razón de letalidad* es una comparación entre el número de muertes atribuidas a una localización dada entre el número de casos incidentes en igual período de tiempo. Si se supone que la certificación de la causa de defunción es exacta y la incidencia y supervivencia constantes, el cociente M/I es igual a $(1 - \text{probabilidad de supervivencia})$, de modo que $(1 - \text{cociente M/I})$ es aproximadamente una estimación indirecta de la probabilidad de supervivencia poblacional (Parkin y Hakulinen, 1995). Aún cuando el cociente M/I es un indicador de la calidad de los registros de cáncer, se ha observado una correlación estrecha entre los valores de la tasa de supervivencia a cinco años y el complemento de la razón de letalidad $(1 - \text{Razón de letalidad})$.

La información se presentó en tablas, gráficos y mapas. La fuente de los datos usados en cada uno de los gráficos se detallan en el *Anexo 1*. Para el procesamiento de la información se utilizó el paquete estadístico Intercooled Stata versión 8.0 para Windows.

Aspectos éticos

Este estudio fue llevado a cabo con la aprobación del Consejo Científico del Instituto de Oncología y Radiobiología, y de acuerdo con la autorización y requisitos éticos de confiabilidad de la información, establecidos por el RNC, así como por la DNE para el manejo de las bases de datos de mortalidad. Teniendo en cuenta la naturaleza del estudio, los pacientes y/o sus familiares no fueron contactados para recolectar algún tipo de información adicional de los casos.

RESULTADOS

Entre 1988 y el año 2003 se reportaron al RNC un total de 12 899 casos nuevos de carcinoma de la laringe (CIEO-1: 161.0-161.9), a un ritmo promedio de unos

800 casos anuales, de los cuales el 84% fueron hombres. Entre 1990 y 2004 ocurrieron un total de 7 702 fallecidos por cáncer de laringe (CIEO-3: C-32); alrededor de 513 casos anuales en promedio (IC 95%: 467-559). Lo que representa una razón de letalidad promedio anual de 64 fallecidos por cada 100 casos nuevos.

El riesgo de enfermar de cáncer laríngeo fue aproximadamente entre 4,5 y 7 veces más frecuente en hombres que en mujeres. No obstante un incremento hacia 1993 (*Fig. 1*) la razón de riesgo hombre : mujer pareció tener un comportamiento bastante estable a través de la serie, entre 5 y 6 hombres por cada mujer.

La edad promedio de los casos fue de 65,2 años (IC 95%: 65,0 – 65,4), 65,4 (IC 95%: 65,1 – 65,6) en el hombre y 64,5 (IC 95%: 63,9 – 65,1) en la mujer; el 66% con edades entre 50 y 74 años y sólo un 0,09% por debajo de los 18 años. Un significativo incremento ($P < 0,01$) de los diagnósticos en edades más tempranas (por debajo de 65 años) a expensas de una disminución relativa en los grupos de 65 y más en el último lustro, se pone de manifiesto en la *Tabla 1.1*.

El riesgo promedio anual de enfermar por grupos de edad en los diferentes períodos sucesivos (*Fig. 2*) muestra en hombres, un incremento a partir de los 45 años, con un pico en el grupo de 80-84 (tasa por encima de 100 por cada cien mil hombres), disminuyendo abruptamente para el grupo de 85 y más. Durante el último período (2000-2003) se nota un incremento en las edades más jóvenes, pero las tasas de incidencia disminuyen con respecto a los períodos anteriores. El comportamiento de las tasas específicas de mortalidad por edad siguió un patrón similar al descrito para la incidencia (*Fig. 3*) mostrando un incremento lineal hasta los 80 años de edad en hombres y mujeres.

En mujeres el incremento de las tasas con la edad fue más paulatino, alcanzándose un riesgo por encima de 20 casos por cada 100 000 mujeres por encima de los 79 años de edad. La distribución por grupos de edades y sexo indica (*Tabla 1.2*) un porcentaje significativamente mayor ($P<0,01$) de enfermos menores de 50 años en el sexo femenino: 12,5% contra 9,6% en hombres.

En el 65% de los casos nuevos la ocupación fue reportada como ignorada o ninguna. El 31% de las mujeres se reportaron como amas de casa, mientras que en hombres la mayor frecuencia se observó en obreros de servicio (8%).

Aún cuando en el 76% de los casos nuevos reportados al RNC, la topografía no fue declarada (CIE-O: 161.9), se observó en general una mayor frecuencia de la localización glótica con una razón global glotis:supraglotis de 3, mientras que la localización subglótica fue generalmente rara (1% de los casos). La frecuencia relativa del cáncer de la glotis es significativamente superior en hombres, que la del carcinoma de la supraglotis ($P<0,01$). La *Tabla 1.3* muestra que la razón glotis:supraglotis es dos veces mayor en hombres que en mujeres.

Por otra parte no hubo evidencias de que la distribución relativa del tumor de glotis en relación al supraglótico fuera diferente a través de los años estudiados, oscilando el cáncer glótico entre un 73 y 76%. En relación con la edad al diagnóstico, la frecuencia relativa del cáncer de la glotis fue superior en los menores de 50 años (79%), que en el resto de los grupos de edades (*Tabla 1.4*), donde la frecuencia relativa total estuvo alrededor de 74% para los tumores glóticos. Asimismo se observaron diferencias estadísticamente significativas ($P<0,01$) entre provincias (*Tabla 1.5*): la localización glótica fue relativamente más frecuente en Las Tunas (90%) que en otras provincias, mientras que un

predominio relativo de la localización supraglótica se observó en Granma (31%) e Isla de la Juventud (42%).

Como quiera que sólo en el 68% de los casos (8 779 / 12 899) la base válida para el diagnóstico fue la histología o la citología, si se exceptúan los casos para los cuales el código morfológico no fue completado (*Fig. 4*), el carcinoma de células escamosas fue el tipo histológico más frecuente 7791 (89%), registrándose el carcinoma papilar y verrugoso en el 0,4%, un 1% de Carcinoma in Situ (CIS), 1% de adenocarcinomas, un 8% de neoplasias mal definidas o de origen metastásico, y un escaso porcentaje de otros tipos histológicos (0,2%). Si se exceptúan además los casos con diagnósticos inespecíficos o de origen metastásico el carcinoma de células escamosas ocupó el 96% de los casos.

Excluyendo los casos reportados en etapa cero (CIS), la etapa clínica al momento del diagnóstico fue reportada como **desconocida** en aproximadamente el 45% de los casos reportados al RNC durante todo el período de estudio (*Fig. 5*), aunque esta proporción cayó desde más del 55% —durante períodos anteriores— a un 34% durante el período 2000-2003. Aproximadamente un 20% de los casos fue reportado en etapas III y IV al momento del diagnóstico, con pocos cambios a través del período.

Si se suprimen los casos reportados como CIS y los casos reportados sin etapa clínica, se observó que la frecuencia de diagnósticos en etapas avanzadas (*Tabla 1.6*) se incrementó ligeramente con la edad al diagnóstico, de un 34% en menores de 50 años a un 38% en 75 años y más. Esta distribución difirió según sexo encontrándose una frecuencia de diagnósticos en etapas III y IV ligeramente más alta en mujeres: 41% (440 / 1082) que en hombres: 36% (2106 / 5872).

La distribución según provincias (*Tabla 1.7*) muestra diferencias estadísticamente significativas ($P < 0,01$), especialmente en Matanzas, Camagüey y Cienfuegos donde el porcentaje de diagnósticos en etapas tempranas (I y II) estuvo por encima de un 75%, comparado con Habana, Ciudad Habana, Holguín, Granma e Isla de la Juventud, donde el porcentaje de diagnósticos en etapas avanzadas fue mayor de un 45%.

Por su parte si se suprimen los casos reportados en etapa desconocida la distribución por etapa clínica al diagnóstico difiere significativamente en los dos principales sitios topográficos: un porcentaje significativamente mayor de diagnósticos tempranos (I y II) se encontró en los casos con tumores glóticos: 83% (1 470 / 1 764), en contraste con los casos con tumores supraglóticos donde el 47% (282 / 600) se diagnosticó en estadio avanzado (III y IV).

Tendencia temporal (Análisis de regresión segmentada).

Entre 1988 y 2003, la tasa cruda de incidencia en hombres osciló entre 10,3 y 13,1 por cada 100 000 hombres, mientras que entre los mismos años se comportó entre 2,2 y 2,6 por cada 100 000 mujeres. Las *Figs. 6 y 7* muestran el comportamiento en el tiempo de las tasas crudas y estandarizadas respectivamente, en ambos sexos. Más marcado en el sexo masculino, y con la tasa estandarizada truncada, las curvas muestran un incremento de las tasas de incidencia durante todo el período de estudio, con un pico hacia 1999 después de lo cual se observa una ligera disminución o estabilización de las tasas. Entre 1988 y 2003 la tasa estandarizada truncada (35-64 años) en hombres osciló entre 13,1 y 19,3/100 000, mientras que en mujeres fluctuó entre 2,8 y 3,3/100 000 mujeres de 35-64 años.

En el año 2004 la tasa cruda de mortalidad (*Fig. 6*) fue de 9,8/100 000 y 1,6/100 000 en hombres y mujeres respectivamente. La *Fig. 8* muestra las tasas de mortalidad estandarizadas (global y truncada) en ambos sexos. Mientras en mujeres las tasas muestran pocas diferencias durante el período, las tasas estandarizadas parecen incrementarse linealmente en hombres. Entre 1990 y el 2004 el riesgo de morir fluctuó entre 8,8 y 11,5/ 100 000 hombres entre 35-64 años.

Las *Tablas 1.8 y 1.9* muestran —para la incidencia y la mortalidad respectivamente— los valores del PCA para todo el período y para aquellos segmentos, que se derivan de la existencia de un punto de cambio significativo ($P < 0,05$) en la tendencia de las tasas en el tiempo. Las tasas crudas (*Fig. 6*) y estandarizadas (*Fig. 7*) —total y truncada— de incidencia de cáncer laríngeo (*Tabla 1.9*) muestran una tendencia positiva para todo el período (1988-2003), en ambos sexos. La tasa de incidencia ajustada para todas las edades en hombres cambió de 8,4/100 000 en 1988 a 10,4/100 000 en 2003, con un incremento promedio anual de 1,44% ($P < 0,05$); la tasa truncada se incremento a un ritmo anual de 2,44% ($P < 0,05$). En correspondencia, las tasas específicas de incidencia entre 35 y 69 años de edad exhibieron una tendencia al incremento para todo el período, fundamentalmente entre 50 y 64 donde los PCA son significativamente diferentes de cero, pero sin cambios significativos en la dirección de la tendencia. Entre 1993 y 1997 la tasas específicas en los grupos de 70 años y más, mostraron cambios significativos en la dirección de la tendencia de positivo a negativo ($P < 0,05$), excepto para el grupo de 75-79 años, aunque sólo en el grupo de 80-84 años se observó un valor significativo del PCA entre 1988 y 1997. El incremento de la tendencia no fue ostensible en mujeres, donde las tasas se

exhibieron un comportamiento estable (PCA no significativamente diferente de cero), salvo para la tasa cruda de incidencia, con un incremento promedio anual de 2,13% ($P<0,05$). No obstante, un cambio en la dirección de la tendencia de positivo a negativo hacia 1993 se observó también en el grupo de 85 y más.

De modo similar a la incidencia, las tasas de mortalidad mostraron una tendencia creciente en hombres durante el período. La tasa de mortalidad ajustada para todas las edades en hombres (*Fig. 8*) se incrementó entre 1990 y 2004 de 5,6/100 000 a 7,2/100 000, a un ritmo anual de 1,8% ($P<0,05$). Tendencias positivas y significativas se observaron para el grupo de 40-44 (PCA=4,55) y entre 50 y 64 años en hombres. Los cambios observados en la dirección de la tendencia a inicios de los 90 de las tasas de mortalidad entre 50-54 años y de la tasa estandarizada truncada en hombres, se mueven de negativo a positivo. Entre 1994 y 2004 la tasa específica de 50-54 años crece a un ritmo de 8,12% anual, mientras que la tasa estandarizada truncada crece anualmente 3,74% entre 1992 y 2004. En mujeres salvo un cambio aislado en la dirección de la tendencia de positivo a negativo en el grupo de 40-44 y para las tasas crudas (incremento anual de 2,25%), los valores del PCA tuvieron un comportamiento estable durante el período de estudio.

Distribución geográfica

Las *Tablas 1.10* y *1.11* muestran las estimaciones —puntual y el IC 95%— de la RIE (1999-2003) y la RME (2000-2004), para el sexo masculino y femenino, respectivamente. Como se ilustra en el cartograma de la RIE (*Fig. 9*), durante el quinquenio 1999-2003, el mayor riesgo de enfermar en hombres, con relación al promedio anual del país, se hizo patente en las provincias de Villa Clara, Matanzas, Ciudad Habana e Isla de la Juventud, mientras que las provincias que

clasificaron relativamente como de menor riesgo de enfermar, con relación al promedio anual de Cuba, son: Guantánamo, Las Tunas, Sancti Spíritus y Pinar del Río. Información adicional se muestra en la *Tabla 1.10*; excepto para la Isla de la Juventud, las estimaciones de la RIE fueron significativamente mayores que uno ($P < 0,05$), para todas las provincias que señalan un riesgo más elevado, mientras que Guantánamo, Las Tunas, Sancti Spíritus, Pinar del Río y Granma muestran un riesgo relativo al promedio general del país significativamente menor que 1 ($P < 0,05$).

Relativo a la mortalidad promedio anual de Cuba para el período estudiado, el cartograma del de la RME en hombres (*Fig. 10*) exhibe los valores más altos para las provincias de Granma, Ciudad Habana, Holguín e isla de la Juventud, y los más bajos para Guantánamo, Sancti Spíritus, Pinar del Río y Provincia Habana. La *Tabla 1.10* muestra sin embargo que la RME es significativamente mayor que 1 sólo para las provincias de Ciudad de La Habana y Holguín y significativamente menor que 1 solamente para Pinar del Río y Sancti Spíritus ($P < 0,05$).

En mujeres el mayor riesgo de enfermar relativo al riesgo promedio anual (*Fig. 11*) se manifestó en las provincias de Pinar del Río, Matanzas, Las Tunas e Isla de la Juventud. Por su parte las provincias de Ciego de Ávila, Camagüey, Santiago de Cuba y Holguín clasificaron en la escala de menor riesgo; con excepción de esta última, las estimaciones de la RIE (IC. 95%) mostraron valores significativamente menores que uno (*Tabla 1.11*) para estas provincias.

Paralelamente el riesgo de morir (RME) en mujeres comparado al promedio anual de Cuba (*Fig. 12, Tabla 1.11*) es más alto en Pinar del Río, Sancti Spíritus, Las Tunas y Holguín, con un riesgo significativamente mayor que 1 solamente para Pinar del Río ($P < 0,05$). Por su parte Matanzas, Cienfuegos, Prov. Habana y

Ciego de Ávila clasificaron en el cuartil más bajo, pero sólo se estimó un riesgo significativamente menor que 1 ($P < 0,05$) para la provincia de Matanzas.

La medida indirecta de la tasa de supervivencia a 5 años estimada por $(1 - \text{cociente Mortalidad/Incidencia}) * 100$, para 1990-2003 se representa en la *Fig. 13* para Cuba y provincias. Los datos revelaron una tasa de supervivencia promedio de un 64% en hombres y 63% en mujeres, sin embargo este índice estuvo por debajo del 60% para las provincias de Granma, Holguín, Las Tunas y Ciego de Ávila, fundamentalmente en mujeres; llama la atención la provincia de Las Tunas con una tasa de supervivencia de menos del 20% en el sexo femenino.

DISCUSIÓN

La epidemiología descriptiva del cáncer de cabeza y cuello ha recibido en general atención limitada en el campo de la literatura médica. Esto es sin embargo poco comprensible, ya que estos cánceres son a menudo el resultado de la exposición a riesgos importantes de la salud pública, incluyendo tabaco, alcohol y otros riesgos profesionales.

El riesgo de cáncer de laringe en Cuba es alto si se compara con otros países de la región. Los datos de *Globocan 2002* (*Ferlay et al., 2004*) indican que Cuba ocupa el segundo lugar en incidencia y el primer lugar en mortalidad en ambos sexos, entre los países de A. Latina y el Caribe, con tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas superiores a Argentina, Brasil y Uruguay.

En Los Estados Unidos (Texas) la incidencia se incrementó de 5,6 a 9,0 por 100 000 en hombres y de 0,5 a 1,5 por 100 000 en mujeres durante el período 1947-1984 (*Cattaruzza et al., 1996*). Las tasas procedentes de Registros de Cáncer del SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) en Los Estados Unidos,

reflejan un riesgo más alto en poblaciones negras que en blancos: durante 1993-97 las tasas ajustadas por edad fueron 9,6 y 5,3/100 000 en negros y blancos respectivamente (*Parkin et al., 2002*). Dentro de los países de Europa, a principios de los 90, España es uno de los países con más alta incidencia en el mundo en hombres: Zaragoza (1991-95) 17,96, Asturias (1992-95) 15,2, Murcia (1993-96) 14,9; seguidas de Italia-Nordeste (1995-97) y Francia-Somme (1993-97) 13,0. Durante igual período las tasas en hombres uruguayos (Montevideo 1993-95) fueron 12,2/100 000 (*Parkin et al., 2002*).

Más recientemente se ha reportado en hombres franceses una tasa promedio de incidencia anual ajustada por edades de 11,4/100 000, similar a la de otros países del sur de Europa, pero dos veces más alta que la reportada por los países del norte de Europa y Los Estados Unidos (*Menvielle et al., 2004; Davies 2006*). Las variaciones en la incidencia han sido generalmente asociadas a cambios en el consumo de tabaco y alcohol (*Cattaruzza et al., 1996; Gallus et al., 2003*).

El riesgo de enfermar de cáncer de laringe en Cuba es entre cinco y seis veces más frecuente en hombres que en mujeres. Estos valores son consistentes con los reportados por *Martínez* (1985) en una serie de 307 casos tratados en el Instituto Nacional de Oncología, entre 1969 y 1971, con una razón de 6 : 1 y por *Coleman et al.* (1993) a nivel mundial, pero estas cifras son generalmente bajas comparadas con otros países de Europa, donde oscila entre 10 y 30 (*Gallus et al., 2003*). Esta razón es estimada marcadamente más alta en España: 63 y 49 en Asturias y Zaragoza respectivamente (*Parkin et al., 2002*), en Italia (Trieste) y Polonia, con valores de 10 y 11 respectivamente (*Cattaruzza et al., 1996*). Valores superiores a 17 son reportados en el departamento de la Somme (Francia) entre 1984-1995 (*Peng et al., 2000*). En estos países las tasas en hombres son

notablemente más altas, sin embargo, las tasas en mujeres son alrededor de la mitad de las encontradas en Cuba. En una serie de casos estudiados en Camagüey entre 1985-1992 la razón hombre/mujer fue reportada de 5,5 (*Cattaruzza et al., 1996*).

El cáncer es considerado como una enfermedad de la tercera edad. En Cuba más del 65% de las neoplasias malignas ocurren en este grupo de edad (*Soriano et al., 1998*). El tumor maligno de la laringe sigue un patrón similar al reportado con otros tipos de cáncer, considerados como una enfermedad fundamentalmente del adulto mayor, con un pico alrededor de los 65 años. El riesgo de enfermar y morir se incrementa exponencialmente con la edad, hasta el grupo de 80-84 años, lo que refleja un riesgo acumulado de los factores de exposición. La distribución por edades refleja durante el período (2000-2003), un incremento del riesgo en edades más jóvenes (por debajo de los 65 años), probablemente como consecuencia de un efecto cohorte por una exposición a edades más tempranas de los factores de riesgo relacionados. Las mujeres aparecen más tempranamente afectadas que los hombres, con una mayor proporción de casos por debajo de los cincuenta años. Este hecho es consistente con lo reportado en otros estudios (*Robin et al., 1991; Stephenson et al., 1991*). En una serie de casos tratados en el Instituto Nacional de Oncología (*Martínez, 1985*) se reportan valores promedios de 65 en el hombre y 58 para la mujer.

Teniendo en cuenta que una buena parte de los nuevos casos de cáncer sobrepasan la edad laboral al momento del diagnóstico, el campo ocupación se registra en el reporte de caso de cáncer como la última a la cual el sujeto se dedicaba antes de su jubilación. Sin embargo la disponibilidad, fiabilidad y exactitud del dato sobre ocupación fue deficiente, reportándose como ignorada o

“ninguna” en cerca de las dos terceras partes de los casos. Esto hace que este aspecto, de gran importancia epidemiológica, sea poco útil para su análisis. Sin embargo, en el capítulo siguiente se hace un análisis detallado del riesgo ocupacional.

La frecuencia del cáncer de glotis en Cuba fue superior al de supraglotis, lo cual es consistente con los hallazgos reportados en estudios de serie de casos en Canadá, Dinamarca, Inglaterra y Los Estados Unidos (*Virtaniemi et al., 2000*). En Cuba la razón glotis/supraglotis aparece un tanto más elevada que en otros países, y es 2 veces mayor en hombres que en mujeres, con una mayor proporción en los menores de 50. Sin embargo, si tenemos en cuenta que en el 76% de los casos incidentes durante el período la localización no fue especificada, de los cuales un 20% fue reportado en etapas III o IV y que cerca de un 50% de ellos, la etapa clínica fue desconocida, la razón glotis : supraglotis podría estar sobreestimada. *Martínez (1985)*, reporta una razón glotis/supraglotis de 1,3 y hace alusión a un estudio no publicado realizado por Cuevas, a partir de una serie de 575 casos tratados entre 1965 y 1968 en el Instituto Nacional de Oncología donde se estima una razón de 1,5. Sin embargo, podría pensarse que algunos casos de cáncer de glotis, quienes probablemente incidieron más tempranamente, fueron probablemente tratados en sus respectivas provincias y no fueron remitidos al instituto.

El cáncer de la supraglotis ha sido encontrado más prevalente en ciertas regiones de Francia (*Brugère et al., 1986; Guénel et al., 1990*), Italia (*Tuyns et al., 1988; Merletti et al., 1990; Silvestri et al., 1992*). En Murcia, España (*Tuyns et al., 1988*), la región supraglótica fue la localización más común (67%). Mayor incidencia de cáncer supraglótico ha sido también reportado en Turquía (*Basut et al., 1996;*

Kurtulmaz et al., 1997), en América Latina: Uruguay (*De Stéfani et al., 1985; De Stéfani, 1987*) y también en Finlandia (*Raitiola, 2000*), donde la razón de incidencia glótico : supraglótico parece haber ido cambiando.

De acuerdo a los estudios basados en reportes de series de pacientes tratados en el Hospital Central de la Universidad de Helsinki entre 1936-61, las dos terceras partes de los cánceres laríngeos fueron supraglóticos (*Lauerma, 1967; Virtaniemi et al., 2000*). Reportes más recientes, que incluyen datos de cinco hospitales universitarios de Finlandia, 50-68% de los cánceres de la laringe entre 1980 y 1990 fueron glóticos (*Raitiola, 2000*).

La frecuencia relativamente más alta de tumores supraglóticos entre mujeres es un hallazgo usual (*Marck y Lupin 1989; Yang et al., 1989; Robin et al., 1991; Stephenson et al., 1991; Silvestri et al., 1992; Harris et al., 1993; Grénman et al., 1996*). En algunos estudios las lesiones supraglóticas han sido también más comunes en pacientes más jóvenes (*Lauerma, 1967; Stephenson et al., 1991; León, 1998*).

Los efectos del alcohol y el tabaco se asocian diferencialmente a estos principales subsitios anatómicos. El cáncer de la supraglotis se encuentra más fuertemente asociado al consumo de tabaco y alcohol que el cáncer de glotis (*De Stefani et al., 2004; Menvielle et al., 2004; Hashibe et al., 2007a*). Se señala que los pacientes con cáncer supraglótico tienen peor pronóstico, debido a la incidencia de tumores histológicamente más agresivos y clínicamente silentes, diagnosticándose en etapas más avanzadas, que los pacientes con tumores glóticos (*Álvarez, 2000; Hirvikoski et al., 2002*), los cuales se hacen sintomáticos más tempranamente. La mayor frecuencia de cáncer supraglótico en las provincias de Granma y la Isla de

la Juventud tiene poca explicación, pero pudiera explicar el comportamiento de la mortalidad por cáncer laríngeo en estas provincias.

La histología de la neoplasia maligna de la laringe se refiere casi exclusivamente al carcinoma de células escamosas; presente generalmente en más del 90% de los cánceres de la laringe (*Marck y Lupin, 1989; Cattaruzza et al., 1996*). Esta afirmación es consistente con lo encontrado en el presente estudio, en el cual si se exceptúan los casos con diagnósticos mal definidos o carcinoma metastásico, el carcinoma de células escamosas ocupó el 96% de los casos. El carcinoma in situ y el carcinoma de células escamo-verrucosas ocupan sólo un pequeño porcentaje de los cánceres laríngeos (*McCaffrey et al., 1998*), aunque se reportan variedades histológicas raras que pueden derivar de algunos tipos de células presentes en la laringe: linfoepitelioma, melanoma y carcinoma pseudosarcomatoso. El condrosarcoma, fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma son los tumores más comunes, que crecen de las estructuras elementales de la laringe, aunque otros sarcomas han sido también reportados. Los tumores que crecen desde el tejido linforeticlar incluyen linfoma, plasmocitoma, micosis fungoides e histiocitomas fibrosos (*Raitiola, 2000*).

Si bien la disminución en el porcentaje de casos reportados con etapas clínica desconocida al momento del diagnóstico indica una mejoría en la calidad de los datos del RNC, aún cuando su valor está lejos de ser óptimo (de 5% o menos), la falta de un estadiamiento de los casos al momento del diagnóstico puede traducir un diagnóstico incompleto por parte del personal médico y por tanto un tratamiento inadecuado. Por otra parte, se ha detectado que el número de casos en etapa avanzada es ligeramente mayor en los casos reportados como etapa clínica desconocida; así lo demuestran estudios de supervivencia en cáncer de

mama*. Contrariamente a lo esperado, el porcentaje de diagnósticos en etapas III y IV se ha incrementado significativamente y linealmente a través de los años, lo que pudiera traducirse como un deterioro en la calidad y oportunidad del diagnóstico clínico, a menos que la distribución de frecuencias de la categoría “desconocida” estuviera sesgada hacia las etapas más tardías, lo que hace que se subestime el número de diagnósticos en etapa avanzada, durante los primeros años de la serie.

Teniendo en cuenta que el cáncer laríngeo es distintivo de la tercera edad, la observación de una frecuencia significativamente mayor de diagnósticos en etapa avanzada en mujeres, y a medida que aumenta la edad, puede traducir por un lado una menor preocupación de este grupo de pacientes y sus familiares por su salud, pero por otro parte indica la necesidad de un pesquijaje más activo por nuestros profesionales médicos de la atención primaria hacia este grupo vulnerable, con especial atención local hacia las provincias Habana, C. Habana, Holguín, Granma e Isla de la Juventud, donde la frecuencia de diagnósticos en etapas avanzadas es mayor del 45%.

De forma coherente a lo planteado por *Hirvikoski et al. (2002)* una frecuencia significativamente mayor de diagnósticos en etapas III y IV se observó en tumores supraglóticos con relación al tumor de glotis.

Cuba es uno de los países de A. Latina con más alta incidencia y mortalidad por cáncer de laringe, en ambos sexos, con tasas ajustadas por edad superiores a las de Uruguay, Argentina y Brasil (*Ferlay et al., 2004*). Aunque gráficamente las tasas crudas y estandarizadas mostraron un máximo alrededor de 1999, a partir

* *Comunicación personal. (Agosto, 2007) Fernández L, Galán Y. (Resp. del RNC). Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. 29 y F. Vedado. La Habana, Cuba.*

del cual las tasas parecen comenzar a declinar, el análisis de tendencia de las tasas de incidencia mediante el método de regresión lineal segmentada indica un incremento del riesgo de enfermar en hombres durante todo el período y fundamentalmente entre 50-64 años, edades de máxima incidencia de cáncer laríngeo. En un análisis previo (*Lence y Fernández, 2008*) —donde se tomaron todos los puntos de cambio en que al menos uno de los fragmentos tuviera un PCA significativamente diferente de cero—, se observó un PCA creciente hasta 1999 seguida de un segmento de estabilización, sin embargo en el presente análisis, la hipótesis nula de cero puntos de cambio contra la existencia de al menos un punto de cambio, cuando se utiliza el Test de Permutación, no se rechaza a un NS de 0,05, lo cual indica que no hay cambios estadísticamente significativos en la dirección de la pendiente. Contrariamente, en mujeres, la incidencia tuvo un comportamiento estable durante el período.

Los cambios significativos en la dirección de la tendencia —de positivo a negativo—, revela una estabilización de las tasas (valores no significativos del PCA), en los grupos de edad más viejos, hecho que podría sugerir que el riesgo de enfermar comienza a desplazarse hacia edades más jóvenes, probablemente como consecuencia de un efecto cohorte (*Dos Santos, 1999*) resultado de una exposición más temprana a los factores de riesgo potenciales.

Las variaciones de la incidencia han estado en buena parte asociadas a cambios en el consumo de tabaco y alcohol (*Cattaruzza et al., 1996; Gallus et al., 2003*). Se estima que al menos el 75% de los cánceres de cabeza y cuello son causados por una combinación en el consumo de cigarrillos y el consumo de alcohol. No obstante el consumo de cigarrillos *per se* está asociado con un riesgo incrementado de cáncer de cabeza y cuello, entre no consumidores de alcohol —

especialmente para el cáncer de laringe (*Hashibe et al., 2007b*), similarmente el consumo de alcohol es asociado con un mayor riesgo de cáncer de cabeza y cuello en no fumadores, pero fundamentalmente en altos consumidores (tres o más tragos/día).

Peng *et al.* (2000) encuentran estabilidad de la incidencia de cáncer de laringe en hombres y mujeres entre 1988-1995 en Francia (Somme). Una disminución de las tasas ajustadas por edades de cáncer de laringe y pulmón ha sido reportada en Alemania entre 1970-2002 (*Becker et al., 2007*). Datos del Instituto Nacional de Cáncer en Los Estados Unidos indican una caída de las tasas de incidencia para casi todos los cánceres de cabeza y cuello entre 1975-2001 (*Davies y Welch, 2006*); la incidencia de cáncer de laringe cae en un 26%, aunque esta se hace gráficamente visible a partir de los años 90. La disminución de la incidencia y mortalidad en la pasada década en Francia es explicada por la disminución del consumo de tabaco y alcohol y el incremento en la eficacia de los tratamientos (*Morinière, 2006; Hill y Doyon, 2007*). En Andalucía, España la tendencia de la mortalidad por cáncer del pulmón —otro de los tumores más asociados con el tabaquismo— alcanzó su nivel más alto entre 1993-1994, después de lo cual comenzó a descender. Esta disminución ha estado relacionada con una disminución de la prevalencia de fumadores entre 1987 y el 2000 (*Cayuela et al., 2004*).

Aunque las tasas de prevalencia de tabaquismo y alcoholismo, han disminuido también en Cuba, esta disminución es aún insuficiente para producir un impacto sobre la incidencia y la mortalidad de los cánceres relacionados, similar a la reportada en Europa Central y Los Estados Unidos. Entre 1970 y 1988 se reporta (*Corrao et al., 2002*) una disminución del consumo per cápita de cigarrillos. Las

tasas de prevalencia de tabaquismo de 15 años y más, descendieron de un 42,2% en 1984 a un 36,1% en 1990 (*Varona et al., 1995; Correa et al., 2002; Shafey et al., 2003*) con un porcentaje de cambio anual estimado de un -0,85%. Entre 1995 y 2001 los resultados de la primera (1995) y segunda (2000-2003) Encuesta Nacional de Factores de riesgo y Enfermedades no transmisibles (ENFRENT) conducidas por el Instituto Nacional de de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM) reportaron tasas estimadas de prevalencia nacional de 15 años y más, en ambos sexos de 36,8% y 31,6%, respectivamente (*Varona et al., 1995; INHEM, 2003*). Con un mayor descenso en el sexo masculino (48,1% en 1995 y 41,6% 2001) que en el femenino (26% y 23%) respectivamente. Los datos de prevalencia de tabaquismo estimada por provincia (*Fig. 14*) reportados por la primera y segunda (*INHEM, 2003*) ENFRENT* entre ambos años, confirman esa disminución para la mayoría de las provincias. Las tasas estimadas de prevalencia de alcoholismo disminuyeron entre ambas ENFRENTs de 15% a 7%, ostensible en la gran mayoría de las provincias (*Fig. 15*). A pesar de ello las tasas de tabaquismo son considerablemente altas comparadas con otros países del continente americano, con tasas de prevalencia en hombres por debajo de 30%, tales como Puerto Rico, Colombia, Chile, Canadá, Los Estados Unidos y Costa Rica (*Correa et al., 2002*). Las tasas de prevalencia en adultos de 18 años y más, estimadas en algunos países europeos (*WHO, 2003*) muestran también valores considerablemente inferiores a los reportados en Cuba en similar período: Italia, 1999 (25%); Francia, 2000 (27%); España, 2001 (31,6%).

* Comunicación personal (Julio, 2007). Datos por provincia de tabaquismo (ENFRENT I) y alcoholismo (ENFRENT I y II). Cortesía del Dr. M. Bonet y Dr. R. García. Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Infanta 1158. La Habana, Cuba.

El análisis de regresión segmentada mostró también una tendencia creciente de la mortalidad en hombres, incluso en grupos más jóvenes que los observados para la incidencia. Mientras en mujeres la tendencia permaneció en general estable durante los años estudiados.

Si bien el incremento de la mortalidad es consecuencia directa de la incidencia, su comportamiento es consecuencia de diagnósticos tardíos y de la falta de efectividad de las medidas terapéuticas. Es necesario considerar que las dificultades económicas y políticas que el país ha venido enfrentando en materia de recursos para la adquisición de medios diagnósticos, equipos de radioterapia de alta tecnología y medicamentos, que responden a modernos esquemas de tratamiento antineoplásico, pudieran haber tenido un impacto negativo sobre la supervivencia y la mortalidad de la enfermedad.

Desde mediados del pasado siglo hasta la década de los 80 algunos países como España, Canadá, Los Estados Unidos (Texas), Australia, Polonia, Alemania y Checoslovaquia, reportan un incremento de las tasas ajustadas (global y truncada) de mortalidad, fundamentalmente en hombres (*Cattaruzza et al., 1996*), a partir de la cual las tasas parecen haberse estabilizado. En algunos países (Canadá, Alemania y Checoslovaquia) se observa un efecto cohorte con un incremento de las tasas hacia las cohortes más jóvenes, nacidas a partir de la segunda década del pasado siglo (*Cattaruzza et al., 1996*).

La insuficiente literatura sobre la epidemiología descriptiva del cáncer de laringe entre países de A. Latina y El Caribe dificulta hacer comparaciones regionales. Algunos países de Europa y Los Estados Unidos reportan una caída de las tasas de mortalidad. Una disminución progresiva de la mortalidad por cáncer de cabeza y cuello es reportada en Los Estados Unidos desde finales de los años 70 (*Davies*

y Welch, 2006). En Francia las tasas parecen descender a partir de los 90 (Morinière, 2006). El número de muertes por enfermedades cardiovasculares y tumores asociados al tabaquismo en individuos de 35 y más años aumentó en España hacia los años noventa, pero, aún cuando muy moderado, a partir del año 2000 ha empezado a observarse una disminución de la tendencia en la mortalidad por cáncer de laringe, más manifiesto en hombres (Banegas et al., 2005).

Si analizamos el complemento del cociente mortalidad : incidencia, como medida indirecta de la supervivencia a cinco años —aún cuando debe ser interpretado con cautela, ya que es en principio una medida de *exhaustividad* del registro, y podría subestimarse en presencia de un subregistro de casos nuevos—, el valor promedio estimado en Cuba durante el período 1990-2003 (de alrededor de 64%) no se diferencia mucho del reportado por algunos países industrializados.

En Dinamarca, Noruega y Suecia, la tasa ajustada de supervivencia relativa a cinco años de cáncer laríngeo en hombres es desde 1960 entre 60 y 65%; en Finlandia la tasa es similar a la de los países nórdicos (Raitiola, 2000). De acuerdo al estudio *EUROCORE (The European Cancer Registry-based Study of Survival and Care of Cancer Patients)* sobre datos procedentes de 30 registros de cáncer en 11 países europeos (Berrino et al., 1995), la tasa de supervivencia relativa a cinco años para el período 1978-1985 fue de 57%. En Los Estados Unidos se reporta un 75% de supervivencia enfermedad-específica a cinco años para pacientes diagnosticados entre 1980-1985 (Raitiola, 2000). En el *Surgeon General's Report 2004 (U.S. Department of Health and Human Services, 2004)* se reporta que la tasa de supervivencia promedio relativa a cinco años de cáncer laríngeo es de alrededor del 65%. La supervivencia relativa a cinco años parece haberse estado incrementando en algunos países durante la última década. Más

recientemente en Japón, teniendo en cuenta la información de siete registros de cáncer, la supervivencia relativa a cinco años para pacientes diagnosticados entre 1993 y 1996 fue estimada entre 74 y 92% (*Tsukuma et al., 2006*). En una serie de 307 pacientes tratados en el INOR se reportan tasas de supervivencia absoluta a cinco años cercanas al 70% (*Martínez, 1985*); las cifras podrían ser más elevadas en el instituto por constituir éste el centro de referencia del país, con mayor desarrollo de las técnicas diagnósticas y terapéuticas. Un estudio de supervivencia poblacional, realizado por el RNC, reporta tasas de supervivencia absoluta y relativa de 46,9 y 52,8% respectivamente, para los casos diagnosticados entre 1994 y 1995*.

En el mundo, el descenso de la mortalidad y el incremento en las tasas de supervivencia de cáncer laríngeo se debe en gran medida al incremento en la eficacia de los protocolos de tratamiento y al desarrollo conjunto de técnicas de radioterapia y cirugía. Sin embargo, simultáneamente con estos progresos, la incidencia del cáncer aumentó en todo el mundo, debido al incremento en la esperanza de vida (mayor población susceptible), la contaminación ambiental con sustancias cancerígenas y el incremento del hábito de fumar y alcoholismo, entre otros.

Sin dejar de tener en cuenta las posibles limitaciones debidas a fluctuaciones aleatorias y aquellas inherentes al método y a la unidad geográfica utilizada, la distribución geográfica del cáncer de laringe en Cuba muestra un comportamiento diferencial entre la incidencia y la mortalidad, con ligeras variaciones entre sexos;

* *Fernández L. Comunicación personal. Monografía (in press) realizada en coordinación con la Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer intitulada "Cancer survival in Africa, Asia, Caribbean and Central America: A population based study" enviada a New England Journal of Medicine (en trámites de revisión por los editores).*

fundamentalmente en mujeres, donde los valores de las tasas son más pequeños y los indicadores muestran mayor variabilidad.

De modo general puede advertirse que en ambos sexos el riesgo de enfermar resulta significativamente más alto hacia las provincias occidentales a partir de Villa Clara, con excepción de Pinar del Río en hombres, mientras que el mayor riesgo de morir se concentra hacia las provincias orientales (Las Tunas, Holguín y Granma) y C. de La Habana. Llama la atención la provincia de P. del Río con un riesgo significativamente alto de incidencia y mortalidad en mujeres pero no así en hombres. Esta diferencia entre sexos pudiera merecer estudios ulteriores.

Las tasas de prevalencia de tabaquismo son relativamente altas —mayores de 36% en ambos sexos— en la Isla de la Juventud, Ciudad Habana y Villa Clara, entre otras (*Fig. 14*). Por otra parte en aquellas provincias donde se aprecia una mayor disminución de las tasas de prevalencia entre ambos períodos, tales como Ciego de Ávila, Santiago de Cuba y Guantánamo, el riesgo de enfermar comparado con el estándar, muestra patrones más bajos. Análogamente a una mayor frecuencia de diagnósticos tardíos (III y IV), el mayor riesgo de morir se manifestó en las provincias de Las Tunas, Holguín y Granma, en ambos sexos. En esta última se observó también una mayor frecuencia de cáncer supraglótico —descrito como de peor pronóstico. Aún cuando se toman los últimos cinco años de la serie, para tener una estimación más actualizada de su comportamiento, estos resultados deben ser interpretados con cautela y servir de base para observar cambios futuros en periodos consecutivos (*Lence y Fernández, 2009a*).

Las diferencias regionales de la medida indirecta de la supervivencia a cinco años apoyan estos resultados, indicando cifras más bajas en estas provincias. Este hecho pudiera reflejar una deficiente accesibilidad a los servicios de salud —

entendida como la facilidad de acceder y recibir la atención de salud que se necesite de forma integral y oportuna (*Pérez, 2007*)— más marcada en algunos territorios.

CONCLUSIONES

Los resultados reafirman que Cuba es uno de los países del mundo con alto riesgo de enfermar y morir de cáncer laríngeo, fundamentalmente en hombres a partir de la sexta y séptima década de la vida, con mayor predominio de la localización glótica. Este comportamiento puede corresponderse con altas tasas de prevalencia de tabaquismo y alcoholismo, que aún persisten en el país.

La tendencia creciente de las tasas de incidencia y mortalidad, fundamentalmente en hombres, supone un bajo impacto de las medidas preventivas implementadas, destinadas a disminuir la prevalencia de los principales factores de riesgo relacionados (tabaquismo y alcoholismo), aún cuando el incremento sostenido de las tasas de mortalidad puede estar en relación directa con el proceso de calidad de la atención, gravitando sobre ello la existencia de diagnósticos poco precisos —sustentado por las altas tasas de pacientes reportados sin etapa clínica— y tardíos, y consecuentemente una terapéutica poco efectiva. La alta proporción de diagnósticos en etapa avanzada puede sugerir también un desconocimiento por parte de beneficiarios y proveedores de los síntomas precoces de la enfermedad.

Por su parte, las diferencias geográficas encontradas en la incidencia y la mortalidad, que muestran un mayor riesgo de morir hacia las provincias más orientales y una probabilidad de supervivencia a cinco años más baja en algunas regiones, pudieran sugerir dificultades en la accesibilidad a los servicios de salud— relacionada fundamentalmente con algunos fenómenos de tipo organizativo que pueden conspirar contra la estrategia del estado cubano de distribuir equitativamente los recursos existentes en materia de salud, y sobre la cual, aún cuando en Cuba se han alcanzado notables progresos, se debe seguir trabajando.

CAPÍTULO II

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES SOBRE FACTORES DE
RIESGO DE CÁNCER LARÍNGEO EN CUBA

CAPÍTULO II. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES SOBRE FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER LARÍNGEO EN CUBA

El presente trabajo constituye el primer estudio etiológico de casos y controles realizado en Cuba sobre cáncer de laringe; su objetivo es: identificar la asociación de determinados factores potencialmente causales, inherentes a estilos de vida y riesgos ocupacionales, con cáncer de laringe, en la población cubana.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio, definición y selección de los sujetos.

Se realizó un estudio analítico observacional de casos y controles de base hospitalaria que incluyó 200 casos de cáncer laríngeo y 200 controles. Los casos fueron pacientes incidentes de cáncer primario de laringe e hipofaringe microscópicamente confirmados —códigos topográficos C32.0–32.9 y C13.0–13.9, de la CIE-O 2da. Ed. (*Percy et al., 1990*)—, diagnosticados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), en cualquier etapa clínica, independiente de su tipo histológico y vírgenes de tratamiento oncoespecífico. Los sujetos participantes, de ambos sexos, debieron tener entre 15 y 79 años de edad, desear participar voluntariamente en el estudio y con estado físico y mental adecuado para responder al interrogatorio.

Los controles fueron seleccionados con características similares a los casos, entre pacientes admitidos en el INOR y en cuatro hospitales vecinos a la institución. Para controlar el sesgo por inclusión/exclusión (*Bolúmar F y Vioque J, 2008; Delgado M et al., 2008*) no se incluyeron entre los controles los pacientes portadores de algunas enfermedades relacionadas con los principales factores de exposición putativos de cáncer laríngeo (tabaquismo, alcoholismo, inhalantes

respiratorios, HPV): enfermedades crónicas del pulmón, enfermedad coronaria, trombosis venosa, hepatitis, cirrosis, úlcera gastroduodenal y cánceres de: pulmón, cavidad bucal, faringe (otros que orofaringe), esófago, vejiga, riñón, hígado, páncreas, cuello de útero, vulva, vagina, pene, ano, piel (basal y de células escamosas), sitio primario desconocido. La inclusión de estas enfermedades podría suponer una subestimación de la fuerza de la asociación, de estos factores relacionados.

Asimismo no se incluyeron aquellos enfermos con condiciones invalidantes crónicas las cuales a menudo incrementan la probabilidad de hospitalización por complicaciones asociadas: diabetes, inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, estados severos de enfermedad, y otras que dificultaran el interrogatorio: enfermedades del sistema nervioso central: infecciones, enfermedades degenerativas y hereditarias, enfermedad cerebrovascular, tumor cerebral avanzado, trastornos mentales (condiciones psicóticas —seniles o preseniles—, otras psicosis, retraso mental).

La restricción —expresada anteriormente— y el apareamiento fueron los mecanismos usados para el control de factores confusores en el diseño del estudio. Teniendo en cuenta aquellas variables sociodemográficas más relacionadas con la enfermedad, los controles fueron apareados según sexo y por grupos quinquenales de edad, siguiendo el método de apareamiento de frecuencias (*frequency matching*).

Casos y controles fueron reclutados entre marzo del 2000 y diciembre 2002. De 242 casos potencialmente elegibles, 40 no cumplieron con los criterios de selección y dos rechazaron participar en el estudio (tasa de respuesta 99%). De

211 controles potenciales identificados, 11 rechazaron participar en el estudio (tasa de respuesta de 95%).

Técnicas de recolección de los datos

Ambas series de sujetos fueron interrogados por profesionales especializados, durante su estancia en el hospital y poco después de su admisión, completándose un cuestionario general de estilos de vida, la historia ocupacional, un cuestionario general de ocupación para cada una de las ocupaciones realizadas por los sujetos, excepto para algunas ocupaciones en que se completa un cuestionario específico. Para fines del estudio, los cuestionarios —elaborados por la IARC— fueron traducidos al idioma español y adaptados para su uso en Cuba. Estos cuestionarios se anexan en formato digital, en un CD adjunto, que aparece en el reverso de la contraportada del presente documento.

Cuestionario general de estilos de vida

A partir de un cuestionario estructurado se recogió información sobre: aspectos generales (sociodemográficos), hábito de fumar, consumo de alcohol, consumo de alimentos, antecedentes familiares de cáncer, hábitos sexuales e infecciones sexualmente transmitidas.

Datos sociodemográficos: nombre, edad, sexo, dirección, provincia de residencia, nivel de escolaridad aprobado —ninguno, primaria, secundaria, preuniversitario/técnico medio, universitario—, escolaridad del esposo(a), número de hermanos y diagnóstico (en caso de controles).

Hábito de fumar: estatus de fumador —nunca, ex fumador o fumador actual—, número de cigarrillos consumidos por día (CPD), tabaco o pipa consumidos diariamente, edad de comienzo, duración del hábito y tiempo —en años— transcurrido desde que dejó de fumar, en el caso de los ex fumadores. La

exposición como fumador pasivo también fue recogida. A los efectos del estudio se consideró como “fumador” a aquellos sujetos que consumían o hubieran consumido **en promedio** cualquier producto del tabaco al menos una vez al día durante al menos un año. Se consideró ex fumador a aquellos sujetos que habían dejado de fumar al menos un año antes de la fecha de la encuesta.

Consumo de bebidas alcohólicas: Se investigó el estatus, frecuencia y duración de consumo de las bebidas alcohólicas más comunes. Teniendo en cuenta las diferentes concentraciones de etanol, “un trago” (alrededor de 12–15 g de etanol puro) se hizo corresponder con aproximadamente 40 ml de licor duro, 330 ml de cerveza y 125 ml de vino. Así, el número promedio de tragos de las diferentes bebidas *etanol–estandarizados* consumido por semana fue clasificado como: nunca, < 7, 7–20, 21–69, 70 y más. Se consideró como ex bebedores a aquellos sujetos que se habían abstenido de beber durante por lo menos 12 meses antes de la entrevista. A los efectos del estudio se definió como “bebedor o ex bebedor” a aquellos sujetos que consumen o consumieron cualquier tipo de bebida alcohólica al menos una vez por mes durante al menos un año.

Con vistas al análisis del efecto conjunto del tabaquismo y el alcoholismo, se construyen categorías combinadas de consumo, teniendo en cuenta la intensidad de consumo en consumidores actuales y ex consumidores. Los riesgos asociados a tabaco y alcohol son analizados además separadamente en los principales subsitios de la laringe (glotis y supraglotis).

Hábitos alimentarios: Incluyó la frecuencia de consumo de 30 tipos y grupos de alimentos, el tipo de grasa usado para cocinar y el uso de suplementos vitamínicos. Teniendo en cuenta las posibles variaciones en los hábitos alimentarios de la población cubana debido a la brusca reducción en la

disponibilidad de algunos nutrientes fundamentalmente durante los años 90, se interrogó a los pacientes sobre los detalles de sus hábitos dietéticos durante su vida, en lugar de en el pasado reciente. Los alimentos fueron también clasificados en cuatro grandes grupos: féculas (incluyó cereales, pastas y legumbres), alimentos de origen animal (carne, huevos, pescado y queso), verduras y frutas. Se estimaron tres categorías de intensidad de consumo de alimentos según la distribución (en cuartiles) del consumo entre controles, clasificándolos en tres categorías de consumo: bajo (menor que el 25 percentil), moderado (entre el 25 y el 75 percentil) y alto (mayor que el 75 percentil). La categoría de más bajo consumo representó en todos los casos la categoría de referencia.

Otros aspectos: En el cuestionario se solicitó además información sobre hábitos sexuales, antecedentes de enfermedades sexualmente transmitidas y otras infecciones e historia familiar de cáncer.

Recolección y evaluación de la historia de exposición ocupacional

En la mayoría de los estudios de casos y controles sobre cáncer ocupacional, la exposición ha estado basada en el tipo de trabajo o industria reportada por los sujetos, como un subrogado de la exposición a determinados agentes físicos o químicos, enmascarándose el verdadero perfil de exposición entre trabajadores que desempeñan un tipo similar de trabajo, al tiempo que similares exposiciones son compartidas por diferentes categorías de trabajo, por lo que se requiere obtener información detallada sobre la exposición a sustancias específicas. Este último es el enfoque conducido en el presente estudio, desarrollado inicialmente por un grupo de investigadores en Montreal (*Siemiatycky, 1991*).

Durante la entrevista ocupacional el encuestador entrenado condujo una descripción detallada de la historia ocupacional reportada por los sujetos, a modo

de obtener más información que la que los sujetos habitualmente proveen. Se registró el año de comienzo y fin de cada trabajo, las horas a la semana trabajadas así como la denominación de la ocupación y la rama de la industria o actividad económica de todos los trabajos desempeñados, incluyendo aquellos estacionales cuyo acumulado de tiempo en la actividad fuera de al menos un año. El último año de cada trabajo, debió ser el año de la entrevista. Las denominaciones de los trabajos y la rama de la industria fueron codificados de acuerdo a la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones (ISCO) (ILO, 1988) y a la Clasificación Nacional Industrial de la Actividad Económica (NACE) revisión 1 (European Commission, 1993) respectivamente.

Para cada una de las ocupaciones realizadas por los sujetos se acopió información sobre: detalles de las actividades de la compañía, empresa o industria, el listado de materiales, el producto final, la responsabilidad del trabajador en el mantenimiento de maquinarias, el tipo de habitación o edificio en el cual trabajaba, las actividades de sus compañeros de trabajo en su entorno laboral, la presencia de gases, humos y polvos, y alguna otra información que pudiera proporcionar una pista de otras posibles exposiciones —físicas o químicas— del sujeto.

Para 19 tipos de ocupaciones se condujo un cuestionario específico; estas incluyeron: producción de metales a partir de minerales, manufactura de coque, fundidores, industria del vidrio, mecánico de vehículos a motor, trabajador de la madera, pintor, soldador, trabajador de la industria química, trabajador de tenerías, operador de máquinas herramienta, minas y canteras, trabajador en materiales aislantes (asbestos), imprenta, carniceros y matarifes,

agricultores/ganaderos, industria de la goma, galvanoplastia e industria textil (terminado).

El cuestionario debió ser lo suficientemente detallado y claro, tal que su evaluación posterior permitiera, a un equipo de expertos, visualizar el trabajo en cuestión y hacer estimaciones razonables de las diferentes exposiciones en cada uno de los trabajos. Debido a ello, el cuestionario ocupacional no fue altamente estructurado sino lo suficientemente flexible que le permitiera al encuestador recoger las características específicas de cada tipo de trabajo, y los posibles agentes físicos y químicos presentes en el ambiente laboral del sujeto, lo cual requirió de una labor activa y de la iniciativa de los encuestadores, por lo que ellos fueron no sólo entrenados sino monitoreados en el curso del estudio.

Un tiempo después de la entrevista, un equipo de tres profesionales previamente entrenados en exposición ocupacional, conformado por un epidemiólogo, un ingeniero industrial, y un especialista en medicina laboral, descodificaba la información provista en el cuestionario en la exposición a un grupo de agentes físicos y químicos (*Anexo 2*), determinando si determinadas sustancias podrían haber estado presentes en el medio laboral del sujeto. Determinada exposición ocupacional se considera estar presente si se considera que está en una proporción más alta en el medio laboral que el medio ambiente general del sujeto. La exposición a la mayoría de los agentes fue enfocada desde el punto de vista de una exposición respiratoria en forma de polvos, nieblas, humos y vapores, como sigue:

- *Polvos*: partículas sólidas resultante de procesos mecánicos sobre sustancias sólidas, ej. rociar arena sobre una pared.

- *Nieblas*: Partículas líquidas resultantes de procesos mecánicos sobre sustancias líquidas, ej. Nieblas de aceites lubricantes procedentes de motores de alta velocidad, spray de pinturas, etc.
- *Humos*: partículas sólidas resultante de la vaporización y condensación de sólidos o líquidos calentados a altas temperaturas (cerca a su punto de ebullición), ej. Humos derivados de la fundición de metales.
- *Vapores*: Productos de evaporación de una sustancia (líquida o sólida a temperatura ambiente) cuando es calentada lentamente, ej. Vapores producidos por solventes de petróleo o aceites.

La evaluación requirió de una intensa labor investigativa por parte de los evaluadores en un intento por determinar los diferentes agentes de exposición, por lo que se usaron varias fuentes de información: la experiencia de los sujetos entrevistados, su experiencia profesional, material bibliográfico, consulta a expertos, datos de archivos locales sobre higiene industrial, y datos epidemiológicos de estudios previos, así como de la experiencia de otros evaluadores, por tratarse este de un estudio multicéntrico.

Dicha evaluación se hizo a ciegas (el evaluador no sabía si el sujeto era caso o control). La evaluación se realizó separadamente por cada miembro del equipo de codificadores y discutida y acordada en conjunto.

Cada sustancia fue evaluada inicialmente como una variable dicotómica (expuesto y no expuesto) y cada una se clasificó (en una escala de 1-3) según confiabilidad, intensidad y frecuencia. Se midió también el tiempo (años) de exposición.

Confiabilidad: La confiabilidad de una exposición dada dependió de la descripción del trabajo, la documentación técnica sobre el trabajo o actividad y en el conocimiento técnico sobre los trabajadores expuestos, clasificándose como: Confiabilidad 1: Exposición *posible* pero no probable (5 al 40% de los trabajadores están expuestos a la sustancia en análisis); confiabilidad 2: Exposición *probable* (40 al 90%); confiabilidad 3: Exposición *segura* ($\geq 90\%$).

Intensidad: Para ello se tuvo en cuenta la descripción del trabajo desarrollado, la descripción de las tareas de aquellos que comparten el área de trabajo, las características del ambiente de trabajo: abierto/cerrado, tamaño del recinto, ventilación y la utilización de elementos de protección personal, determinándose el nivel de concentración a la sustancia, como: Baja: expuesto a más que el nivel ambiental, pero menor que el 50% del valor umbral límite (VUL); media: de 50% a 150% del VUL; alta: mayor que el 150% del VUL y Picos de exposición: 10 veces mayor que el 150% del VUL.

Frecuencia: Expresa el porcentaje del tiempo durante el cual el trabajador está expuesto a la sustancia en estudio. Para ello se tuvo en cuenta: Horas por día trabajadas o por semana, trabajos fijos o estacionales y transitorios (changas), y la descripción de una jornada típica de trabajo. La frecuencia fue evaluada como: Nivel 1: del 1 al 5 % de su día laboral; nivel 2: del 6 al 30 % de su día laboral; nivel 3: más del 30 % de su día laboral.

Tiempo: el tiempo fue medido en años, y analizado como una variable categórica, tomando en cuenta la distribución en terciles (percentiles P_{33} y P_{66}), del tiempo de exposición de cada uno de los factores de exposición ocupacional. La categoría de referencia fue la categoría de no exposición.

Tamaño de muestra y análisis estadístico

Teniendo en cuenta un error tipo I de 0,05, una potencia de 0,8 y una prevalencia de la exposición de interés de un 10% en los sujetos controles, el tamaño de muestra necesario estimado para detectar una Razón de disparidades (RD) de 2,1 o mayor fue de 200 casos y 200 controles.

La historia de exposición de casos y controles fue comparada estimando el riesgo relativo (RR) de enfermar para cada exposición mediante la RD y su correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95%; para ello se usó un modelo de regresión logística múltiple dicotómica, no condicional*. El uso del método de regresión logística para el análisis de datos procedentes de estudios de casos y controles ha sido descrito y largamente utilizado desde la década de los 70 (*Breslow & Day, 1980; Silva, 1994; Sánchez-Cantalejo, 2000; Silva y Barroso, 2003*).

Aunque el tamaño de la muestra inicial fueron 200 casos y 200 controles, para algunos grupos la muestra estuvo restringida principalmente por la variable que representa la categoría de referencia (o de comparación) Ej. Análisis específicos sólo en fumadores o en bebedores actuales.

Teniendo en cuenta los diferentes subconjuntos de variables de exposición estudiadas —hábito de fumar, alcoholismo, dieta, infecciones-hábitos sexuales, ocupación— se estimaron diferentes subconjuntos de modelos de regresión

* Dado que se utilizó el método de apareamiento de frecuencias —los controles son seleccionados asegurándose que la frecuencia de los factores de apareamiento sea similar a la encontrada en el grupo de casos— en lugar del método de apareamiento individual, y tampoco se conformaron estratos a partir las variables de apareamiento, el modelo de regresión logística se ajustó a un modelo no condicional. Se plantea que el apareamiento de frecuencias se maneja utilizando un análisis no apareado (*Rothman, 1987; Bolúmar F y Vioque J, 2008*). Este tipo de apareamiento justifica además que las variables de apareamiento sean incluidas en el modelo (*Bolúmar F y Vioque J, 2008; Thomsen y Lundbeck, 2010*).

logística, ajustando por las variables identificadas como confusoras, según el caso. Para algunos subgrupos se restringieron algunas variables las cuales fueron tratadas separadamente, teniendo en cuenta un alto grado de correlación entre ellas, por ej: *fumador* (nunca, en el pasado, actualmente) y la variable categórica *número de cigarrillos*. Sin embargo, en algunos subconjuntos, tales como las variables de consumo de alimentos y exposición ocupacional, se ajustó por el resto de las variables ya que el mismo sujeto podría estar expuesto a más de un agente en diferentes períodos de tiempo. En este caso la naturaleza de las variables hacía suponer que se trataba en general de variables independientes, no produciéndose colinealidad* entre ellas.

La RD ajustada de los principales factores estudiados fueron estimadas ajustando sistemáticamente un conjunto de posibles factores confusores: edad, sexo, provincia de residencia, escolaridad, hábito de fumar, y tomar bebidas alcohólicas sobre la variable dependiente (estatus de caso o control). En cada caso, los factores de ajuste son relacionados en una nota a pié de cada tabla. Debido a la importancia que se le ha atribuido al consumo de tabaco y alcohol como factores fuertemente relacionados con la aparición de cáncer de las vías respiratorias, estas variables aún siendo variables en estudio, fueron consideradas dentro de los factores de ajuste, y constituyen respectivamente un factor de ajuste cuando

* *La colinealidad es un fenómeno de relativa frecuencia que se puede presentar durante el uso de modelos de regresión, incluyendo los modelos de regresión logística. Se define como la existencia de una dependencia lineal entre algunas variables predictoras y tiene como consecuencia la imprecisión de la estimación de los coeficientes del modelo (RDs). Aunque casi siempre existe algún grado de colinealidad, el problema se produce cuando ésta es grande, es decir, existe un coeficiente de determinación entre estas variables muy cercano a uno (Sánchez-Cantalejo, 2000; Silva y Barroso, 2003). Sin embargo aún cuando se describen procedimientos estadísticos para identificar colinealidad, entre ellos el R^2 múltiple y el factor de inflación de la varianza (López, 1998; Hospital Universitario Ramón y Cajal, 2010), el procedimiento utilizado en STATA, para los cálculos de la regresión logística en el presente trabajo, detectaba sistemáticamente si existía colinealidad, lo que obligaba a suprimir la variable del modelo, constituyendo esta una de las estrategias más usadas para su control.*

se estudia a cada uno de ellos. Por otra parte, debido fundamentalmente a que la distribución de los principales factores putativos de cáncer laríngeo (tabaco y alcohol) y la incidencia de cáncer laríngeo se distribuyen desigualmente en las diferentes provincias, de hecho así lo demuestra el estudio descriptivo previo, la provincia de residencia* se incluye sistemáticamente dentro de los factores de ajuste.

Bondad de ajuste del modelo: Aún cuando se tuvo en cuenta sistemáticamente que el porcentaje de sujetos clasificados correctamente por cada uno de los modelos fuera mayor que el 50%, esto no se reportó en cada una de las tablas, en principio, porque el estudio no tuvo un interés predictivo†. En segundo lugar en algunas tablas, para controlar la colinealidad, se ajustó más de un modelo.

Para determinar la relación dosis-respuesta o gradiente biológico de aquellas variables categóricas, cuyos niveles consecutivos representaban un incremento o decremento en la intensidad de la exposición sobre el riesgo de cáncer laríngeo, se estimó sistemáticamente el Ji-cuadrado de tendencia lineal. Nivel de significación: 0,05.

El riesgo atribuible poblacional porcentual o fracción etiológica poblacional (FE) ajustada y su IC del 95% fue estimado para los principales factores según el

* Una razón más para incluir la provincia de residencia entre los factores de ajuste es que esta quedó desigualmente distribuida entre casos y controles, y fue recomendado por los investigadores de la IARC.

† Silva ha llamado la atención sobre el error de desarrollar un proceso algorítmico de selección (métodos paso a paso), en estudios de casos y controles cuyo interés principal es proveer una estimación del riesgo relativo (Silva, 1994; Silva, 1997). En la literatura se describen varios estadísticos de bondad de ajuste, usados fundamentalmente cuando se desea seleccionar un modelo, tales como: X^2 de Pearson, Deviance, Log de la verosimilitud, Razón de verosimilitud, el estadístico de Hosmer y Lemeshow, el análisis de residuos (Sánchez-Cantalejo, 2000; Agresti, 2001, Silva, 2005). Sin embargo, se afirma que no hay garantía de que un modelo particular provea un buen ajuste a los datos (Agresti, 2001). Por otra parte, nosotros no encontramos en la bibliografía revisada estudios de casos y controles que reportaran los valores del test de bondad de ajuste del modelo.

procedimiento propuesto en STATA por *Greenland et al., (1993)*. Los datos fueron procesados en *Intercooled Stata 8* para Windows.

Muestras de sangre: A cada uno de los sujetos se les instó a proveer una muestra de sangre para estudios de polimorfismo genético y análisis para detección de HPV. Debido a que estos resultados fueron centralizados para su análisis en conjunto con otros países participantes del estudio internacional multicéntrico, los datos individuales de Cuba no están disponibles y no serán expuestos en el presente estudio.

Aspectos éticos

Casos y controles firmaron un consentimiento informado de participación (*Anexo 3*). El estudio fue realizado con el consentimiento del Comité de ética para la investigación clínica del INOR y de la IARC y fue avalado por el Consejo Científico del INOR. Los encuestadores y profesionales participantes firmaron un consentimiento de confiabilidad de los datos.

RESULTADOS

Un total de 200 casos (edad mediana=62; con un rango de 33–83 años), incluyendo 29 mujeres (14,5%), fueron reclutados en el estudio. La distribución según sitio anatómico primario dentro de la laringe fue 65,0% de tumores glóticos, 31,5% supraglóticos, 1,5% subglóticos, 0,5% de lesiones no precisadas o extendidas a más de un sitio de la laringe, y 1,5% de lesiones de hipofaringe.

De un total de 200 controles participantes (edad mediana=61; rango 31–82 años), 33 (16,5%) fueron mujeres. El 24% sufría de trauma o algún otro tipo de enfermedad ortopédica; 20% de enfermedades del sistema digestivo; el 12% enfermedades del sistema genitourinario, 11,5% enfermedades vasculares; 11,5%

otros tipos de tumores malignos; 4,5% de patologías del sistema nervioso central y un 16% de otras enfermedades misceláneas.

Casos y controles fueron similares de acuerdo al diseño del estudio con respecto a edad y sexo (*Tabla 2.1*). Alrededor del 50% de los casos y controles eran residentes en Ciudad Habana. Un número ligeramente mayor de casos que de controles (37,5% y 26,5% respectivamente) residían en otras provincias. Después de ajustar por edad, sexo, provincia de residencia, tabaco y alcohol, no se encontró un incremento del riesgo asociado a: años de educación, años de educación del compañero(a) sexual y número de hermanos.

Hábito de fumar

Sujetos no fumadores fueron infrecuentes entre los casos (5%). Los fumadores actuales fueron asociados con un riesgo 10 veces mayor (*Tabla 2.2*). La RD entre fumadores actuales de 30 o más CPD comparada con no fumadores fue de 33,01 (IC 95%: 11,43 – 95,32), mostrándose un notable efecto dosis respuesta con el número de cigarrillos consumidos (X^2 de tendencia lineal=53,80; $P<0,0000$) y duración del hábito (X^2 de tendencia lineal=8,35; $P<0,0039$). Sólo un control fumaba solamente pipa, y no cigarrillos o tabaco, por lo que para el análisis se consideró conjuntamente tabaco o pipa a partir de la siguiente equivalencia: 1 pipa = 1 tabaco. Entre los fumadores actuales, sólo 6,5% de individuos fumaron tabaco o pipa, pero no cigarrillos (3% de casos y 12% de controles). Comparado con no fumadores, no se detectó un exceso de riesgo asociado al consumo sólo de tabaco o pipa: RD=0,69 (IC 95%: 0,10–4,73) y 0,99 (IC 95%: 0,14–7,08), para 1–3 y 4 y + (tabacos o pipas) consumidos diariamente. Mientras la edad de comienzo no mostró un exceso de riesgo significativo, el riesgo relativo fue cercano a 4 (IC 95%: 1,41–10,56) para los casos con 51 años o más fumando,

comparados con los <37 años. La cesación del hábito de fumar se acompañó de una reducción significativa del riesgo para 10 años o más después de dejar de fumar (RD comparada con fumadores actuales=0,16; IC 95%: 0,07–0,37). Entre no fumadores, 60% de casos y 66% de controles declararon ser fumadores pasivos en la casa o bien en el lugar de trabajo RD ajustada=1,52 (IC 95%: 0,15–14,6). Sólo 2 controles y 1 caso informaron fumar marihuana. La FE asociada al hábito de fumar ajustada por edad, sexo, provincia de residencia, educación, y consumo de bebidas alcohólicas fue de 83% (IC 95%: 66–91%). Entre fumadores, el 86% de los casos y el 82% de los controles fumaban tabaco negro o mixto, mientras que sólo 3% de los casos y 5% de los controles declaró fumar cigarrillos con filtro.

Consumo de bebidas alcohólicas

Más del 80% de los casos consumían bebidas alcohólicas actualmente o fueron bebedores en el pasado. Los bebedores actuales mostraron un riesgo de 2,21 (IC 95%: 1,19–4,11) en comparación con abstemios. Aproximadamente un cuarto de los sujetos estudiados reportó ser abstemio mientras que 37% de los casos y 20% de los controles consumían 21 o más tragos por semana (*Tabla 2.3*): La RD para 21–69 tragos semanales fue 2,19 (IC 95%: 1,02–4,68) y para ≥ 70 tragos por semana 6,70 (IC 95%: 2,58–17,38). El riesgo de cáncer laríngeo se incrementó linealmente con el número de tragos ingeridos a la semana (Ji-cuadrado de tendencia=20,16; $P < 0,0001$). El tiempo de consumo y la edad de comienzo no estuvieron asociados significativamente con un exceso de riesgo de cáncer laríngeo.

Entre ex bebedores, el riesgo relativo se redujo significativamente para un período entre 1 y 9 años después de dejar de beber, comparado con bebedores actuales:

RD=0,45 (IC 95%: 0,21–0,97) pero no fue significativo para 10 años o más. Entre bebedores actuales, más del 90% de los casos y los controles consumían bebidas fuertes sólo o conjuntamente con otras bebidas en tanto que la cerveza era consumida en el 70% de casos y controles; 5% de casos y 15% de controles consumían vino. Se encontraron muy pocos consumidores puros de algún tipo de bebidas. No obstante, el número promedio de tragos por semana (t/s) consumido para bebidas fuertes y cerveza fue significativamente asociado a diferentes niveles de consumo: RD de 2,84 (IC 95%: 1,16–12,67) para bebidas fuertes (7–20 t/s) y 8,86 (IC 95%: 1,10–71,22) para 1–7 t/s de cerveza, comparado con abstemios.

La FE derivada del consumo de alcohol ajustada por edad, sexo, provincia de residencia, nivel educacional y consumo de tabaco fue de un 36% (IC 95%: 1,8 – 58%).

La *Tabla 2.4* muestra el efecto combinado de fumar e ingerir bebidas alcohólicas sobre el riesgo de cáncer laríngeo. Alcohólicos no fumadores no experimentaron un exceso de riesgo estadísticamente significativo. Comparado con abstemios no fumadores la RD para fumadores de ≥ 30 CPD y bebedores ≥ 21 t/s fue 44,07 (IC 95%: 9,44–205,65). La FE para esta categoría de consumo combinado fue 74% (IC 95%: 46–87%). La cesación de consumo de alcohol no parece conferir un beneficio adicional en presencia del hábito de fumar; entre ex bebedores que fumaban ≥ 30 CPD, la RD fue 36,49 (IC 95%: 1,68–793,19). La FE para ex bebedores pero fumadores ≥ 30 CPD fue 87% (IC 95%: 11– 98%).

Asociación de tabaco y alcohol con los principales subsitios de la laringe

Se examinó además la asociación del consumo de tabaco (*Tabla 2.5a*) y alcohol (*Tabla 2.5b*) para los subsitios más frecuentes de cáncer laríngeo (glotis y

supraglotis), aún cuando los casos de cáncer supraglótico sólo representaron el 31% de los casos. Debido a que entre los casos con cáncer supraglótico la categoría de no fumadores es igual a cero, el riesgo para fumadores actuales se compara con exfumadores, como categoría de referencia (*Tabla 2.5a*). El riesgo de cáncer de supraglotis para fumadores actuales fue mayor para cáncer de supraglotis (RD: 9,32; IC 95%: 2,89 – 30,11), que para cáncer glótico (RD: 2,77; IC 95%: 1,45 – 5,02). Un exceso de riesgo de cáncer glótico y supraglótico se puso en evidencia para altos consumidores de cigarrillos (≥ 30 CPD) aunque la RD mostró valores superiores para cáncer supraglótico, observándose una clara relación dosis-respuesta ($P < 0,001$). La RD ajustada para *edad de comienzo y duración* del hábito de fumar fue significativa solamente para cáncer supraglótico. Un efecto protector significativamente diferente de uno, se puso en evidencia para *años transcurridos desde que dejó de fumar* (10 años y más), RD de 0,09 (IC 95%: 0,02–0,44) y 0,18 (IC 95%: 0,07–0,46) para el cáncer supraglótico y glótico, respectivamente. La relación dosis–repuesta fue también manifiesta.

Un efecto similar se observó para el consumo de alcohol. El riesgo de cáncer de supraglotis relacionado con la ingestión de bebidas alcohólicas fue ligeramente más alto que en la muestra global y mayor que para los casos de cáncer glótico, entre bebedores actuales: 3,41 (IC 95%: 1,14–10,20) vs. 1,99 (IC 95%: 1,03–3,84), respectivamente. La RD ajustada para grandes bebedores fue 13,85 años (IC 95%: 3,11–61,73) y 4,66 (IC 95%: 1,64–13,19) para cáncer supraglótico y glótico, respectivamente. El efecto de: *edad de comienzo, duración, y años transcurridos desde que dejó de beber*, no fue significativamente diferente de uno.

Hábitos alimentarios

La RD para la ingestión de 30 tipos diferentes de alimentos y grupos de alimentos se muestra en la *Tabla 2.6*. Un exceso de riesgo significativo se puso de relieve para altos consumidores de carne de res (RD=2,60; IC 95%: 1,13–6,00), huevos (RD=3,22; IC 95%: 1,41–7,34) y legumbres (RD=3,41; IC 95%: 1,29–9,01), comparado con la categoría de menor consumo. Un efecto protector significativo se reveló para altos consumidores de yogur (RD=0,39; IC 95%: 0,17–0,88) y tomate (RD=0,25; IC 95%: 0,05–0,85). Para evaluar los tipos de patrones dietéticos, se consideraron adicionalmente cuatro grupos principales de alimentos: vegetales, frutas, féculas y alimentos de origen animal. Aunque en general el consumo de frutas, vegetales y alimentos de origen animal mostró una tendencia lineal decreciente del riesgo, con RDs menores que uno, estas no fueron significativamente diferentes de uno. El consumo de grasa animal para cocinar y el uso de suplementos vitamínicos no parecieron estar relacionadas con cáncer laríngeo.

Otros factores

No se demostró un exceso de riesgo asociado a antecedentes patológicos de verrugas, lesiones herpéticas, candidiasis y gonorrea; ningún individuo informó haber sufrido de sífilis (*Tabla 2.7*). El número de parejas sexuales o matrimonios a lo largo de su vida, la edad a las primeras relaciones sexuales, la práctica del sexo oral y las relaciones sexuales con prostitutas no indicaron estar relacionados con un incremento del riesgo de cáncer laríngeo (*Tabla 2.7*).

De igual modo, la historia familiar de cáncer tampoco mostró relación con el cáncer de laringe, en el presente estudio. La proporción de individuos que expresaron antecedentes de algún tipo de cáncer, en familiares de primer grado de consanguinidad, fue similar en casos (45%) y controles (44%). Aún cuando 4%

de los casos y 1,5% de los controles reportaron antecedentes familiares de cáncer laríngeo, la RD ajustada no fue significativamente diferente de uno (RD=2,14; IC 95%: 0,48-9.55).

Historia de exposición ocupacional

Durante el período de estudio, el equipo evaluó un total de 400 historias ocupacionales correspondientes a los sujetos incluidos. Estos sumaron un total de 1 526 trabajos, o sea 3,8 ocupaciones en promedio por sujeto.

La rama de la actividad económica medida según la clasificación NACE se muestra en la *Tabla 2.8*. Las actividades más frecuentes fueron: Pensionados o retirados, trabajadores de la agricultura, obreros de los servicios, la administración pública, manufactura de alimentos y construcción. Estas actividades están en concordancia con las ocupaciones —unificadas según la ISCO— realizadas por los sujetos (*Tabla 2.9*). Un mayor porcentaje de obreros de equipos de transporte (5,7%), operadores de montacargas (5,1%); plomeros, soldadores, chapistas y afines (2,9%), obreros no calificados (2,1%); y trabajadores de servicio de protección (2,0%), se observó entre los casos, en relación con los controles, donde hubo una mayor frecuencia de trabajos calificados: oficinista, gerente, arquitecto, ingeniero, técnico, y maestro.

Los 1 526 trabajos determinaron un total de 4 199 exposiciones, algunas de las cuales se repetían en los diferentes trabajos realizados por un mismo sujeto. En 36 sujetos no se reportó algún tipo de exposición (13 casos y 23 controles). En los 364 sujetos restantes se revelaron un total de 1 871 exposiciones diferentes, con un promedio de 5 exposiciones por caso y 4 entre controles. En la *Tabla 2.10* se relacionan las exposiciones más frecuentemente encontradas, se destacan las nieblas de aceites minerales, emisiones de motores, vapores de diesel-

queroseno, exposición a polvos abrasivos y vapores de gasolina-petróleo. Los casos se encontraron en mayor porcentaje entre los expuestos a polvo de textiles artificiales y sintéticos, fibras minerales manufacturas, hollín, sobreuso profesional de la voz, vapores de diesel-queroseno y pigmentos inorgánicos.

Las *Tablas 2.11a* y *2.11b* muestran los riesgos relativos asociados a las diferentes exposiciones. Entre un total de 49 exposiciones, en 4 de ellas no se pudo calcular la RD por categorías con cero casos o controles, o ausencia total de exposición. De las 45 restantes, en 22 de ellas se estimaron RD positivas mayores que uno: polvo de concreto, polvo de ladrillo, sílice cristalina libre respirable, hollín (de carbón, coque, combustible y madera), negro de humo, polvo de madera, humos o nieblas de cromatos, humos de níquel y derivados, polvo de acero inoxidable, pigmentos inorgánicos, niebla de ácidos inorgánicos fuertes, humos de asfalto bituminoso, humos de creosotas, nieblas de aceites minerales, humos de gasolina-petróleo, vapores de diesel (gasóleo)-queroseno, alcohol (como combustible), solventes orgánicos clorados, polvos de textiles artificiales y sintéticos, pesticidas y el sobreuso profesional de la voz.

Sin embargo, sólo la exposición a vapores de Diesel/queroseno y el sobreuso profesional de la voz mostraron resultados estadísticamente significativos (*Tabla 2.11b*). En el 39% de los casos y el 22% de los controles se detectó exposición probable o segura a vapores de diesel-queroseno; la RD fue de 2,15 (IC 95%: 1,08–4,27) al ajustar por los principales factores confusores, incluyendo el resto de las exposiciones. El sobreuso profesional de la voz mostró también un exceso de riesgo significativo (RD=3,36; IC 95%: 1,43–7,88).

Para determinar el efecto dosis-respuesta de la exposición ocupacional se analizó la confiabilidad, intensidad, frecuencia y tiempo de la exposición a los diferentes

agentes. Los resultados se resumen en las *Tablas 2.12a* y *2.12b*. Aunque la exposición a *hollines* —derivados de la combustión de carbón, coque, combustible y madera— y la exposición a gases de escape de motores de combustión, no mostraron un exceso de riesgo significativo entre expuestos en relación con los no expuestos, la exposición a *hollines* mostró una tendencia lineal significativa ($P < 0,05$) para confiabilidad, frecuencia y tiempo y la exposición a gases de escape de motores para confiabilidad (*Tabla 2.12a*). A intensidad moderada, se observó también una asociación significativa en relación con los no expuestos (RD=5,74; IC 95%: 1,15–28,63).

El análisis de la relación dosis-respuesta para la exposición a vapores de diesel-queroseno (*Tabla 2.12b*) reveló una tendencia lineal significativa ($P < 0,05$) para confiabilidad y tiempo de exposición, y algo menos consistente para intensidad y frecuencia, subrayando la significación de la asociación para: confiabilidad segura (RD ajustada=4,22; IC 95%: 1,06–16,86) y bajos niveles de intensidad y frecuencia (RD ajustadas de 3,94 y 4,54 respectivamente) comparados con los no expuestos. Análogamente el sobreuso profesional de la voz presentó una evidente tendencia temporal ($X^2=4,68$; $P=0,03$), con un riesgo relativo estimado de 12,01 (IC 95%: 1,14–125,71) para 28 o más años de exposición, además de una asociación significativa a bajos niveles de intensidad y frecuencia —RDs: 67,35 y 63,60, respectivamente— en comparación con los no expuestos.

No se revelaron otras asociaciones significativamente asociadas con cáncer de laringe para otros agentes estudiados. Tampoco se encontraron para ellos asociaciones dosis-respuesta para la confiabilidad, intensidad, frecuencia y tiempo. Un análisis adicional de los datos, considerando una variable resumen calculada como el promedio de las puntuaciones de confiabilidad, intensidad,

frecuencia y categorías del tiempo de exposición, sólo reveló RDs significativas para las exposiciones a diesel-queroseno y abuso profesional de la voz. Resultados similares se obtuvieron considerando sólo las exposiciones con confiabilidad mayor que 1 (posible pero no probable).

DISCUSIÓN

Algunos estudios recientes —atendiendo fundamentalmente al campo de la investigación etiológica— han agrupado convenientemente el cáncer de la laringe conjuntamente con el cáncer de la cavidad bucal y de la faringe, en una categoría única denominada “cánceres de las vías aerodigestivas superiores”, o bien dentro de la categoría de “cáncer de cabeza y cuello”, incluyendo así todas las lesiones de la superficie mucosa interna desde la nariz y la nasofaringe hasta la entrada torácica de la tráquea y el esófago, glándulas salivales, y menos regularmente el tiroides y las paratiroides. Debido a las características anatómicas y funcionales, estos cánceres comparten similares exposiciones a carcinógenos, especialmente tabaco, alcohol y algunos carcinógenos químicos de origen profesional.

La laringe es una estructura anatómica compleja cuyos límites son la orofaringe por la parte anterior y la hipofaringe o laringofaringe que la circunda posteriormente. La epilaringe es la unión entre el sistema respiratorio y el tracto digestivo. El resto de la laringe (endolaringe) alberga los principales subsitios de asentamiento de tumores (supraglotis, glotis y subglotis). Algunos tumores se presentan en el límite superior de la laringe y no son claramente distinguidos de aquellos de la hipofaringe, por lo que frecuentemente los estudios sobre la epidemiología del cáncer de laringe también incorporan los tumores de la hipofaringe. Una razón adicional es que ambos sitios comparten funciones

comunes y por tanto están expuestos a carcinógenos similares. Se describe que la hipofaringe y la epilaringe están más expuestos a agentes ingeridos mientras que la endolaringe lo está principalmente a agentes inhalados (*Tuyns et al., 1988*). En nuestro estudio, la proporción de casos de hipofaringe fue ligeramente inferior que el porcentaje promedio anual, pero nuestro interés no fue realizar un análisis separado. De acuerdo a los datos del Registro Nacional de Cáncer* durante 1996 – 2002, el cáncer de hipofaringe fue reportado entre el 2 y el 5% del total de tumores (hipofaringe + laringe).

El subsitio topográfico más común fue la glotis, lo cual es consistente con estudios realizados en Canadá, Dinamarca, Inglaterra y Los Estados Unidos (*Virtaniemi et al., 2000*). El cáncer de la supraglotis ha sido encontrado más prevalente en ciertas regiones de Francia (*Guénel et al., 1988; Tuyns et al., 1988*), Italia (*Merletti et al., 1990; Silvestry et al., 1992*), España (*Tuyns et al., 1988*), Turquía (*Kurtulmaz et al., 1997*), Uruguay (*De Stefani et al., 1987; De Stefani et al., 2007*) y Finlandia (*Taskinen et al., 1969*).

El perfil sociodemográfico de los casos incluidos en el estudio reafirman el hecho (*Raitiola, 2000; Cattaruzza MS et al., 1996; Coleman et al., 1993*) de que el cáncer laríngeo es una enfermedad fundamentalmente de hombres de mediana edad, con un pico de incidencia entre la sexta y la octava década de la vida.

El hábito de fumar y la ingestión de bebidas alcohólicas han sido históricamente identificados como los dos factores de riesgo más importantes de cáncer laríngeo (*IARC, 1985; IARC, 1986; IARC, 1988; Franceschi, 1990; De Stefani et al., 1992; Austin y Reynolds, 1996; Cattaruzza et al., 1996; Schlecht et al., 1999; Peto et al.,*

* Comunicación personal. Galán, Y. (Agosto, 2009) Registro Nacional de Cáncer (RNC) en Cuba. Instituto Nacional de Oncología, 29 y F. Vedado.

2000; Bosetti et al., 2002a; IARC, 2003; IARC, 2004a). Nuestros resultados son consistentes con estos hallazgos. Un estudio de casos y controles en cáncer bucal en la población cubana mostró estimaciones del riesgo similares para consumo de tabaco y alcohol (Fernández et al., 2001).

El efecto carcinogénico del humo del tabaco se mostró relacionado tanto con la intensidad como con la duración del hábito fundamentalmente en consumidores de cigarrillos. El consumo de tabaco o pipa es menos frecuente en Cuba que el consumo de cigarrillos, fundamentalmente el uso de pipa es actualmente un tanto decadente. El efecto dosis–dependiente con el número de cigarrillos consumidos diariamente y la duración del hábito fueron consistentes con estudios realizados en Los Estados Unidos (Shapiro J et al., 2000), Europa (Zheng et al., 1992; Tuyns et al., 1988; Berrino y Crosignani, 1992; IARC, 2004a) y Latinoamérica (De Stefani et al., 1987).

En relación al tipo de tabaco, el tabaco negro —curado al aire— parece ser más carcinogénico que el tabaco rubio —curado al calor— (De Stefani et al., 1987; Boffetta, 1993). Un exceso de riesgo de riesgo de cáncer laríngeo se ha detectado entre fumadores que trabajan en el enrollado de cigarrillos (De Stefani, 1992) y se ha observado un efecto más nocivo en consumidores de cigarrillos sin filtro que en los que consumen cigarrillos con filtro (Tuyns et al., 1988). En nuestro estudio no se detectaron diferencias significativas en relación al tipo de tabaco, sin embargo, se conoce por estudios previos que en Cuba, la vasta mayoría de los fumadores consumen tabaco negro, sin filtro (Fernández et al., 2001). Una declinación del riesgo estuvo presente solamente para ex fumadores con 10 años o más de cesación cuando se compararon con fumadores actuales. Similares hallazgos son reportados en numerosos estudios etiológicos sobre cáncer de

laringe e hipofaringe, conducidos en varios sitios de Italia, España y Francia (Tuyns *et al.*, 1988). La disminución del riesgo de cáncer laríngeo en ex fumadores ha sido soportado por Muscat y Wynder (1992) en Los Estados Unidos, Schlecht *et al.* (1999) en Brasil, y otros (Amy Lee Y. *et al.*, 2008).

No se encontró asociación entre el efecto de la duración de la exposición involuntaria al humo de tabaco —en la casa o en el trabajo— y el riesgo de cáncer laríngeo. Esto es consistente con estudios previos (IARC, 2004a). Se subraya que la falta de evidencia del consumo involuntario de tabaco con el cáncer de cabeza y cuello se debe probablemente a que este no ha podido ser evaluado adecuadamente debido a una falta de potencia estadística (Amy Lee Y. *et al.*, 2008). Sin embargo, un meta análisis realizado con datos procedentes de seis estudios de casos y controles conducidos en Europa Central, Latinoamérica y Los Estados Unidos, pertenecientes al conjunto de datos del *Consortio Internacional de Epidemiología del Cáncer de Cabeza y Cuello (INHANCE)* señala una asociación más fuerte para los cánceres de faringe y laringe que para otros subsitios, fundamentalmente para períodos prolongados (>15 años). El riesgo relativo de cáncer de laringe para exposición involuntaria en la casa y en el trabajo es 2,58 (IC 95%: 1.20–5.57) y 2,07; IC 95%: 1,04–4,11, respectivamente. Se sugiere además que la eliminación de la exposición involuntaria podría reducir el riesgo de cáncer de cabeza y cuello entre no fumadores.

Hoy día la evidencia del efecto de consumo de bebidas alcohólicas sobre el cáncer laríngeo es prácticamente abrumadora. La relación entre el exceso de riesgo de cáncer laríngeo y el consumo del alcohol ha sido histórica y consistentemente demostrada por una variedad de estudios epidemiológicos (Boffetta y Hashibe, 2006). Sin embargo su consumo se ha asociado más

fuertemente al riesgo de cáncer del supraglottis que al de otros sitios de la laringe. En nuestro estudio un efecto dosis–respuesta fue evidente para la cantidad de tragos consumidos, en bebedores actuales, con un marcado incremento en el grupo con ingestión más alta, y para los que ingieren bebidas con mayor concentración de alcohol. Este efecto se ha demostrado de forma consistente y las estimaciones del riesgo relativo son muestra fehaciente de ello como resultado de numerosos estudios epidemiológicos (*IARC, 1988; Tuyns et al., 1988; Boffetta y Hashibe, 2006*). En un estudio de casos y controles conducido en Nueva York entre 1985 y 1990, la estimaciones del riesgo se comportaron diferentes para carcinoma supraglótico y glótico: 9,6 y 2,5 respectivamente, para altos consumidores (207 ml o más/día), de igual modo que en los alcohólicos consuetudinarios, quienes expresaron los riesgos más altos: 28,4 y 8,3 para supraglotis y glotis, respectivamente (*Muscat y Wynder, 1992*).

Las bebidas fuertes y la cerveza fueron los tipos de bebida más consumidos por los sujetos del estudio. Se encontraron similares asociaciones con el riesgo de cáncer laríngeo entre consumidores puros de licor fuerte y cerveza, mientras que el número de bebedores exclusivos de vino sólo fue insuficiente como para obtener conclusiones en este sentido. Varios estudios han investigado si existe un riesgo diferencial de cáncer laríngeo dependiente del tipo de bebida. En un estudio de casos y controles conducido en Uruguay con 107 casos de cáncer laríngeo y 290 controles se mostró un riesgo mayor para vino (RD=7,4) que para bebida fuerte (RD=4,0) (*De Stefani et al., 1987*). En un estudio similar realizado en población italiana, el riesgo asociado al vino (RD=4,2), fue considerablemente mayor que el reportado para cerveza (RD=1,5), y bebidas fuertes (RD=0,8) (*Franceschi et al., 1990*). En un estudio de casos y controles conducido en Los

Estados Unidos basado en 250 casos, el riesgo de cáncer laríngeo es significativamente mayor para grandes tomadores de cerveza (RD=2,7) y bebida fuerte (RD=2,2), pero no para consumidores de vino (RD=1,1) (*Freudenheim et al., 1992*). Escasas diferencias entre los tres tipos de bebidas se reportan en Brasil, en un estudio que incluyó 194 casos de cáncer laríngeo: la estimación del riesgo relativo (RR) es 1,8 para altos consumidores de bebida fuerte y cerveza y 1,5 para vino (*Schlecht et al., 2001*). El RR más alto se observa para cachaza (9,9), una bebida típica brasileña. En un estudio de casos y controles conducido en Italia y Suiza (*Talamini et al., 2002*), los riesgos reportados para vino fueron más altos que para cerveza y bebida fuerte: RR=5,2; 3,2 y 2,9, respectivamente. En dos estudios de casos y controles realizados en Italia, entre 1986 y 2000 (*Franceschi et al., 1990; Garavello et al., 2006*), tendencias significativas en el riesgo de cáncer laríngeo son reportados para ingestión total de alcohol y bebedores de vino. Estos estudios sugieren que el patrón de riesgo entre las diferentes bebidas está en relación con la bebida consumida más frecuentemente por cada una de las poblaciones (*La Vecchia et al., 2008; Boffetta y Hashibe, 2006*). Se afirma que no hay evidencias sólidas de que el efecto del alcohol dependa del tipo de bebida (*La Vecchia et al., 2008; Purdue et al., 2009*), sino que más bien es la cantidad de etanol consumido quien determina el mayor o menor riesgo de cáncer.

La influencia del tipo de bebidas alcohólicas sobre los cánceres de cabeza y cuello ha sido exhaustivamente discutida en el conjunto de datos derivados del consorcio *INHANCE*. La razón de disparidades estimada para el consumo de alcohol fue mayor para el cáncer de la cavidad bucal y la faringe que para el cáncer de laringe, independientemente del tipo de bebida (*Purdue et al., 2009*).

Este hecho parece biológicamente plausible dado que la cavidad bucal y la faringe están más directamente en contacto con las bebidas, mientras que sólo partes de la laringe están expuestas (supraglotis y epilaringe). La RD según regiones no exhibe riesgos significativos para ningún tipo de bebida en Latinoamérica, pero el consumo de cerveza y bebidas fuertes muestra una asociación positiva con cáncer de cabeza y cuello en Norteamérica. Similares asociaciones para consumo de cerveza y bebida fuerte se inclinan a favor del etanol y sus metabolitos como los principales agentes carcinogénicos, en lugar de los constituyentes específicos de las bebidas. Se ha advertido, sin embargo, un riesgo comparativamente más débil a bajo consumo de vino que el observado para otros tipos de bebida. La ingestión de vino se ha visto asociada con mayor consumo de una dieta saludable, más alta educación, y más bajos niveles de consumo de tabaco, en estudios conducidos en Los Estados Unidos y el norte de Europa (*Purdue et al., 2009*). Otra posible interpretación consiste en que el vino es más consumido fundamentalmente con las comidas que otros tipos de bebidas alcohólicas. Por otra parte la heterogeneidad del riesgo para el consumo de bebidas fuertes puede ser debida en parte a posibles diferencias entre las poblaciones estudiadas en cuanto al tipo de bebida consumida y la frecuencia con la cual es consumida puro (en *straight*) o mezclado. Hay evidencias de que la concentración, independientemente de la cantidad de etanol ingerida, puede influir en el riesgo de cáncer de cabeza y cuello (*Huang et al., 2003*).

El efecto sobre el cáncer laríngeo de la cesación del consumo de alcohol no fue completamente consistente, pero sugirió una disminución del riesgo aunque de menor magnitud que el observado con la cesación del hábito de fumar. Paralelamente se estimó que aproximadamente más de la tercera parte de los

individuos que enfermarían de cáncer de laringe podrían ser suprimidos si el efecto atribuible a las bebidas alcohólicas fuera eliminado. La relación lineal dosis respuesta entre el consumo de etanol y riesgo de cáncer supone que los altos consumidores constituyen uno de los blancos principales para el desarrollo de acciones destinadas al control del cáncer. Aunque óptimo para el control del cáncer, la supresión total de alcohol no debe recomendarse desde una perspectiva de salud pública, en particular en países con alta incidencia de enfermedades cardiovasculares (*Boffetta y Hashibe, 2006*). El efecto bioquímico directo del alcohol puede ser protector de la enfermedad coronaria (*WHO, 2004*). La versión más reciente del Código Europeo contra el cáncer (*Boyle et al., 2003*) recomienda diariamente el consumo de dos tragos (20–30 g de alcohol) en hombres y de un trago en mujeres.

La mayoría de los estudios concluyen acerca de un efecto sinérgico del consumo combinado de alcohol y tabaco; la estimación de este exceso de riesgo se ajusta más a un modelo multiplicativo que a un modelo aditivo (*Guénel et al., 1988; Tuyns et al., 1988; Zatonsky et al., 1991; Raitiola, 2000; Boffetta y Hashibe, 2006*), incluso algunos autores concluyen acerca de un riesgo mayor que multiplicativo (*Hashibe et al., 2009*). Según un extenso estudio de casos y controles de base poblacional en el sur de Europa la reducción del consumo de alcohol podría prevenir un cuarto de los casos de carcinoma laríngeo (*Berrino y Crosignani, 1992*), pero evitando el uso de tabaco y alcohol, se podría prevenir más del 90% de los casos. El análisis conjunto de dos estudios de casos y controles sobre cáncer laríngeo entre mujeres italianas (*Gallus et al., 2003*) estima una FE de 78% y 34% para el hábito de fumar y consumir bebidas alcohólicas, respectivamente, pero se eleva a 82% para el riesgo conjunto de ambos factores.

Se concluye que más del 80% de los casos de CL podría ser prevenido en la población general si se suprime el hábito de fumar y el consumo de bebidas alcohólicas. El resultado del efecto combinado de tabaco y alcohol mostró que ambos factores tienen un efecto sinérgico (superior a un riesgo multiplicativo) sobre el cáncer de laringe, pero corrobora un mayor riesgo asociado al tabaquismo. Altos consumidores de tabaco corroboraron un exceso de riesgo en abstemios, pero el consumo de alcohol no fue significativamente diferente de uno en no fumadores.

El riesgo de cáncer de cabeza y cuello atribuido al consumo de alcohol entre no fumadores, y al hábito de fumar entre abstemios, fue ampliamente estudiada a partir de los datos procedentes de 15 estudios de casos y controles, por el consorcio *INHANCE*. Los resultados basados en 2 821 casos de cáncer de laringe y 15 227 controles (*Hashibe et al., 2007b*) revelan entre abstemios un exceso de riesgo asociado al consumo de cigarrillos: RD de 6,84 (IC 95%: 4,25–2,98) para fumadores frente a no fumadores, mostrándose una clara asociación dosis respuesta para frecuencia, duración y número de cajetillas consumidas. Entre sujetos que nunca fumaron el consumo de alcohol ocasiona un exceso de riesgo de cáncer de laringe en altos consumidores: RD de 2,98 (IC 95%: 1,72–5,17) para los consumidores de cinco o más tragos por día comparados con abstemios.

Se sugiere que los carcinomas supraglótico y glótico son entidades epidemiológicamente distintas (*De Stefani et al., 2004*). Aún cuando los mecanismos precisos para explicar tales diferencias no son comprendidos completamente, esta afirmación está fundamentalmente basada en un riesgo más alto de carcinoma supraglótico asociada al consumo de tabaco y alcohol. En este sentido nuestros resultados son consistentes con varios estudios epidemiológicos

sobre el cáncer de laringe según los diferentes subsitios anatómicos. La RD para riesgo de cáncer de la supraglotis se encontró mayor que para cáncer glótico para diferentes categorías de consumo de tabaco (*Tuyns et al., 1988; Muscat y Wynder, 1992; Virtaniemi et al., 2000; Menvielle et al., 2004; De Stefani et al., 2004; Hashibe et al., 2007a*). Esta heterogeneidad no ha sido tan consistente para el consumo de alcohol, sin embargo *Muscat y Winder (1992)* reportaron valores superiores de la RDs para cáncer supraglótico, y similares resultados son también reportados por *Menvielle et al. (2004), De Stefani et al. (2004) y Hashibe et al. (2007a)*.

El efecto carcinogénico del tabaco se atribuye a la acción conjunta de una mezcla de sustancias químicas potencialmente carcinogénicas. Se conoce que el material inhalado por los fumadores es un aerosol que incluye aproximadamente 4 000 tipos de sustancias químicas. Uno de los principales componentes (el alquitrán) está conformado por unos 3 500 compuestos, dentro de los cuales se encuentran la nicotina —el más abundante— (0,1-2,0mg por cigarrillo), hidrocarburos aromáticos policíclicos, además de otros carcinógenos como el compuesto *N-nitroso* derivado de la nicotina y nornicotina, aminas aromáticas, benceno y metales pesados. La mayoría de los carcinógenos químicos del tabaco requiere de una activación metabólica para ejercer su efecto. La susceptibilidad individual a determinados tumores depende de la actividad y niveles de enzimas tales como las Glutación S transferasas (GSTs), citocromo P450 y *N-acetiltransferasas* (*Stewart y Kleihues, 2003*), y puede ser debida a polimorfismos genéticos para estas enzimas que participan en los mecanismos de reparación del ADN, algunos de los cuales afectan la función de las proteínas que codifican, causando diferencias en el metabolismo de estos carcinógenos (*Laffon et al., 2004*).

Se conoce además que las Glutación S transferasas (GSTs) constituyen una familia de enzimas dimericas con un rol desintoxicante, por estar involucradas en la biotransformación de una gran variedad de compuestos carcinogénicos —entre ellos los derivados del consumo de tabaco—, catalizando la conjugación de éstos con glutación reducido para facilitar su disolución en el líquido intra y extracelular y su subsiguiente eliminación (*Hayes y Pulford, 1995*). Más recientemente, la asociación de polimorfismos de GSTs con cáncer laríngeo ha sido explorada en un estudio de casos y controles de base hospitalaria en el hospital universitario de Cumhuriyet, en Turquía (*Bardakci et al., 2003*). Hay un incremento significativo de la frecuencia del genotipo GSTM 0/0 en pacientes fumadores moderados comparado con controles RD= 4,78 (IC 95%: 1,30–7,13), mientras que la delección del genotipo GSTM1 indica ser un marcador de susceptibilidad genética. Se sugiere que la exposición a bajas dosis de carcinógenos podría ser suficiente para desarrollar cáncer laríngeo en sujetos que no expresan ciertos tipos de enzimas desintoxicantes. Un incremento del riesgo de cáncer de cabeza y cuello se observa con la herencia de un número creciente de genotipos a los tres locus de la GST, con la combinación de las enzimas transportadoras GSTM1 null, GSTT1 null y alelos GSTP1 Val105 (*Hashibe et al., 2003*).

Aunque los mecanismos exactos por los cuales el alcohol estimula la carcinogénesis no son del todo conocidos, estudios experimentales en animales soportan el concepto de que el etanol no es un carcinógeno, pero que bajo ciertas condiciones es un cocarcinógeno y un promotor de tumor (*Pöschl y Seitz, 2004*). El metabolismo del etanol conduce a la generación de acetaldehídos y radicales libres. Hay por demás evidencias de que el acetaldehído puede contribuir a la carcinogénesis asociada al consumo de alcohol. El acetaldehído es carcinogénico

y mutagénico, unido al ADN y las proteínas, destruye folatos y produce hiperproliferación secundaria, y puede ser producido por bacterias orales y fecales. El hábito de fumar por su parte cambia la flora bacteriana bucal, y una pobre higiene bucal incrementa también la formación de acetaldehídos. El humo de tabaco y algunas bebidas alcohólicas como el Calvados, contienen acetaldehídos. Un mecanismo adicional de la carcinogénesis relacionada al alcohol es a través de su acción solvente de los carcinógenos del tabaco (*Pöschl y Seitz, 2004*). La falta de un efecto del consumo de alcohol en no fumadores, en el presente estudio, se opone de cierta manera a la importancia del rol que se le ha atribuido al acetaldehído.

El consumo excesivo de alcohol en bebedores consuetudinarios conduce habitualmente a deficiencias nutritivas, debido a una reducida ingestión de micronutrientes, daño en la absorción intestinal y cambio de las vías metabólicas. El efecto más pertinente parece relacionarse con el metabolismo del folato, el cual cambia la metilación del ADN y así el control de genes con un rol carcinogénico potencial. El alcohol podría afectar la ingestión, absorción, y metabolismo de la vitamina B12 y la vitamina B6, resultando en cambios ulteriores en las vías de metilación del ADN; del mismo modo entre los mecanismos carcinogénicos mediados por el alcohol se ha propuesto a la deficiencia de vitamina A (*Boffetta y Hashibe, 2006*). Sin embargo, el riesgo putativo de cáncer laríngeo atribuido al polimorfismo genético de las alcoholes dihidrogenasas (ADH), responsables del metabolismo del etanol a acetaldehído o de las GSTs implicada, como se dijo anteriormente, en la desintoxicación de los carcinógenos derivados del tabaco, no pudo ser demostrada en caucásicos (*Rischa et al., 2003*).

Con relación a los factores dietéticos y nutricionales para la mayoría de los diferentes tipos de alimentos y principales grupos de alimentos estudiados, moderados y altos consumidores de frutas y vegetales mostraron un riesgo reducido de cáncer laríngeo. En concordancia una relación dosis respuesta significativamente decreciente fue también notada para vegetales verdes, crucíferas, tomate, zanahorias, yogur, cítricos y plátanos fruta, reflejando probablemente un mejor balance nutricional. Estos hallazgos son consistentes con los reportados en Uruguay (*De Stefani et al., 2000*), donde se encontró una reducción significativa del riesgo de cáncer laríngeo asociado con altos consumidores de vegetales: RD para altos consumidores de vegetales crudos de 0,29 (IC 95%: 0,15–0,56); la ingestión de tomate también se asoció a un fuerte efecto protector (RD=0,32; IC 95%: 0,17–0,58). Ellos también informan una asociación inversa con el consumo de alimentos derivados de plantas: RD de 0,42 (IC 95%: 0,21–0,84). El bajo consumo de frutas y vegetales se encuentra asociado con cáncer laríngeo en un número considerable de estudios previos (*De Stefani et al., 1987; Zhgen et al., 1992; Muscat y Wynder, 1992; Pelucchi et al., 2003*).

Un estudio conducido en Europa sur occidental (*Estève J et al., 1996*), reporta que el alto consumo de frutas, vegetales, aceites de origen vegetal, pescado, vitaminas C y E y el bajo consumo de mantequilla y carnes en conserva está asociado con un riesgo reducido de cáncer de epilaringe y de endolaringe, después de ajustar por tabaquismo, alcoholismo y estatus socioeconómico. Asociaciones inversas significativas son también reportadas (*Bosetti et al., 2002b*) para legumbres (RD=0,7), vegetales frescos (RD=0,2), verduras cocinadas (RD=0,3), frutas cítricas (RD=0,6) y otros tipos de fruta (RD=0,5). Un meta-

análisis que estudia la evidencia epidemiológica del consumo total de frutas y vegetales para diferentes tipos de cáncer, analizadas desde un conjunto de estudios etiológicos (*Riboli y Norat, 2003*), reportan para cáncer de laringe un efecto protector de las frutas, pero no significativo para vegetales. La evidencia del rol protector de las frutas y los vegetales ha sido extensamente revisada por la Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (*IARC, 2004b*), afirmándose que la hipótesis de que el alto consumo de frutas y vegetales protege probablemente contra el cáncer laríngeo, no es conclusiva. Sin embargo, se consideró que los presentes resultados contribuyen a sopesar la evidencia en favor de un rol protector.

Por otra parte al mismo tiempo que asociaciones directas y significativas se pusieron en evidencia para carne de res, carne de cerdo (en consumidores moderados). Un exceso de riesgo en altos consumidores de huevos y legumbres podría indicar probablemente un reemplazo de otros alimentos fundamentales. En Suiza (*Bosetti et al., 2002b*) se observa una tendencia creciente del riesgo de cáncer de laringe para altos consumidores de huevos —por encima del 80 percentil— (RD=1,7 al compararlos con los de categoría de consumo más baja —por debajo del 20 percentil—, y para carnes rojas (RD=3,1). La pobre nutrición en general (*Zatonsky et al., 1991*), y el consumo de carne y pescado salados (*Zheng et al., 1992; De Stéfani et al., 1995*) se asocian con un riesgo elevado de cáncer laríngeo. Las carnes en conserva —jamón, salami, embutidos— se han asociado a cáncer laríngeo (*Levi et al., 2004*). Algunas limitaciones obvias concernientes a la interpretación de las asociaciones alimentarias encontradas, podrían ser inherentes al estudio de un número limitado de alimentos o grupos de alimentos.

El cáncer de laringe no se mostró asociado en nuestro estudio con enfermedades sexualmente transmitidas o hábitos sexuales tales como número de parejas sexuales y sexo oral. La idea de que el cáncer laríngeo pudiera estar asociado con estos determinantes atiende fundamentalmente a la hipótesis de que un rol etiológico de infección por el virus del papiloma humano se ha reportado en cáncer bucal (*Fernandez et al., 2001*). Un número alto de parejas sexuales juega un papel importante como factor de riesgo para la adquisición del VPH. Hay estudios previos sobre el rol de determinados subtipos de HPV (16, 18, 6 y 11) en cáncer laríngeo y otras enfermedades laríngeas como papiloma y pólipos laríngeos (*Cattaruzza et al., 1996; Chai et al., 2004; Morshed et al., 2005*). Basado en nuestros resultados, la infección por HPV no parece jugar un papel importante, aunque el uso de variables sucedáneas en lugar de la detección por técnicas de biología molecular, podría introducir sesgos de clasificación no diferencial y subestimar el riesgo. La prevalencia de HPV (*Herrero R et al., 2003; Kreimer et al., 2005*) se reporta significativamente más alta en cáncer de la orofaringe (35,6% entre 969 casos; IC 95%: 32,6–38,7%) que en cáncer bucal (23,5% de 2642 pacientes; IC 95%: 21,9–25,1) y laríngeo (24,0% de 1435 casos; IC 95%: 21,8–26,3). En el 2007 la monografía de la IARC sobre HPV (*IARC, 2007*) reporta suficiente evidencia sobre la carcinogenicidad del virus del papiloma humano en los cánceres de la orofaringe y la cavidad bucal, pero la evidencia es limitada para el cáncer de laringe. Los resultados del Consorcio *INHANCE* usando datos procedentes de varios estudios de casos y controles (915 casos y 1956 controles) no muestran evidencia de la asociación entre la conducta sexual y el cáncer de laringe e hipofaringe (*Heck et al., 2010*).

No se encontró tampoco asociación con la historia de cáncer familiar. En un estudio de casos y controles conducido en Brasil (*Foulkes et al., 1995*) se reporta un riesgo elevado de cáncer de cabeza y cuello en individuos con antecedentes de cáncer en familiares de primer grado de consanguinidad. El riesgo fue más alto para antecedentes de cáncer de cabeza y cuello (RD=3,65 IC 95%: 1.97–6.76). Un estudio reciente del Consorcio *INHANCE* (*Negri et al., 2009*) con datos agrupados procedentes de 12 estudios de casos y controles, comprendiendo 9 025 casos y 13 739 controles, señala que la historia familiar de cáncer de primer grado de consanguinidad incrementó el riesgo de cáncer de cabeza y cuello, con una asociación más fuerte para los cánceres de hipofaringe y laringe.

Es difícil separar, sin embargo, la influencia hereditaria de los factores ambientales; la agregación de cáncer familiar puede ser explicada tanto por predisposición genética como por el hecho de que los miembros de una familia tienden a compartir los mismos hábitos (*Wünsch-Filho, 2004*). La mayoría de los estudios actuales se enfocan sobre la susceptibilidad genética a factores de riesgo ambientales relacionada con el polimorfismo genético de enzimas implicadas en el metabolismo de carcinógenos, a las cuales se ha hecho antes referencia.

En relación con la exposición ocupacional, un alto porcentaje de sujetos mayor de 65 años de edad, explica de algún modo que la categoría de jubilado, desempleado y ama de casa, ocupen la mayor frecuencia en la clasificación de ocupaciones. La mayor frecuencia entre los casos de obreros de equipos de transporte, operadores de montacargas, plomeros, soldadores, chapistas y afines, y obreros no calificados, justifica una mayor exposición a diversos agentes tales como emisiones de motores, diesel, polvos y humos de diversas fuentes.

Numerosos investigadores se han interesado en el riesgo de cáncer de laringe de origen profesional, relacionándolo con la exposición a sustancias físicas o químicas derivadas del ambiente ocupacional de los sujetos, lo cual es ampliamente reportado en varios estudios monográficos (*IARC, 1989a; IARC, 1990; IARC, 1992; IARC, 1995; IARC, 2006a; IARC, 2006b; Wünsch-Filho, 2004*) y etiológicos (*Vaughan y Davis, 1991; Muscat y Wynder, 1992; Coleman et al., 1993; Pollán y López-Abente, 1995; Steenland, 1996; Austin y Reynold, 1996, Frumkin, 2001*), algunos de los cuales han reseñado la ocupación como subrogado de la exposición, aunque en estudios más recientes la historia de exposición a agentes específicos se elabora cada vez más a partir de los datos ocupacionales, como es el caso de nuestro estudio; incluso si algunas exposiciones no son tan específicas y contienen a su vez carcinógenos similares, tal es el caso por ejemplo de los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), presentes en los gases de escape de motores de diesel y gasolina, y durante los procesos industriales del carbón, coque, alquitrán, negro de carbono, creosota, producción de aluminio, aceites minerales, etc., entre otros (*Boffetta et al., 1997*). Aún si para múltiples sustancias se obtuvo un exceso de riesgo de cáncer laríngeo, un incremento significativo fue asociado a vapores de diesel y queroseno, con un evidente patrón dosis-respuesta. El diesel y el queroseno son productos destilados del petróleo crudo y usado en motores diesel, como combustible de aviones a reacción, para iluminación, en calderas de combustión, comprendiendo todos los grados de gasolina diesel desde combustible ligero para vehículos automotrices hasta combustible naval pesado (*Frumkin y Thun, 2001*). El queroseno es también ampliamente usado como solvente (en la imprenta).

Estas exposiciones ocurren en numerosos ambientes ocupacionales (mecánicos, conductores de vehículos, expendedores de combustible, etc.) durante el lavado de piezas, y muchas veces en estos ambientes pueden ocurrir también aquellos vapores resultantes de los gases de escape de motores de combustión interna a diversos combustibles, tales como gasolina, petróleo, o diesel, Se señala que el diesel emite 10 veces más HAPs que la gasolina (*Boffetta et al., 1997*). Un exceso de riesgo a moderada intensidad en comparación con los no expuestos, se encontró asociado a gases de escape de motores de combustión, en general, incluyendo motores diesel, otros motores de gasolina, nafta, alcohol y petróleo.

La asociación a vapores de diesel es consistente con otros estudios etiológicos. En Uruguay (*Oreggia, 1989*) se detecta un incremento del riesgo de cáncer laríngeo en conductores (RD de 4,9; IC 95%: 1,2-19,4). En Bremen, Alemania, *Ahrens et al. (1991)* reportan un exceso de riesgo de cáncer laríngeo en trabajadores expuestos a diesel, gasolina y aceites minerales, durante un estudio de casos y controles de base hospitalaria, en hombres. En otro estudio conducido en Nueva York y estados adyacentes, que incluyó 194 casos masculinos y 184 controles hospitalarios apareados por edad, sexo y año de entrevista (*Muscat y Wynder, 1992*), la RD (ajustada por edad, educación, tabaco y alcohol) para humos de diesel fue de 5,2 (IC 95%: 1,1–24,0). Tres años después los mismos autores (*Muscat y Wynder, 1995*) reportan un exceso de riesgo asociado a humos de diesel de 6,4 (IC 95%: 1,8–22,6) en un estudio de casos y controles que incluyó 235 casos y 205 controles. Un exceso de riesgo de cáncer de laringe en hombres y mujeres expendedores de combustible se informa en un estudio utilizando datos de 14 registros de cáncer en Inglaterra (*Carpenter y Roman, 1999*).

El humo procedente de motores diesel contiene componentes resultantes de la combustión incompleta del combustible como son el monóxido de carbono, óxido de nitrógeno e hidrocarburos parcialmente oxidados como aldehídos, cetonas, fenoles y diversos componentes sulfurados (*Martínez y Álvarez, 2005*); dichas sustancias se han asociado a cáncer laríngeo (*Eisen et al., 1994; Muscat y Wynder, 1995; Frumkin y Thun, 2001; Martínez y Álvarez, 2005;*). Desde 1989, la IARC declaró que existía suficiente evidencia de que los motores diesel contenían productos con efecto carcinógeno en animales de experimentación, y probablemente en humanos (*IARC, 1989a; Frumkin y Thun, 2001*), clasificando la exposición a vapores de diesel en el grupo 2-A (probablemente carcinogénico en humanos).

Van Den Eeden y Friedman (1993), en Canadá, no reportan asociación entre cáncer de laringe y gases de escape de motores en una cohorte de 160 230 sujetos expuestos. Un exceso de riesgo de varios tipos de cáncer ha sido reportado en trabajadores expuestos a gases de diesel, sin embargo los cánceres más fuertemente asociados son pulmón y vejiga (*Boffetta et al., 1997*). En Suecia, en una cohorte de trabajadores expuestos durante 19 años de seguimiento (*Boffetta et al., 2001*), la asociación de gases de motores diesel y cáncer de laringe no fue demostrada, empero se señala una relación dosis respuesta positiva en cáncer de pulmón. Aunque varios estudios son consistentes con un exceso de riesgo de cáncer de laringe e hipofaringe asociado a gases de motores, fundamentalmente de diesel y a aquellos derivados de la refinación del petróleo crudo, el papel de estos agentes puede ser aún controvertido y requiere de estudios ulteriores. Nuevas revisiones sobre el papel carcinogénico de las categorías denominadas como gases de emisión de diesel, gasolina y

biocombustibles son aún prioridades de la IARC (*IARC Advisory Group, 2008*) para los años 2010 y el 2014.

Por otra parte, se obtuvo también una asociación importante entre el abuso o sobreuso profesional de la voz y el cáncer de laringe (ajustada por otros factores confusores), con una relación dosis-respuesta relacionada con el tiempo de exposición. Aunque no fue localizado ningún estudio etiológico donde se investigara la relación entre el sobreuso de la voz y el cáncer laríngeo, algunas monografías recientes incluyen esta exposición dentro de los factores de riesgo de cáncer laríngeo (*Swierzewski, 2007; Smith, 2008*). Libros de texto (*Arbesun, 2006*) y alguna otra literatura no periódica (*NIH, 1999*) concuerdan en que el uso excesivo e inadecuado de la voz puede conducir a diferentes tipos de laringitis crónicas irritativas consideradas una enfermedad profesional en cantantes, locutores, maestros y profesiones afines; estas laringitis pueden llegar a desarrollar leucoplasias acompañadas de cambios histológicos (paraqueratosis, acantosis, pignosis nuclear), que constituyen lesiones consideradas premalignas. Se señala que el abuso profesional de la voz, análogo a otros factores irritantes como el reflujo faringo-laríngeo, la tos crónica y las infecciones recidivantes del tracto aéreo superior (*Galli et al., 2006*) podrían tener un efecto predisponente sobre la acción mutagénica de cancerígenos bien conocidos (cigarro y alcohol). En nuestro estudio el mayor grupo de expuestos en esta categoría, entre los casos, estuvo formado por maestros, vendedores ambulantes, comentaristas de radio y TV, y directivos. No obstante, aunque no se recogen en publicaciones periódicas médicas especializadas, la historia de la ópera internacional hace alusión a varios cantantes y compositores de ópera, cuya carrera fue detenida a

consecuencia de un cáncer de laringe (*Tabla 2.13*), constituyendo un grupo en que la frecuencia de otros tipos de cánceres parece ser menor. Entre ellos, se cita a Rita Montaner (1900-1958), una de las voces líricas cubanas más notables (*Fajardo, 1997*). En la mayoría de ellos su muerte ocurre de la primera mitad del pasado siglo o antes. Es de suponer que las técnicas vocales han mejorado a través de los años y los cantantes y otros profesionales de la voz —actores, clérigos, maestros, recepcionistas, personal de venta, médicos, etc.— han estado más preocupados por su salud y han recibido mejor atención médica por profesionales especializados, una mejor valoración y tratamiento oportuno de los trastornos de la voz a partir de sustanciales avances en la comprensión de la anatomía y la fisiología de la fonación (*Sataloff, 2001*).

Se detectó además una relación dosis respuesta asociada a la exposición a hollines, en cuanto a tiempo de exposición y confiabilidad. Esta relación no es consistente con estudios previos. Los hollines son una variedad de sustancias negras formadas por la combustión de carbón, madera, petróleo y otros combustibles, ricos en HAPs y en metales tales como arsénico, cromo y níquel y han estado más frecuentemente asociadas a cáncer de escroto, piel y pulmón (*Boffetta, 1997*). En nuestro estudio no se encontró asociación al arsénico, níquel y cromo separadamente. En Francia (*Laforest et al., 2000*) en un estudio de casos y controles de base hospitalaria, que contempló 296 casos (hombres) y 296 controles apareados por edad y sexo, se distingue un exceso de riesgo de cáncer de hipofaringe asociado a polvo de carbón (RD de 2,31; IC 95%: 1,21–4,40).

A pesar de que no se encontraron otras asociaciones significativas de tipo ocupacional en nuestro estudio, el cáncer de laringe se ha asociado esporádicamente a polvo de madera (*Pollán y López-Abente, 1995*) asbestos

(Marchand et al., 2000; *Berrino et al., 2003*), formaldehídos (*Laforest et al., 2000, Blair y Kazerouni, 1997*), polvo de cemento (*Cauvin et al., 1989*), gas de mostaza, níquel y pinturas (*Muscat y Winder, 1992*), entre otras sustancias. Los asbestos, los humos de la vulcanización y particularmente las nitrosaminas han sido consideradas como posibles agentes causales de cáncer (*Weiland S et al., 1998*). Un amplio estudio de casos y controles de base poblacional conducido en seis centros en el sur de Europa (*Berrino et al., 2003*), incluyendo 1 010 casos y 2 176 controles masculinos, reporta entre 10 agentes estudiados un exceso de riesgo asociado a solventes orgánicos (RD=1,7; IC 95%: 1,1–2,5), asbestos (RD=1,6; IC 95%: 1,0–2,5) y polvo de madera (RD=1,8; IC 95%: 1,3–2,7), cuando se ajusta por tabaco, alcohol y dieta. El efecto carcinogénico de los solventes se atribuye a que podrían incrementar la penetración en la mucosa de carcinógenos derivados del tabaco o contribuir a la producción de lesiones inflamatorias crónicas y proliferación celular.

Las nieblas de ácidos inorgánicos, especialmente de ácido sulfúrico se asocian positivamente a cáncer laríngeo (*Soskolne et al., 1992; Steenland, 1997; Blair y Kazerouni, 1997*). El ácido sulfúrico se emplea principalmente en la industria del acero y en el mecanizado de piezas, por ejemplo durante la fabricación de automóviles; también se utiliza para la síntesis de isopropanol, etanol, refinado de aceites, fabricación de jabones, detergentes y baterías. Diversos estudios, tanto de cohortes como de casos y controles, han puesto de manifiesto la asociación existente entre la inhalación de vapores de ácido sulfúrico en estas industrias y el desarrollo de cáncer de laringe llegándose a estimar el riesgo de desarrollar cáncer laríngeo secundario a la exposición a este ácido entre 2-4 veces e incluso

más para aquellos trabajadores altamente expuestos en comparación con no expuestos (*Blair y Kazerouni, 1997*).

La estimación de la fracción atribuible a sustancias cancerígenas en los ambientes laborales muestra una gran variabilidad (entre 2 y 40%), si bien las estimaciones de Doll y Peto del efecto de la ocupación sobre el cáncer en Los Estados Unidos, de entre un 2% y un 8%, siguen siendo hoy por hoy las más aceptadas (*Merletti et al., 2006*), los datos revelaron una fracción atribuible de un 21,2% (IC 95%: 5-35%) y de 9,9% (IC 95%: 3-16%) para Diesel-queroseno y abuso profesional de la voz, respectivamente.

La prevalencia de exposiciones laborales a sustancias cancerígenas puede presentar variaciones temporales dentro de un mismo país y entre diferentes países. En los años 70, en los países en desarrollo se dictaron legislaciones específicas para la exposición a sustancias cancerígenas en los lugares de trabajo (*Merletti et al., 2006*). Sin embargo, no siempre se aplican correctamente y los trabajadores no siempre disponen del derecho a un recurso jurídico completo. Las restricciones impuestas en los países en desarrollo influenciaron la política de las corporaciones multinacionales durante las décadas del 80 al 90 transfiriendo parte de sus líneas de producción a países con menos restricciones, entiéndase países subdesarrollados o en vías de desarrollo. Se especula incluso que en estos países con industrialización más reciente, los efectos de la exposición a sustancias cancerígenas podrían ser mayores, pues las instancias gubernamentales para su control podrían ser menos eficaces. En la Declaración Mundial del Cáncer adoptada por la Cumbre Mundial contra el Cáncer 2008, la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer) ha reforzado la necesidad de instar a

los gobiernos a que adopten medidas para reducir la exposición de la población a la acción de carcinógenos medioambientales y ocupacionales (*UICC, 2008*).

Las regulaciones laborales sobre carcinógenos ambientales en Cuba, generalmente siguieron los valores de CMA (concentración máxima admisible) de la antigua Unión Soviética; en 1976 se establecieron regulaciones sobre pesticidas (*Pearce et al., 1994*). Actualmente, los valores límites para sustancias químicas en el aire (aire de la zona de trabajo, niveles límites admisibles de las sustancias nocivas) están establecidos bajo las normas cubanas NC 19-01-63 de 1991. La Oficina Nacional de Normalización es quien establece la vigencia de éstas y otras normas sobre compuestos químicos en el aire, puestas en vigor en la década de los años 80, gran parte de las cuales aún permanecen vigentes (*Salud Ocupacional, 2009*).

Otro aspecto que merece más atención y que ha recibido análisis limitado en la literatura especializada, son los niveles de humo de tabaco —principal agente causal del cáncer laríngeo— en los ambientes laborales. Estudios realizados en Argentina y Uruguay mostraron concentraciones de humo de tabaco excesivos en escuelas, oficinas, hospitales, restaurantes y bares —este último con una mediana de $3,65 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (*Merletti et al., 2006*).

Los resultados sobre riesgos ocupacionales procedentes de estudios epidemiológicos basados en datos de población o industriales presentan en general algunas limitaciones, fundamentalmente en lo que se refiere a la evaluación de la exposición. Por una parte algunos miden ocupaciones y no sustancias, y por otra, las sustancias son con frecuencia mezclas de compuestos químicos cada uno de los cuales podría jugar un rol carcinogénico independiente. En el caso de los estudios de casos y controles basados en una historia de

exposición ocupacional reportada por los propios sujetos, como sucede en nuestro estudio, aún cuando puedan controlarse en el análisis los factores de confusión —conocidos—, es difícil soslayar la presencia de un sesgo de memoria, así como de un sesgo de información no diferencial en la especificación de la exposición, por cuanto la concentración de ésta no ha sido directamente medida en el ambiente laboral del sujeto, todo lo cual puede generar dudas y controversias referentes a la interpretación de las evidencias epidemiológicas, las cuales deben ser juzgadas con reserva. Otro aspecto que podría suponer sesgos es la valoración de la exposición —un tanto detectivesca y no exenta de posibles errores—por el equipo de investigación; en este sentido nos llamó la atención una alta correlación entre la medida de la intensidad y la medida de la frecuencia de la exposición.

Otras limitaciones generales se derivan del hecho de que el uso de controles hospitalarios, en lugar de poblacionales, constituye todavía un debate abierto en lo que respecta al análisis de las variables relacionadas con estilos de vida; sin dejar de considerar un sesgo razonable de entrevista, ya que la entrevista no fue enmascarada y el encuestador conocía en todos los casos el estatus (caso o control) de los sujetos entrevistados.

CONCLUSIONES

A pesar de estas limitaciones, nuestros resultados confirman al tabaco y al alcohol como los principales factores de riesgo de cáncer laríngeo —ésta asociación es más remarcable con el cáncer supraglótico. Por su parte entre los factores relacionados con la dieta se identifican, en altos consumidores, factores que incrementan el riesgo de cáncer laríngeo, tales como: consumo de carnes rojas,

huevos y legumbres y factores protectores: consumidores de yogur y tomate, confirmándose de alguna manera la necesidad de consumir una dieta rica en frutas y verduras, todo lo cual permite elaborar recomendaciones importantes sobre la modificación de estos hábitos.

Teniendo en cuenta las limitaciones y posibles sesgos inherentes al estudio de los riesgos ocupacionales, la exposición a vapores de diesel/queroseno, gases de escape de motores y el abuso profesional de la voz, constituyeron los principales factores de riesgo laboral asociados con cáncer laríngeo en la población cubana. Probablemente el mejor control de los ambientes laborales en Cuba, especialmente de los carcinógenos químicos, desde mediados de los años 70, pudiera explicar en parte, la falta de consistencia encontrada con un exceso de riesgo de cáncer laríngeo asociado a otros factores de riesgo ocupacional estudiados en este trabajo y citados con frecuencia en la literatura.

A pesar de haber estudiado los hábitos sexuales y las enfermedades de transmisión sexual —como factores subrogados de infecciones virales transmitidas sexualmente: HPV, virus del herpes simple—, este estudio no confirmó un exceso de riesgo de cáncer laríngeo asociado a estos factores. Tampoco se pudo demostrar un incremento del riesgo asociado a los antecedentes familiares de cáncer laríngeo.

El conocimiento de los factores de riesgo favorece la toma de decisiones para justificar las actividades de promoción, prevención sobre los principales factores de riesgo asociados. Las medidas de promoción de salud están destinadas principalmente a concientizar a la población y a grupos expuestos sobre la nocividad del tabaquismo y el alcoholismo, promoviendo estilos de vida y conductas saludables; evitar la iniciación de los jóvenes al consumo de tabaco y

alcohol y vigilar el cumplimiento de las medidas legislativas (impuestos, leyes para aire libre de humo, contenido del empaquetado, prohibición de publicidad y venta a menores) para la protección de los no fumadores, obstaculizando su consumo y promoviendo la no aceptación social. El cumplimiento de estas medidas supone del apoyo y participación de otros sectores de la sociedad, de las organizaciones de masas y de la comunidad.

Se debe facilitar además el tratamiento requerido a las personas interesadas en dejar de fumar y de ingerir bebidas alcohólicas a través del sistema nacional de salud. Este aspecto requiere del establecimiento de estrategias en grupos de alto riesgo. La identificación de grupos de alto riesgo podría facilitar además el establecimiento de medidas de prevención secundaria (detección precoz) en busca de lesiones tempranas, lo cual a nuestro juicio merita un breve comentario.

La detección temprana del cáncer de laringe ha recibido en general, sin embargo, poca atención por parte de las instituciones internacionales que rigen las políticas de control de cáncer (*WHO, 2002*). Algunos médicos han recomendado el pesquijaje en fumadores severos (*Smith y Hill-Kayser, 2008*). La mayoría de los estudios coinciden en que la ronquera constituye un signo temprano, especialmente de cáncer de glotis, y recomiendan que los médicos deban seguir de cerca a aquellos pacientes que se quejan de ronquera o de cambios en la calidad de la voz y referirlos a un Otorrinolaringólogo (ORL). Aunque cuando ello requiera de estudios más completos para evaluar su factibilidad y eficacia (*Lence, 2007*), la posibilidad de pesquisar lesiones asintomáticas en diferentes grupos de riesgo —mediante exámenes no invasivos, tales como la laringospía indirecta (*Villar, 2004*), entre otros— ha sido discutida por diferentes autores (*Malzahn et*

al., 2002; Abtahi, 2004; Arens et al., 2004; Olofsson y Sykehus, 2008; Lence y Fernández, 2009b) durante la última década.

En el país se han dado una serie de pasos para el control y disminución de la prevalencia del tabaco. En el año 2004 Cuba suscribió —aún cuando no ha sido ratificado (*Suárez, 2004*)— el Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco (*OMS, 2003*). En ese mismo año se aprueba por el Consejo de Ministros de la organización central del estado (*OACE, 2004*) el Acuerdo No. 5570 (Contra el tabaquismo y alcoholismo). Asimismo se puso en vigor la Resolución 333/04 del Ministerio del Comercio Interior (*MINCIN, 2005*). A finales del 2005 el MINSAP emite la Resolución Ministerial 360 (*MINSAP, 2005*) sobre la prohibición del consumo de tabaco en las instituciones de salud. Muchas de estas medidas, entre otras acciones preventivas son recogidas en el Programa cubano para la Prevención y Control del Tabaquismo en la atención primaria de salud (*MINSAP, 1995*). A pesar de las anteriores regulaciones y medidas no es difícil observar su incumplimiento en múltiples lugares públicos, carentes de supervisión y control.

CONCLUSIONES FINALES

- Los resultados derivados del presente estudio evidencian que el cáncer de laringe —mayormente de localización glótica— constituye en la actualidad un problema de salud en la población cubana, y que esta situación epidemiológica lejos de disminuir, se incrementa en el tiempo, lo que hace suponer un bajo impacto de las medidas preventivas y educativas destinadas a disminuir la prevalencia de los principales factores de riesgo relacionados.
- Esta problemática está caracterizada fundamentalmente por diagnósticos tardíos, estadiamiento incompleto y consecuentemente tratamientos poco oportunos, mostrando patrones diferenciales entre algunas provincias que sugieren inequidad en la accesibilidad a los servicios de salud, mediada probablemente por deficiencias organizativas, que pueden conspirar contra la estrategia del estado cubano de distribuir equitativamente los recursos existentes en materia de salud.
- Por otra parte se perfilan grupos de alto riesgo caracterizados básicamente por hombres de la tercera edad, con historia de tabaquismo y alcoholismo, cuya historia de consumo de alimentos está caracterizada por un mayor consumo de carne, huevos y legumbres y menor consumo de vegetales y frutas, y con antecedentes de exposición laboral a vapores de diesel/queroseno, gases de escape de motores y abuso profesional de la voz —constituyendo estos últimos los principales factores ocupacionales asociados al cáncer laríngeo en la población cubana.
- El estudio de las características epidemiológicas del cáncer laríngeo en Cuba, derivadas de este trabajo, constituyen un marco teórico de referencia no sólo para estudios ulteriores, sino también para el establecimiento de medidas de

prevención primaria y secundaria de la enfermedad, y para el establecimiento de políticas de control local, por parte de los decisores de salud.

RECOMENDACIONES

- El incremento de las tasas de mortalidad por cáncer de laringe en Cuba, especialmente en algunas provincias, debe requerir atención particular por parte del Grupo Nacional de Oncología, la Unidad de Control del Cáncer y el Instituto Nacional de Oncología, fundamentalmente en lo que respecta a la revisión del cumplimiento de las guías de diagnóstico y tratamiento, así como al desarrollo de planes de actualización y formación que involucren especialistas de otras ramas.
- Se recomienda realizar estudios dirigidos a evaluar la calidad de la atención y la accesibilidad a los recursos en materia de diagnóstico y tratamiento del cáncer de laringe, en estas provincias.
- Se deben implementar acciones de promoción y prevención más efectivas para disminuir las tasas de prevalencia de tabaquismo y alcoholismo y de no iniciación por los más jóvenes, y velar sistemáticamente por el cumplimiento de las legislaciones y regulaciones vigentes sobre su consumo en lugares públicos, centros educacionales y ambientes laborales.
- Se debe incorporar a los planes de control del cáncer, todo lo concerniente al cáncer de laringe, estimulando el consumo de frutas y vegetales, controlando aquellos ambientes laborales expuestos a emisiones de motores y a vapores de diesel y queroseno.
- La mayor incidencia y mortalidad en hombres de cáncer de la glotis, cuya evolución clínica permite un diagnóstico más temprano, y la organización y

estructura de los servicios de atención primaria, podrían constituir un terreno fértil para establecer políticas de detección temprana en grupos de riesgo. En este sentido se recomienda realizar investigaciones que evalúen la factibilidad y eficacia de la realización del examen ORL —que incluye la *laringoscopia indirecta*—, como parte del examen clínico periódico anual, fundamentalmente en hombres de 50 años y más, con historia de tabaquismo y/o alcoholismo, y en trabajadores expuestos a vapores de diesel y queroseno, gases de escape de motores y con uso excesivo de la voz, con el fin de diagnosticar y tratar oportunamente lesiones asintomáticas y precursoras. Del mismo modo se debe pesquisar a sujetos que presenten cambios de timbre de la voz, fundamentalmente hombres con historia de tabaquismo y/o alcoholismo, lo cual ha sido ampliamente reconocido como una señal de alerta de cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abtahi SM. (2005) Evaluating hoarseness in early diagnosis of laryngeal cancer (letter to editor) *Journal of Research in Medical Sciences* 10 (3), 185. [Citado: 01/08/08]. Disponible en: <http://journals.mui.ac.ir/jrms/article/view/105/65>
- AECC (2005) Fundación científica de la Asociación Española contra el Cáncer. Cáncer en el mundo. Artículo en Internet. [Citado: Sep, 2009] Disponible en: <http://www.todocancer.com/NR/rdonlyres/D5E77B09-EDC6-43E5-A8CC-500199E3A4AB/0/MUNDO.pdf>
- Agresti A (2001) *Categorical Data Analysis*. 2º ed. Wiley Series in probability and Statistics. Wiley Interscience ed. p.710.
- Ahrens W, Jockel KH, patzak W, Elsner G. (1991) Alcohol, smoking, and occupational factors in cancer of the larynx: a case-control study. *Am J Ind Med*. 20(4), 447-93.
- Álvarez JJ, Brandáriz JA, García A. (2000) Cáncer de laringe. En: H. Cortés-Funes, E. Díaz-Rubio, J. García-Conde J.R. Germà, V. Guillem Porta, J.J. López López et al. *Oncología Clínica*. Ed. Nova Sidonia Oncología (Grupo Aula Médica, S.A.); España, p. 325-342.
- Amy Lee Y, Boffetta P, Sturgis EM, Wei Q, Zhang Z, Muscat J et al. (2008) Involuntary Smoking and Head and Neck Cancer Risk: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(8), 1974–81.
- Arbesun O. (2006) Síndrome disfónico. Otorrinolaringología. En: Oscar Arbesun. *Temas de Otorrinolaringología*. Ed. digital; [Citado: Ago 2009]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/otorrino/temas.php?idv=12406>
- Arens C, Dreyer T, Glanz H and Malzahn K. (2004) Indirect autofluorescence laryngoscopy in the diagnosis of laryngeal cancer and its precursor lesions. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 261 (2), 71-76.
- Austin D, Reynolds P. (1996) Laryngeal Cancer En: Schottenfeld D, Fraumeni JR, Jr. Eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd edition, Oxford University Press, New York; 619–636.
- Ayiomamitis A (1989) The epidemiology of malignant neoplasia of the larynx in Canada: 1931-1984. *Clin Otolaryngol* 14, 349-355.

- Banegas JR, Díez L, González J, Villar F, Rodríguez-Artalejo F. (2005) La mortalidad atribuible al tabaquismo comienza a descender en España. *Med Clin (Barc)*. 124(20), 769-71.
- Bardakci F, Canbay E, Degerli N, Coban L, Canbay EI. (2003) Relationship of tobacco smoking with GSTM1 gene polymorphism in laryngeal cancer. *J. Cell. Mol. Med.* 7 (3), 307–312.
- Basut O, Tezel I, Erisen L & Coskun H (1996) Topographic distribution of laryngeal cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 15, 231-232.
- Becker RA (1992). Lineamientos básicos para el análisis de la mortalidad. Programa Análisis de la Situación de Salud y sus Tendencias (HST) Oficina Sanitaria Panamericana (OPS) Pub. No. PNSP/92-15. Washington DC.
- Becker N, Altenburg HP, Stegmaier C, Ziegler H. (2007) Report on trends of incidence (1970-2002) of and mortality (1952-2002) from cancer in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*. 133(1), 23-35.
- Berrino F, Crosignani P. (1992) Epidemiologia dei tumori maligni della laringe e del polmone. *Ann Ist. Super Sanità* 28 (1):107–120.
- Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T and Estève J, eds. (1995) Survival of cancer patients in Europe. The EURO CARE study. IARC Scientific Publications No. 132. *IARC Press*. Lyon, France.
- Berrino F, Richiardi L, Boffetta P, Estève J, Belletti I, Raymond L et al. (2003) Occupation and larynx and hypopharynx cancer: a job-exposure matrix approach in an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland. *Cancer Causes and Control* 14, 213-223.
- Blair A, Kazerouni. Reactive chemicals and cancer. (1997) *Cancer Causes and Control* 8, 473-490.
- Boffetta P. (1993) Black (air-cured) and blond (fuel-cured) tobacco and cancer risk. *Eur J Cancer* 29A, 1331–1335.
- Boffetta P, Jourenkova-Mironova N, Gustavson P. (1997) Cancer Risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes and Control* 8, 442–472.
- Boffetta P, Dosemeci M, Gridley G, Bath H, Moradi T, Silverman D. (2001) Occupational exposure to diesel engine emissions and risk of cancer in Swedish men and women. *Cancer Causes and Control* 12, 365-374.

- Boffetta P, Hashibe M. (2006) Alcohol and cancer. *Lancet Oncol.* 7(2), 149–56.
- Bosetti C, Gallus S, Franceschi S, Levi F, Bertuzzi M, Negri E, Talamini R, La Vecchia C (2002a) Cancer of the larynx in non-smoking alcohol drinkers and in non-drinking tobacco smokers. *Br J Cancer* 87(5), 516-8.
- Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, Negri E, Levi F, Dal Maso L, Franceschi S. (2002b) Food groups and laryngeal cancer risk: a case-control study from Italy and Switzerland. *Int J Cancer*, 100 (3), 355-60.
- Boyle P, Parkin DM. (1995) Métodos estadísticos para los registros. En: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG. Registros de Cáncer: Principios y Métodos. (IARC Publicaciones Científicas No. 95). Lyon, Francia. P: 117-152.
- Boyle P, Autier P, Bartelink H, et al. (2003) European code against cancer and scientific justification: third version (2003). *Ann Oncol* 14, 973–1005.
- Breslow NE & Day NE (1980) Statistical Methods in Cancer Research. Volume 1. The analysis of case-control studies. IARC Scientific Publications No. 32. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France; p.350.
- Brugère J, Guénel P, Leclerc A & Rodriguez J (1986): Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth. *Cancer* 57, 391-395.
- Bolúmar F, Vioque J (2008) Estudios de casos y controles. Capítulo 12. En: Piédrola Gil et al. Medicina Preventiva y Salud Pública. 11.ª Ed. Elsevier Masson, España; p.1416.
- Bueno A, Lardelli P, Luna del Castillo JD (2008) Estudios descriptivos: estudios ecológicos y transversales Capítulo 10. En: Piédrola Gil et al. Medicina Preventiva y Salud Pública. 11.ª Ed. Elsevier Masson, España; p.1416.
- Capocaccia R, Micheli A, Berrino F, Gatta G, Sant M, Ruzza MR, Valente, F & Verdecchia A (1994) Time trends of lung and larynx cancers in Italy. *Int J Cancer* 57, 154-161.
- Carpenter L, Roman E. (1999) Cancer and occupation in women: Identifying associations using routinely collected national data. En: Boffetta P & Merler E. Occupational cancer in Europe. *Environmental Health Perspectives* 107, Suppl 2, 225-303.

- Cattaruzza MS, Maisonneuve P & Boyle P (1996) Epidemiology of Laryngeal Cancer. *Eur J Cancer Oral Oncol* 32B (5), 293-305.
- Cauvin JM, Guénel P, Luce P, Brugère J, Leclerc A. (1990) Occupational exposure and head and neck carcinoma. *Clin Otolaryngol* 15, 439-445.
- Cayuela A, Rodriguez-Domínguez S, López-Campos L, Otero R & Rodríguez C. (2004) Jointpoint regression analysis of lung cancer mortality, Andalusia 1975-2000. *Annals of Oncology* 15, 793-796.
- Chai LP, Su ZZ, Lei WB, Liang WY. (2004) Meta analysis of relationship between laryngeal tumor of chinese and human papillomavirus infection. *Ai Zheng*. 23 (11 Suppl),1400–1404.
- Chirpaz E, Colonna M, Viel J. (2004) L'analyse de cluster en épidémiologie géographique: utilisation de plusieurs méthodes statistiques et comparaison de leurs résultats. *Rev Epidemiol Santé Publique*, 52, 139-149.
- Coleman M, Estève J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. (1993) Trends in cancer incidence and mortality. *IARC Scientific Publication* No. 121. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- Corrao MA, Guindon GE, Sharman N, Shokoohi DF, Ed. (2002) Tobacco control country profiles. Atlanta (GA): The American Cancer Society. Published for the 11th World Conference on Tobacco or Health [Citado: 20/08/09]. Disponible en: <http://www5.who.int/tobacco/page.cfm?sid=57>
- Crosignani P, Russo A, Tagliabue G, Berrino F. (1996) Tobacco and Diet as Determinants of Survival in Male Laryngeal Cancer Patients. *Int J Cancer* 65, 308–313.
- Davies L, Welch HG. (2006) Epidemiology of head and neck cancer United States. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 135, 451-457.
- Delgado M, Llorca J, Martínez MA (2008) Sesgos. Capítulo 14. En: Piédrola Gil et al. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. 11.ª Ed. Elsevier Masson, España; p.1416.
- De Rienzo DP, Greenberg SD & Fraire AE (1991) Carcinoma of the larynx. Changing incidence in women. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117, 681-684.

- De Stéfani E, Carzoglio J, Cendán M, Deneo H, Olivera L & Oreggia F (1985) Laryngeal cancer in Uruguay (1958-1981). An epidemiologic study. *Cancer* 55, 214-216.
- De Stéfani E, Correa E, Oreggia F, Leiva J, Rivero S, Fernandez G, Deneo-Pellegrine H, Zavala H, Fontham, E (1987) Risk Factors for Laryngeal Cancer. *Cancer* 60, 3087-3091.
- De Stéfani E, Oreggia F, Leiva J, Rivero S, Fierro L (1992) Hand-rolled cigarette smoking and risk of cancer of the mouth, pharynx, and larynx. *Cancer* 70, 679-682.
- De Stefani E, Oreggia F, Leiva J, Rivero S, Ronco A, Fierro L. (1995) Salted meat consumption and the risk of laryngeal cancer. *Eur J Epidemiol* 11, 177–180.
- De Stéfani E, Boffetta P, Oreggia F, Brennan P, Ronco A, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M (2000) Plant foods and laryngeal cancer. A case-control study in Uruguay. *Int J Cancer* 87(1), 129-132.
- De Stéfani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Brennan P, Correa P, Oreggia F, Ronco AL, Mendilaharsu M (2004) Supraglottic and glottic carcinomas: epidemiologically distinct entities? *Int J Cancer* 112(6), 1065-71.
- Dos Santos Isabel (1999) Epidemiología del Cáncer: Principios y métodos. Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer. Lyon, Francia; p. 471.
- Eisen EA, Tolbert PE, Hallock MF, Monson RR, Smith TJ, Woskie SR. (1994) Mortality studies of machining fluid exposure in the automobile industry. III: A case-control study of larynx cancer. *Am J Ind Med*; 26(2), 185-202.
- Engeland A, Haldorsen T, Tretli S, Hakulinen T, Hörte LG, Luostarinen T, Magnus K, Schou G, Sigvaldason H, Storm HH, Tulinius H & Vaittinen P (1993) Prediction of cancer incidence in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010. A collaborative study of the five Nordic Cancer Registries. *APMIS Suppl* 38, 1-124.
- Estève J, Riboli E, Péquignot G, et al. (1996) Diet and cancers of the larynx and hypopharynx: the IARC multi-center study in southwestern Europe. *Cancer Causes and Control* 7, 240–252.
- European Commission. (1993) National Industrial Classification of all Economic Activities (NACE), rev1, 2nd ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the EC.

- Fajardo, Ramón Rita Montaner. Testimonio de una época. La Habana, Fondo Editorial Casas de las Américas, 1997.
- Fay MP, Tiwari RC, Feuer EJ, Zou Z. (2006) Estimating Average Annual Percent Change for Disease Rates without Assuming Constant Change. *Biometrics* 62, 847-854.
- Ferlay J, Bray F, Pissani P, Parkin DM. (2001) Cancer Incidence and Prevalence Worldwide. *Globocan 2000*. Version 1.0 IARC Cancer Base No. 5. IARC Press. Lyon, France.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. (2004) *Globocan 2002*. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5 version 2.0 IARC Press, Lyon, France.
- Fernandez L, Herrero R, Ortiz RM, Vaccarella S, Lence J, Ferbeyre L, Muñoz N,, Franceschi S. (2001) Risk factors for cancer of the oral cavity and oropharynx in Cuba. *British J of Cancer* 85(1), 46–54.
- Fernández L, Galan Y, De la Torre A, Ortega L, González L, Plana S et al. (2002) National Cancer Registry of Cuba. En: Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB eds. *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155. Lyon, IARC; p.118-119.
- Foulkes W, Brunet J, Kowalski , Narod S, Franco E. (1995) Family history of cancer is a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil: a case–control study. *Int J Cancer* 63, 769–773.
- Franceschi S, Talamini R, Barra S, *et al.* (1990) Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx and oesophagus in Northern Italy. *Cancer Res* 50, 6502-6507.
- Franceschi S, Muñoz N, Bosh XF, Snijders P, Walboomers J. (1996) Human Papillomavirus and cancers of the upper aerodigestive tract: a review of epidemiological and experimental evidences. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 5, 567–575.
- Freudenheim JL, Graham S, Byers TE, Marshall JR, Haughey BP, Swanson MK, et al. (1992). Diet, smoking, and alcohol in cancer of the larynx: a case–control study. *Nutr Cancer* 17, 33–45.
- Frumkin H., Thun M J. (2001) Diesel Exhaust. *CA Cancer J Clin* 51, 193–198.

- Galán Y, Martín A, Rodríguez A, Graupera M, Fernández L. (1996) Estimación de la integridad de casos del Registro Nacional de Cáncer de Cuba. *Rev. Cub. Oncología* 1, 37-42.
- Galli J, Cammarota G, Volante M, De Corso E, Almadori G, Paludetti G. (2006) Laryngeal carcinoma and laryngo-pharyngeal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 26(5), 260–263.
- Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Negri E., La Vecchia C. (2003) Laryngeal Cancer in Women: Tobacco, Alcohol, Nutritional, and Hormonal Factors. *Cancer Epidemiology, Biomarkers y Prevention* 12, 514–517.
- Garavello W, Bosetti C, Gallus S, Maso LD, Negri E, Franceschi S, et al. (2006). Type of alcoholic beverage and the risk of laryngeal cancer. *Eur J Cancer Prev* 15, 69–73.
- Glade MJ. (1999) Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. *Nutrition* 15(6), 523-6.
- Goodarz D, Vander S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M and the Comparative Risk Assessment collaborating group. (2005) Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 366, 1784– 1793.
- Greenland S., Drescher K. (1993) Maximum likelihood estimation of the attributable fraction from logistic models. *Biometrics* 49, 865–872.
- Grénman R, Pekkola-Heino K & Kinnala P (1996) The incidence of laryngeal cancer by anatomical site in south-western Finland (letter). *Eur Arch Otorhino laryngol* 253, 377-377.
- Guénel P, Chastang JF, Luce D, Leclerc A, Bruyère J. (1988) A study of the interaction of the alcohol drinking and tobacco smoking among French cases of laryngeal cancer. *J Epidemiol Community Health* 42, 350–354.
- Guénel P, Engholm G & Lynge E (1990) Laryngeal cancer in Denmark: a nationwide longitudinal study based on register linkage data. *Br J Industr Med* 47, 473-479.
- Haehnel P. (2001) Dépistage : principes éthiques. *Bull Cancer* 88 (4), 389-90.
- Harris JA, Meyers AD, Smith C (1993) Laryngeal cancer in Colorado. *Head Neck* 15, 398-404.

- Hashibe M, Brennan P, Strange RC, Bhisey R, Cascorbi I, Lazarus P et al. (2003) Meta- and Pooled Analyses of GSTM1, GSTT1, GSTP1, and CYP1A1 Genotypes and Risk of Head and Neck Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 12, 1509–1517.
- Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia–Dabrowska N, Mates D, Fabiánová E, Rudnai P, Brennan P. (2007a) Contribution of Tobacco and Alcohol to the High Rates of Squamous Cell Carcinoma of the Supraglottis and Glottis in Central Europe. *Am J Epidemiol* 165(7), 814–20.
- Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, et al. (2007b) Alcohol Drinking in Never Users of Tobacco, Cigarette Smoking in Never Drinkers, and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 99, 777-789.
- Hashibe M, Brennan P, Chuang S, Boccia S, Castellsague X, Chen C et al. (2009) Interaction between Tobacco and Alcohol Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(2), 541-550.
- Hayes JD, Pulford DJ. (1995) The glutathione S–transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 30, 445–600.
- Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, Winn DM, Smith EM, Shan'gin O et al. (2010) Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *International Journal of Epidemiology* 39(1), 166-181.
- Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P. et al. (IARC Multicenter Oral Cancer Study Group). (2003) Human Papillomavirus and Oral Cancer: The International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. *J Natl Cancer Inst* 95, 1772–83
- Hill C, Doyon F. (2007) La fréquence des cancers en France: mortalité en 2003, évolution depuis 1968 et cancers de l'enfant. *Bull Cancer*, 94 (1), 7-13.

- Hirvikoski P, Virtaniemi J, Kumpulainen E, Johansson R, Kosma VM. (2002) Supraglottic and glottic carcinomas. clinically and biologically distinct entities? *Eur J Cancer* 38(13), 1717-23.
- Hospital Universitario Ramón y Cajal. (2010) Material docente de la Unidad de Bioestadística Clínica. Tema 4. Correlación y modelos de regresión lineal 4.18 el problema de la colinealidad. Tema 6. Modelos de regresión logística. 6.13. La colinealidad en regresión logística. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Monografía en Internet. [Acceso: 06-2010]. URL disponible en: http://www.hrc.es/bioest/Reglog_1.html
- Huang WY, Winn DM, Brown LM, et al. (2003) Alcohol concentration and risk of oral cancer in Puerto Rico. *Am J Epidemiol.* 157(10), 881–887.
- IARC (1985) Tobacco habits other than smoking; betel-quid and areca-nut chewing and some related nitrosamines (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, Vol. 37), *IARCPress*. Lyon, France.
- IARC (1986) Tobacco smoking (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 38), *IARCPress*. Lyon, France.
- IARC (1988) Alcohol Drinking (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 44), *IARCPress*. Lyon, France.
- IARC (1989a) Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemical to Humans. Vol. 46. *IARCPress*. Lyon, France.
- IARC (1989b)-Updated 1998. Occupational Exposures in Petroleum Refining; Crude Oil and Major Petroleum Fuels. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemical to Humans. Vol. 45. *IARCPress*. Lyon, France.
- IARC (1990) Chromium, Nickel and Welding. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemical to Humans. Vol. 54. *IARCPress*. Lyon, France.
- IARC (1992) Occupational Exposures to Mists and Vapours from Strong Inorganic Acids, and other Industrial Chemicals. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemical to Humans. Vol. 54. *IARCPress*. Lyon, France.

- IARC (1995)–Updated 1997. Wood Dust and Formaldehyde. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemical to Humans. Vol. 62. *IARCPress*. Lyon, France.
- IARC (2003) Handbooks of Cancer Prevention. Fruit and Vegetables, Vol. 8: *IARCPress*. Lyon, France.
- IARC (2004a) Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemical to Humans. Vol. 83. *IARCPress*. Lyon, France.
- IARC (2004b) Handbooks of Cancer Prevention Cruciferous Vegetables, Isothiocyanates and Indoles Vol. 9: *IARCPress*. Lyon, France.
- IARC (2006a) Inorganic and Organic Lead Compounds. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemical to Humans. Vol. 87. *IARCPress*. Lyon, France.
- IARC (2006b) Cobalt in Hard–metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemical to Humans. Vol. 86. *IARCPress*. Lyon, France.
- IARC (2007) Human Papillomaviruses. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 90. *IARCPress*. Lyon, France.
- IARC (2008) Advisory Group on Monograph priorities for 2010–2014. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Report of the advisory group to recommend priorities for IARC monographs during 2010–2014. (Internal Report 08/001) Lyon, France, 17–20. [citado: 10/08/09] Disponible: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/internrep/08-001.pdf>
- INHEM (Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología). (2003) II Encuesta nacional y provincial de factores de riesgo y enfermedades no transmisibles (ENFRENT). Cuba, 2000-03. [Citado 20/08/09]. Disponible en: <https://apps.who.int/infobase/report.aspx?rid=116&dm=8&iso=CUB&searchButton=Search+Surveys>
- International Labour Office. (1991) International Standard Classification of Occupations (ISCO-88). Geneva.
- Jensen OM, Storm HH (1995) Objetivos y usos de los registros de cáncer. En: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG. Registros de

- Cáncer: Principios y Métodos. (IARC Publicaciones Científicas No. 95). Lyon, Francia; p. 7-23.
- Jofre D. (2006) Otorrinolaringología. Patología de la laringe. Pontificia Univ. Católica de Chile. Escuela de Medicina. [Citado Ago 2008]. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/Otorrino/Clases2006/PatologiaLaringe.doc>
- Kalediene R, Starkuviene S, Petrauskiene J. (2004) Mortality from external causes in Lithuania: looking for critical points in time and place. *Scand J Public Health* 2004; 32, 374-380.
- Kim H-J, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. (2000) Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*; 19, 335–351.
- Kim H-J, Fay MP, Yu B, Barrett MJ, Feuer EJ, (2004) Comparability of Segmented Line Regression Models. *Biometrics* 60, 1005-1014.
- Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. (2005) Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14(2), 467–75.
- Kurtulmaz SY, Erkal HS, Serin M, Elhan AH, Çakmak A. (1997) Squamous cell carcinoma on the head and neck: descriptive analysis of 1293 cases. *J Laryngol Otol* 111, 531–535.
- La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, Maisonneuve P, Levi F. (1992) Trends of cancer mortality in Europe, 1955-1989; I Digestive sites. *Eur J Cancer*, 28, 132-235.
- La Vecchia C, Zhangc ZF, Altieri A. (2008) Alcohol and laryngeal cancer: an update. *European Journal of Cancer Prevention* 17, 116–124.
- Laffon B, Pérez-Cadahía B, Loureiro B, Méndez J, Pásaro E. (2004) Papel de los polimorfismos genéticos para enzimas de reparación en el daño en el ADN inducido por el estireno y estireno-7,8-óxido. *Rev Toxicol*. 21, 92-97.
- Laforest L, Luce D, Goldberg P, Bégin D, Guérin M, Demers PA et al. (2000) Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: a case-control study in France. *Occup Environ Med* 57, 767-773.
- Lauerma S. (1967) Treatment of laryngeal cancer. A study of 638 cases. *Acta Otolaryngol Suppl* (Stockh) 225, 1-101.

- Lence JJ, Camacho R (2006) Cáncer y transición demográfica en América Latina y El Caribe. *Rev Cubana Salud Pública* 32 (3). [Citado 10/08/2008] Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol32_3_06/spu10306.htm
- Lence J (2007) Repercusiones éticas de los programas de pesquiasaje masivo en el control del cáncer. *Rev Cubana Salud Pública* 33(1): [periódico en la Internet]. [Citado 10/08/2008]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662007000100014&lng=es&nrm=iso
- Lence JJ, Fernández LM (2008) Tendencia de la incidencia de cáncer de laringe en Cuba, 1988–2003. *Rev Cubana Salud Pública* 34(3). [Citado: 5/05/2009]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662008000300_003&lng=es&nrm=iso
- Lence JJ, Fernández LM. (2009a) Distribución geográfica del cáncer de laringe en Cuba. *Revista Cubana Salud Pública*. 35(3). [Citado 15/08/2009]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol35_3_09/spu02309.pdf
- Lence J, Fernández LM. (2009b) Detección precoz del cáncer de laringe en Cuba. *Rev Cubana Salud Pública* 35(2). [Citado 30/04/09]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662009000200017&lng=es&nrm=iso
- León X, Quer M, Agudelo D, López-Pousa A, De Juan M, Diez S. et al. (1998) Influence of age on laryngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107, 164-169.
- Levi F, Pasche C, Lucchini F, Bosetti C, La Vecchia C (2004) Processed meat and the risk of selected digestive tract and laryngeal neoplasms in Switzerland. *Annals of Oncology* 15, 346–349.
- López E, (1998) Tratamiento de la colinealidad en regresión múltiple. *Psicothema*; 10(2):491-507.
- Maier H, Dietz A, Gewelke U, Heller WD & Weidauer H (1992) Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. *Clin Investigator* 70, 320-327.
- Malzahn K, Dreyer T, Glanz H, Arens C (2002) Autofluorescence endoscopy in the diagnosis of early laryngeal cancer and its precursor lesions. *The Laryngoscope* 112 (3), 488-49. [Citado: 01/08/08]. Disponible en: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=13538003>

- Marchand JL, Luce D, Leclerc A, Goldberg P, Orlowski E, Buegel I, Brugère J (2000) Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibers: results of a case-control study. *American J of Industrial Med* 37, 581-589.
- Marck PA, Lupin AJ (1989) Cancer of the larynx: the Northern Alberta experience. *J Otolaryngol* 18, 344-349.
- Martin A, Galán Y, Rodríguez A, Graupera M, Fernandez L (1998) The Cuban National Cancer Registry. *Eur. J. Epid* 1998; 14, 287 -97.
- Martínez Peñalver I (1985) Cáncer laríngeo. Estudio de 307 casos. *Rev Cub Oncol* 1: 35-45.
- Martínez S (2004) Categorías epidemiológicas básicas: tiempo y espacio. En: Martínez Silvia et al. Análisis de la Situación de salud. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; p. 156.
- Martínez OF, Álvarez F (2005) Exposición a tóxicos de uso industrial y ambiente laboral. *ORL-DIPS* 32(2), 62-71.
- McCaffrey TV, Witte M and Ferguson MT (1998) Verrucous carcinoma of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107, 391-395.
- Menvielle G, Luce D, Goldberg P, et al. (2004) Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France. *Eur J Cancer Prev* 13, 165-72.
- Merletti F, Faggiano F, Boffetta P, Lehmann W, Rombola A, Amasio E, Tabaro G, Giordano C & Terracini B (1990) Topographic classification, clinical characteristics, and diagnostic delay of cancer of the larynx/hypopharynx in Torino, Italy. *Cancer* 66, 1711-1716.
- Merletti F, Mirabelli D, Lombart-Bosch A, Wünsch V, Tovar V. (2006) Exposición profesional. En: Colectivo de autores. Prevención del Cáncer: Estrategias basadas en la Evidencia. Una guía de la UICC para A. Latina. UICC (Union Internationale Contre le Cancer), p. 166-183.
- Meyer A, Chrisman Juliana, Costa J. Koifman S. (2003) Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research* 93, 264-271.
- MINCIN (2005) Resolución No 333 / 04 en Gaceta Oficial de la República de Cuba. Ministerio de Justicia Edición Ordinaria Año CIII N° 1 07/01/05.

- MINSAP (1995) Programa para la Prevención y Control del Tabaquismo en Cuba. [Citado: 01/02/2010]. Disponible en: <http://aps.sld.cu/bvs/materiales/programa/otros/ppctc.pdf>
- MINSAP (2005) Resolución Ministerial No. 360 del 21 de Noviembre 2005 sobre el consumo de tabaco en las instituciones de salud. República de Cuba. [Citado: 01/02/2010]. URL disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/luchantitabaquica/rm_360-211105.pdf
- MINSAP/DNE (2004) Anuario Estadístico de Salud. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. La Habana, Cuba. www.sld.cu/servicios/estadisticas/
- MINSAP/DNE (2006) Anuario Estadístico de Salud. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. La Habana, Cuba. www.sld.cu/servicios/estadisticas/
- MINSAP/DNE (2007) Anuario Estadístico de Salud. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. La Habana, Cuba. www.sld.cu/servicios/estadisticas/
- Morinière S. (2006) Epidemiology of head and neck cancer. *Rev Prat.* 56 (15), 1637-41.
- Morshed K, Polz-Dacewicz M, Rajtar B, Szymanski M, Ziaja-Soltys M, Golabek W. (2005) The prevalence of E6/E7 HPV type 16 in laryngeal cancer and in normal mucosa. *Pol Merkuriusz Lek.* 19 (111), 291-3.
- Muscat JE, Wynder EL. (1992) Tobacco, alcohol, Asbestos, and Occupational Risk Factors for Laryngeal cancer. *Cancer* 60 (9), 2244-51.
- Muscat JE, Wynder EL. (1995) Diesel exhaust, diesel fumes, and laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 112(3): 437-40.
- Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsague X, Curado MP, Dal Maso L, et al. (2009) Family history of cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer* 124 (2): 394-401.
- NIH (1999) NIDCD Information Clearinghouse (National Institute on Deafness and Other communication disorder). Disorders of Vocal Abuse and Misuse). *NIH Pub.* No. 99-4375. [Citado 05/08/2009]. Disponible en: <http://www.nidcd.nih.gov/health/voice/vocalabuse.asp>

- OACE (Organismo de la Administración Central del Estado) (2004) Acuerdo No. 5570 Contra el tabaquismo y alcoholismo del 2 de diciembre 2005 del Comité Ejecutivo del Consejo de Ministros de la República de Cuba. [Citado: 01/02/2010]. URL disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/luchantitabaquica/acuerdom.tabaquismo.pdf>
- Olofsson J, Sykehus H. (2008) Early detection of laryngeal cancer. German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. 79th Annual Meeting of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. Bonn Düsseldorf Köln: German Medical Science. [Citado: May 2008]. Disponible en: <http://www.egms.de/en/meetings/hno2008/08hno62.shtml>
- OMS (2003) Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco. Resolución de la 56a. Asamblea Mundial de la Salud. 21 de Mayo de 2003. Ginebra Suiza. Red cubana para el control del Tabaquismo. [Citado: Feb. 2010]. URL disponible: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/luchantitabaquica/ultima_v.pdf
- OMS-UICC (2005) Acción mundial contra el cáncer. Versión revisada 2005. ISBN 92 4 359314 5 (OMS) ISBN 2-9700492-3-6 (UICC). [Citado: Sep 2009]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/media/AccionMundialCancerfull.pdf>
- OPS (Organización Panamericana de la Salud) (1997) Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y problemas relacionados con la salud. Décima revisión. Vol. 1. Publicación Científica No. 554. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Eds. OPS.
- Oreggia F. (1989) Occupational exposure in cancer of the mouth, pharynx and larynx. *An Otorrionolaringol Ibero Am.* 16(4), 365-76.
- Parkin DM, Chen VW, Ferlay J, Galcerán J, Storm HH, Whelan SL. (1995) Comparabilidad y control de calidad en los Registros de Cáncer. IARC. Informe Técnico No. 19. *IARC Press*. Lyon, Francia.
- Parkin DM, Hakulinen T. (1995) Análisis de Supervivencia. En: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG. Registros de Cáncer: Principios y Métodos. (IARC Publicaciones Científicas No. 95). Lyon, Francia; p. 153-172.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L & Young J, eds. (1997) Cancer incidence in five continents vol VII. IARC *Scientific Publications* No. 143. *IARC Press*. Lyon, Francia.

- Parkin DM, Pisani P & Ferlay J (1999) Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 80, 827-841.
- Parkin DM (2001a) Global Cancer Statistics in the year 2000. *Lancet Oncol*; 2, 533-43.
- Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. (2001b) Cancer burdens in the year 2000. The Global picture. *European Journal of Cancer* 37, S4-S66. www.ejconline.com
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L and Thomas DB. eds. (2002) Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155. *IARC Press*. Lyon, Francia.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. (2005) Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 55, 74-108. [Citado: Sep 2009]. Disponible en: <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/reprint/55/2/74.pdf>
- Pearce N, Matos E, Vaino H, Boffetta P, Kogevinas M. (1994) Occupational Cancer in Developing Countries. IARC Scientific Publication No. 129. *IARC Press*. Lyon, Francia.
- Pelucchi C, Talamini R, Levi F, Bosetti C, La Vecchia C, Negri E, Parpinel M, Franceschi S. (2003) Fibre intake and laryngeal cancer risk. *Annals of Oncology* 14, 162–167.
- Peng J, Raverdi N, Ganry O, De La Roche–Saint André G., Dubreuil A, Lorriaux A. (2000) Descriptive Epidemiology of upper aerodigestive tract cancers in the department of Somme. *Bull Cancer* 87 (2), 201–6.
- Percy C, Van Holten V, and Muir C. (1976) ICD-O: International Classification of Diseases for Oncology, 1st Edition. World Health Organization, Geneva.
- Percy C, Van Holten V, and Muir C. (1990) ICD-O: International Classification of Diseases for Oncology, Second Edition. World Health Organization, Geneva.
- Pérez Maza BA. (2007) La equidad en los servicios de salud. *Rev Cubana Salud Pública* [serie en Internet]; 33(3). [Citado Ago 2008]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662007000300007&lng=es&nrm=iso
- Peto R., Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley, E, Doll R. (2000) Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of the national statistics with two case–control studies. *British Medical J.* 321, 323–329.

- Pintos J, Franco EL, Oliveira BV, Kowalski LP, Curado MP, Dewar R. (1994) Mate, Coffee, and tea consumption and risk of cancers of the upper aerodigestive tract in Southern Brazil. *Epidemiology* 5, 583-590.
- Pollán M, Lopez-Abente G (1995) Wood-related occupations and laryngeal cancer. *Cancer Detect Prev*, 19, 250-257.
- Pöschl G, H. K. Seitz H. K. (2004) Alcohol and Cancer. *Alcohol & Alcoholism* 39(3), 155–165.
- Pou AM, Rimell F, Jordan J, Shoemaker D, Johnson J, Barua P, Post J, Ehrlich G. (1995) Adult respiratory papillomatosis: human papillomavirus type and viral coinfection as predictors of prognosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104,758–762.
- Purdue MP, Hashibe M, Berthiller J, La Vecchia C, Dal Maso L, Herrero R. et al. (2009) Type of Alcoholic Beverage and Risk of Head and Neck Cancer. A Pooled Analysis within the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol.* 169, 132–142
- Raitiola H. (2000) Epidemiology, Clinical Characteristics and Treatment Outcome of Laryngeal Cancer. Academic Dissertation. University of Tampere. Medical School. Finland. *Acta Electronica Universitatis Tamperensis* 38. [Citado: May. 2008]. URL disponible en: <http://acta.uta.fi/>
- Riboli E & Norat T. (2003) Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr.* 78 (suppl), 559S–69S.
- Ríos NE, Fernández RM, Jorge ER (2005) Los registros médicos en Cuba. *Rev Cubana Salud Pública* 31(4), 0-0. ISSN: 0864-3466. [Acceso: Ene. 2009]. URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662005000400013&lng=es&nrm=iso
- Rischa A, Ramrothb H, Raedtsa V, Rajae–Behbahania N, Schmezera P, Bartscha H, et al. (2003) Laryngeal cancer risk in Caucasians is associated with alcohol and tobacco consumption but not modified by genetic polymorphisms in class I alcohol dehydrogenases ADH1B and ADH1C, and glutathione–S–transferases GSTM1 and GSTT1. *Pharmacogenetics* 13, 225-230.
- Robin PE, Reid A, Powell DJ & McConkey CC (1991) The incidence of cancer of the larynx. *Clin Otolaryngol* 16, 198-201.

- Rothman KJ. (1987) *Epidemiología Moderna*. Ed. Díaz de Santos, Madrid. España; p.397.
- Rothman KJ, Cann CI, Fried MP. (1989) Carcinogenicity of dark liquor. *Am J Public Hlth.* 79, 1516–20.
- Salud Ocupacional (2009) Página inicial en internet. Infomed especialidades. Normas cubanas [actualizado: 10/02/09; citado: 02/08/2009]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/salocupa/temas.php?idv=12949>
- Sánchez-Cantalejo E. (2000) *Regresión logística en salud pública*. Serie Monografías No. 26. Ed. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada, España; p.173.
- Sataloff RT (2001) Professional voice users: the evaluation of voice disorders. *Occup Med.* 16(4):633-47.
- Schlecht N, Franco E, Pintos J, Kowalski L. (1999) Effect of Smoking Cessation and Tobacco Type on the Risk of Cancers of the Upper Aero–Digestive Tract in Brazil. *Epidemiology* 1(10), 412–418.
- Schlecht NF, Pintos J, Kowalski LP, Franco EL (2001). Effect of type of alcoholic beverage on the risks of upper aerodigestive tract cancers in Brazil. *Cancer Causes Control* 12, 579–87.
- Schoenbach VJ. (1999) *Comprendiendo los Fundamentos de la Epidemiología*. P. 572. Trad. 2004. [Citado: 01/2010] Libro disponible en Internet: <http://www.epidemiolog.net/es/endesarrollo/TablaDeContenidos.htm>
- Shafey O, Dolwick S, Guindon GE, ed. (2003) *Tobacco control country profiles*. Second edition. Atlanta (GA): American Cancer Society. 12th World Conference on Tobacco or Health. [Citado 20/08/09]. Disponible en: <http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/437C3114-24FE-45CA-9A62-8E119BC66CC6/0/TCCP2.pdf>
- Shanmugaratnam K. (1995) Introducción. En: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG. *Registros de Cáncer: Principios y Métodos*. (IARC Publicaciones Científicas No. 95). Lyon, Francia; p. 1-2.
- Shapiro J, Jacobs E, Thun M. (2000) Cigar Smoking in Men and Risk of Death From Tobacco–Related Cancers. *J Nat Cancer Institute* 92 (4), 333–37.

- Siemiatycki J, Nadon L, Lakhani R, Bégin D and Gérin M (1991) Exposure assessment. En: *Risk Factors for Cancer in the Workplace*, Siemiatycki J (ed); p. 46–103. CRC Press: Boca Raton.
- Silva LC (1994) *Excursión a la regresión logística en ciencias de la salud*. Ed. Díaz de Santos, Madrid, España; p. 232.
- Silva, LC (1997) *Cultura estadística e investigación científica en el campo de la salud: una mirada crítica*. Ed. Díaz de Santos S.A. Madrid, España, p.390.
- Silva LC y Barroso I (2003) *Regresión logística*. Monografía. Cuadernos de Estadística (15). Ed. La Muralla; Madrid, España; p.139.
- Silva, LC (2005) Una Ceremonia Estadística para Identificar Factores de Riesgo. *Salud Colectiva*, Buenos Aires, 1(3), 309-322.
- Silvestri F, Bussani R, Stanta G, Cosatti C & Ferlito A (1992) Supraglottic versus glottic laryngeal cancer: epidemiological and pathological aspects. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 54, 43-48.
- Smith RP, Hill-Kayser C. (2008) *Laryngeal Cancer: The Basics*. [Monografía en internet]. Oncolink. The Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. Oncolink: [Citado 05/08/2009]. Disponible en: <http://www.oncolink.org/types/article.cfm?c=7&s=24&ss=185&id=9450&CFID=6039730&CFTOKEN=59221737>
- Soriano J, Galán Y, Luaces P, Martín A, Arrebola J, Carrillo G. (1998) Incidencia en Cuba del cáncer en la tercera edad. *Rev Cub Oncol* 14(2), 121-128.
- Soskolne CL, Jhangri GS, Siemiatycki J, Lakhani R, Dewar R, Bursh JD et al. (1992) Occupational exposure to sulfuric acid in southern Ontario, Canada, in association with laryngeal cancer. *Scand J Work Environ Health* 18, 225-32.
- Statistical Research & Application Branch (2002) Joinpoint regression program. Version March 2002. Division of Cancer Control and Population Sciences. National Cancer Institute www.srab.cancer.gov/joinpoint/
- Steenland K. (1997) Laryngeal cancer incidence among workers exposed to acid mists (United States). *Cancer Causes and Controls* 8, 34–38.
- Stephenson WT, Barnes DE, Holmes FF & Norris CW (1991) Gender influences subsite of origin of laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117, 774-778.

- Stewart BW; Kleihues P. Eds. (2003) World Cancer Report. *IARC Press*. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France.
- Suárez N. (2004) Estudio sobre consumo, precio y comercialización de los productos manufacturados del tabaco en Cuba. Informe de Investigación. Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana. http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/luchantitabaquica/informe_consumo_2004.pdf
- Swierzewski SJ (2007) Head and Neck Cancer. Laryngeal Cancer. [Monografía en internet]. Healthcommunities.com. [Citado 01/08/2009]. Disponible en: <http://www.oncologychannel.com/headneck/larynx.shtml>
- Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, et al. (2002) Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control* 13, 957-964.
- Taskinen PJ. (1969) Radiotherapy and TNM classification of cancer of the larynx. A study based on 1447 cases seen in the Radiotherapy Clinic of Helsinki during 1936-1961. *Acta Radiol Suppl* 287, 1-121.
- Thomsen BL, Lundbeck H A/S (2010) Logistic regression analysis. [Acceso: Julio 2010]. Artículo en la Internet. URL disponible en: <http://staff.pubhealth.ku.dk/~pd/V+R/slides/genmod.pdf>
- Tsukuma H, Ajiki W, Ioka A, Oshima A. (2006) Survival of cancer patients diagnosed between 1993 and 1996: a collaborative study of population-based cancer registries in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 36(9), 602-7.
- Tuyns AJ, Estève J, Raymond L, et al. (1988) Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC International Case-Control Study in Turin and Varessa (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer* 41, 483-491.
- Tuyns AJ (1994) Laryngeal cancer. *Cancer Surv* 19-20, 159-173.
- U.S. Department of Health and Human Services. (2004) *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, p. 62. <http://www.surgeongeneral.gov/library>

- Unión Internacional Contra el Cáncer UICC (2008) Declaración Mundial del Cáncer. [Artículo en Internet]. UICC.org. [Citado 11/08/2009]. Disponible en: <http://uicc.org/templates/uicc/pdf/wcd2008/wcdfinal-esp09low.pdf>
- Van Den Eeden SK, Friedman GD. (1993) Exposure to engine exhaust and risk of subsequent cancer. *J Occup Med.* 35(3), 307-11.
- Van Dijck JAAM & Schouten (2001) Use of cancer registry data: prerequisites, limitations and solutions. In: Evaluation and Monitoring of Screening Programmes. R Sankila, E. Démaret, M. Hakama, E. Lynge, LJ Schouten, DM Parkin. European Commission. Europe Against Cancer Programme. Brussels-Luxembourg, 2000. Office for Official Publications of the European Communities. Luxembourg.
- Varona P, Fernández N, Bonet M, García RG, Ibarra AM, Chang de la Rosa M et al. (1995) National Survey of Risk Factors - 1995. National Institute of Hygiene, Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health and National Statistic Office, 1995. [Citado 20/08/2009]. Disponible en: <https://apps.who.int/infobase/report.aspx?rid=116&dm=8&iso=CUB&searchButton=Search+Surveys>
- Vaughan T, Davis S. (1991) Wood Dust Exposure and Squamous Cell Cancers of the Upper Respiratory Tract. *American J of Epidemiology* 133 (6), 560–564.
- Villar MS. (2004) Laringología. En: Manuel S. Villar Suárez et al. Otorrinolaringología. 2da. ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Cap. 4 p.137-161.
- Virtaniemi J, Hivikoski P, Kumpulainen E, Johansson R, Pukkala E, Kosma V. (2000) Is the Subsite Distribution of Laryngeal Cancer Related to Smoking Habits? *Acta Oncologica*; 39 (1), 77-79.
- Vives A, Valdivia G, Marshall G. (2004) Recent changes in prostate cancer mortality in Chile. Trends analysis from 1955 to 2001. *Rev Med Chil.* 132 (5), 579-87.
- Weiland SK, Straif K, Chambless L, Werner B, Mundt KA, Bucher A, et al. (1998) Workplace risk factors for cancer in the German rubber industry: part 1. Mortality from respiratory cancers. *Occup Environ Med* 55, 317-324.

- WHO (2002) National Cancer control Programmes. Policies and managerial guidelines. 2nd ed. 2002; World Health Organization. [Citado: Ago 2008]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/media/en/408.pdf>
- WHO (2003) European Country Profiles on Tobacco Control 2003. World Health Organization. Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark. [Citado: 20/08/09]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/document/E80607.pdf>
- WHO (2004) Global Status Report on Alcohol 2004. World Health Organization Geneva. ISBN: 978-92-4-156272-0 (Citado: Mayo 2009) Disponible en: http://www.faslink.org/WHO_global_alcohol_status_report_2004.pdf
- Wünsch-Filho V. (2004) The epidemiology of laryngeal cancer in Brazil. *Sao Paulo Med J* 122(5), 188-94.
- Yang PC, Thomas DB, Daling JR & Davis S (1989) Differences in the sex ratio of laryngeal cancer incidence rates by anatomic subsite. *J Clin Epidemiol* 42, 755-758.
- Zatonsky W, Becher H, Lissowska J, Wahrendorf J. (1991) Tobacco, alcohol and diet in the etiology of laryngeal cancer: a population-based case-control study. *Cancer Causes and Control* 2, 3-10.
- Zheng W, Blot WJ, Shu XO, Gao YT, Ji BT, Ziegler RG & Fraumeni JF, Jr. (1992) Diet and other risk factors for laryngeal cancer in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* 136, 178-191.

Tablas Estadísticas

Tabla 1.1. Distribución de los casos nuevos de cáncer de laringe según período calendario y edad al diagnóstico*. Cuba. 1988-2003.

Período	<50		50-64		65-74		75 y más		Total
	Nº.	(%)	Nº.	(%)	Nº.	(%)	Nº.	(%)	
1988-92	348	(10,1)	1189	(34,7)	1041	(30,4)	849	(24,8)	3427
1993-97	371	(9,6)	1379	(35,6)	1158	(29,9)	967	(24,9)	3875
1998-03	569	(10,3)	2203	(39,8)	1529	(27,6)	1233	(22,3)	5534
Total	1288	(10,0)	4771	(37,2)	3728	(29,0)	3049	(23,7)	12 836

*En 63 casos no se reportó la edad al diagnóstico.

X^2 (6gl) = 35,59 (P = 0.000)

Tabla 1.2. Distribución de los casos nuevos de cáncer de laringe según sexo y edad al diagnóstico*. Cuba. 1988-2003.

Sexo	<35		35-49		50-64		65-74		75 y más		Total (100%)
	Nº.	(%)	Nº.	(%)	Nº.	(%)	Nº.	(%)	Nº.	(%)	
Hombres	72	(0,7)	956	(8,9)	4020	(37,3)	3141	(29,2)	2576	(23,9)	10 765
Mujeres	40	(1,9)	220	(10,6)	751	(36,3)	587	(28,3)	473	(22,8)	2 071
Total	112	(0,9)	1176	(9,2)	4771	(37,2)	3728	(29,0)	3049	(23,7)	12 836

*En 63 casos no se reportó la edad al diagnóstico.

X^2 (3gl) = 39,3 (P = 0.000)

Tabla 1.3. Distribución de los casos según sexo y sitio topográfico dentro de la laringe. Cuba. 1988-2003

Topografía*	Glottis CIE 161.0		Subglottis CIE 161.2		Supraglottis CIE 161.1		Total	Razón**
	Nº.	(%)	Nº.	(%)	Nº.	(%)		
Hombres	2002	(76%)	30	(1%)	582	(22%)	2614	3,4
Mujeres	269	(58%)	8	(2%)	183	(40%)	460	1,5
Total	2271	(74%)	38	(1%)	765	(25%)	3074	3

X^2 (2gl) = 66,7 (P = 0.000)

*Se excluyen 9797 casos con localización no definida + 28 casos de cartílago laríngeo (CIE 161.3). **Razón Glottis/Supraglottis

Tabla 1.4. Distribución de los principales sitios topográficos dentro de la laringe según edad al diagnóstico. Cuba (1988-2003)

Topografía* Edad**	Glotis		Subglotis		Supraglotis		Total
	Nº.	(%)	Nº.	(%)	Nº.	(%)	
<50	294	(79%)	7	(2%)	70	(19%)	371
50-64	951	(75%)	11	(1%)	305	(24%)	1267
65-74	619	(71%)	12	(1%)	236	(27%)	867
75 y más	395	(72%)	8	(1%)	146	(27%)	549
Total	2259	(74%)	38	(1%)	757	(25%)	3054

$$X^2 (6gl) = 14,7 (P = 0.023)$$

* Se excluyen 9797 casos con localización no definida + 28 casos de cartílago laríngeo (CIE 161.3)

**En 63 casos la edad no fue definida.

Tabla 1.5. Distribución de la incidencia de tumores glóticos y supraglóticos según provincias. Cuba. 1988-2003.

Topografía* Provincia**	Glotis		Supraglotis		Total
	Nº.	(%)	Nº.	(%)	
Pinar del Río	143	(70%)	61	(30%)	204
Provincia Habana	94	(71%)	38	(29%)	132
Ciudad Habana	458	(74%)	163	(26%)	621
Matanzas	169	(79%)	46	(21%)	215
Villa Clara	380	(76%)	119	(24%)	499
Cienfuegos	102	(74%)	35	(26%)	137
Sancti Spiritus	121	(68%)	58	(32%)	179
Ciego de Ávila	63	(76%)	20	(24%)	83
Camagüey	112	(79%)	32	(21%)	144
Las Tunas	69	(90%)	8	(10%)	77
Holguín	70	(78%)	20	(22%)	90
Granma	115	(69%)	51	(31%)	166
Stgo. De Cuba	288	(79%)	79	(21%)	367
Guantánamo	78	(72%)	30	(28%)	108
I. de la Juventud	7	(58%)	5	(42%)	12
Total	2269	(75%)	765	(25%)	3074

*En 16 casos la provincia no fue definida. $X^2 (14gl) = 28,2 (P = 0.013)$

Tabla 1.6. Distribución de los casos nuevos de cáncer de laringe según grupos de edad y etapa clínica al diagnóstico. Cuba. 1988-2003

Edad**	Etapa*	Etapas I y II		III y IV		Total
		Nº.	(%)	Nº.	(%)	
<50		574	(66%)	298	(34%)	872
50-64		1893	(65%)	1023	(35%)	2916
65-74		1224	(61%)	791	(39%)	2015
75 y más		695	(62%)	418	(38%)	1113
Total		4386	(63%)	2530	(37%)	6916

$$X^2 (3g) = 11,7 (P = 0.009)$$

*Se excluyen 5792 casos con etapa clínica desconocida y 123 casos de CIS

**En 63 casos la edad no fue definida.

Tabla 1.7. Distribución de los casos según provincia de residencia y etapa clínica al diagnóstico. Cuba. 1988-2003.

Provincia**	Etapa*	Etapas I y II		III y IV		Total
		Nº.	(%)	Nº.	(%)	
Pinar del Río		252	(70%)	107	(30%)	359
Provincia Habana		229	(53%)	200	(47%)	429
Ciudad Habana		881	(52%)	806	(48%)	1687
Matanzas		378	(79%)	100	(21%)	478
Villa Clara		602	(74%)	212	(26%)	814
Cienfuegos		229	(75%)	75	(25%)	304
Sancti Spiritus		209	(74%)	73	(26%)	282
Ciego de Ávila		164	(69%)	75	(31%)	239
Camagüey		479	(80%)	119	(20%)	598
Las Tunas		120	(66%)	61	(34%)	181
Holguín		219	(51%)	211	(49%)	430
Granma		158	(52%)	146	(48%)	304
Stgo. De Cuba		378	(60%)	254	(40%)	632
Guantánamo		106	(59%)	76	(41%)	182
I. de la Juventud		17	(40%)	25	(60%)	42
Total		4421	(64%)	2540	(36%)	6961

$$X^2 (14g) = 375,7 (P = 0.000)$$

*Se excluyen 5792 casos con etapa clínica desconocida y 123 casos de CIS.

**En 16 casos la provincia no fue definida.

Tabla 1.8. Porcentaje estimado de cambio anual (PCA) derivado del análisis de la tendencia (Análisis de regresión segmentada) de las tasas de incidencia (específicas y estandarizadas) de cáncer laríngeo. Hombres y mujeres. Cuba (1988-2003).

	PCA 1988-2003	Tendencia 1		Tendencia 2**	
		Años	PCA	Años	PCA
Hombres					
Edad (años)					
35-39	0,36	1988-2003	0,36		
40-44	2,14	1988-2003	2,14		
45-49	2,10	1988-2003	2,10		
50-54	4,55*	1988-2003	4,55*		
55-59	2,54*	1988-2003	2,54*		
60-64	1,56*	1988-2003	1,56*		
65-69	1,15	1988-2003	1,15		
70-74	-0,36	1988-1992	11,06	1992-2003	-2,67
75-79	-0,33	1988-2003	-0,33		
80-84	0,09	1988-1997	3,76*	1997-2003	-6,28
≥85	0,77	1988-1993	12,84	1993-2003	-2,89
Tasa Cruda	2,31*	1988-2003	2,31*		
Estandarizada					
Est. total	1,44*	1988-2003	1,44*		
Est. truncada	2,44*	1988-2003	2,44*		
Mujeres					
Edad (años)					
35-39	-0,41	1988-2003	-0,41		
40-44	0,70	1988-2003	0,70		
45-49	1,39	1988-2003	1,39		
50-54	3,30	1988-2003	3,30		
55-59	-0,93	1988-2003	-0,93		
60-64	1,19	1988-2003	1,19		
65-69	1,20	1988-2003	1,20		
70-74	1,11	1988-2003	1,11		
75-79	-1,63	1988-2003	-1,63		
80-84	1,21	1988-2003	1,21		
≥85	2,40	1988-1993	27,40	1993-2003	-3,28
Tasa Cruda	2,13*	1988-2003	2,13*		
Estandarizada					
Est. total	0,98	1988-2003	0,98		
Est. truncada	0,78	1988-2003	0,78		

* El PCA (coeficiente de regresión) difiere significativamente de cero ($p < 0,05$)

**Periodo consecutivo a un punto de cambio en el tiempo estadísticamente significativo.

Tabla 1.9. Porcentaje estimado de cambio anual (PCA) derivado del análisis de la tendencia (Análisis de regresión segmentada) de las tasas de mortalidad (específicas y estandarizadas) de cáncer laríngeo. Hombres y mujeres. Cuba (1990-2004).

	PCA 1990-2004	Tendencia 1		Tendencia 2**	
		Años	PCA	Años	PCA
Hombres					
Edad (años)					
35-39	-3,72	1990-2004	-3,72		
40-44	5,96*	1990-2004	5,96*		
45-49	1,83	1990-2004	1,83		
50-54	4,60*	1990-1994	-7,65	1994-2004	8,12*
55-59	2,76*	1990-2004	2,76*		
60-64	1,78*	1990-2004	1,78*		
65-69	1,39	1990-2004	1,39		
70-74	1,17	1990-2004	1,17		
75-79	-0,18	1990-2004	-0,18		
80-84	0,73	1990-2004	0,73		
≥85	1,04	1990-2004	1,04		
Tasa Cruda	3,28*	1990-2004	3,28*		
Estandarizada					
Est. total	1,80*	1990-2004	1,80*		
Est. truncada	2,78*	1990-1992	-9,00	1992-2004	3,74*
Mujeres					
Edad (años)					
35-39	-0,98	1990-2004	-0,98		
40-44	3,55	1990-2001	8,10*	2001-2004	-31,10
45-49	-1,05	1990-2004	-1,05		
50-54	3,41	1990-2004	3,41		
55-59	0,54	1990-2004	0,54		
60-64	-0,67	1990-2004	-0,67		
65-69	0,90	1990-2004	0,90		
70-74	-2,01	1990-2004	-2,01		
75-79	-1,57	1990-2004	-1,57		
80-84	0,34	1990-2004	0,34		
≥85	0,90	1990-2004	0,90		
Tasa Cruda	2,25*	1990-2004	2,25*		
Estandarizada					
Est. total	0,37	1990-2004	0,37		
Est. truncada	0,91	1990-2004	0,91		

* El PCA (coeficiente de regresión) difiere significativamente de cero ($p < 0,05$)

**Periodo consecutivo a un punto de cambio en el tiempo estadísticamente significativo.

Tabla 1.10. Cáncer de laringe. Razones promedio de Incidencia y Mortalidad Estandarizadas según provincias. Hombres.

Provincia	Incidencia (1999-03)		Mortalidad (2000-04)	
	RIE*	IC 95%	RME*	IC 95%
Pinar del Río	,77*	,66 – ,88	,84*	,70 – ,98
Provincia Habana	,94	,82 – 1,05	,85*	,71 – ,98
Ciudad Habana	1,22*	1,14 – 1,30	1,13*	1,04 – 1,22
Matanzas	1,18*	1,04 – 1,31	,92	,77 – 1,07
Villa Clara	1,27*	1,15 – 1,39	,88	,75 – 1,00
Cienfuegos	1,02	,86 – 1,19	,95	,75 – 1,14
Sancti Spíritus	,77*	,64 - ,90	,73*	,58 – ,88
Ciego de Ávila	,93	,77 – 1,09	,91	,72 – 1,10
Camagüey	,93	,81 – 1,04	,94	,79 – 1,08
Las Tunas	,74*	,61 - ,87	1,03	,85 – 1,22
Holguín	,91	,81 – 1,01	1,18*	1,04 – 1,32
Granma	,87*	,75 - ,98	1,09	,93 – 1,24
Stgo. De Cuba	,93	,82 – 1,04	,97	,84 – 1,10
Guantánamo	,64*	,51 - ,77	,72*	,55 – ,88
I. de la Juventud	1,46	,96 – 1,96	1,26	,66 – 1,86

*La RIE o la RME difiere significativamente de 1 (P<0,05)

Tabla 1.11. Cáncer de laringe. Razones promedio de Incidencia y Mortalidad Estandarizadas según provincias. Mujeres.

Provincia	Incidencia (1999-03)		Mortalidad (2000-04)	
	RIE*	IC 95%	RME*	IC 95%
Pinar del Río	,31	,98 – 1,64	1,70*	1,21 – 2,19
Provincia Habana	,98	,71 – 1,26	,77	,46 – 1,08
Ciudad Habana	1,09	,94 – 1,24	,92	,75 – 1,09
Matanzas	1,23	,92 – 1,55	,49*	,23 – ,74
Villa Clara	1,11	,86 – 1,37	,83	,54 – 1,11
Cienfuegos	1,02	,64 – 1,40	,77	,35 – 1,18
Sancti Spíritus	1,08	,73 – 1,44	1,26	,78 – 1,74
Ciego de Ávila	,56*	,28 – ,84	,80	,36 – 1,23
Camagüey	,60*	,39 – ,81	,94	,61 – 1,28
Las Tunas	1,34	,93 – 1,75	1,35	,82 – 1,88
Holguín	,79	,57 – 1,01	1,17	,83 – 1,51
Granma	1,11	,81 – 1,41	1,01	,64 – 1,37
Stgo. De Cuba	,72*	,51 – ,93	,92	,62 – 1,22
Guantánamo	,84	,50 – 1,19	1,15	,63 – 1,66
I. de la Juventud	2,18	,76 – 3,61	,90	-,35 – 2,16

*La RIE o la RME difiere significativamente de 1 (P<0,05)

Tabla 2.1. Distribución de 200 casos de cáncer laríngeo y 200 controles según variables sociodemográficas determinadas.

	Casos ^a (n=200)	Controles ^a (n=200)	RD ^b	(IC 95%)
Edad (años)^c				
<55	50	55	–	
55–64	73	71	–	
65–74	52	51	–	
≥ 75	25	23	–	
Sexo^c				
Masculino	171	167	–	
Femenino	57	64	–	
Provincia de residencia				
Ciudad Habana	98	109	–	
Provincia Habana	27	38	–	
Otras provincias	75	53	–	
	<i>X² de tendencia 3,40; P=0,06</i>			
Educación (años)				
≥ 9	102	120	1 ^d	
6 – 8	57	40	1,38	(0,78 – 2,46)
< 6	41	40	0,89	(0,43 – 1,82)
	<i>X² de tendencia 1,42; P=0,23</i>			
Educación del esposo(a) (años)				
≥9	16	20	1 ^d	
6–8	85	100	0,66	(0,29 – 1,50)
<6	98	73	1,16	(0,47 – 2,82)
	<i>X² de tendencia 4,51; P=0,03</i>			
Número de hermanos				
<4	67	81	1 ^d	
4–7	78	81	0,95	(0,56 – 1,60)
≥8	55	38	1,17	(0,63 – 2,17)
	<i>X² de tendencia 4,11; P<0,04</i>			

^aAlgunos estratos pueden no completar el total debido a valores perdidos. ^bEstimada por un modelo de regresión logística múltiple no condicional, incluyendo términos de ajuste para sexo, edad, provincia de residencia, hábito de fumar y consumo de alcohol. ^cVariables de apareamiento entre casos y controles. ^dCategoría de referencia

Tabla 2.2. RD y sus correspondientes IC del 95% para cáncer laríngeo según hábito de fumar.

	Casos (n=200)	Controles (n=200)	RD ^a	(IC 95%)
Hábito de fumar				
No fumadores	10	53	1 ^c	
Ex fumadores	24	50	2,68	(1,06 – 6,81)
Fumadores actuales	166	97	10,07	(4,55 – 22,29)
Cantidad de cigarrillos^b /día (CPD)				
< 20	44	38	8,56	(3,48 – 21,07)
20 – 29	67	34	13,69	(5,47 – 34,25)
≥30	50	13	33,01	(11,43 – 95,32)
			χ^2_1 de tendencia	53,80; P<0,0000
Tabaco o Pipa sólo^{b, d}/día				
1–3	3	7	0,69	(0,10 – 4,73)
≥ 4	2	5	0,99	(0,14 – 7,08)
			χ^2_1 de tendencia	1,31; P=0,2514
Edad de comienzo^b (años)				
≥ 17	48	36	1 ^c	
16–14	47	29	1,38	(0,70 – 2,74)
< 14	71	32	1,81	(0,93 – 3,49)
			χ^2_1 de tendencia	2,79; P=0,0947
Duración del hábito^b (años)				
< 38	38	35	1 ^c	
38–50	69	42	1,54	(0,77 – 3,08)
≥ 51	59	20	3,86	(1,41–10,56)
			χ^2_1 de tendencia	8,35; P<0,0039
Años desde que dejó de fumar				
Fumadores actuales	166	97	1 ^c	
< 10	14	16	0,50	(0,22–1,11)
≥10	10	34	0,16	(0,07–0,37)
			χ^2_1 de tendencia	26,05; P<0,0001

*Algunos estratos pueden no completar el total debido a valores perdidos. ^aEstimada por un modelo de regresión logística múltiple no condicional, incluyendo términos de ajuste para sexo, edad, provincia de residencia, educación y consumo de alcohol. ^bEntre fumadores actuales. ^cCategoría de referencia. ^dSe consideró equivalente (1 pipa = 1 tabaco).

Tabla 2.3. RD y sus correspondientes IC del 95% para cáncer laríngeo según hábito de ingerir bebidas alcohólicas.

	Casos (n=200)	Controles (n=200)	RD ^a	(IC 95%)
Hábito de beber				
Abstemios	38	64	1 ^c	
Ex bebedores	37	42	1,44	(0,69 – 2,92)
Bebedores actuales	125	94	2,21	(1,19 – 4,11)
Cantidad de bebida^b				
1-<7	22	28	1,38	(0,63 – 3,04)
7-20	29	26	1,76	(0,84 – 3,84)
21-69	39	29	2,19	(1,02 – 4,68)
≥70	35	11	6,70	(2,58 – 17,38)
	<i>X²₁ de tendencia</i>		20,16; P<0,0001	
Edad que comenzó a beber^b (años)				
≥21	26	18	1 ^c	
17-20	42	47	0,44	(0,19 – 1,01)
<17	57	29	0,98	(0,42 – 2,32)
	<i>X²₁ de tendencia</i>		1,65; P=0,1996	
Duración del hábito^b (años)				
<33	26	25	1 ^c	
33 – 44	40	41	0,78	(0,34 – 1,85)
≥45	59	28	2,61	(0,79 – 8,66)
	<i>X²₁ de tendencia</i>		4,77; P=0,0290	
Años desde que dejó de beber				
Actual	125	94	1 ^c	
<10	16	22	0,45	(0,21 – 0,97)
≥10	21	20	0,62	(0,30 – 1,26)
	<i>X²₁ de tendencia</i>		1,37; P=0,2421	
Licores fuertes^d (tragos/semana)				
0	38	64	1 ^c	
1-<7	8	7	1,70	(0,49 – 5,93)
7-20	12	6	2,84	(1,16 – 12,67)
21-69	8	9	1,59	(0,49 – 5,17)
≥70	5	2	5,43	(0,88 – 33,57)
	<i>X²₁ de tendencia</i>		5,27; P<0,0217	
Cerveza^d (tragos/semana)				
0	38	64	1 ^c	
1-7	5	2	8,86	(1,10 – 71,22)
≥7	3	2	11,77	(0,94 – 146,52)
	<i>X²₁ de tendencia</i>		2,89; P<0,0894	
Vino^d (tragos/semana)				
0	38	64	1 ^c	
1-7	0	1	-	-
	<i>X²₁ de tendencia</i>		0,58; P=0,4445	

*Algunos estratos pueden no completar el total debido a valores perdidos. ^aEstimada por un modelo de regresión logística múltiple no condicional, incluyendo términos de ajuste para sexo, edad, provincia de residencia, educación y consumo de tabaco. ^bEntre bebedores actuales. ^cCategoría de referencia. ^dAnálisis restringido a consumidores de sólo un tipo de bebida.

Tabla 2.4. RD y sus correspondientes IC del 95% para cáncer laríngeo de acuerdo a varias combinaciones de categorías de consumo de los hábitos de fumar y beber bebidas alcohólicas.

Consumo de alcohol (tragos/semana)^a				
Hábito de fumar^b	Abstemios	<21	21+	Ex bebedores
No fumadores^c	6/29	2/13	1/7	1/4
RD (IC 95%)	1 ^d	1,48 (0,23 – 9,41)	1,83 (0,16 – 20,6)	1 ^d
Fumadores actuales (CPD)				
1–29^c	21/18	27/23	47/21	16/10
RD (IC 95%)	8,32 (2,56 – 27,12)	11,74 (3,36 – 41,05)	26,92 (7,34 – 98,67)	8,09 (0,57 – 114,65)
≥30^c	10/1	8/5	21/5	11/2
RD (IC 95%)	86,26 (8,23 – 903,57)	15,89 (3,12 – 61,01)	44,07 (9,44 – 205,65)	36,49 (1,68 – 793,19)
Ex fumadores				
Ex^c	1/12	11/11	5/5	7/22
RD (IC 95%)	1 ^d	13,15 (1,25 – 137,62)	9,91 (0,77 – 126,84)	3,89 (0,37 – 40,75)

^aEstimada por un modelo de regresión logística múltiple no condicional, incluyendo términos de ajuste para sexo, edad, provincia de residencia, educación y consumo de tabaco y alcohol. ^bAlgunos estratos pueden no completar el total debido a valores perdidos. ^cCasos/controles. ^dCategoría de referencia.

Tabla 2.5a. RD y sus correspondientes IC del 95% para cáncer laríngeo según hábito de fumar y subsitios dentro de la laringe (*glotis y supraglotis*).

Variable	Controles (n=200)	Glotis		Supraglotis			
		Casos* (n=130)	RD ^a	(IC 95%)	Casos* (n=63)	RD ^a	(IC 95%)
Hábito de fumar							
No fumadores	53	10	-		0	-	
Ex fumadores	50	19	1 ^c		4	1 ^c	
Fumadores actuales	97	101	2,77	(1,45 – 5,02)	59	9,32	(2,89 – 30,11)
Cantidad de cigarrillos^b /día (CPD)							
< 20	38	27	1 ^c	-	14	1 ^c	-
20 – 29	34	43	1,74	(0,85 – 3,56)	23	1,70	(0,69 - 4,17)
≥30	13	28	3,91	(1,59 – 9,66)	20	4,60	(1,61 - 13,06)
X^2_1 de tendencia	34,47; P=0,0000				40,13; P=0,0000		
Edad de comienzo^b (años)							
≥ 17	36	33	1 ^c		12	1 ^c	
16–14	29	23	0,78	(0,35 – 1,73)	23	4,41	(1,56 – 12,42)
< 14	32	45	1,52	(0,74 – 3,13)	24	3,16	(1,15 – 8,68)
X^2_1 de tendencia	1,71; P=0,1905				3,28; P=0,0699		
Duración del hábito^b (años)							
< 38	35	24	1 ^c		12	1 ^c	
38–50	42	48	1,77	(0,82 – 3,80)	20	1,17	(0,43 – 3,17)
≥ 51	20	29	3,09	(0,93–10,20)	27	6,30	(1,49–16,69)
X^2_1 de tendencia	3,78; P=0,0519				10,11; P=0,0015		
Años desde que dejó de fumar							
Actuales	97	101	1 ^c		59	1 ^c	
< 10	16	12	0,77	(0,33–1,80)	2	0,13	(0,02–0,68)
≥10	34	7	0,18	(0,07–0,46)	2	0,09	(0,02–0,44)
X^2_1 de tendencia	15,08; P=0,0001				16,93; P=0,0000		

Algunos estratos pueden no completar el total debido a valores perdidos. ^aEstimada por un modelo de regresión logística múltiple no condicional, incluyendo términos de ajuste para sexo, edad, provincia de residencia, educación y consumo de tabaco. ^bEntre fumadores actuales. ^cCategoría de referencia.

Tabla 2.5b. RD y sus correspondientes IC del 95% para cáncer laríngeo según hábito de consumir bebidas alcohólicas y subsitios dentro de la laringe (*glottis y supraglottis*).

Variable	Controles (n=200)	Glottis		Supraglottis		
		Casos* (n=130)	RD ^a	(IC 95%)	Casos* (n=63)	RD ^a
Hábito de beber						
Abstemios	64	24	1 ^c		12	1 ^c
Ex bebedores	42	21	1,05	(0,46 – 2,38)	13	3,02 (0,88 – 10,43)
Bebedores actuales	94	85	1,99	(1,03 – 3,84)	38	3,41 (1,14 – 10,20)
Cantidad de bebida^b (tragos/semana)						
1-<7	28	15	1,41	(0,59 – 3,37)	6	2,33 (0,56 – 9,75)
7-20	26	22	1,79	(0,76 – 4,22)	7	2,13 (0,52 – 8,75)
21-69	29	28	1,97	(0,85 – 4,57)	11	3,15 (0,81-12,15)
≥70	11	20	4,66	(1,64 – 13,19)	14	13,85 (3,11-61,73)
χ^2_1 de tendencia		16,68; P=0,0001			12,93; P=0,0003	
Edad de comienzo^b (años)						
≥21	18	17	1 ^c		9	1 ^c
17-20	47	30	0,41	(0,16 – 1,05)	10	0,23 (0,06 – 0,80)
<17	29	38	1,02	(0,39 – 2,63)	19	0,77 (0,22 – 2,63)
χ^2_1 de tendencia		1,40; P=0,2375			1,06; P=0,3040	
Duración del hábito^b (años)						
<33	25	17	1 ^c		9	1 ^c
33-44	41	30	0,97	(0,38 – 2,48)	10	0,51 (0,13 – 1,98)
≥45	28	38	2,70	(0,73 – 10,00)	19	1,55 (0,27-8,98)
χ^2_1 de tendencia		3,51; P=0,0610			2,38; P=0,1231	
Años desde que dejó de tomar						
Actuales	94	85	1 ^c		38	1 ^c
<10	22	9	0,47	(0,19 – 1,19)	5	0,13 (0,19 – 2,52)
≥10	20	12	0,50	(0,21 – 1,17)	8	0,09 (0,38 – 2,97)
χ^2_1 de tendencia		2,47; P=0,1164			0,13; P=0,7169	

Algunos estratos pueden no completar el total debido a valores perdidos. ^aEstimada por un modelo de regresión logística múltiple no condicional, incluyendo términos de ajuste para sexo, edad, provincia de residencia, educación y consumo de tabaco. ^bEntre bebedores actuales. ^cCategoría de referencia.

Tabla 2.6. RD y sus correspondientes IC del 95% para cáncer laríngeo según tipos de alimentos o principales grupos de alimentos consumidos (raciones/semana)

Alimento	Categorías aproximada de consumo ^a			χ^2 de tendencia
	Raciones/sem.	RD (IC 95%) ^b		
		II (Moderado)	III (Alto)	
Leche	(0; 0,5–7; >7)	0,99 (0,51–1,94)	0,64 (0,26–1,59)	3,33; $P=0,07$
Yogur	(0; 0,5–1; >1)	0,59 (0,31–1,14)	0,39 (0,17–0,88)	5,32; $P<0,05$
Mantequilla	(0; 0,5; >0,5)	1,17 (0,59–2,32)	0,77 (0,34–1,74)	0,51; $P=0,48$
Pan	(<7; 7–8; >8)	0,52 (0,25–1,07)	0,73 (0,29–1,85)	1,72; $P=0,19$
Pasta o arroz	(<15; 15–21; >21)	1,21 (0,52–2,78)	1,11 (0,46–2,66)	0,00; $P=0,94$
Platos de maíz	(<1; 1–3; >3)	0,96 (0,46–1,99)	1,16 (0,45–3,03)	0,06; $P=0,80$
Yuca	(<1; 1–3; >3)	1,30 (0,64–2,63)	0,76 (0,30–1,92)	0,19; $P=0,66$
Carne de res	(0; 0,5; >0,5)	1,45 (0,73–2,89)	2,60 (1,13–6,00)	0,04; $P=0,84$
Carne de cerdo	(<1; 1–2; >2)	2,30 (1,14–4,65)	0,89 (0,33–2,36)	0,45; $P=0,46$
Aves	(<1; 1–2; >2)	0,72 (0,37–1,39)	0,72 (0,28–1,88)	3,00; $P=0,08$
Pescado	(0; 0,5–1; >1)	0,61 (0,32–1,18)	0,64 (0,28–1,47)	4,02; $P<0,05$
Jamón y embutidos	(<0; 0,5; >0,5)	0,76 (0,36–1,71)	0,48 (0,20–1,15)	4,94; $P<0,05$
Carnes saladas	(<4, 4–11, >11)	1,38 (0,80–2,36)	0,97 (0,47–2,00)	0,05; $P=0,83$
Huevos	(<0; 0,5; >0,5)	2,21 (1,17–4,17)	3,22 (1,41–7,34)	4,18; $P<0,05$
Quesos	(<0; 0,5; >0,5)	1,78 (0,85–3,72)	0,72 (0,31–1,66)	1,93; $P=0,16$
Papas	(<2; 2–7; >7)	2,26 (1,13–4,54)	1,20 (0,40–3,62)	0,34; $P=0,56$
Vegetales verdes crudos	(<2; 2–7; >7)	1,58 (0,67–3,70)	0,77 (0,11–5,27)	10,11; $P<0,01$
Col	(<1; 1–7; >7)	0,51 (0,23–1,14)	0,30 (0,04–1,93)	9,03; $P<0,01$
Zanahoria	(0; 0,5–1; >1)	2,27 (0,99–5,18)	0,51 (0,22–1,19)	11,24; $P<0,00$
Tomate	(<4; 4–7; >7)	0,84 (0,38–1,82)	0,25 (0,05–0,85)	10,67; $P<0,01$
Legumbres	(<5; 5–7; >7)	1,34 (0,67–2,69)	3,41 (1,29–9,01)	1,66; $P=0,20$
Jugos de frutas	(<1; 1–5; >5)	0,55 (0,27–1,11)	1,14 (0,37–3,51)	4,41; $P<0,01$
Manzanas o peras	(0, >0)	0,59 (0,26–1,33)	–	–
Cítricos	(<1; 1–3; >3)	0,98 (0,42–22,30)	0,41 (0,13–1,24)	10,71; $P<0,01$
Plátanos fruta	(<1; 1–4; >4)	0,81 (0,35–1,88)	1,09 (0,37–3,20)	7,12; $P<0,01$
Pastel o postre	(<1; 1–3; >3)	1,57 (0,82–3,01)	0,86 (0,40–1,84)	0,60; $P=0,44$
Grupos principales de alimentos^c				
Féculas o almidones	(<25, 25–39, >39)	1,47 (0,84–2,55)	1,21 (0,63–2,29)	0,00; $P=1,00$
Vegetales	(<11, 11–28, >28)	0,97 (0,55–1,72)	0,64 (0,31–1,33)	5,79; $P<0,05$
Frutas	(<2, 2–11, >11)	0,92 (0,52–1,63)	0,54 (0,26–1,15)	15,97; $P<0,00$
Origen animal (carnes y huevos)	(<2,5, 2,5–7,5, >7,5)	1,04 (0,59–1,85)	0,72 (0,34–1,53)	6,63; $P<0,05$
Grasa para cocinar (Aceite vegetal ^d versus Grasa animal)	135/134 63/64	0,94 (0,56 – 1,57)		
Consumo de vitamina (No ^d versus Sí)	118/107 82/93	1,02 (0,62 – 1,66)		

^aEl cuartil más bajo es usado como categoría de referencia. ^bEstimada por un modelo de regresión logística múltiple no condicional, incluyendo términos de ajuste para sexo, edad, provincia de residencia, educación y consumo de tabaco y alcohol, y otros alimentos. ^cAjustada como en el pie de nota b, más los cuatro grupos principales de alimentos. ^dCategoría de referencia.

Tabla 2.7. RD y sus correspondientes IC del 95% para cáncer laríngeo según enfermedades infecciosas seleccionadas y hábitos sexuales.

	Casos ^a (n=200)	Controles ^a (n=200)	RD ^b	(IC 95%)
Verrugas				
Nunca	123	114	1 ^c	
Manos y pies	6	4	1,60	(0,03 – 7,53)
Otros sitios	69	82	0,72	(0,16 – 3,26)
Lesiones herpéticas				
Nunca	173	170	1 ^c	
Alguna vez en cualquier sitio	27	30	1,46	(0,25 – 8,48)
Candidiasis				
Nunca	110	103	1 ^c	
Alguna vez en cualquier sitio	89	95	0,90	(0,58 – 1,40)
Gonorrea				
Nunca	178	170	1 ^c	
Alguna vez	22	30	0,36	(0,05 – 2,67)
Número de parejas sexuales en toda la vida				
≤1	21	24	1 ^c	
2–5	13	17	0,30	(0,09 – 1,04)
6–10	21	17	0,56	(0,06 – 1,97)
≥11	145	142	0,39	(0,14 – 1,00)
	<i>X²₁ de tendencia</i>		0,39; P=0,5299	
Edad al primer matrimonio^d				
<20	63	62	1 ^c	
20–24	78	73	1,32	(0,78 – 2,25)
≥25	58	58	1,20	(0,68 – 2,12)
	<i>X²₁ de tendencia</i>		0,00; P=0,9557	
Practica del sexo oral^d				
Nunca	75	85	1 ^c	
Ocasionalmente	43	42	1,52	(0,77 – 2,98)
Frecuentemente/la mayoría de las	82	73	1,75	(0,99 – 3,13)
	<i>X²₁ de tendencia</i>		1,14; P=0,2849	
Número de prostitutas en toda la vida^d				
0	98	93	1 ^c	
1–5	20	20	0,85	(0,39 – 1,86)
≥6	53	14	0,67	(0,36 – 1,25)
	<i>X²₁ de tendencia</i>		0,09; P=0,7640	

^aAlgunos estratos pueden no completar el total debido a valores perdidos. ^bEstimada a partir de un modelo de regresión logística múltiple no condicional, incluyendo términos de ajuste para sexo, edad, provincia de residencia, educación y consumo de tabaco y alcohol. ^cCategoría de referencia. ^dSolamente preguntado a hombres.

Tabla 2.8. Distribución de los casos y controles según la rama de la actividad económica (Clasificación NACE-2)

Actividad	Número	%
Desempleados, retirados	219	14,35
Agricultura, cuidado de animales y servicios relacionados	213	13,96
Administración Pública	150	9,83
Manufactura de comidas y bebidas	127	8,32
Construcción	97	6,36
Venta al por mayor, excepto de vehículos de motor y motocicletas	67	4,39
Venta al por menor, excepto de vehículos de motor y motocicletas; reparación de artículos personales y del hogar	60	3,93
Educación	52	3,41
Transporte por tierra	50	3,28
Actividades o membresía de organizaciones	48	3,15
Actividad de cultura, deporte y recreación	40	2,62
Ayudante o auxiliar de actividades de transporte y agencias de viaje	32	2,10
Otras	371	24,3
Total	1526	100

Tabla 2.9. Ocupaciones más frecuentes según la clasificación uniforme de ocupaciones (clasificación ISCO)

Ocupaciones	Casos		Controles		Total
	No.	%	No.	%	
No identificada, desempleado, estudiante, pensionado, ama de casa, incapacitado, militares (SMO) y reclusos	148	18,7	155	21,1	303
Agricultores y trabajadores calificados agropecuarios, forestales y pesqueros	111	14,0	104	14,2	215
Albañiles, carpinteros y otros trabajadores de la construcción	45	5,7	49	6,7	94
Operador montacargas/manipulación de material	40	5,1	34	4,6	74
Dependientes y trabajos relacionados	43	5,4	30	4,1	73
Operadores de equipos de transporte	45	5,7	25	3,4	70
Montadores de maquinarias, ensambladores y fabricantes de instrumentos de precisión (excepto eléctricos)	19	2,4	26	3,5	45
Oficinista y trabajos relacionados	15	1,9	23	3,1	38
Cocineros, camareros, barman, y trabajadores relacionados	18	2,3	19	2,6	37
Plomeros, moldeadores, soldadores, chapistas, caldereros, montadores de estructuras metálicas y afines	23	2,9	11	1,5	34
Procesadores de bebidas y alimentos	15	1,9	16	2,2	31
Administradores o gerentes	15	1,9	16	2,2	31
Arquitectos, ingenieros y técnicos relacionados	12	1,5	17	2,3	29
Maestros	11	1,4	15	2,0	26
Obreros no calificados	17	2,1	7	1,0	24
Trabajadores del servicio de protección	16	2,0	7	1,0	23
Otras	198	25,0	181	24,6	379
Total	791	100,0	735	100,0	1526

Tabla 2.10. Frecuencia de casos y controles expuestos según agente de exposición

Tipo de exposición	Casos		Controles		Total
	No.	%	No.	%	
Niebla de aceites minerales	95	55.2	77	44.8	172
Gases de escape de motores de combustión interna	76	55.1	62	44.9	138
Vapores de diesel-queroseno	79	63.7	45	36.3	124
Polvos abrasivos	56	53.3	49	46.7	105
Gasolina-Petróleo	56	55.4	45	44.6	101
Animales vivos	50	50.0	50	50.0	100
Pesticidas	52	52.5	47	47.5	99
Arena	44	51.2	42	48.8	86
Polvos de concreto	41	51.3	39	48.8	80
Polvo de madera	40	54.8	33	45.2	73
Polvo de ladrillo (no refractario)	32	49.2	33	50.8	65
Humos de combustión	35	56.5	27	43.5	62
Hollín	36	65.5	19	34.5	55
Pigmentos inorgánicos	28	59.6	19	40.4	47
Aldehídos	26	55.3	21	44.7	47
Sobreuso profesional de la voz	28	65.1	15	34.9	43
Nieblas de ácidos inorgánicos fuertes	21	51.2	20	48.8	41
Disolventes de pinturas	22	53.7	19	46.3	41
Polvos de cromato	19	47.5	21	52.5	40
Humos o nieblas de cromatos	21	55.3	17	44.7	38
Humos de soldadura	19	52.8	17	47.2	36
Alcohol (como combustible)	18	56.3	14	43.8	32
Polvo de textiles naturales	15	55.6	12	44.4	27
Polvo de aleaciones duras	9	37.5	15	62.5	24
Polvo de acero templado	10	47.6	11	52.4	21
Polvo de acero inoxidable	12	57.1	9	42.9	21
Fibras minerales manufacturas	12	66.7	6	33.3	18
Polvo de carbón vegetal	9	56.3	7	43.8	16
Polvo de textiles artificiales y sintéticos	10	71.4	4	28.6	14
Hidrocarburos aromáticos policíclicos	4	33.3	8	66.7	12
Otras	53	57.0	40	43.0	93
Total	1028	54.9	843	45.1	1871

Tabla 2.11a. RD y sus correspondientes IC del 95% para cáncer laríngeo de acuerdo a exposiciones ocupacionales seleccionadas.

Exposiciones		Casos (n=200)	Controles (n=200)	RD ^a	(IC 95%)
Polvos aislantes inorgánicos	No expuestos	199	199	1 ^b	
	Expuestos	1	1	0,15	(0,00–23,28)
Fibras minerales manufacturadas (MMMF)	No expuestos	188	194	1 ^b	
	Expuestos	12	6	0,63	(0,16–2,47)
Asbestos	No expuestos	196	194	1 ^b	
	Expuestos	4	6	0,68	(0,12–3,85)
Polvos abrasivos	No expuestos	144	151	1 ^b	
	Expuestos	56	49	0,92	(0,46–1,80)
Arena	No expuestos	156	158	1 ^b	
	Expuestos	44	42	0,63	(0,14–2,89)
Polvo de concreto	No expuestos	159	161	1 ^b	
	Expuestos	41	39	2,09	(0,34–12,77)
Polvo de ladrillo (no refractario)	No expuestos	167	167	1 ^b	
	Expuestos	32	33	1,01	(0,25–4,02)
Polvo de ladrillo refractario	No expuestos	196	198	1 ^b	
	Expuestos	4	2	1,20	(0,12–13,86)
Sílice cristalina libre respirable	No expuestos	195	198	1 ^b	
	Expuestos	5	2	2,13	(0,26–17,40)
Hollines (de carbón, coque, combustible y madera)	No expuestos	164	181	1	
	Expuestos	36	19	2,31	(0,77–6,90)
Polvo de carbón	No expuestos	198	198	1	
	Expuestos	2	2	0,74	(0,05–10,75)
Polvo de carbón vegetal	No expuestos	191	193	1	
	Expuestos	9	7	1,00	(0,09–2,13)
Negro de carbono	No expuestos	198	199	1	
	Expuestos	2	1	2,96	(0,08–106,37)
Polvo de madera	No expuestos	160	167	1 ^b	
	Expuestos	40	33	1,56	(0,73–3,33)
Polvos de cromatos	No expuestos	181	179	1 ^b	
	Expuestos	19	21	0,39	(0,13–1,16)
Humos y nieblas de cromatos	No expuestos	179	183	1 ^b	
	Expuestos	21	17	1,36	(0,40–4,59)
Polvos de cromo y derivados	No expuestos	199	198	1	
	Expuestos	1	2	0,25	(0,00–8,31)
Polvos de níquel y derivados	No expuestos	197	198	1	
	Expuestos	3	2	0,82	(0,05–12,47)
Humos de níquel y derivados	No expuestos	193	199	1 ^b	
	Expuestos	7	1	3,86	(0,24–63,14)
Polvo de acero templado	No expuestos	190	189	1 ^b	
	Expuestos	10	11	0,44	(0,08–2,31)
Polvo de acero inoxidable	No expuestos	188	191	1 ^b	
	Expuestos	12	9	4,51	(0,78–25,95)
Polvo de aleaciones duras	No expuestos	191	185	1 ^b	
	Expuestos	9	15	0,20	(0,04–1,07)

^aEstimada a partir de un modelo de regresión logística múltiple no condicional, incluyendo términos de ajuste para sexo, edad, provincia de residencia, educación, consumo de tabaco y alcohol y otras exposiciones ocupacionales ^bCategoría de referencia.

Tabla 2.11b (continuación). RD y sus correspondientes IC del 95% para cáncer laríngeo de acuerdo a exposiciones ocupacionales seleccionadas.

Exposiciones		Casos (n=200)	Controles (n=200)	RD ^a	(IC 95%)
Pigmentos inorgánicos	No expuestos	172	181	1 ^b	
	Expuestos	28	19	2,50	(0,71–8,83)
Arsénico y derivados	No expuestos	197	197	1 ^b	
	Expuestos	3	3	0,81	(0,08–7,91)
Niebla de ácidos inorgánicos fuertes	No expuestos	179	180	1 ^b	
	Expuestos	21	20	1,46	(0,61–3,48)
Humos de combustión	No expuestos	165	173	1 ^b	
	Expuestos	35	27	0,84	(0,34–2,08)
Gases d/escape de motores de combustión interna	No expuestos	124	138	1 ^b	
	Expuestos	76	62	0,78	(0,36–1,69)
Humos de asfalto bituminoso	No expuestos	194	199	1 ^b	
	Expuestos	6	1	3,50	(0,21–57,89)
Humos de creosotas	No expuestos	196	199	1 ^b	
	Expuestos	4	1	6,68	(0,47–95,21)
Humos de pirolisis de plástico o caucho	No expuestos	198	199	1 ^b	
	Expuestos	2	1	0,78	(0,04–16,01)
Hidrocarburos aromáticos policíclicos	No expuestos	196	192	1 ^b	
	Expuestos	4	8	0,28	(0,04–1,85)
Humos de soldadura	No expuestos	181	183	1 ^b	
	Expuestos	19	17	1,32	(0,44–4,01)
Niebla de aceites minerales	No expuestos	105	123	1 ^b	
	Expuestos	95	77	1,14	(0,56–2,31)
Gasolina–petróleo	No expuestos	144	155	1 ^b	
	Expuestos	56	45	1,00	(0,46–2,18)
Vapores de Diesel (Gasóleo)/ Queroseno	No expuestos	121	155	1 ^b	
	Expuestos	79	45	2,15	(1,08–4,27)
Disolvente de pinturas, thinner, aguarrás	No expuestos	178	181	1 ^b	
	Expuestos	22	19	0,75	(0,25–2,21)
Alcohol (como combustible)	No expuestos	182	186	1 ^b	
	Expuestos	18	14	1,01	(0,30–3,36)
Aldehídos	No expuestos	174	179	1 ^b	
	Expuestos	26	21	0,94	(0,37–2,36)
Solventes orgánicos clorados	No expuestos	195	195	1 ^b	
	Expuestos	5	5	1,93	(0,40–9,36)
Polvo de textiles naturales	No expuestos	185	188	1 ^b	
	Expuestos	15	12	0,65	(0,17–2,55)
Polvos de textil artificial y sintético	No expuestos	190	196	1 ^b	
	Expuestos	10	4	3,19	(0,51–20,02)
Aerosoles de carnes	No expuestos	197	193	1 ^b	
	Expuestos	3	7	0,28	(0,05–1,56)
Animales vivos	No expuestos	150	150	1 ^b	
	Expuestos	50	50	0,98	(0,48–1,99)
Pesticidas	No expuestos	148	153	1 ^b	
	Expuestos	52	47	1,20	(0,59–2,44)
Sobreuso profesional de la voz	No expuestos	172	185	1 ^b	
	Expuestos	28	15	3,36	(1,43–7,88)

^aEstimada a partir de un modelo de regresión logística múltiple no condicional, incluyendo términos de ajuste para sexo, edad, provincia de residencia, educación, consumo de tabaco y alcohol y otras exposiciones ocupacionales ^bCategoría de referencia.

Tabla 2.12a. RD e IC de 95% para cáncer laríngeo de acuerdo a exposiciones ocupacionales según intensidad, frecuencia y tiempo de exposición.

		Casos ^a (n=200)	Controles ^a (n=200)	RD ^b	(IC 95%)
Hollín					
Confiabilidad	No expuestos ^c	164	181	1	
	Posible	3	4	2,33	(0,12 – 44,64)
	Probable	20	3	4,86	(0,38 – 62,79)
	Segura	13	12	7,20	(0,47 – 109,12)
	X^2_1 de tendencia = 4,57				P=0.0326
Intensidad	Baja	20	9	2,24	(0,34– 14,66)
	Media	13	7	5,11	(0,10 – 25,88)
	Alta	3	3	0,96	(0,02 – 38,64)
	X^2_1 de tendencia = 3,66				P=0.0557
Frecuencia (% de tiempo de una jornada laboral)					
	1-<5	19	9	1,95	(0,29 – 12,87)
	5–30	13	7	3,01	(0,09 – 92,87)
	>30	4	3	0,41	(0,02 – 13,11)
X^2_1 de tendencia = 4,12				P=0.0423	
Tiempo (años)					
	1-<7	11	9	0,09	(0,00 – 1,07)
	7–21	11	6	0,45	(0,04– 5,28)
	>21	14	4	13,53	(0,24– 765,48)
X^2_1 de tendencia = 4,97				P=0.0048	
Gases de escape de motores de combustión interna (gasolina, petróleo, diesel, alcohol)					
Confiabilidad	No expuestos ^c	124	138	1	
	Posible	9	15	0,44	(0,08 – 2,33)
	Probable	13	13	0,72	(0,13 – 3,84)
	Segura	54	34	1,83	(0,40 – 8,30)
	X^2_1 de tendencia = 4,61				P=0.0318
Intensidad	Baja	26	32	0,49	(0,13 – 1,83)
	Media	43	19	5,74	(1,15 – 28,63)
	Alta	7	11	0,23	(0,02 – 2,73)
	X^2_1 de tendencia = 2,73				P=0.0984
Frecuencia (% de tiempo de una jornada laboral)					
	1-<5	25	29	0,56	(0,15 – 2,03)
	5–30	43	21	2,30	(0,52 – 10,09)
	>30	8	12	0,47	(0,05 – 4,22)
X^2_1 de tendencia = 2,28				P=0.1314	
Tiempo (años)					
	1-<26	25	21	0,43	(0,09 – 2,09)
	26–68	28	20	1,73	(0,23 – 11,88)
	>68	23	21	0,42	(0,06 – 2,99)
X^2_1 de tendencia = 1,51				P=0.2190	

^aAlgunos estratos pueden no completar el total debido a valores perdidos. ^bEstimada a partir de un modelo de regresión logística múltiple no condicional, incluyendo términos de ajuste para sexo, edad, provincia de residencia, educación, consumo de tabaco y alcohol, y medida de la exposición ocupacional. ^cCategoría de referencia.

Tabla 2.12b. (Continuación) RD e IC de 95% para cáncer laríngeo de acuerdo a exposiciones ocupacionales según intensidad, frecuencia y tiempo de exposición.

		Casos ^a (n=200)	Controles ^a (n=200)	RD ^b	(IC 95%)
Diesel (Gasóleo)/ Queroseno					
No expuestos ^c		121	155	1	
Confiabilidad	Posible	3	3	12,02	(0,46– 312,06)
	Probable	30	17	0,98	(0,24 – 3,97)
	Segura	46	25	4,22	(1,06 – 16,86)
	X^2_1 de tendencia = 13,44			P=0.0002	
Intensidad	Baja	60	29	3,94	(1,13 – 13,67)
	Media	18	14	4,75	(0,75 – 29,95)
	Alta	1	2	–	(–)
	X^2_1 de tendencia = 7,25			P=0.0071	
Frecuencia (% de tiempo de una jornada laboral)					
	1–<5	60	28	4,54	(1,37 – 15,06)
	5–30	18	15	3,59	(0,58 – 22,18)
	>30	1	2	–	(–)
X^2_1 de tendencia = 6,77			P=0.0093		
Tiempo (años)					
	1–<13	28	17	1,53	(0,31 – 7,45)
	13–31	31	12	2,84	(0,54 – 14,74)
	>31	20	16	6,79	(0,83 – 55,29)
X^2_1 de tendencia = 9,32			P=0.0023		
Sobreuso profesional de la voz					
No expuestos ^c		172	185	1	
Confiabilidad	Posible	-	-	–	(–)
	Probable	17	3	2,82	(0,70 – 11,35)
	Segura	11	17	2,98	(0,70 – 12,69)
	X^2_1 de tendencia = 3,82			P=0.0506	
Intensidad	Baja	7	1	67,35	(3,77 – 1201,44)
	Media	9	7	2,34	(0,47 – 11,63)
	Alta	12	7	4,02	(0,71 – 22,73)
	X^2_1 de tendencia = 2,84			P=0,0919	
Frecuencia (% de tiempo de una jornada laboral)					
	1–<5	7	1	63,60	(2,64 – 1530,00)
	5–30	9	7	2,89	(0,61 – 13,71)
	>30	12	7	3,39	(0,61 – 18,79)
X^2_1 de tendencia = 2,84			P=0,0919		
Tiempo (años)					
	1–<9	10	6	7,14	(0,73 – 69,45)
	9–28	9	6	3,40	(0,63 – 18,17)
	>28	9	3	12,01	(1,14 – 125,71)
X^2_1 de tendencia = 4,68			P=0,0306		

^aAlgunos estratos pueden no completar el total debido a valores perdidos. ^bEstimada a partir de un modelo de regresión logística múltiple no condicional, incluyendo términos de ajuste para sexo, edad, provincia de residencia, educación y consumo de tabaco y alcohol, y medida de la exposición ocupacional. ^cCategoría de referencia.

Tabla 2.13. Cantantes líricos y compositores de ópera que enfermaron o han fallecido por cáncer de laringe.

Nombre	Tesitura	País	Nace-Muere	URL/ Referencia
Giulia Grisi	Soprano	Milán, Italia	1811-1869	http://www.weblaopera.com/blog_emerides/?p=861
Rita Montaner	Soprano	Habana, Cuba	1900 -1958	Fajardo, Ramón Rita Montaner. Testimonio de una época. La Habana, Fondo Editorial Casas de las Américas, 1997
Julián Gayarre	Tenor	Navarra, España	1844-1890	http://navarrosilustres.wordpress.com/page/3/
Jack Hawkins	Barítono Actor	Londres, Inglaterra	1910-1973	http://es.wikipedia.org/wiki/Jack_Hawkins
Ettore Bastianini	Barítono	Siena, Italia	1922-1967	http://www.opera-gems.com/reflections/ettore_bastianini.htm
François Adrien Boieldieu	Compositor	Rouen Francia	1775-1834	http://es.wikipedia.org/wiki/Fran%3Aois-Adrien_Bo%3AFeldieu
André Grétry	Compositor	Bélgica	1741-1813	http://www.weblaopera.com/blog_emerides/?p=175
Giacomo Puccini	Compositor	Lucca, Italia	1858-1924	http://www.hagaselamusica.com/clasica-y-opera/compositores/giacomo-puccini/

Figuras*

* *En el Anexo 1 se muestran los datos originales usados para la construcción de algunos de los gráficos presentados.*

Fig. 1. Razón de Incidencia Masculino/Femenino de cáncer de laringe. Cuba. 1988-2003

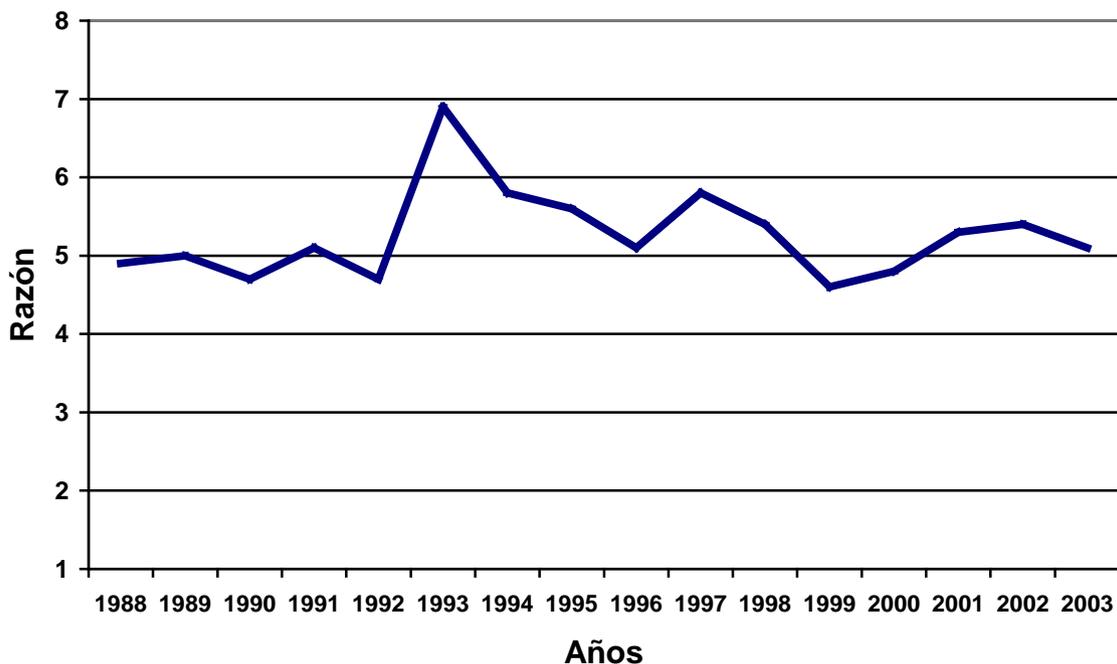


Fig. 2. Tasas promedio de incidencia específicas por grupos de edad (30 y +) y sexo en diferentes períodos calendario. Cáncer de laringe. Cuba (1988-03)

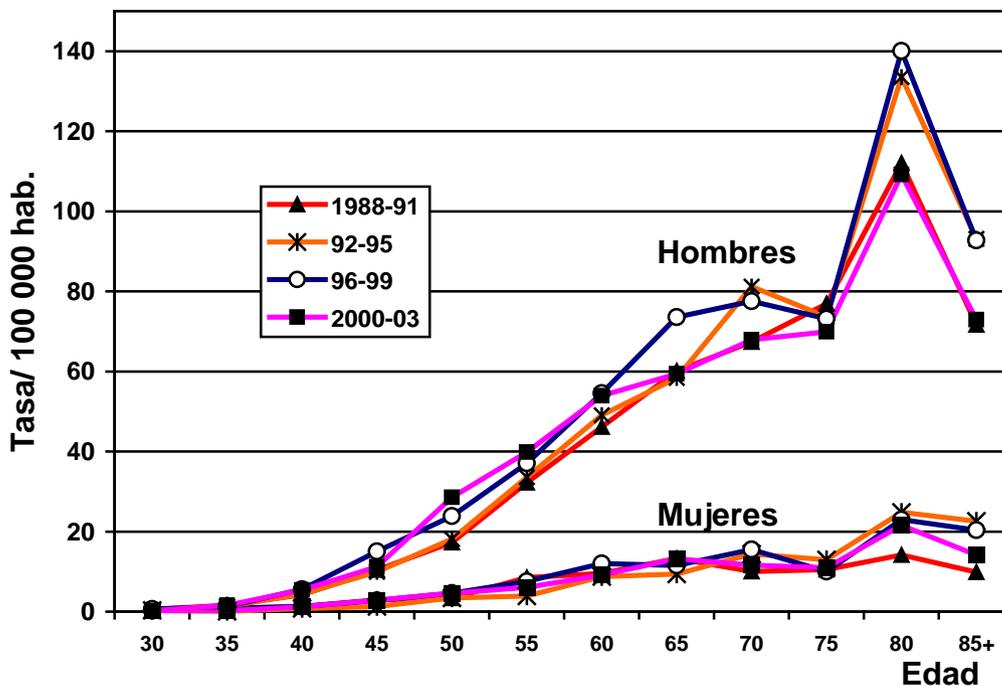


Fig. 3. Cáncer de laringe. Distribución de las tasas específicas promedio de mortalidad por grupos de edad y sexo. Cuba. 1990-2004

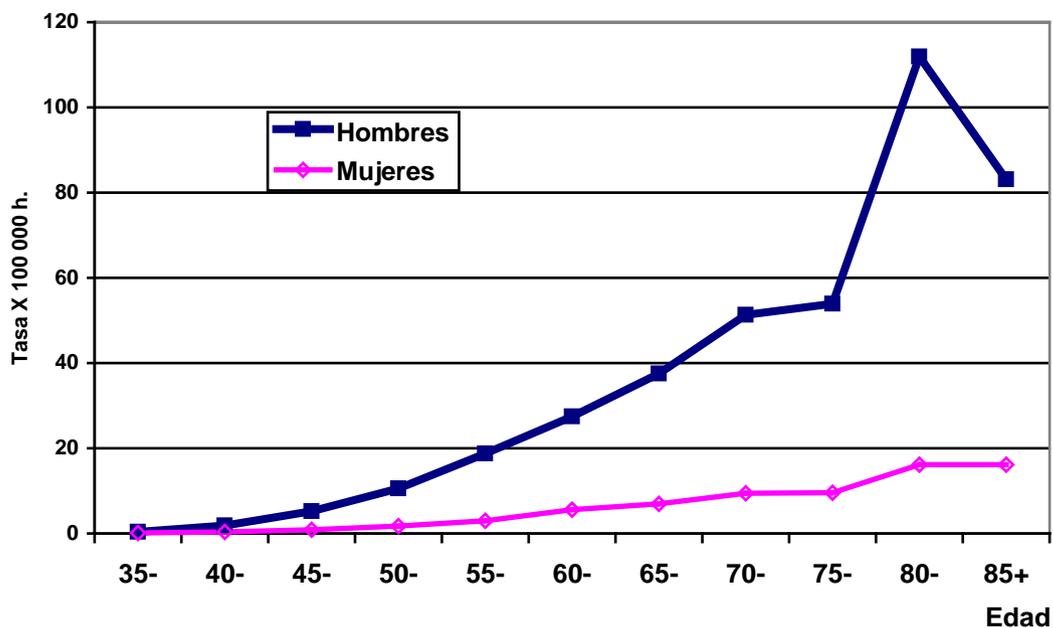
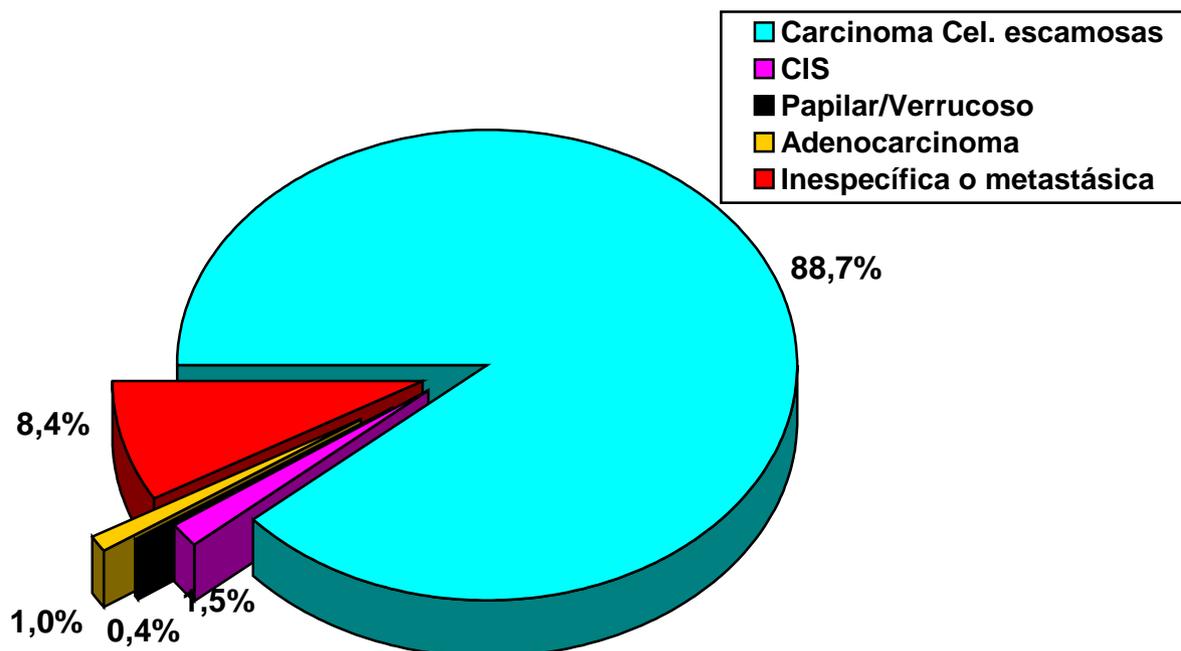


Fig. 4. Distribución de los casos nuevos de cáncer de laringe según morfología*. Cuba. 1999-2003.



*Se exceptúan los casos sin confirmación histológica

Fig. 5. Distribución de casos nuevos de cáncer de laringe según etapa clínica al diagnóstico. Cuba. 1988-2003

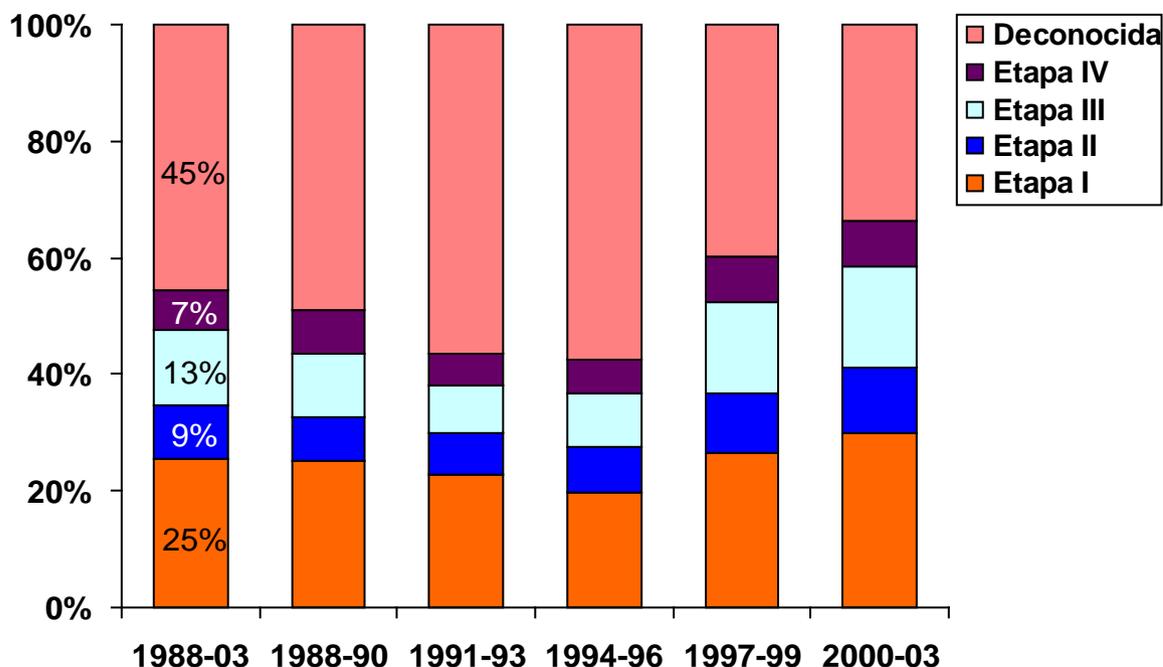


Fig. 6. Tasas Crudas de Incidencia (1988-03) y Mortalidad (1990-04) por cáncer de laringe en Cuba según sexo.

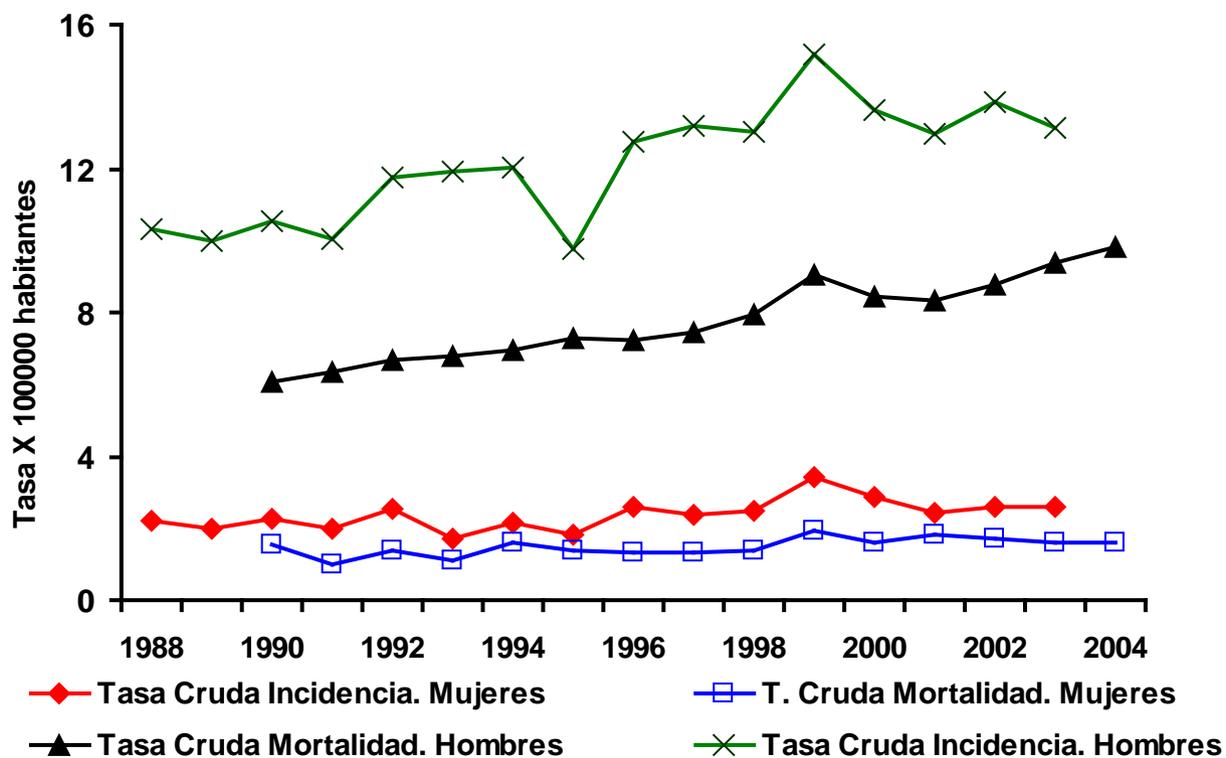


Fig. 7. Tasas de incidencia estandarizadas por edades (población mundial) de cáncer de laringe, según sexo. Cuba (1988-2003)

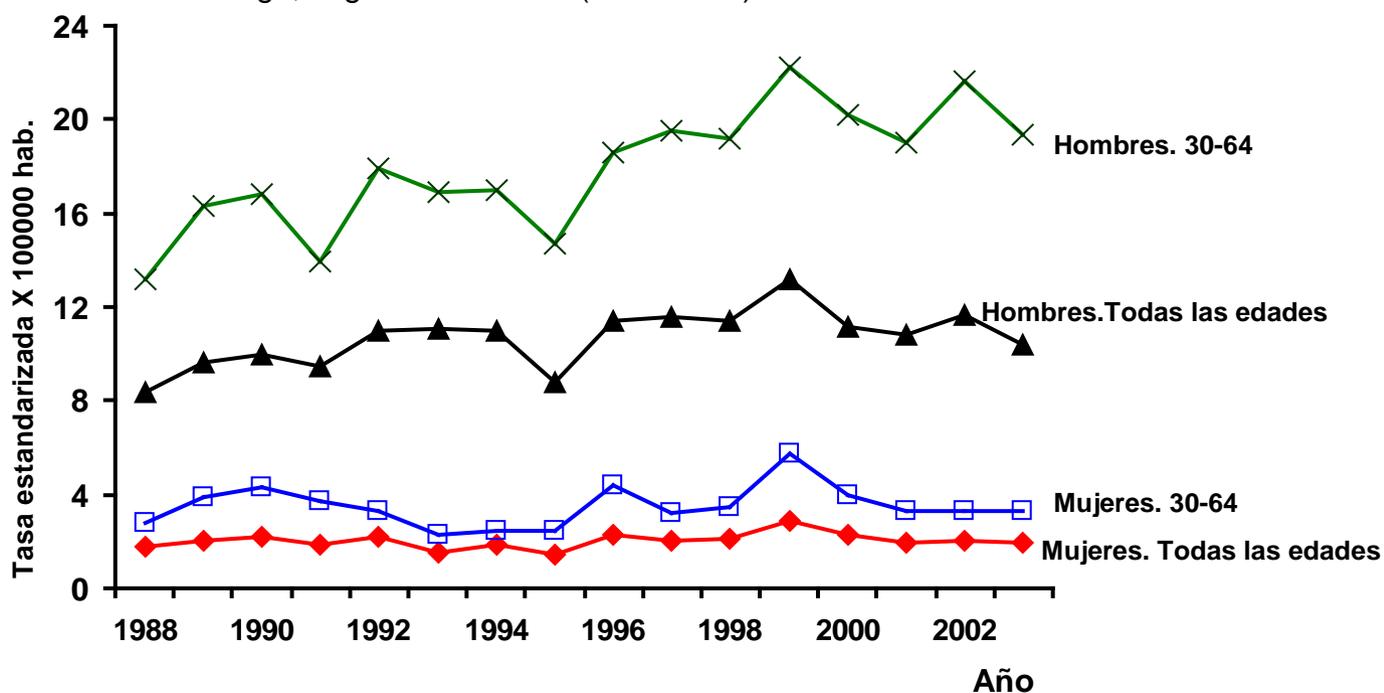


Fig. 8. Tasas de mortalidad estandarizadas por edades (población Mundial) de cáncer de laringe, según sexo. Cuba (1990-2004)

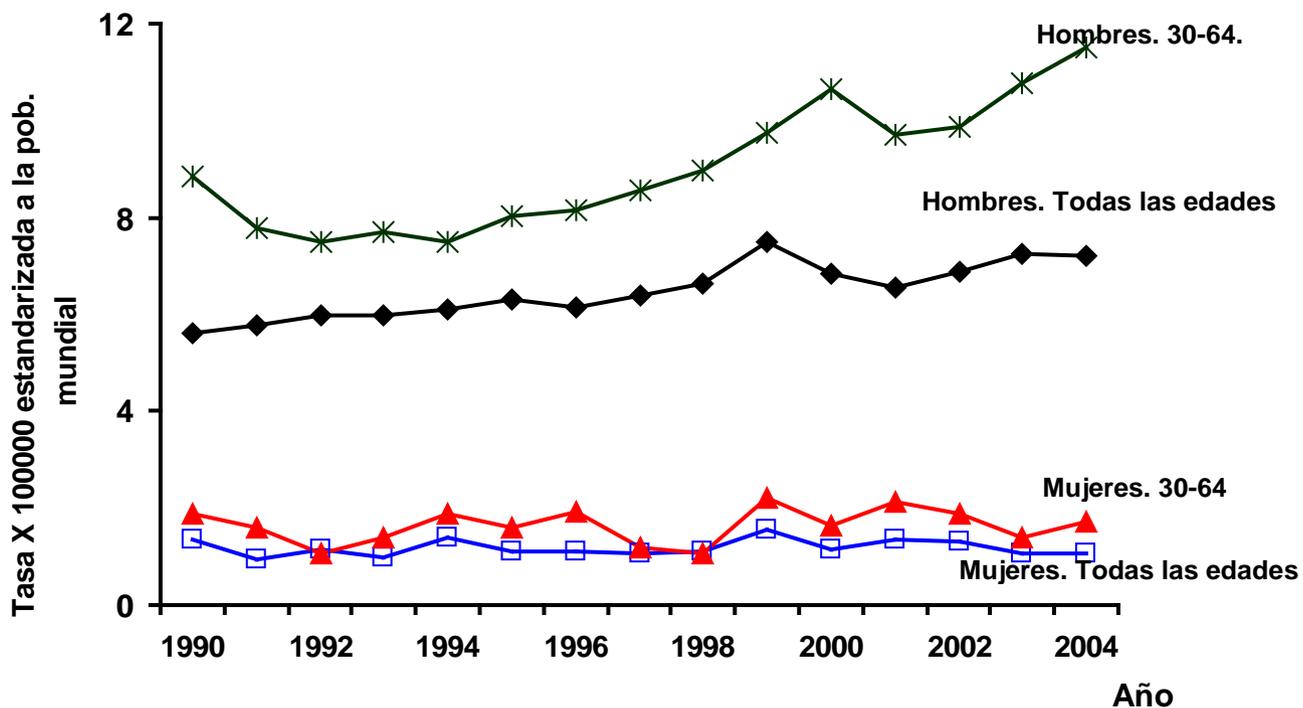
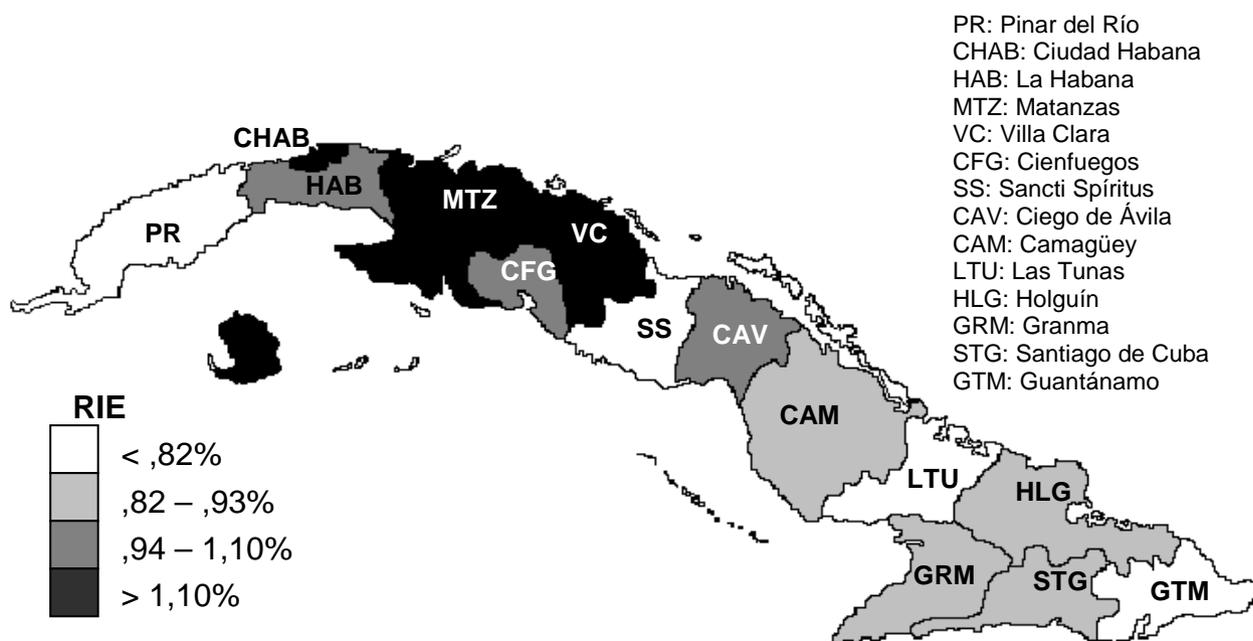
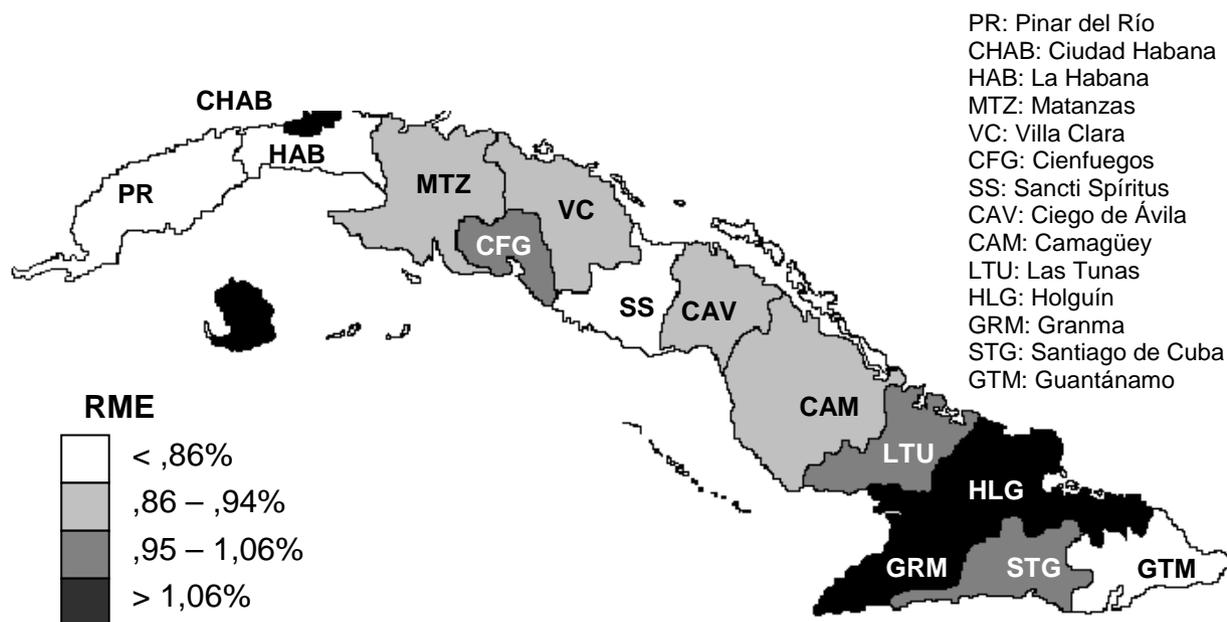


Fig. 9. Incidencia de cáncer de laringe en Cuba (1999-2003). Razón de Incidencia Estandarizada por edades según provincias. Hombres.



Fuente: Tabla 1.10

Fig. 10. Mortalidad de cáncer de laringe en Cuba (2000-2004). Razón de Mortalidad Estandarizada por edades según provincias. Hombres.



Fuente: Tabla 1.10

Fig. 11. Incidencia de cáncer de laringe en Cuba (1999-2003). Razón de Incidencia Estandarizada por edades según provincias. Mujeres.

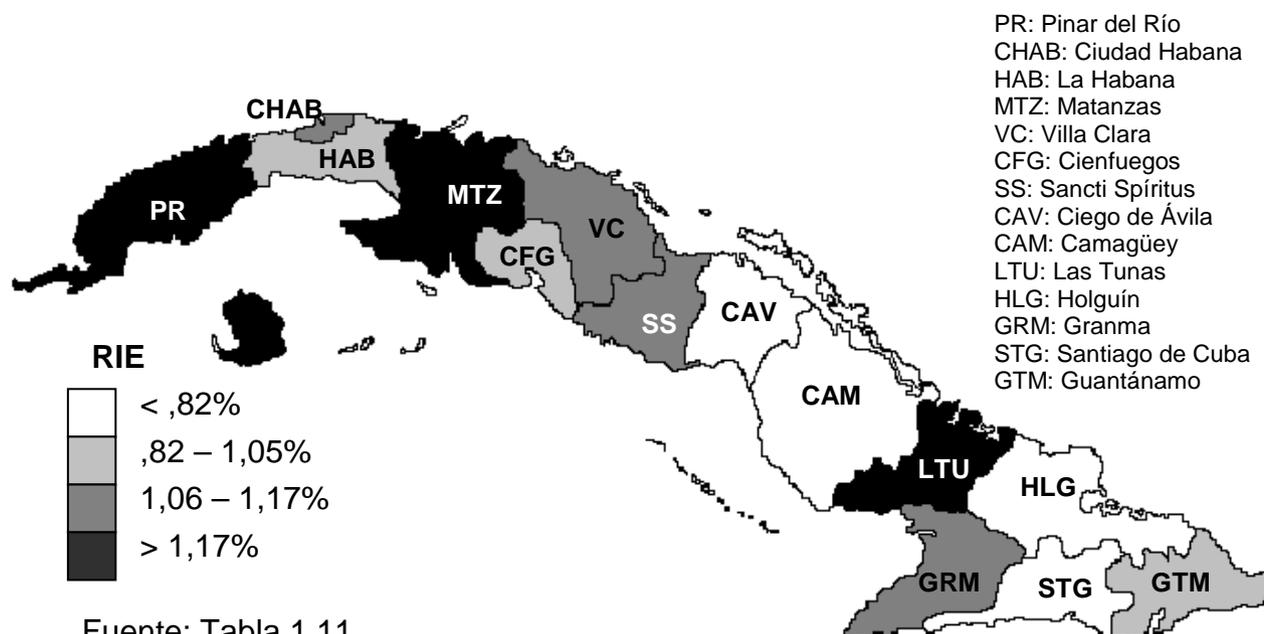


Fig. 12. Mortalidad de cáncer de laringe en Cuba (2000-2004). Razón de Mortalidad Estandarizada por edades según provincias. Mujeres.

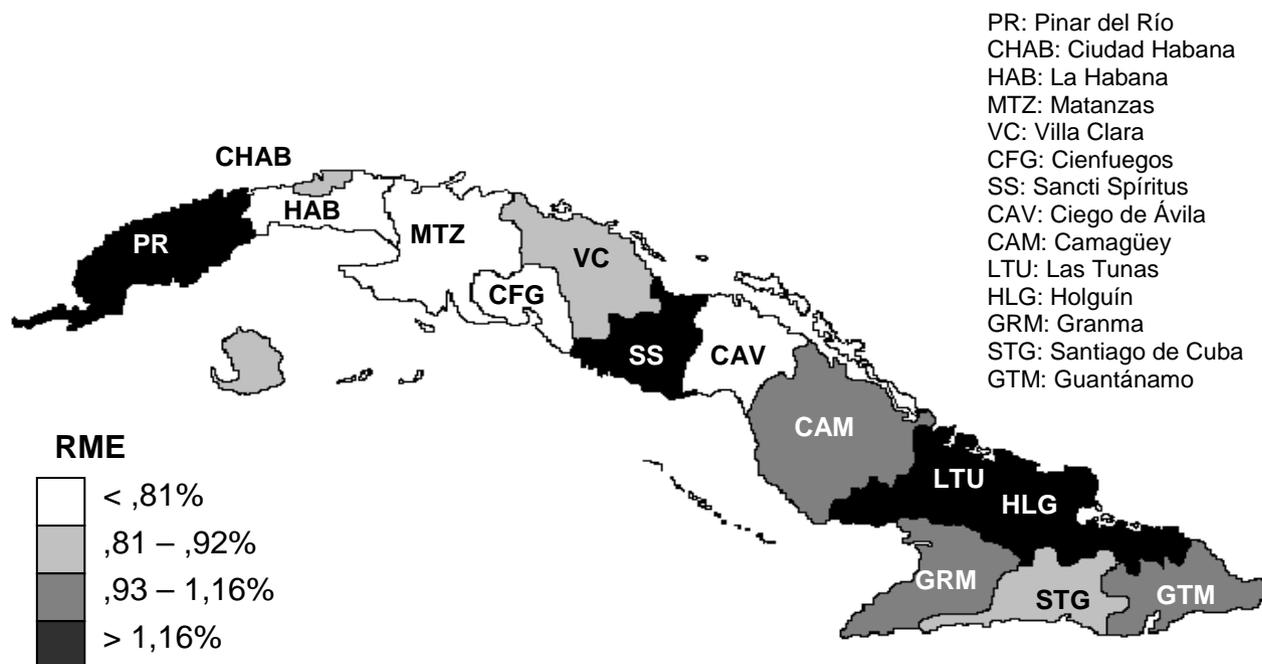


Fig. 13. Distribución de la probabilidad de Supervivencia (%) de cáncer de laringe según sexo y provincia (1990-2003)

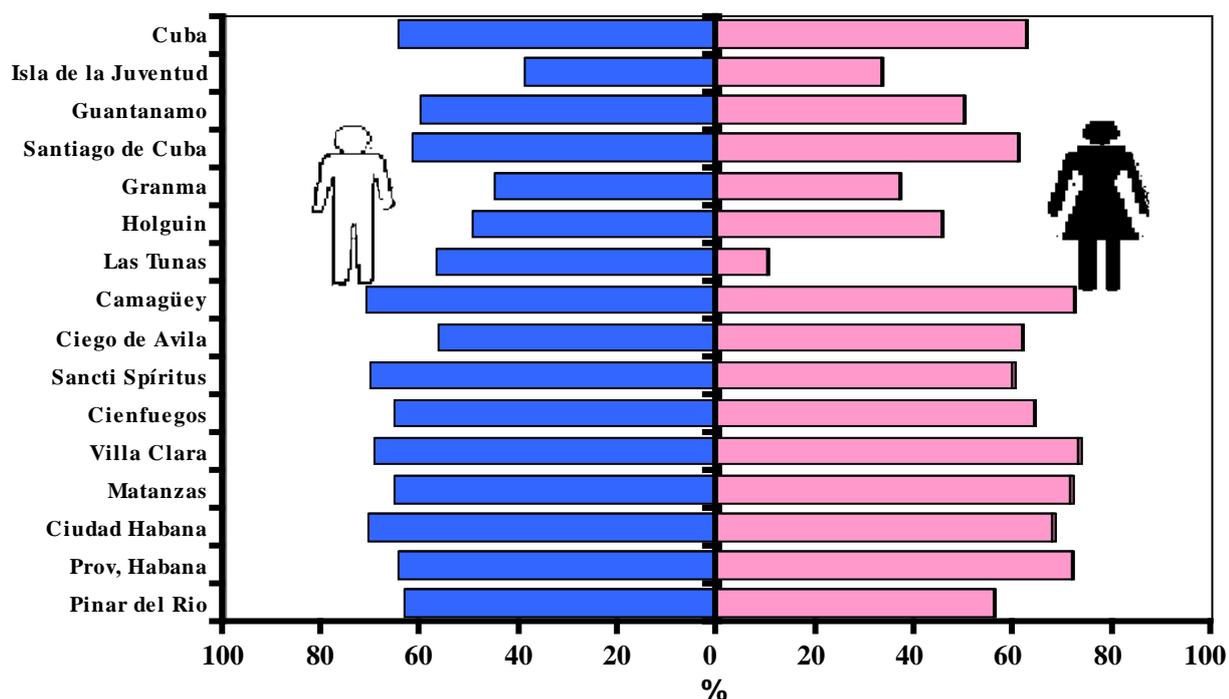
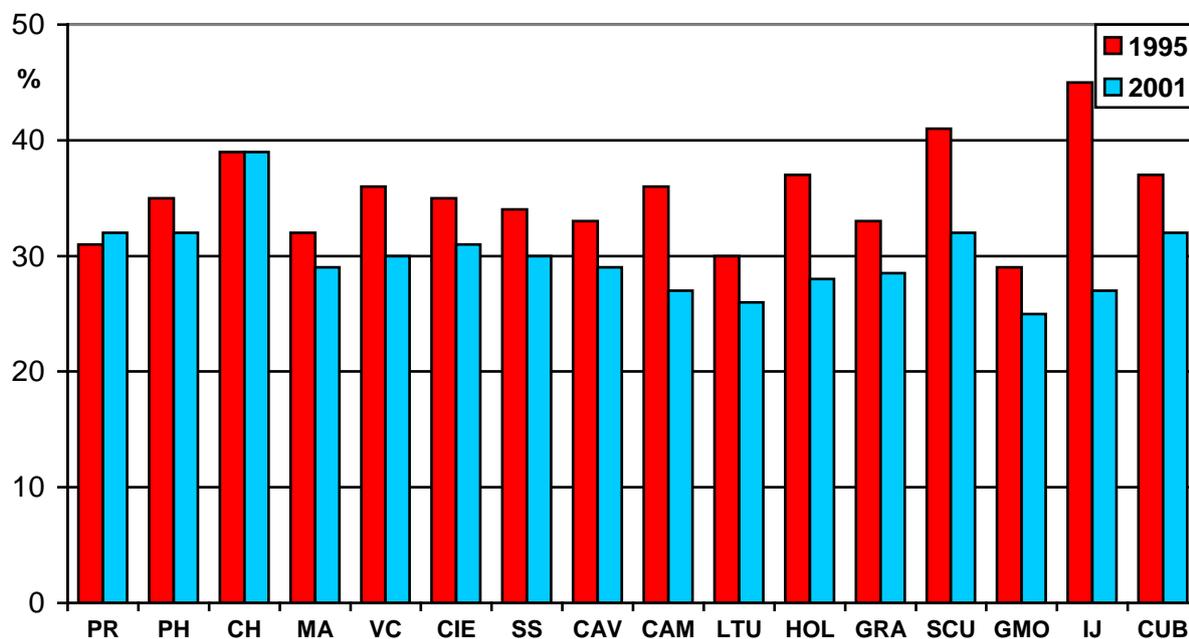
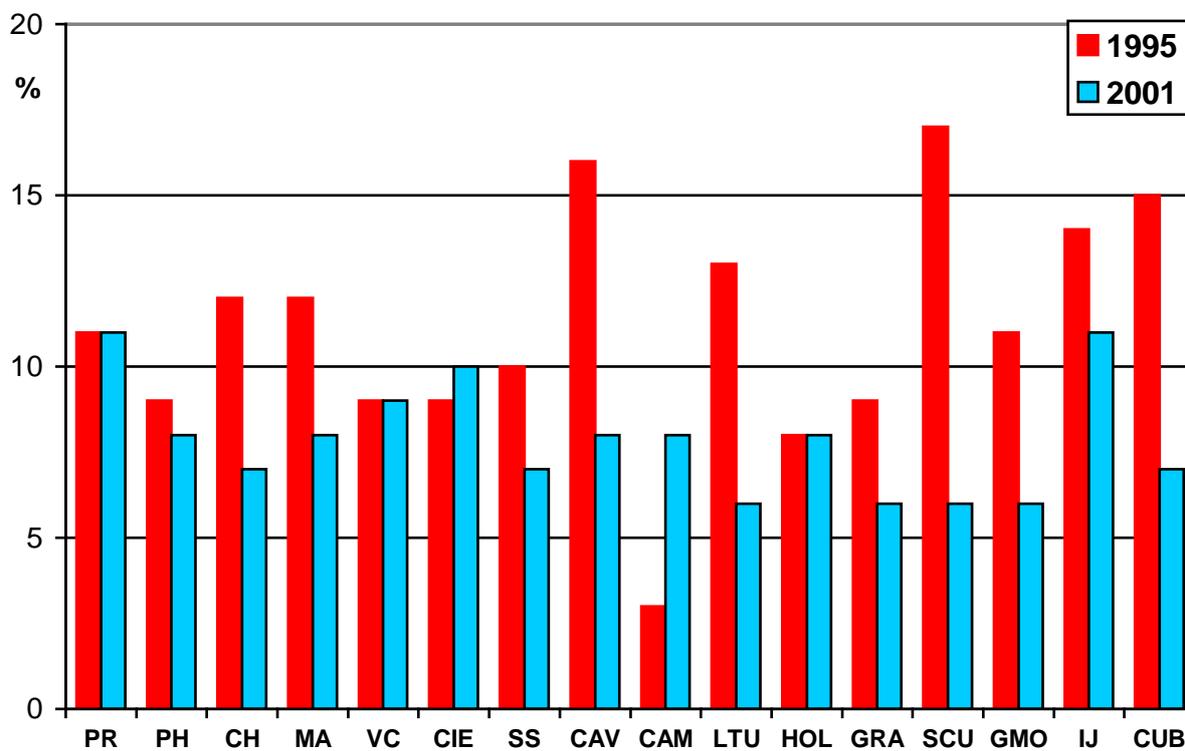


Fig 14. Tasas de prevalencia de tabaquismo (1995 y 2001), según provincias. Datos seleccionados de la I (1995) y II (2001-2003) Encuesta Nacional de Factores de riesgo y Enfermedades no Transmisibles (ENFRENT).



Fuente: <https://apps.who.int/infobase/report.aspx?rid=116&dm=8&iso=CUB&searchButton=Search+Surveys>
 Datos por provincia de 1995 (Cortesía del Dr. M. Bonet (INHEM). Comunicación personal.

Fig 15. Tasas de prevalencia de alcoholismo (1995 y 2001), según provincias. Datos seleccionados de la I (1995) y II (2001-2003) Encuesta Nacional de Factores de riesgo y Enfermedades no Transmisibles (ENFRENT).



Fuente: Cortesía del Dr. M. Bonet (INHEM). Comunicación personal.

Anexos

Anexo 1. Datos originales, fuente de los gráficos presentados.

Fuente Fig. 1. Razón de Incidencia Masculino/Femenino de cáncer de laringe. Cuba. 1988-2003.

Año	Masculino	Femenino	Razón M/F
1988	581	119	4,9
1989	526	105	5,0
1990	561	120	4,7
1991	541	106	5,1
1992	634	134	4,7
1993	647	94	6,9
1994	660	113	5,8
1995	540	97	5,6
1996	712	140	5,1
1997	743	129	5,8
1998	741	138	5,4
1999	871	190	4,6
2000	762	159	4,8
2001	728	137	5,3
2002	780	145	5,4
2003	738	145	5,1

Fuente Fig. 2. Tasas (/10⁵) promedio de incidencia específicas por grupos de edad (30 y +) y sexo en diferentes períodos calendario. Cáncer de laringe. Cuba (1988-03).

G. de edad	Hombres				Mujeres			
	1988-91	92-95	96-99	2000-03	1988-91	92-95	96-99	2000-03
30-34	0,6	0,3	0,6	0,2	0,5	0,3	0,2	0,3
35-39	1,6	1,3	1,2	1,6	0,8	0,1	0,9	0,3
40-44	4,2	4,3	5,6	5,4	1,3	0,8	1,3	1,2
45-49	10,4	9,9	15,0	11,3	2,9	1,3	2,8	2,8
50-54	17,3	18,2	23,8	28,6	3,3	3,5	4,6	4,6
55-59	32,2	33,6	37,1	39,8	8,5	3,9	7,5	6,0
60-64	46,2	49,1	54,5	53,9	9,6	8,7	12,0	9,2
65-69	60,2	58,4	73,6	59,4	13,3	9,4	11,6	13,2
70-74	67,4	81,2	77,5	67,9	10,0	14,4	15,5	11,6
75-79	76,9	73,6	73,2	69,9	10,5	13,0	10,0	11,0
80-84	112,0	133,5	140,1	109,2	14,1	24,8	23,0	21,5
85+	71,6	93,2	92,7	72,9	9,9	22,6	20,3	14,2

Fig. 3. Cáncer de laringe. Distribución de las tasas específicas promedio de mortalidad por grupos de edad y sexo. Cuba. 1990-2004.

Grupos de edad	Hombres	Mujeres
35-39	0,4	0,2
40-44	1,9	0,3
45-49	5,2	0,9
50-54	10,5	1,7
55-59	18,8	3,0
60-64	27,4	5,5
65-69	37,5	7,0
70-74	51,3	9,4
75-79	53,9	9,5
80-84	111,9	16,2
85+	83,1	16,1

Fuente Fig. 4. Distribución de los casos nuevos de cáncer de laringe según morfología. Cuba. 1999-2003.

Morfología	Hombres	Mujeres	Total	%	%*
Carcinoma Cel. escamosas	6609	1182	7791	60,4	88,5
CIS	121	12	133	1,0	1,5
Papilar/Verrucoso	20	13	33	0,3	0,4
Adenocarcinoma	66	26	92	0,7	1,0
Inespecífica o metastásica	608	131	739	5,7	8,4
Otros	14	5	19	0,1	0,2
No precisada	3373	719	4092	31,7	-
Total	10811	2088	12899	100	

* Porcentaje estimado excluyendo morfología no precisada

Fuente Fig. 5. Distribución de casos nuevos de cáncer de laringe según etapa clínica al diagnóstico. Cuba. 1988-2003.

Años	Etapa I No. (%)	Etapa II No. (%)	Etapa III No. (%)	Etapa IV No. (%)	Desconocida No. (%)	Total
1988-90	497 (25,1)	149 (7,5)	216 (10,9)	150 (7,6)	972 (49,0)	1984
1991-93	489 (22,9)	154 (7,2)	170 (7,9)	119 (5,6)	1207 (56,4)	2139
1994-96	443 (19,7)	174 (7,8)	208 (9,3)	127 (5,7)	1293 (57,6)	2245
1997-99	751 (26,7)	283 (10,0)	439 (15,6)	226 (8,0)	1118 (39,7)	2817
2000-03	1070 (30,0)	398 (11,2)	612 (17,2)	279 (7,8)	1203 (33,8)	3562
Total (1988-03)	3250 (25,5)	1158 (9,1)	1645 (12,9)	901 (7,1)	5793 (45,4)	12747

Fuente Fig. 6. Tasas Crudas de Incidencia (1988-03) y Mortalidad (1990-04) por cáncer de laringe en Cuba según sexo.

Año	Hombres		Mujeres	
	Incidencia	Mortalidad	Incidencia	Mortalidad
1988	10,3		2,2	
1989	10,0		2,0	
1990	10,5	6,1	2,3	1,5
1991	10,1	6,3	2,0	1,0
1992	11,7	6,7	2,6	1,4
1993	11,9	6,8	1,7	1,1
1994	12,0	6,9	2,1	1,6
1995	9,8	7,3	1,8	1,4
1996	12,7	7,2	2,6	1,3
1997	13,2	7,5	2,4	1,3
1998	13,0	7,9	2,5	1,4
1999	15,1	9,0	3,4	1,9
2000	13,6	8,4	2,8	1,6
2001	13,0	8,3	2,4	1,8
2002	13,9	8,8	2,6	1,7
2003	13,1	9,4	2,6	1,6
2004		9,8		1,6

Fuente Fig. 7. Tasas de incidencia estandarizadas por edades (población mundial) de cáncer de laringe, según sexo. Cuba (1988-2003).

Año	Hombres		Mujeres	
	Estandarizada Total	Est. Truncada (35-64)	Estandarizada Total	Est. Truncada (35-64)
1988	8,4	13,1	1,7	2,8
1989	9,6	16,3	2,0	3,9
1990	10,0	16,8	2,2	4,3
1991	9,4	13,9	1,9	3,7
1992	11,0	17,9	2,2	3,3
1993	11,0	16,9	1,5	2,3
1994	11,0	17,0	1,9	2,5
1995	8,8	14,7	1,5	2,4
1996	11,4	18,6	2,3	4,4
1997	11,6	19,5	2,0	3,2
1998	11,4	19,1	2,1	3,5
1999	13,1	22,2	2,8	5,7
2000	11,2	20,2	2,3	4,0
2001	10,8	19,0	1,9	3,3
2002	11,6	21,6	2,0	3,3
2003	10,4	19,3	1,9	3,3

Fuente Fig. 8. Tasas de mortalidad estandarizadas por edades (población Mundial) de cáncer de laringe, según sexo. Cuba (1990-2004)

Año	Hombres		Mujeres	
	Estandarizada Total	Est. Truncada (35-64)	Estandarizada Total	Est. Truncada (35-64)
1990	5,6	8,9	1,4	1,9
1991	5,8	7,8	0,9	1,6
1992	6,0	7,5	1,1	1,1
1993	6,0	7,7	1,0	1,4
1994	6,1	7,5	1,4	1,9
1995	6,3	8,0	1,1	1,6
1996	6,2	8,2	1,1	1,9
1997	6,4	8,6	1,1	1,2
1998	6,6	9,0	1,1	1,1
1999	7,5	9,8	1,5	2,2
2000	6,9	10,7	1,1	1,6
2001	6,6	9,7	1,4	2,1
2002	6,9	9,9	1,3	1,9
2003	7,2	10,8	1,0	1,4
2004	7,2	11,5	1,1	1,7

Fuente Fig. 13. Cociente M/I y 1- Cociente M/I de cáncer de laringe según sexo y provincia (1990-2003)

Provincia	Hombres				Mujeres			
	Muertes	Casos	M/I	1- M/I	Muertes	Casos	M/I	1- M/I
Prov. Habana	148	415	35,7	64,3	28	100	28	72,0
C. Habana	553	1862	29,7	70,3	115	361	31,9	68,1
Matanzas	148	421	35,2	64,8	17	60	28,3	71,7
Villa Clara	200	648	30,9	69,1	36	135	26,7	73,3
Cienfuegos	93	264	35,2	64,8	15	42	35,7	64,3
Sancti Spíritus	89	295	30,2	69,8	32	80	40	60,0
C. de Ávila	97	220	44,1	55,9	13	34	38,2	61,8
Camagüey	165	560	29,5	70,5	27	97	27,8	72,2
Las Tunas	107	245	43,7	56,3	26	29	89,7	10,3
Holguín	267	525	50,9	49,1	49	90	54,4	45,6
Granma	195	354	55,1	44,9	34	54	63	37,0
S. de Cuba	191	496	38,5	61,5	32	82	39	61,0
Guantánamo	79	195	40,5	59,5	15	30	50	50,0
Isla de la J.	16	26	61,5	38,5	2	3	66,7	33,3
Cuba	2478	6886	36	64,0	484	1295	37,4	62,6

Anexo 2. Listado de exposiciones ocupacionales respiratorias

1. Polvos aislantes inorgánicos
2. MMMF (Fibras minerales manufacturadas por el hombre)
 - 2.1. Fibras de lana de vidrio
 - 2.2. Fibras cerámicas
3. Asbestos (exposición general)
 - 3.1. Asbesto crisotilo
 - 3.2. Asbesto anfíbol
4. Polvos abrasivos
5. Arena
6. Polvo de concreto
7. Polvo de ladrillo (no refractario)
8. Polvo de ladrillo refractario
9. Sílice cristalina libre respirable
10. Hollín (de carbón, coque, combustible y madera)
11. Polvo de carbón
12. Polvo de coque (carbón mineral)
13. Polvo de carbón vegetal
14. Negro de humo (usado en manufactura de tintas y pigmentos)
15. Polvo de madera
 - 15.1. Polvo de madera dura
 - 15.2. Polvo de madera blanda
16. Polvo de cromatos
17. Humos de cromatos
18. Polvos de cromo y derivados
19. Humos de cromo y derivados
20. Polvos de níquel y derivados
21. Humos de níquel y derivados
22. Polvo de acero templado
23. Polvo de acero inoxidable
24. Polvo de aleaciones duras
25. Pigmentos inorgánicos
26. Arsénico y derivados

- 27. Nieblas de ácidos inorgánicos fuertes
 - 27.1. Nieblas de ácido sulfúrico
 - 27.2. Nieblas de ácido clorhídrico
 - 27.3. Nieblas de otros ácidos inorgánicos
- 30. Humos de combustión
 - 30.1. Humos derivados de la combustión del carbón
 - 30.2. Humos derivados de la combustión del coque
 - 30.3. Humos derivados de la combustión del petróleo crudo
 - 30.4. Humos derivados de la combustión de la madera
- 31. Emisiones de motores (petróleo, gasolina, diesel, alcohol)
 - 31.1. Emisiones de motores de gasolina / nafta
 - 31.2. Emisiones de motores de diesel (gasóleo)
 - 31.3. Emisiones de motores de alcohol
- 33. Humos de asfalto bituminoso
- 34. Humos de alquitrán de hulla
- 35. Humos de creosotas
- 36. Humos de la pirolisis de plásticos o caucho
- 37. Hidrocarburos aromáticos policíclicos
- 38. Humos derivados de soldadura
 - 38.1. Humos de soldadura por arco
 - 38.2. Humos de soldadura por gas
- 40. Niebla de aceites minerales
 - 40.1. Niebla de aceites lubricantes
 - 40.2. Niebla de fluidos para el corte
 - 40.3. Niebla de otros aceites minerales
- 41. Gasolina, nafta, petróleo
- 42. Diesel (gasóleo), queroseno
- 43. Disolvente de pinturas y barnices (aguarrás, trementina, thinner)
- 44. Alcohol (como combustible)
- 45. Aldehídos
 - 45.1. Formaldehído
 - 45.2. Otros aldehídos
- 46. Solventes orgánicos clorados
 - 46.1. Tricloroetileno

- 46.2. Pencloroetileno
- 46.3. Otros solventes orgánicos clorados
- 50. Polvos de fibras textiles naturales
 - 50.1. Polvos de algodón
 - 50.2. Polvos de lana
 - 50.3. Polvos de otros textiles naturales
- 51. Polvos derivados de textiles artificiales y sintéticos
- 60. Aerosoles de carne
 - 60.1. De carne de res
 - 60.2. De carne de pollo
 - 60.3. De carne de cerdo
 - 60.4. De carne de otros animales
- 61. Animales vivos
 - 61.1. Vacuno
 - 61.2. Pollo
 - 61.3. Cerdo
 - 61.4. Otros animales vivos
- 70. Fuente de radiaciones ionizantes
- 80. Pesticidas
 - 80.1. Herbicidas
 - 80.2. Funguicidas
 - 80.3. Insecticidas para cultivos
 - 80.4. Insecticidas para animales
 - 80.5. Para el tratamiento de la madera
- 90. Sobreuso profesional de la voz

Anexo 3. Consentimiento de participación

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES SOBRE FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER LARÍNGEO EN CUBA

Consentimiento de participación

El presente estudio, de carácter internacional, tiene la finalidad de investigar la influencia que tienen algunos hábitos, estilos de vida y ocupaciones, y de algunas afecciones transmitidas sexualmente, sobre algunas afecciones de la laringe. Para ello se requiere la participación de unas cuatrocientas personas residentes en Cuba.

La participación consistirá en:

1. Responder un cuestionario que recoge algunos aspectos relacionados con sus hábitos personales y su historia laboral.
2. Permitir que un técnico especializado examine detenidamente el interior de su boca y frote suavemente en algunos sitios, con un cepillo dental.
3. Consentir se le extraiga 10 mililitros de sangre, para análisis de laboratorio.

Una vez que ya conoce de los fines y procedimientos de la investigación, le comunicamos que se seleccionó para ser incluida en ella, pero que a su vez UD está en el derecho de decidir por propia voluntad si desea o no participar, así como interrumpir, rechazar o abandonar cualquiera de los procedimientos mencionados.

Se le informa además que el investigador respetará la decisión tomada por UD y que cualquier negativa de participación o abandono, no tendrá consecuencia alguna en sus relaciones con el hospital o con los médicos u otro personal de salud que le brindan atención. En cualquier momento, UD. está en el derecho de exigir se le brinde más información, o se le aclare cualquier tipo de duda, antes de tomar una decisión.

En caso de que haya decidido participar, entonces:

Yo, _____ doy fe de que se me han explicado los fines de esta investigación, y consentimiento voluntariamente a participar en ella, respondiendo con sinceridad las preguntas que me serán formuladas.

Y para que así conste y por mi libre voluntad, firmo el presente consentimiento, a los _____ días del mes de _____ de, _____.

Firma del paciente

Nombre del investigador

Firma