

# Impacto de la coexistencia de la EPOC/tabaquismo en la evolución de una cohorte de pacientes con carcinoma pulmonar

Anaya Hernández-Díaz,\* Adela Ramos-Quevedo,\* Carlos de Jesús Gassiot-Nuño,‡  
Lixaida Cabanes-Varona,\* □ Juan Carlos Rodríguez-Vázquez,§ Pedro Pablo-Pino,‡  
Ailema Lima-Guerra,\* Lisvenia Morales-Sánchez\*

\*Especialista de 1º en Medicina General y Neumología, Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (HCQHA), La Habana, Cuba; ‡Especialista de 2º en Neumología, HCQHA, La Habana, Cuba; §Doctor en Ciencias, Especialista de 2º en Neumología, HCQHA, La Habana, Cuba.

Trabajo recibido: 22-IV-2013; aceptado: 21-V-2013

**RESUMEN.** **Antecedentes:** El cáncer de pulmón y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son las dos enfermedades respiratorias que presentan mayor mortalidad en los países desarrollados. Ambas patologías tienen una alta prevalencia y una alta mortalidad que aumentará aún más en los próximos años ya que para ambas el tabaquismo es un factor de riesgo muy importante. **Material y métodos:** Realizamos un estudio descriptivo, con carácter retrospectivo y aplicado. Se utilizaron los datos obtenidos a través de las historias clínicas y se incluyeron a pacientes con hábito tabáquico o exfumadores con diagnóstico de carcinoma broncogénico del Hospital «Hermanos Ameijeiras» durante el período de enero 2008 a agosto 2011, excluyéndose aquellos en que no fue posible la obtención completa de la información deseada. **Resultados:** Se puso de manifiesto una relación trascendental entre el estadio clínico de la enfermedad tumoral y la EPOC. Más de la mitad de los pacientes se encontraban vivos al finalizar el estudio evidenciándose que el porcentaje de pacientes vivos que no padecen de EPOC es casi el doble del registrado en aquellos individuos con EPOC. **Conclusiones:** Predominaron los pacientes con cáncer de pulmón y EPOC; y los pacientes con EPOC presentaron una menor demora diagnóstica en relación a los no portadores de dicha entidad. Los pacientes afectados de EPOC tienen 4.11 veces más posibilidades de fallecer que aquellos del grupo que no padece de dicha enfermedad.

**Palabras clave:** Cáncer de pulmón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hábito de fumar.

**ABSTRACT.** **Background:** Lung cancer (LC) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are illnesses with major mortality in developed countries. They have a high prevalence and mortality which will increase more in the next years. Both diseases share a risk factor, tobacco. **Material and methods:** A descriptive, retrospective and applied study was conducted. Data of the medical records were obtained. Smoker or ex-smoker patients with bronchogenic carcinoma in «Hermanos Ameijeiras» Hospital from January 2008 to August 2011 were included. Those whose information was incomplete were excluded. **Results:** An important relation between clinical stage of tumoral disease and COPD was founded. More than half of patients was alive at the end of the study. The percentage of patients alive without COPD was almost double of registered in those patients with COPD. **Conclusions:** Patients with Lung Cancer and COPD predominated. The diagnostic delay was lesser in patients with COPD. Patients with COPD have 4.11 twices more to die than patients without it.

**Key words:** Lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease, smoking habit.

## INTRODUCCIÓN

El tabaquismo activo o pasivo y el padecer al mismo tiempo EPOC elevan entre dos y tres veces el riesgo de un fumador de desarrollar cáncer de pulmón (CP) a través del mecanismo de persistencia de inflamación que aumenta esa posibilidad.<sup>1-6</sup>

Cada año se diagnostican 20,000 casos nuevos de CP. El 85% de ellos diagnosticados en fase avanzada

de la enfermedad con lo que las posibilidades de aplicar un tratamiento curativo eficaz son muy bajas. La escasa diferencia entre casos prevalentes e incidentes refleja la alta letalidad de esta patología oncológica que causa 17,300 muertes anuales frente a un número de diagnosticados de 20,000.<sup>7</sup>

En los últimos años se han registrado algunos cambios en ciertos rasgos epidemiológicos básicos como la distribución por edad, sexo y las estirpes histológicas.

No obstante, otros aspectos como la presentación clínica, las opciones terapéuticas, los riesgos de la intervención quirúrgica, la supervivencia global y los tiempos de espera no han cambiado mucho, pero siguen habiendo notables disparidades entre los resultados de los diversos estudios y autores, en buena parte atribuibles a diferencias en los métodos empleados.<sup>1,3,8</sup>

La EPOC es la cuarta causa de morbimortalidad tanto en España como en el resto de los países desarrollados y es un problema socio sanitario de primera magnitud. Según la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia mundial de esta enfermedad, que actualmente afecta a unos 52 millones de personas, se duplicará en el año 2020.<sup>7,9</sup> De esta forma, la EPOC se convertirá en la tercera causa de muerte en el mundo. En España la prevalencia estimada es, según los datos del estudio IBERPOC, del 9% en los varones mayores de 40 años, cifra que se eleva al 20% en los de edad superior a los 65 años. La EPOC causa cada año 18,000 muertes en España, es decir, 49 personas mueren cada día.<sup>10</sup>

En nuestro país mueren dos personas cada hora por causas atribuibles al tabaquismo, mortalidad cuyo nivel alcanzado en el año 2007 pudiera estar subestimado por el hecho de haber tenido en cuenta en el análisis, las afecciones más importantes asociadas al consumo de tabaco. Aun así, supera la proporción de mortalidad atribuible en la población adulta mundial (12%) y la informada en países como Canadá (16.6%), Paraguay (13.4%) y Francia (12%). En Estados Unidos y México se ha estimado en 24 y 27%, respectivamente.<sup>11,12</sup>

Si se lograra reducir en magnitud importante el tabaquismo, podrían evitarse 15,083 muertes; de ellas 6,318 por cáncer, 6,288 por enfermedades cardiovasculares y 2,477 por bronquitis crónica y enfisema. Principales causas de muerte en la población adulta cubana, calculando con base en los estudios revisados.<sup>12-17</sup>

Ahora bien, cabe preguntarse la influencia que el tabaquismo y la EPOC tienen sobre el CP, pues algunos autores afirman que las personas con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) por debajo del 65% de su valor normal; es decir con valores espirométricos bajos, tienden a desarrollar CP con un riesgo 2.8 veces mayor al de personas pulmonarmente sanas.<sup>18-23</sup>

Se han propuesto varias hipótesis acerca del origen de dicha relación. Por un lado, la referida a los aspectos físicos: la alteración funcional pulmonar es autoacelerativa, de modo que los carcinógenos están más tiempo en contacto con el epitelio; por otro lado, el enfisema centrolobulillar predomina en lóbulos superiores, al igual que el CP y el volumen residual predomina en lóbulos superiores (por disminución de la elasticidad

pulmonar), por lo que una de las hipótesis razonable sería que el defecto de vaciado pulmonar en la EPOC en una mucosa previamente lesionada produce retención de carcinógenos.<sup>24</sup>

El hecho de que se haya puesto de manifiesto la relación entre estas dos patologías, EPOC y CP obliga a investigar estrategias para ambas. El CP y la EPOC se relacionan al menos en los siguientes cuatro puntos:

- 1) Ambas comparten la misma etiología genérica de tabaquismo, tóxicos ocasionales y polución ambiental.<sup>25-27</sup>
- 2) Ambas expresan la misma alta prevalencia en personas de edad avanzada no solo en el momento actual, sino en las previsiones que para el año 2020 se plantean según las cuales, la EPOC será la tercera causa de muerte y el CP la quinta.<sup>6,8</sup>
- 3) El humo del tabaco induce en ambas patologías una inflamación crónica que puede pasar inadvertida, pero quizás dar lugar al desarrollo de EPOC, de CP, o las dos simultáneamente.<sup>3,28,29</sup>
  - a. El 50% de los enfermos con CP tiene una EPOC.
  - b. El 33% de los enfermos con EPOC desarrolla un CP.
- 4) En ambas enfermedades está presente un componente genético, puesto que se ha demostrado que en familias en las que ha habido enfermos con CP (jóvenes sobre todo), el riesgo relativo de que otros miembros de la familia lo hagan se eleva casi al doble.<sup>26-28</sup>

En el momento actual se han descrito regiones cromosómicas (6g 23-25 y 12 p 12) que cuando se alteran son susceptibles de producir, tanto CP como EPOC, hasta tal punto que ciertos genetistas (Petty) llegan a certificar que ambas patologías son manifestaciones distintas de la misma enfermedad.<sup>28</sup>

Sobre la base de los antecedentes mencionados, consideramos necesario incrementar los esfuerzos para la identificación temprana de grupos de riesgo logrando una actitud diagnóstica más activa para la detección precoz de los pacientes con carcinoma de pulmón, así como el diagnóstico de la EPOC en etapas incipientes que permitan mantener una vigilancia estrecha en su evolución.

## Objetivos

General: Caracterizar el CP en pacientes con hábito tabáquico asociado y su relación con la EPOC en el Servicio de Neumología del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", desde enero/2008 hasta agosto/2011.

## Específicos:

1. Describir a los pacientes estudiados respecto a: edad, sexo, hábito tabáquico e índice de paquetes año.
2. Caracterizar a todos los pacientes con CP (manifestaciones clínicas, formas de presentación radiológica del tumor, tipo histológico y estadio clínico del CP) y la presencia o ausencia de EPOC.
3. Correlacionar el CP con la EPOC, el hábito tabáquico y la demora diagnóstica, así como identificar de qué manera la EPOC puede influir en la demora diagnóstica y el pronóstico de nuestros pacientes.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio descriptivo, con carácter retrospectivo y aplicado. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con hábito tabáquico o exfumadores con diagnóstico de carcinoma broncogénico del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" durante el período de enero de 2008 a agosto de 2011, quedando excluidos los que presentaron algún impedimento que constituyera un obstáculo para reunir adecuadamente la información en el tiempo comprendido para ello. La muestra quedó conformada por 206 pacientes de ambos性es que cumplieron los criterios antes mencionados.

Se utilizaron los datos primarios de la historia clínica, los cuales fueron sometidos a la aplicación sistemática y conseciente de la observación científica, y a una filtración en el orden metodológico para decantar la información necesaria para satisfacer los objetivos propuestos en el trabajo. Para el procesamiento de la información, se creó una base de datos automatizada analizándose las siguientes variables: edad, sexo, hábito tabáquico, índice de paquetes año y EPOC (previa realización de espirometría y clasificación según los criterios de GOLD 2009):

Estadio	Descripción	Hallazgos (basado en FEV <sub>1</sub> posbroncodilatador)
0	En riesgo	Factores de riesgo y síntomas crónicos, pero espirometría normal Relación VEF <sub>1</sub> /CVF menor al 70%
I	Leve	VEF <sub>1</sub> de al menos el 80% del valor predicho Puede tener síntomas
II	Moderado	Relación VEF <sub>1</sub> /CVF menor al 70%

III	Severo	VEF <sub>1</sub> , 50% menor del 80% del valor predicho Puede tener síntomas crónicos Relación VEF <sub>1</sub> /CVF menor al 70%
IV	Muy severo	VEF <sub>1</sub> , 30% menor del 50% del valor predicho Puede tener síntomas crónicos Relación VEF <sub>1</sub> /CVF menor al 70% VEF <sub>1</sub> menor del 30% del valor predicho o VEF <sub>1</sub> menor del 50% del valor predicho más síntomas crónicos severos

Incluimos, además, manifestaciones clínicas, formas de presentación radiológica del tumor, tipo histológico del CP, estadio clínico de la enfermedad tumoral, demora diagnóstica y estado de los pacientes al finalizar el estudio. Los datos primarios se procesaron con los programas informáticos STATISTICA 6.1, InStat 3.1, y MedCalc 4.2.

Las variables cualitativas y la edad, y la demora diagnóstica llevadas a escala ordinal se describieron estadísticamente mediante cifras frecuenciales y porcentuales (frecuencias absolutas y relativas).

La investigación de la asociación entre variables se materializó con la prueba homónima sustentada en la distribución ji al cuadrado («Ji al Cuadrado de Asociación» o «Ji al Cuadrado de Independencia»). En las tablas con dos filas y dos columnas de valores absolutos (tablas 2 x 2), en lugar de la prueba Ji al Cuadrado se utilizó el Test de la Probabilidad Exacta de Fisher.

Se aplicó el Test Ji al Cuadrado de Tendencia para decidir si existía o no una tendencia lineal estadísticamente significativa, en el conjunto de determinadas categorías ordenadas en una tabla de contingencia.

El cambio de la posibilidad de producirse un evento cuando los sujetos se encuentran expuestos a determinado factor se cuantificó con la Odds Ratio (OR), y la significación estadística de ésta se evaluó sobre la base del intervalo de confianza (IC) correspondiente con el 95% de confiabilidad (IC al 95%), dado por sus cotas inferior y superior, y calculado de acuerdo con el método de Wolf. A partir de aquí, se tomó la decisión respecto a si un factor fue o no de riesgo para un evento de interés y, en caso afirmativo, poder cuantificar el incremento del riesgo.

En todas las pruebas estadísticas inferenciales, se empleó el nivel de significación 0.05.

Los anteriores procedimientos de análisis estadístico se sustentaron en las tablas de simple o doble entrada.

## RESULTADOS

La muestra quedó constituida por 206 pacientes, existiendo un predominio porcentual de los adultos mayores (cerca de las siete décimas partes de la ca-*sústica*), seguido por el grupo entre 40 y 59 años con 65 pacientes (31.6%).

Se observó una preponderancia porcentual de los varones, con cerca de las dos terceras partes de la totalidad de aquellos. La relación numérica varón/hembra fue próxima de 2 a 1, los fumadores actuales representaron las cuatro quintas partes de todos los pacientes.

Las tres manifestaciones clínicas más relevantes fueron en orden porcentual decreciente (cada una con más de la mitad de los pacientes): tos, disnea, dolor torácico, estando presente la tos prácticamente en las siete décimas partes de los casos y, excepcionalmente, la hemoptisis.

La forma de presentación radiológica del tumor más frecuente fue la masa menor de 6 cm representada por un 40.8%. El tipo histológico del CP más frecuente fue el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) escamoso (un tercio de todos los pacientes), seguido del adenocarcinoma (con una proporción cercana a la anterior).

El estadio clínico del CP de frecuencia preponderante fue el IIIA, seguido del estadio IV con prácticamente la misma cifra (cada uno un poco por encima de una quinta parte de los pacientes investigados).

Se manifestó un vínculo sustancial entre la magnitud del índice paquetes año y la presencia/ausencia de EPOC. El porcentaje de presencia de EPOC aumentó sistemática y significativamente a medida que se elevó la cuantía de dicho índice (tabla 1).

El porcentaje de individuos que padecían EPOC fue significativamente superior en aquellos sujetos con un índice de paquetes año de valor 15 o más, que en quienes exhibieron un índice inferior a 15. Además, los

pacientes del grupo con índice 15 o más tienen 2.58 veces más posibilidades de afectarse de EPOC que aquellos del grupo con índice inferior a 15 (tabla 2).

El tipo histológico del CP no se asoció en forma estadísticamente significativa con la presencia/ausencia de EPOC (tabla 3).

Se puso de manifiesto una relación trascendental entre el estadio clínico y la EPOC. A medida que la severidad de la EPOC aumentó, sucedió así con el porcentaje de «estadio clínico I o II», y correlativamente, fue disminuyendo el porcentaje de «estadio clínico III o IV» (las agrupaciones de estadios se llevaron a efecto con el propósito de viabilizar el análisis estadístico). Para los pacientes sin EPOC, el mayor porcentaje se ubicó en el grupo «estadio clínico III o IV», con una magnitud que duplicó a la del grupo «estadio clínico I o II». Más de la mitad de los pacientes padecía de EPOC. La EPOC severa fue la predominante (un cuarto de todos los casos) (tabla 4).

Entre la demora diagnóstica y la EPOC se evidenció una relación significativa. Para una demora inferior a los tres meses, los porcentajes de casos «Con EPOC» y «Sin EPOC» fueron similares; para una demora de 3 a 14 meses, el porcentaje «Con EPOC» fue signifi-

**Tabla 2.** Índice de paquetes año y EPOC:  
enfoque de riesgo.

Índice	EPOC					
	Presente		Ausente		Totales	
	N	%	N	%	N	%
15 o más	106	57.9	77	42.1	183	100.0
Menos de 15	8	34.8	15	65.2	23	100.0

Probabilidad de Fisher = 0.030 (significativo)

OR = 2.58 (significativo); IC al 95%: 1.04-6.39

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza

Fuente: Base de datos.

**Tabla 3.** Tipo histológico del cáncer del pulmón  
y presencia/ausencia de EPOC.

Tipo histológico	EPOC			
	Presente		Ausente	
	N	%	N	%
CPCNP	96	84.2	82	89.1
CPCP	18	15.8	10	10.9
Totales	114	100.0	92	100.0

Probabilidad de Fisher = 0.21 (No significativo).

CPCNP: cáncer de pulmón de células no pequeñas; CPCP: cáncer de pulmón de células pequeñas.

Fuente: Base de datos.

**Tabla 1.** Índice de paquetes año y EPOC.

EPOC	Índice					
	Menos de 15		15 a 30		Más de 30	
	N	%	N	%	N	%
Presente	8	34.7	22	48.8	84	60.8
Ausente	15	65.2	23	51.1	54	39.1
Totales	23	100.0	45	100.0	138	100.0

$\chi^2 = 6.4$ , gl = 2, p = 0.041 (significativo)

$\chi^2$  de tendencia = 6.4, gl = 1, p = 0.011 (significativo)

Fuente: Base de datos.

cativamente superior al porcentaje «Sin EPOC»; ningún paciente con EPOC tuvo una demora diagnóstica de 15 meses o más (tabla 5).

Más de la mitad de los pacientes se encontraban vivos al finalizar el estudio. La relación numérica vivo/fallecido fue de 12 a 10. Se reveló una relación medular entre la presencia/ausencia de EPOC y el estado actual de los pacientes. El porcentaje de pacientes vivos que no padecen de EPOC es casi el doble del registrado en aquellos individuos con EPOC. También los pacientes afectados de EPOC tienen 4.11 veces más posibilidades de fallecer que aquellos del grupo que no padece de dicha enfermedad (figura 1).

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio se encontró el rango predominante de edades hacia la sexta década de la vida (grupo etario

de 60 a 79). Resultados que son similares a los que reportan otros autores.<sup>10,30-35</sup> En otros estudios revisados<sup>7,36-38</sup> se expresa una clara tendencia a que la longevidad aumenta el riesgo de padecer CP, apreciándose que más del 50% de los casos se presentan al momento del diagnóstico con más de 70 años. Definiéndose que la edad media se aproxima a los 70 años en la mayoría de los registros.<sup>36,38,39</sup> Estos datos reflejan, al menos en parte, el envejecimiento poblacional.<sup>40</sup> Es indispensable referirse al envejecimiento de la población cubana como elemento favorecedor de los resultados encontrados en nuestro estudio, pues el país atraviesa por una avanzada transición demográfica que se caracteriza por una muy baja tasa de fecundidad y un aumento importante de la supervivencia, lo cual ocasiona un mayor número de personas en el grupo de 60 años y más, siendo Cuba uno de los siete países latinoamericanos que se encuentran en franco envejecimiento poblacional.

**Tabla 4.** Estadio clínico y EPOC.

EPOC	Estadio clínico				Totales	
	I o II		III o IV		N	%
Leve	7	70.0	3	30.0	10	100.0
Moderada	16	44.4	20	55.6	36	100.0
Severa	19	35.8	34	64.2	53	100.0
Muy severa	2	13.3	13	86.7	15	100.0
Ausencia de EPOC	30	32.6	62	67.4	92	100.0

$\chi^2 = 9.9$ , gl = 4, p = 0.041 (significativo)

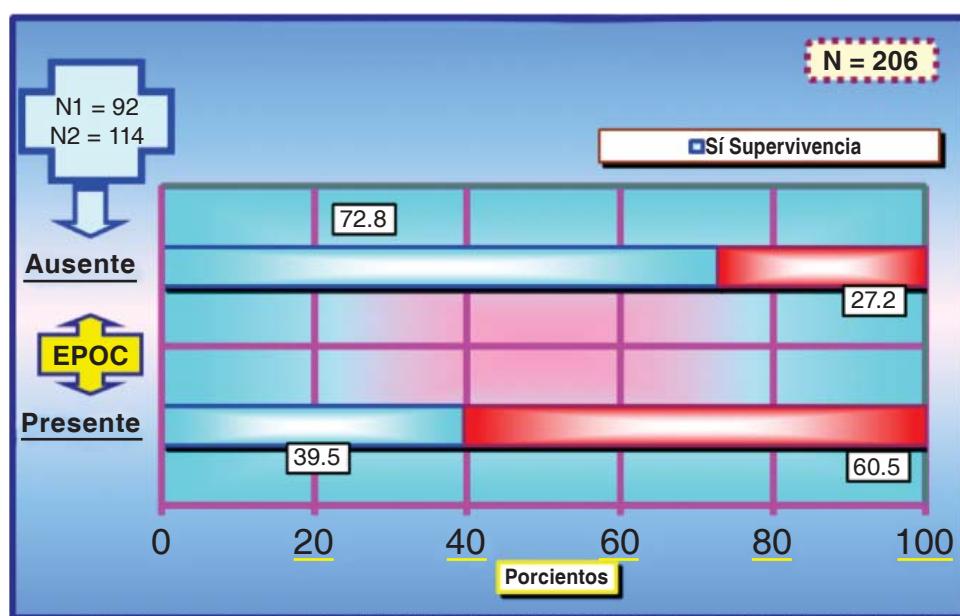
Fuente: Base de datos.

**Tabla 5.** Demora diagnóstica y EPOC.

Demora diagnóstica (meses)	EPOC			
	Presente	Ausente		
Menos de 3	42	36.8	34	36.9
De 3 a 14	72	63.1	53	57.6
15 o más	0	0.0	5	5.4
Totales	114	100.0	92	100.0

$\chi^2 = 6.4$ , gl = 2, p = 0.040 (significativo).

Fuente: Base de datos.



**Figura 1.**

Estado actual y EPOC.  
Probabilidad de Fisher = 0.000001 (significativo).  
OR = 4.11 (significativa); IC al 95%: 2.27-7.44  
OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza

Fuente: Base de datos.

(poblaciones con proporción de personas de 65 años y más >8.4%.<sup>41</sup>

En nuestra investigación se evidencia un predominio del sexo masculino con mayor persistencia del hábito de fumar, lo cual coincide con los resultados obtenidos por otros autores<sup>42,43</sup> encontrando que las mujeres tienen un consumo acumulado de tabaco menor que los hombres; y formulando la hipótesis de que las mujeres tienen más susceptibilidad para desarrollar CP con el mismo nivel de exposición al humo de tabaco, mientras que otros autores como Bain *et al.*,<sup>10,44-46</sup> encuentran que el riesgo de desarrollar CP entre hombres y mujeres es similar para el mismo nivel de consumo.

Se conoce que la incidencia del CP ha sido mayor en hombres que en mujeres,<sup>43-46</sup> pero en los últimos años se ha registrado en todo el mundo una tendencia a la igualación de ambas, de modo que en países como Estados Unidos la relación hombre/mujer se acerca a la unidad.<sup>44</sup> En nuestro estudio la relación hombre/mujer fue próxima de 2 a 1 posiblemente favorecida en un incremento proporcional y simultáneo de ambos géneros en el inicio y persistencia de dicho hábito, evi-denciándose otros estudios con resultados similares a los nuestros.<sup>13,38</sup>

En España este cociente continúa siendo elevado, pero de forma menos llamativa que hace años, esto se debe a que, mientras la incidencia en hombres ha disminuido, en mujeres se mantiene estable o aumenta.<sup>36,38</sup> Levi *et al.*, estiman que para las próximas dos o tres décadas existirá un incremento sustancial de mujeres con CP, con una expansión en los siguientes rangos de 5/100,000 en España y 7.7/100,000 en Francia hasta alcanzar 20/100,000 por año en mujeres jóvenes.<sup>45-47</sup>

En relación al comportamiento por sexo existen publicaciones contradictorias,<sup>44,48-50</sup> se ha señalado que el CP pareciera una enfermedad distinta para mujeres. Entre las razones se encuentra una mayor susceptibilidad genética al estar más predispuestas a aberraciones metabólicas producto del tabaquismo, como mayores mutaciones específicas y mayor cantidad de aductos de ADN a menor nivel de exposición de tabaquismo. Asimismo, presentarían una menor capacidad para reparar los daños en el ADN, independientemente del nivel de tabaquismo. También se ha planteado que las hormonas cumplirían un rol en la carcinogénesis al haberse identificado receptores de estrógeno en tumores de pulmón.<sup>44</sup>

Las tres manifestaciones clínicas más relevantes fueron, en orden porcentual decreciente, la tos (presente prácticamente en las siete décimas partes de los casos), la disnea y el dolor torácico. Resultados similares al nuestro se reportan en el estudio realizado por Ramos *et al.*,<sup>51</sup> quienes plantean a la tos como expresión clínica

más frecuente en cualquier estadio de la enfermedad, y que la disnea es más significativa en etapas más avanzadas (estadio III, IV) del CP, sin ser significativo el número de pacientes asintomáticos.

En un estudio realizado en 2 regiones europeas, inglesa e italiana, en el año 2000, la proporción de pacientes asintomáticos aumentó en un 2 y 20%, respectivamente, lo que refleja, quizás, una actitud diagnóstica más activa, con realización de mayor cantidad de pruebas, sobre todo radiografías de tórax y en particular en población de avanzada edad, aunque no puede descartarse la posibilidad de que una conducta más indolente del CP en la población más anciana influya en dicha tendencia.<sup>47</sup>

González *et al.*, reportaron en su estudio el dolor torácico, la hemoptisis, la tos y la disnea como los síntomas más comunes.<sup>48</sup> Otros autores; sin embargo, reportan la tos y la pérdida de peso.<sup>49,50</sup>

Las manifestaciones radiológicas más frecuentes en nuestros pacientes fueron, la masa pulmonar menor de 6 cm (40.8%), seguido por el nódulo pulmonar único (30.6%). Resultados similares se reportan en otras literaturas revisadas, destacando un mayor predominio hacia las masas pulmonares de cualquier tamaño.<sup>6,38,40,52</sup>

En nuestra investigación, el tipo histológico que predominó fue el CPCNP y específicamente el escamoso con una proporción muy cercana al adenocarcinoma, lo cual muestra la tendencia del adenocarcinoma a ir en aumento, este comportamiento se observa en otras series donde se plantea que con diferencias temporales según las zonas geográficas, hay una tendencia universal al aumento de la proporción de adenocarcinomas y a la disminución de epidermoides, lo cual ya se registró a partir de los años setenta en Estados Unidos.<sup>40,53-56</sup>

En los países asiáticos, ese predominio es aún mayor en Singapur, Tohet *et al.*, encuentran que el adenocarcinoma se presentó en un 47.3% de los pacientes exfumadores y en un 39.9% de los pacientes fumadores. Aun así, se plantea que esta extirpe es la que menor relación tiene con el tabaquismo.<sup>57-60</sup> En varios países europeos la estirpe epidermoide, pese a haber experimentado una declinación porcentual en los últimos 20-30 años, todavía es la más frecuente entre varones.<sup>61</sup>

En relación al estadio clínico del CP se apreció una mayor frecuencia de las etapas III y IV, con un predominio muy similar. Varios autores reportan resultados similares a los nuestros,<sup>7,40,50</sup> planteando un mayor predominio en etapas avanzadas de la enfermedad con muy poco registro de casos al diagnóstico en estadios tempranos, lo que se expresa como una limitación en la toma de decisiones con intención curativa en nuestros pacientes.

En nuestro trabajo observamos un predominio de pacientes fumadores con un índice tabáquico de más de 30 paquetes año, y con un aumento significativo del porcentaje de EPOC a medida que se elevó la cuantía de dicho índice, coincidiendo con lo revisado en la literatura,<sup>29,16,55</sup> donde se plantea que en personas fumadoras de 15 cigarrillos por día, existe el doble riesgo de desarrollar CP en relación a las no fumadoras, y en las que fuman más de 25 cigarrillos por día este riesgo se incrementa a 4 veces más. Sin embargo, otros autores plantean<sup>52,55</sup> que la intensidad del hábito tabáquico no es el factor que más correlación guarda en la identificación de los fumadores con un riesgo elevado de desarrollar CP, este papel lo reservan para el nivel de obstrucción identificado por la espirometría.

En relación al tipo histológico del CP no encontramos una asociación significativa con la presencia/ausencia de EPOC. Algunos estudios revisados<sup>37,55</sup> muestran un claro predominio del CPCNP en pacientes con EPOC. Toh CK *et al.*,<sup>58,59</sup> reportaron que el consumo acumulado de tabaco constituye un factor preferencial para el desarrollo del cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), reflejándose en Estados Unidos que los CPCP han disminuido su incidencia debido a cambios atribuidos principalmente al menor consumo de tabaco y al mayor uso de filtros en dicho país, aunque no se puede descartar algún componente de artefacto debido a cambios en los criterios clasificatorios.<sup>54,58</sup> Por otro lado, aun los CPCP representan alrededor del 20% en la mayoría de los registros,<sup>38,40,49</sup> mostrando en nuestro trabajo un 18% de frecuencia en los pacientes con EPOC.

Nuestro trabajo evidenció que más de la mitad de los pacientes con CP tienen EPOC, resultados que son similares con lo reportado por otros autores.<sup>3,59,60</sup> En investigaciones más recientes se muestra que existe un incremento de esta asociación entre un 50 y 90%.<sup>61,62</sup>

En relación a la severidad de la EPOC en los pacientes estudiados predominó la EPOC severa y moderada, respectivamente. Esto se corresponde con lo encontrado en estudios realizados recientemente, donde se muestra que los pacientes con una reducción importante del volumen respiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) tienen un incremento de 4 a 6 veces del riesgo de desarrollar CP cuando se comparan con fumadores con función pulmonar normal o fumadores escogidos al azar y sugieren, además, la existencia de un punto en común en relación con la susceptibilidad para el desarrollo de ambas entidades.<sup>52,63-66</sup>

Es importante destacar que hace algunos años se viene enfatizando acerca de la asociación entre el enfisema pulmonar determinado por criterios tomográficos y la obstrucción al flujo aéreo con el CP. Se ha evidenciado que existen disímiles controversias<sup>52,53</sup> al respecto, lo

que enfatiza que el enfisema como un factor de riesgo independiente para el CP no ha sido bien estudiado. Se representa, además, la asociación de la severidad de la EPOC con el estadio de la enfermedad neoplásica, demostrándose que en los pacientes con EPOC moderada y severa existe una enfermedad tumoral más avanzada; y que los pacientes sin EPOC se ubican en estadios más tempranos (IB, IIA). En las literaturas revisadas se le confiere un grado importante de significación a la EPOC moderada y severa en su asociación con la enfermedad neoplásica del pulmón en progresión<sup>37,52,53,67</sup> coincidiendo con nuestros resultados.

En relación a los pacientes con EPOC es importante señalar que nos referimos a pacientes que tenían un diagnóstico previo confirmado espirométricamente y no a aquellos casos en los que existía la sospecha clínica de EPOC con parámetros espirométricos compatibles, pero que llegaron a nosotros con un CP asociado y no nos fue posible determinar hasta qué punto la afectación de la función pulmonar se correspondía con la EPOC o era causada por un trastorno obstructivo bronquial secundario al carcinoma de pulmón por lo que podría existir un subregistro de los pacientes con EPOC.

Mannino *et al.*,<sup>68</sup> reportaron que de un total 113 pacientes con CP, con un modelo proporcional en cuanto a raza, educación y estatus de fumador, la presencia de una obstrucción de moderada a severa intensidad fue encontrada asociada con un alto riesgo de incidencia del CP (95%) cifras que constituyen el doble de lo que muestra nuestra investigación.

A su vez, Young apoya dichos resultados ya que plantea que las personas con un  $FEV_1$  por debajo del 60 al 77% de sus valores normales, tienen un riesgo 2.36 veces mayor de presentar CP que quienes tienen valores de  $FEV_1$  del 100% teórico o mayores. Sin embargo, dado que el porcentaje de fumadores habituales osciló entre el 40 y el 64%, se plantea que es probable que además de pacientes con EPOC se incluyeran otros con enfermedades obstructivas distintas (posiblemente asma, bronquiectasias, etc.), y quizás incluso algunos afectados de procesos restrictivos.<sup>67</sup>

Una investigación reciente que define la EPOC sobre la base de los criterios espirométricos del consenso *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) y que analiza por separado la enfermedad respiratoria restrictiva, afirma que la existencia de EPOC moderada-grave se asocia, en el análisis multivariante, a un riesgo mayor de desarrollar un CP con una razón de riesgo de 2.8 (95%).<sup>69,70</sup>

Por lo tanto, es probable que una función pulmonar reducida o la propia EPOC constituyan factores de riesgo para desarrollar CP,<sup>69,71-74</sup> lo cual se podría considerar clínicamente útil al menos para establecer un grado de

sospecha diagnóstica del tumor o para plantearnos la posible inclusión de pacientes en estudios de detección precoz del cáncer.

Con respecto a la demora diagnóstica se demostró que aquellos pacientes que tenían una importante historia de tabaquismo asociado a la EPOC se diagnosticaron en su mayoría, en el menor tiempo posible (3 a 6 meses). Atribuimos este resultado a que el mayor predominio de pacientes con EPOC moderada-severa permanecen muy sintomáticos y motiva el mayor número de consultas médicas y controles siendo a su vez, la necesidad de coordinación multidisciplinaria entre especialidades diversas (con las consiguientes derivaciones sucesivas de los pacientes), lo cual ha contribuido por un lado a un diagnóstico más exacto, pero también ha dado lugar a una multiplicación de actos médicos.

Radzikowska *et al.*<sup>75,76</sup> establecieron que la demora en el diagnóstico de los pacientes con CP no debe exceder de 3 meses y otros autores plantean que puede llegar a ser tan prolongada como de 7 meses.<sup>77-79</sup>

En nuestra investigación se reveló que el porcentaje de pacientes vivos al concluir el estudio que no padecían de EPOC, era casi el doble del registrado que en aquellos enfermos con EPOC, los cuales tienen 4.11 veces más posibilidades de fallecer que aquellos que no la padecen. Esto coincide con otras investigaciones realizadas.<sup>3,37,73-75,79,80</sup> Otros autores<sup>55</sup> plantean que el porcentaje de pacientes con CP y EPOC que se encontraron vivos al finalizar el estudio fue mayor que los pacientes con CP sin EPOC, lo cual parece contrario a todo lo publicado anteriormente respecto a ambas patologías, y manifiestan que se atribuye a que los pacientes con EPOC se diagnostican en estadios más precoces que los pacientes sin EPOC motivado por una atención médica continuada en la evolución de dichos pacientes.

### Limitaciones del estudio

Estudio susceptible de sesgos de selección ya que se trata de una serie limitada de casos estudiados en una sola institución.

### CONCLUSIONES

- Predominaron los pacientes del grupo etario de 60 y 79 años siendo en su mayoría del sexo masculino, las tres manifestaciones clínicas más relevantes fueron: tos, disnea y dolor torácico; y la forma de presentación radiológica del tumor más frecuente, la masa menor de 6 cm seguida del nódulo pulmonar único.

- El tipo histológico del CP más frecuente fue el CPCNP escamoso, seguido del adenocarcinoma (con una proporción cercana), en un 15% de los casos estudiados no se logró determinar el tipo histológico. El estadio clínico del CP de frecuencia preponderante fue el IIIA seguido del estadio IV.
- Predominaron los pacientes con CP y EPOC. Los pacientes con EPOC presentaron una menor demora diagnóstica en relación con los no portadores de dicha entidad.
- Más de la mitad de los pacientes se encontraban vivos al finalizar el estudio. Los pacientes afectados de EPOC tienen 4.11 veces más posibilidades de fallecer que aquellos del grupo que no padece de dicha enfermedad.

### REFERENCIAS

- Barreiro E. *EPOC y cáncer de pulmón*. Arch Bronconeumol 2008;44:399-401.
- Minino AM, Xu J, Kochanek KD. *Deaths: preliminary data for 2008*. National vital statistics reports; 59(2). Hyattsville, MD: National Centre for Health Statistics; 2010. S010.
- Brody JS, Spira A. *State of the art. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, and lung cancer*. Proc Am Thorac Soc 2006;3:535-537.
- Clemente GM, Escudero C, Alonso M, *et al*. *Características del carcinoma broncogénico (CB) en pacientes con EPOC*. Arch Bronconeumol 2006;42(Supl: Espec Congr):74.
- CDC. *Cigarette smoking among adults: United States, 2002*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004;53:427-431.
- Murray CJ, López AD. *Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study*. Lancet 1997;349:1498-1504.
- Sánchez De Cos Escuín J. *El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales*. Arch Bronconeumol 2009;45:341-348.
- Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí À, *et al*. *Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC*. Arch Bronconeumol 2008;44:271-281.
- Instituto Nacional de Estadística. *Defunciones según la causa de muerte en España*. Madrid: INE; 2008 [citado 5 mayo 2008]. Disponible en: <http://www.ine.es>
- Lence JJ, Camacho R. *Cáncer y transición demográfica en América Latina y el Caribe*. Rev Cubana Salud Pública [revista en Internet]. 2006 Sep [citado 2008 Ago 10]; 32(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662006000300010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662006000300010&lng=es)
- Varona PP, Herrera TD, García RGR, Bonet GM, Romero PT, Venero FST. *Mortalidad atribuible al tabaquismo en Cuba*. Rev Cubana Salud Pública 2009;35:1-13.
- Oficina Nacional de Estadísticas. *Anuario Estadística 2008*. Edición 2009 [sitio en Internet]. 2009 [citado 12 febrero 2010]. Disponible en: <http://www.one.cu/aec2008.htm>

13. Bosetti C, Malvezzi M, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. *Trends in cancer mortality in the Americas, 1970-2000*. Ann Oncol 2005;16:489-511.
14. Rehm J, Baliunas D, Brochu S, et al. *The costs of substance abuse in Canada 2002* [sitio en Internet]. 2006. Fecha de consulta: Marzo 2006. Disponible en: [www.ccsa.ca/.../ccsa-011332-2006](http://www.ccsa.ca/.../ccsa-011332-2006)
15. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer statistics, 2008*. CA Cancer J Clin 2008;58:71-96.
16. Gibbons MA, Sethi T. *Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: inflammation, the missing link*. Thorax 2009;6:805-820.
17. Van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, et al. *COPD and cancer mortality: the influence of statins*. Thorax 2009;64:963-967.
18. O'Byrne KJ, Dalglish AG. *Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy*. Br J Cancer 2001;85:473-483.
19. MacNee W. *Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease*. Proc Am Thorac Soc 2005;2:258-266.
20. Masri FA, Comhair SA, Koeck T, et al. *Abnormalities in nitric oxide and its derivatives in lung cancer*. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:597-605.
21. Barreiro E, de la Puente B, Minguela J, et al. *Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1116-1124.
22. Young RP, Hopkins R, Eaton TE. *Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD*. Eur Respir Rev 2009;18:222-232.
23. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thum MJ. *Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers*. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:285-290.
24. Keith RL, Miller YE, Gemmill RM, et al. *Angiogenic squamous dysplasia in bronchi of individuals at high risk for lung cancer*. Clin Cancer Res 2000;6:1616-1625.
25. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM; American College of Chest Physicians. *Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest 2007;132(3 Suppl):29S-55S.
26. Sin DD, Man SF. *Impact of cancers and cardiovascular diseases in chronic obstructive pulmonary disease*. Curr Opin Pulm Med 2008;14:115-121.
27. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. *Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk*. Br J Cancer 2005;93:825-833.
28. Petty TL. *Are COPD and lung cancer two manifestations of the same disease?* Chest 2005;128:1895-1897.
29. *Manual de ambientes libres de humo de tabaco. Programa Nacional de Control de Tabaco*. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. [actualizado 2007, citado marzo 2008]. Disponible en: [www.msal.gov.ar](http://www.msal.gov.ar)
30. Torres DJA, Quesada R, Bayarre VH, et al. *Informática médica. Tomo 2. Bioestadística*. La Habana: Ciencias Médicas; 2004.
31. Silva Ayçaguer LC. *Muestreo para la investigación en ciencias de la salud*. 2da ed. Madrid: Díaz de Santos; 2003.
32. Nasiff HA, Rodríguez SHM, Moreno RMA. *Práctica clínica*. La Habana: Ciencias Médicas; 2010.
33. Alberg AJ, Samet JM. *Epidemiology of lung cancer*. Chest 2003;123(1 Suppl91):21S-49S.
34. *Estimated new cancer cases and deaths by sex, US, 2009*. American Cancer Society [actualizado 2009, citado febrero 2010] Disponible en: <http://www.cancer.org/>
35. Freeman HP. *Poverty, culture, and social injustice: determinants of cancer disparities*. CA Cancer J Clin 2004;54:72-77.
36. Sánchez de Cos Escuín J, Miravet SL, Abal AJ, et al. *Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpiclICP-2003)*. Arch Bronconeumol 2006;42:446-452.
37. Kiri VA, Soriano J, Visick G, Fabri L. *Recent trends in lung cancer and its association with COPD: an analysis using the UK GP Research database*. Prim Care Respir J 2010;19:57-61.
38. Sánchez de Cos Escuín J, Miravet L, et al. *Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpiclICP-2003)*. Arch Bronconeumol 2006;42:446-452.
39. Sánchez de Cos Escuín J, Disdier VC, Corral PJ, Riesco MJA, Sojo GMA, Masa JJF. *Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados*. Arch Bronconeumol 2004;40:268-274.
40. Estrada TG, Comeche L, López EA, Montoro ZJ, González GF, Colina F. *Cáncer broncogénico 2000-2001: características y supervivencia global*. Arch Bronconeumol 2007;43:594-598.
41. Rodríguez CA, Álvarez VL. *Repercusiones del envejecimiento de la población cubana en el sector salud*. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2006 [citado 25 Jul 2011];32(2):178-182. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v32n2/spu13206.pdf>
42. Belani CP, Marts S, Schiller J, Socinski MA. *Women and lung cancer: epidemiology, tumor biology, and emerging trends in clinical research*. Lung Cancer 2007;55:15-23.
43. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, et al. *Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking*. J Natl Cancer Inst 2004;96:826-834.
44. Quoix E, Mennecier B. *What's new in the epidemiology of lung cancer: the female aspect?* Breathe 2006;2:339-344.
45. Levi F, Bosetti C, Fernandez E, et al. *Trends in lung cancer among young European women: the rising epidemic in France and Spain*. Int J Cancer 2007;121:462-465.
46. Patel J, Bach PB, Kris MG. *Lung cancer in US women: a contemporary epidemic*. JAMA 2004;291:1763-1768.
47. Gazdar AF, Thun MJ. *Lung cancer, smoke exposure, and sex*. J Clin Oncol 2007;25:469-471.
48. González JM, de Castro FJ, Barrueco M, et al. *Demoras diagnósticas en el cáncer de pulmón*. Arch Bronconeumol 2003;39:437-441.
49. Hernández-Hernández JR, Heras-Gómez F, Cordovilla-Pérez MR, Antolín-García T, Bollo de ME; Grupo de Estudio CB07-SOCALPAR. *Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Castilla y León y en Cantabria durante el año 2007. Estudio de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR)*. Arch Bronconeumol 2010;46:7-14.

50. Abal AJ, Blanco RMÁ, Velázquez PM, et al. *Cáncer de pulmón en la provincia de Ourense: epidemiología, demoras y supervivencia*. Pneuma 2007;8:15-24.
51. Ramos MM, Esteva CM, Cabeza IE. *Demora diagnóstica o terapéutica en cáncer*. Portal de oncología. Red IAPP. 2006 [actualizado marzo 2006, citado junio 2009]. Disponible en: [http://www.infodoctor.org/sociedades/oncologia\\_demora.htm](http://www.infodoctor.org/sociedades/oncologia_demora.htm)
52. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, et al. *Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer*. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:738-744.
53. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al. *Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest*. Chest 2007;132:1932-1938.
54. Strange C. *COPD and lung cancer: are they both airways diseases?* Chest 2010;138:1289-1290.
55. Abal AJ, Parente LI, Almazán OR, Blanco PJ, Toube NME, Marcos VP. *Cáncer de pulmón y EPOC: una asociación frecuente*. Arch Bronconeumol 2009;45:502-507.
56. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM; American College of Chest Physicians. *Epidemiology of lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest 2007;132(3 Suppl):29S-55S.
57. Imperatori A, Harrison RN, Leitch DN, et al. *Lung cancer in Teesside (UK) and Varese (Italy): a comparison of management and survival*. Thorax 2006;61:232-239.
58. Toh CK. *The changing epidemiology of lung cancer*. Methods Mol Biol 2009;472:397-411.
59. Toh CK, Gao F, Lim WT, et al. *Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity*. J Clin Oncol 2006;24:2245-2251.
60. Sánchez de Cos EJ. *El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales*. Arch Bronconeumol 2009;45:341-348.
61. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. *Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis*. Ann Oncol 2008;19:631-640.
62. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. *Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib*. N Engl J Med 2004;350:2129-2139.
63. Myerson JS, Priest K, Power F, Ashley S, O'Brien MER. *Chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer underdiagnosed and undertreated*. Lung Cancer 2009;63 Suppl 1:S24.
64. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. *COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history*. Eur J Respir J 2009;34:380-386.
65. Roca-Ferrer J, Pujols L, Agustí C, et al. *La ciclooxygenasa-2 está regulada al alza en el pulmón y en los tumores bronquiales de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. Arch Bronconeumol 2011;47:584-589.
66. Togo S, Holz O, Liu X, et al. *Lung fibroblast repair functions in patients with chronic obstructive pulmonary disease are altered by multiple mechanisms*. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:248-260.
67. Young RP, Hopkins R, Eaton TE. *Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes*. Eur Respir J 2007;30:616-622.
68. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. *Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up*. Arch Intern Med 2003;163:1475-1480.
69. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. *Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis*. Thorax 2005;60:570-575.
70. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) [actualizado febrero 2011, citado mayo 2011]. Disponible en: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
71. Dubey S, Powell CA. *Update in lung cancer 2007*. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:941-946.
72. Sin DD, Man SF. *Impact of cancers and cardiovascular diseases in chronic obstructive pulmonary disease*. Curr Opin Pulm Med 2008;14:115-121.
73. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. *Mortality in COPD: role of comorbidities*. Eur Respir J 2006;28:1245-1257.
74. Baliunas D, Patra J, Rehm J, Popova S, Kaiserman M, Taylor B. *Smoking-attributable mortality and expected years of life lost in Canada 2002: conclusions for prevention and policy*. Chronic Dis Can 2007;27:154-162.
75. Licker MJ, Widikker I, Robert J, et al. *Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends*. Ann Thorac Surg 2006;81:1830-1838.
76. Koyi H, Hillerdal G, Brandén E. *Patient's and doctors delays in the diagnosis of chest tumors*. Lung Cancer 2002;35:53-57.
77. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. *Lung cancer management and prognosis*. Pneumonol Alergol Pol 2003;60.
78. Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G, Lamberg K, Agustsson T, Sthåle E. *Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer*. Thorax 2004;59:45-49.
79. Janes S, Spiro S. *Are we achieving the current waiting time targets in lung cancer treatment?* J Thorac Oncol 2007;2:588-589.
80. Díez-Herranz A. *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer de pulmón: implicaciones prácticas*. Arch Bronconeumol 2001;37:240-247.

✉ Correspondencia:

Dra. Lixaída Cabanes Varona  
Especialista de 1º en Medicina General y Neumología,  
Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras",  
La Habana, Cuba.  
Correo electrónico: lixaida.cabanes@informed.sld.cu