



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas,  
Odontológicas y de la Salud  
Campo de Epidemiología

## SÍNTOMAS Y FACTORES DE EXPOSICIÓN ASOCIADOS A CÁNCER DE PULMÓN, PREVIOS AL DIAGNÓSTICO

*Tesis*

*Que para optar por el grado de*

*Maestro en Ciencias de la Salud*

**PRESENTA:**

**DR. DANIEL YAIR CHAVARRÍA CASTRO**

**TUTORA PRINCIPAL:**

**DRA. RENATA BÁEZ SALDAÑA**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**COMITÉ TUTOR:**

**DRA. AIDA JIMÉNEZ CORONA**  
Instituto Conde de Valenciana

**DR. ROGELIO PÉREZ PADILLA**  
Instituto Nacional de Enfermedades  
Respiratorias

***Ciudad de México, 2024.***



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**PROTESTA UNIVERSITARIA DE INTEGRIDAD Y  
HONESTIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL**  
(Graduación con trabajo escrito)

De conformidad con lo dispuesto en los artículos 87, fracción V, del Estatuto General, 68, primer párrafo, del Reglamento General de Estudios Universitarios y 26, fracción 1 y 35 del Reglamento General de Exámenes, me comprometo en todo tiempo a honrar a la Institución y a cumplir con los principios establecidos en el Código de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente con los de integridad y honestidad académica.

De acuerdo con lo anterior, manifiesto que el trabajo escrito titulado "Síntomas y factores de exposición asociados a cáncer de pulmón, previos al diagnóstico" que presenté para obtener el grado de Maestro en Ciencias de la Salud es original, de mi autoría y lo realicé con el rigor metodológico exigido por mi programa de posgrado, citando las fuentes de ideas, textos, imágenes, gráficos u otro tipo de obras empleadas para su desarrollo.

En consecuencia, acepto que la falta de cumplimiento de las disposiciones reglamentarias y normativas de la Universidad, en particular las ya referidas en el Código de Ética, llevará a la nulidad de los actos de carácter académico administrativo del proceso de graduación.

Atentamente

---

Daniel Yair Chavarría Castro, No. Cta. 30707807-6

Dra. Renata Baez Saldaña  
Vo. Bo. Tutor principal

## **Tabla de contenido:**

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
Introducción	4
Marco conceptual	5
Antecedentes	12
Planteamiento	16
Pregunta de investigación	17
Justificación	18
Objetivos general y específicos	19
Hipótesis	19
Material y método	20
Conceptualización de variables	22
Tamaño de muestra/muestreo	24
Análisis estadístico del estudio	25
Resultados	27
Discusión	42
Conclusion	45
Consideraciones éticas	46
Bibliografía	47
Anexo	54

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón representa un reto a la salud pública, ya que a nivel mundial el 80% de los casos están relacionados con el hábito de fumar<sup>1</sup>, no obstante, la exposición al humo de leña se ha visto relacionada en el 10-20%<sup>2</sup>, por otra parte, en población mexicana el tabaquismo está presente en el 51% de los casos de cáncer de pulmón y el humo de leña en el 44% de los casos<sup>3</sup>. La mayor frecuencia de estas neoplasias está representada por el adenocarcinoma, seguido del carcinoma de células escamosas, y con menos frecuencia del carcinoma de células grandes, el adenoescamoso y el carcinoide<sup>4</sup>.

Los síntomas de dicha neoplasia han sido descritos como inespecíficos, poco frecuentes o incluso como un padecimiento asintomático (hasta en el 9.1% de los casos), por lo tanto, el diagnóstico suele ser tardío y relacionado a una tasa de supervivencia baja<sup>5</sup>.

En 2020 el cáncer pulmonar representó el tercer tipo de cáncer más frecuente para las mujeres en todo el mundo, constituyendo una frecuencia de casos estimados del 8.4%. Para los varones representó el primer lugar con un porcentaje de casos estimados del 14.3%<sup>6</sup>; comparando los datos en México, para las mujeres representó el 10° lugar con al tener el 4.0% de casos estimados y para los varones ocupó el cuarto lugar con un 7.0%<sup>6</sup>.

Aunque se ha propuesto que el cribado reduce la mortalidad por cáncer pulmonar<sup>7</sup>, en nuestro país no existen programas activos enfocados a dichas neoformaciones.

Por lo que el apoyar al médico de primer contacto en herramientas para un mejor abordaje de la enfermedad vuelve importante conocer cuáles son los síntomas asociados al diagnóstico de cáncer de pulmón en el paciente sintomático.

## MARCO CONCEPTUAL

El cáncer de pulmón tanto a nivel mundial, así como en México se ubica dentro de las primeras 10 causas de incidencia y mortalidad por cáncer. De acuerdo a la OMS, tan sólo en 2020, el cáncer en general fue de las primeras causa de muerte en todo el mundo, causando 10 millones de defunciones, siendo el cáncer pulmonar el responsable de 2.2 millones de casos nuevos (segunda causa) y 1.8 millones de decesos representando la primer causa de muerte por cáncer en ese año<sup>8</sup>.

Según estimaciones de Globocan, en 2020 el cáncer de pulmón fue el segundo tipo de cáncer más frecuente, con el 11.4% de nuevos casos en ambos sexos y considerando todas las edades, no obstante, en cuanto a mortalidad representó la primer causa con el 18% de todas las defunciones por cáncer en ambos sexos y todas las edades. En la región de las Américas los casos de cáncer pulmonar en cuánto a tasas de incidencia y mortalidad por sexo, son mayores en hombres que en mujeres, siendo esta diferencia más notable en América del Norte y el Caribe, pero al analizarlos de forma general las tasas de incidencia y mortalidad son similares (tablas 1 y 2)<sup>9</sup>.

Región	Casos nuevos	Riesgo	Hombres	Riesgo	Mujeres	Riesgo
Caribe	11,058	2.10	6,670	2.73	4,388	1.54
América Central	9,934	0.61	5,798	0.79	4,136	0.46
América del Sur	76,609	1.64	44,878	2.12	31,731	1.23
América del Norte	253,357	3.99	129,086	4.32	124,451	3.70

Fuente: Cancer Today, Herramientas de visualización de datos para explorar la carga mundial de cáncer en 2020.

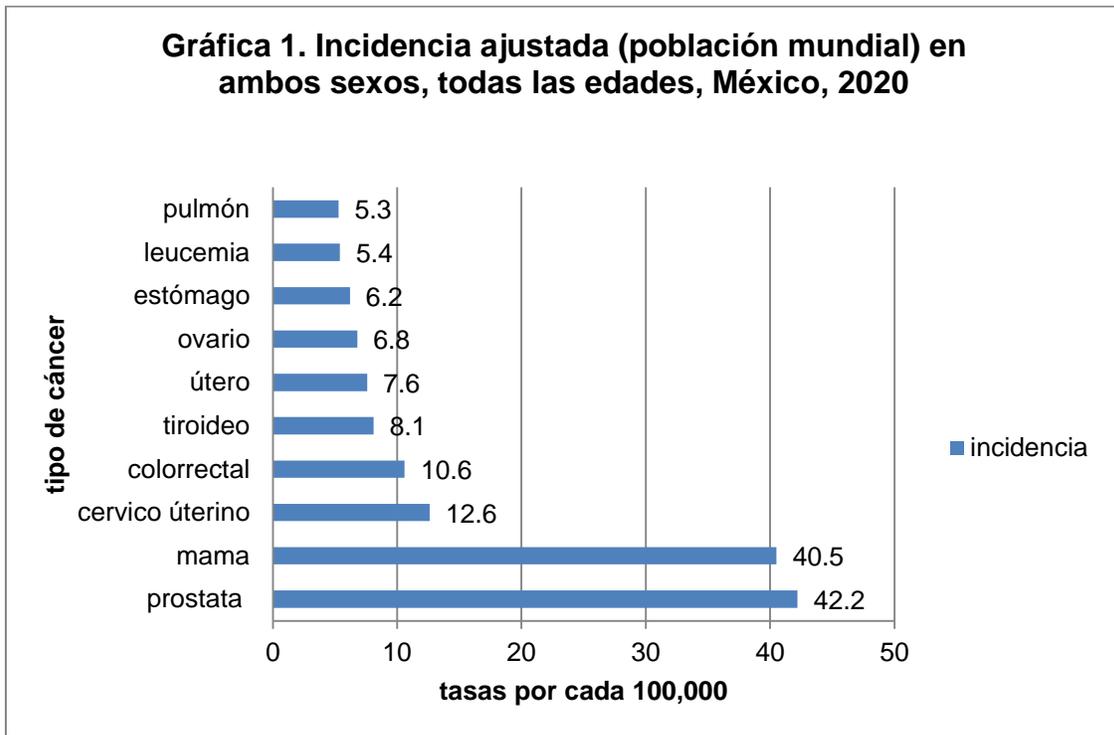
Tabla 2. Mortalidad de cáncer pulmonar por sexo en América, 2020.						
Región	Defunciones	Riesgo	Hombres	Riesgo	Mujeres	Riesgo
Caribe	10,079	1.89	6,230	2.54	3,849	1.32
América Central	9,236	0.56	5,499	0.74	3,737	0.41
América del Sur	67,312	1.42	39,106	1.80	28,206	1.08
América del Norte	159,641	2.29	83,945	2.16	75,696	1.99

Fuente: Cancer Today, Herramientas de visualización de datos para explorar la carga mundial de cáncer en 2020.

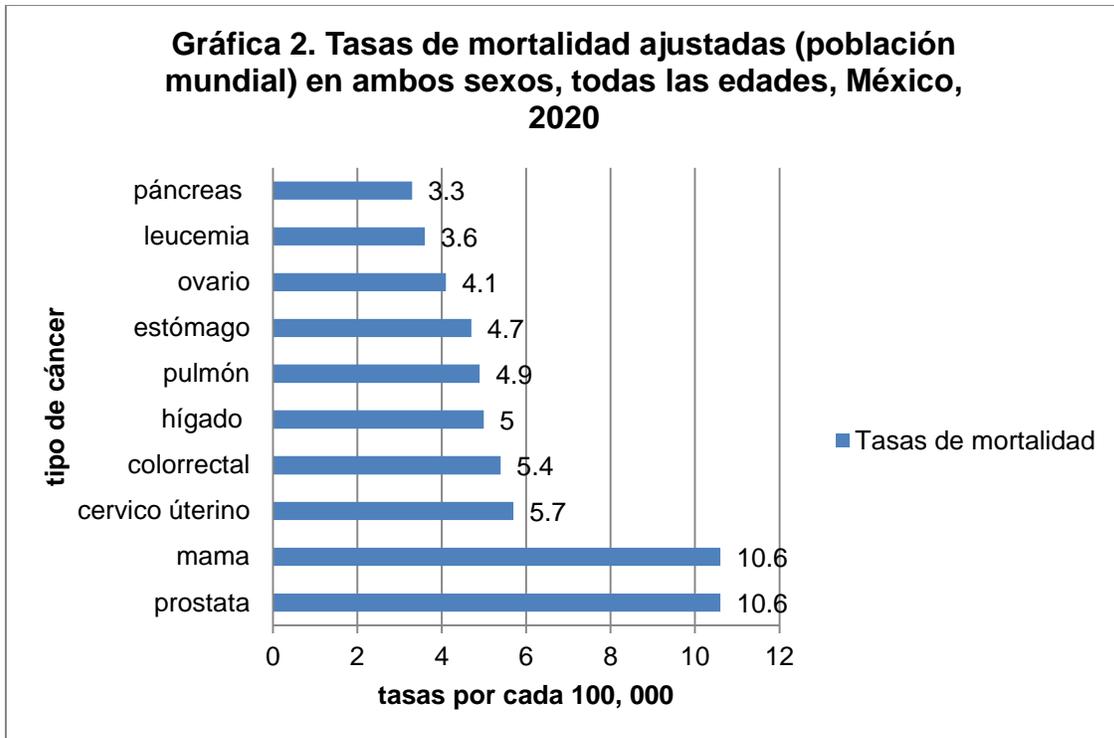
El cáncer en general es un problema de salud y, aunque puedan existir otras neoplasias que han logrado la mejora de tasas de supervivencia, la mortalidad por cáncer de pulmón se ha mantenido en gran parte sin cambios. La tasa de supervivencia a 5 años es del 10-15%. Esta alta mortalidad es en gran medida una consecuencia de que los pacientes se presentan tarde, es decir, cuando el cáncer ya está localmente avanzado o ha hecho metástasis<sup>10</sup>.

En México, de acuerdo con la información de la Secretaría de Salud, cada año se registra un aproximado de 8,000 defunciones por cáncer pulmonar, estando en séptimo lugar debido a su frecuencia, no obstante, por su letalidad es la primera causa de muerte por cáncer<sup>11</sup>. Durante el periodo de 2011 a 2016, entre los cinco principales tipos de cáncer que sobresalen como causa de mortalidad en la población de 30 a 59 años se encuentran los tumores malignos de los órganos respiratorios e intratorácicos; en estos se incluye el cáncer de pulmón. Al observar las tasas anuales de mortalidad para los principales tipos de cáncer en los varones de 30 a 59 años, estos tumores son responsables de cinco fallecimientos por cada 100,000 varones, representando la segunda causa de muerte por cáncer en esta población<sup>12</sup>. Contrastando esta información con las estimaciones de

GLOBOCAN, en 2020, el cáncer pulmonar en México al ajustar las tasas con la población mundial, representó una tasa ajustada por edad de 5.3 por cada 100,000, lo que lo coloca en el 10° lugar en cuanto a incidencia, por otro lado se coloca en el sexto lugar en mortalidad, con una tasa ajustada de 4.9 por cada 100, 000. (Gráficas 1 y 2)<sup>6</sup>.



Fuente: Cancer Today, Herramientas de visualización de datos para explorar la carga mundial de cáncer en 2020.



Fuente: Cancer Today, Herramientas de visualización de datos para explorar la carga mundial de cáncer en 2020.

El cáncer pulmonar se divide en dos grupos: el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS). El CPCNP es el más frecuente de los cánceres pulmonares y neoplasias de la caja torácica, entre los que se incluyen el adenocarcinoma, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células grandes<sup>13</sup>, por su parte el CPCP es considerado un carcinoma neuroendocrino de alto grado<sup>14</sup>.

En condiciones normales, la división celular pasa por sistemas que funcionan como controles específicos y que tienen efectos estimulantes o inhibitorios (proto-oncogenes y genes supresores). El cáncer es de origen monoclonal, y para que una célula normal cambie su fenotipo y se convierta en una célula neoplásica deben ocurrir mutaciones genéticas. Tales mutaciones tienen como resultado la modificación de los productos que en condiciones normales codificaría un gen y, por último, en este caso, a un cáncer. La

carcinogénesis está compuesta de tres etapas: iniciación, promoción y progresión. La última de estas etapas, progresión, es exclusiva de la malignización e implica la capacidad de ocasionar metástasis<sup>15</sup>.

Durante la carcinogénesis pulmonar acontecen diferentes eventos moleculares como la pérdida de heterocigocidad, cambios epigenéticos, mutaciones en p53, KRAS y en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la amplificación del cMET, entre otros<sup>16</sup>. El gen EGFR, pertenece a una familia de receptores con actividad tirocina-cinasa, que en respuesta a la unión de ligandos como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- $\alpha$ ) permite la activación de diferentes vías de señalización que inducen la regulación de la proliferación e invasión celular, angiogénesis, inhibición de la apoptosis y metástasis, la vía de RAS-RAF-MAPK activada constitutivamente por el EGFR, influencia la adquisición de un fenotipo maligno a través de la síntesis de DNA y la proliferación celular descontrolada. Por otro lado se han reportado mutaciones en KRAS que aparecen en eventos tempranos relacionados con el CPCNP<sup>17</sup>.

El cáncer de pulmón es el resultado final de la acción de diversos factores que lesionan el epitelio bronquial y alveolar, el principal agente que se desenvuelve en la carcinogénesis pulmonar es el tabaco, además de la asociación a otros agentes relacionados con la exposición laboral como el radón, asbesto, etc<sup>1</sup>.

Toma alrededor de 8 años para una célula tumoral pulmonar alcanzar un tamaño de 30 mm (cuando es más fácil establecer el diagnóstico), pero al momento de los síntomas el riesgo de metástasis es considerable. Una vez que aparecen los síntomas, son a menudo ignorados por los pacientes, retrasando aún más el diagnóstico y tratamiento. Las razones

del retraso del paciente en el diagnóstico son poco comprendidas<sup>18</sup>. Aunado a lo anterior, los síntomas de cáncer pulmonar se han descrito como inespecíficos y el reconocimiento de nuevos síntomas se vuelve más difícil en presencia o coexistencia de enfermedades respiratorias como por ejemplo enfermedades obstructivas<sup>19</sup>. En el contexto de la historia natural del cáncer de pulmón, éste generalmente se diagnostica tardíamente, lo que refleja en parte las peculiaridades de la anatomía pulmonar, debido a que una lesión maligna puede crecer e inclusive dar metástasis fuera del tórax antes de que provoque síntomas, o antes de dar síntomas inespecíficos como la tos<sup>20</sup>, esto explica en parte el por qué la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón tienen enfermedad avanzada al momento de su diagnóstico<sup>21</sup>. Esta neoformación tiene un bajo rendimiento en cuanto al diagnóstico temprano, teniendo en cuenta los factores antes mencionados y otra gran parte referente al retraso en el diagnóstico se atribuye tanto al paciente como al médico. En el Reino Unido, los pacientes tardaron una mediana de 12 meses entre el inicio de los síntomas y la primera visita con el médico general<sup>22</sup>. En un estudio sueco el promedio fue de 43 días con un intervalo de 0 a 256 días y, aun cuando el paciente se presenta con el médico general con síntomas sugestivos de cáncer de pulmón, éste puede no considerar el diagnóstico debido a que los síntomas son inespecíficos y, en la práctica general es considerado una patología poco frecuente, así mismo, el tiempo entre la primera visita con el médico general y la realización de la radiografía de tórax fue de 56 días, con un intervalo de 0-477 día<sup>23</sup>.

Los factores de riesgo propuestos para el desarrollo de cáncer pulmonar son el tabaquismo en primer lugar, con un riesgo relativo de hasta 30, comparado con no fumadores; el riesgo relativo relacionado al asbesto es importante, ya que dependiendo

los estudios puede presentar grandes variaciones, de 7.40 en aquellos que sólo presentan abestosis, hasta 40 en aquellos que son fumadores y además están expuestos a asbesto<sup>24</sup>. Se han descrito factores clasificados como efectos inciertos o no comprobados acerca de sí podrían aumentar el riesgo de cáncer de pulmón como es el fumar marihuana, los elementos contenidos en los talcos y los cigarrillos electrónicos<sup>25</sup>. Enfermedades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tuberculosis y la fibrosis pulmonar idiopática, igualmente se han asociado con riesgo de cáncer pulmonar<sup>26,27</sup>.

En relación al tabaco, acorde a datos de la OMS, el tabaquismo es un factor de riesgo evitable, por sí solo es el elemento que causa más muertes por cáncer en todo el mundo, con el 22% de las muertes anuales por esa causa. El humo del tabaco provoca distintos tipos de cáncer como los de pulmón, esófago, laringe, entre otros<sup>28</sup>.

En 2015, la Encuesta Global de Tabaquismo en Adultos notificó una prevalencia de consumo de tabaco de 16.4% que equivale a 14.3 millones, de los cuales, 25.2% hombres y 8.2% mujeres. El registro indica que, 7.6% son fumadores diarios (11.9% hombres, mujeres 3.6%) mientras que el 8.8% son fumadores ocasionales (hombres 13.3%, mujeres 4.6%)<sup>29</sup>.

El tabaco influye de forma determinante en el deterioro de la función pulmonar y se produce un descenso de hasta 100 ml/año en aquellos que fuman y que además cursan con obstrucción crónica del flujo aéreo debida al tabaco, en comparación con un descenso anual de 30.7/ ml/año en los que nunca han fumado<sup>30</sup>, además de impulsar la proliferación de líneas celulares cancerígenas<sup>31</sup>. La nicotina es la responsable de la adicción al tabaco al estimular la producción de dopamina<sup>32</sup>.

## ANTECEDENTES

Los pacientes generalmente viven con cáncer de pulmón durante muchos años antes de que este mismo se haga evidente; en etapa temprana se ha referido como asintomático y los pacientes parecen no ser alertados por cambios físicos obvios.

En contexto de lo anterior, Birring y Peake realizaron entrevistas en paciente con cáncer de pulmón después del diagnóstico y previo al tratamiento, describieron que todos los pacientes experimentaron al menos un nuevo síntoma antes del diagnóstico. Aunque los síntomas se informaron como un cambio persistente en el estado de salud, no se interpretaron como graves al inicio; encontraron que el intervalo medio desde el cambio inicial en el estado de salud y el síntoma que provocó la primera visita al médico general fue de siete meses, con un retraso promedio adicional de cinco meses hasta el diagnóstico. Las razones por las que los pacientes no interpretan los síntomas como serios o busquen atención clínica inmediata no han sido descritas<sup>18</sup>.

Barrett, en un estudio que identificó a 247 pacientes desde la primera visita con referencia de algún síntoma hasta el diagnóstico, documentó que al menos 11% de la población no tenían sospecha de cáncer pulmonar referido en las notas medicas desde un año previo al diagnóstico, a pesar de que 110 pacientes fueron referidos a otros servicios clínicos especializados, y que 56 llegaron a servicios de urgencias (54 con síntomas respiratorios y 4 sin síntomas respiratorios), el cáncer pulmonar no fue considerado un diagnóstico diferencial o probable<sup>33</sup>. Dichos antecedentes se consideran hallazgos relevantes ya que sucedieron a pesar de haber literatura con recomendaciones específicas de realizar radiografía de tórax a sujetos mayores de 40 años con hemoptisis inexplicable,

trombocitosis, pérdida de apetito, o de considerar de acuerdo a edad e índice tabáquico<sup>34</sup>.

Un estudio de casos y controles, en Reino Unido, en el que los síntomas de forma independiente asociados con el cáncer de pulmón en los seis meses previos al diagnóstico se clasificaron por razón de probabilidad, mostraron que el síntoma mayormente asociado no es necesariamente el más común. Los síntomas del cáncer de pulmón tenían razones de verosimilitud (RV) positivas marcadamente más bajas en comparación con otros cánceres; la tos se presentó en el 65% con una RV muy baja<sup>35</sup>. Lo que dejar ver un bajo reconocimiento de la enfermedad por parte de los médicos de atención primaria.

En relación a lo anterior, Hamilton y Sharp estiman que un médico general esperaría reconocer un cáncer pulmonar cada 8 meses, es decir, en la práctica de atención primaria los médicos tienen poca experiencia realizando el diagnóstico; a través de una revisión sistemática hallaron que se ha realizado poca investigación en atención primaria, y los valores predictivos para la mayoría de los síntomas en torno al diagnóstico de cáncer de pulmón son desconocidos. Las razones de verosimilitud aproximadas fueron relevantes para seis síntomas y signos: hemoptisis 13; fatiga 5.7; tos 5.3; dedos en garrote 3.9; pérdida de peso 2.9; y disnea 1,5–5,7. Contrario a tres Guías de referencia del Reino Unido que enfocan parte del diagnóstico en: disnea inexplicable, ronquera y linfadenopatía cervical; para dichas presentaciones, los investigadores encuentran que otros diagnósticos podrían ser más probables<sup>36</sup>.

En otro estudio de casos y controles se encontraron que siete síntomas: hemoptisis, pérdida de peso, pérdida de apetito (qué tuvo diversas interacciones), disnea, dolor torácico, fatiga y tos; y un signo: dedos en palillo de tambor, y dos anomalías: trombocitocis y espirometría anormal se asociaron con cáncer pulmonar, es decir, la dificultad en el reconocimiento de los síntomas puede ser debida a que los síntomas típicos que algunos médicos reconocen como indicativos de cáncer como hemoptisis y tos tienen causas “benignas” más comunes<sup>37</sup>.

Buccheri y Ferrigno mencionan que tos y dolor torácico son los síntomas de inicio temprano más frecuentes, por otra parte, los síntomas no son constantes en el tiempo; la hemoptisis es el síntoma "sistémico" más común (en el 17%). La tos, o síntomas sistémicos (pérdida de peso, anorexia, astenia) se asocian a mayor retraso en el diagnóstico<sup>19</sup>.

A pesar de la dificultad en el diagnóstico por mostrar síntomas poco específicos, hay estudios que demuestran que es común la sincronía de síntomas, como Hamilton y cols., que dentro de las atribuciones de un estudio de cohorte mencionan que el síntoma más frecuentemente encontrado fue tos en el 72% de los casos, seguido de disnea con un 24%, de estas frecuencias observadas, el 55 y 95% respectivamente tenían un segundo síntoma<sup>38</sup>. En otro estudio de cohorte, casi la mitad de la muestra tuvo un primer síntoma aislado (475, 49,3%); la presentación sincrónica de los síntomas fue común. La hemoptisis, reportada por el 21,6% de los casos, fue el único síntoma inicial asociado con el cáncer y a su vez el dolor torácico fue el único primer síntoma con un intervalo de diagnóstico más corto para el diagnóstico de cáncer<sup>39</sup>.

Por otra parte, una revisión sistemática estableció que la hemoptisis fue el único síntoma considerado como predictor de cáncer pulmonar, en contraparte los pacientes experimentan síntomas desde meses antes pero no lo interpretan como una condición seria o suficiente para buscar atención médica<sup>40</sup>.

Otros autores han tratado de describir las características tempranas encontradas en la práctica general para identificar oportunamente casos de cáncer pulmonar; las características clínicas y sociodemográficas que se asociaron de forma independiente con el cáncer de pulmón fueron edad (en incremento), sexo (varones), nivel socioeconómico (niveles bajos) y el consumo de cigarrillos<sup>20</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer de pulmón en México se ubica dentro de las primeras 10 causas de incidencia y mortalidad por cáncer teniendo tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad (mundial) similares, 5.3 y 4.9 por 100 mil habitantes<sup>41</sup>, dicha similitud se atribuye a que, en el contexto de la historia natural del cáncer de pulmón, éste generalmente se diagnostica tardíamente lo que se asocia a una tasa de supervivencia baja<sup>26</sup>.

El retraso en el diagnóstico temprano se debe por una parte a las peculiaridades de la anatomía pulmonar, debido a que una lesión maligna puede crecer e inclusive dar metástasis fuera del tórax antes de que provoque síntomas, y otra gran parte referente al retraso en el diagnóstico se atribuye tanto al paciente como al médico. Ya que se ha documentado demora por parte de los pacientes para acudir a atención médica y de igual forma, el médico de primer contacto no toma en cuenta al cáncer pulmonar como una patología frecuente y de igual forma el tiempo que éste tarda para sospechar el diagnóstico y realizar una radiografía de tórax o referenciar con un especialista a la par es prolongado<sup>23,1</sup>.

En el país, ésta enfermedad representa una neoplasia subdiagnosticada con hallazgos de estadios tempranos cada vez más infrecuente y cuyos costos en relación al ingreso mínimo diario van en aumento<sup>42</sup>.

El retraso en el diagnóstico se podría reducir tras el cribado de sujetos asintomáticos con factores de riesgo y, mediante una mejor identificación del paciente sintomático que ya tiene la enfermedad. Aunque el cribado reduce la mortalidad en un 20%<sup>4</sup>, en México no hay un programa público activo para el cáncer de pulmón. El presente estudio pretende analizar los síntomas relacionados al diagnóstico clínico de cáncer de pulmón, debido a

que la información disponible destinada a apoyar al médico de primer contacto para distinguir entre los pacientes que pueden tener cáncer de pulmón, de los que tienen síntomas inespecíficos asociados a una enfermedad respiratoria benigna es escasa. La importancia relativa de las características clínicas de estos casos no se ha descrito previamente en nuestra población. Por otra parte, al referirnos al análisis de la frecuencia de los síntomas, la literatura médica es variable y más porque una debilidad reportada en estudios previos que han estudiado los síntomas del cáncer de pulmón, es el no haber sido exhaustivos en los síntomas, por lo que hay presentaciones clínicas que podrían estar asociadas y no ser consideradas para la sospecha de la enfermedad y referencia oportunos. En nuestro país los médicos generales aparentan no tener el suficiente conocimiento sobre cuándo investigar un posible caso de cáncer pulmonar, por lo que el entendimiento de cómo se presentan los pacientes al momento de su diagnóstico, será de utilidad para la referencia oportuna de la enfermedad.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los síntomas y factores de exposición predictores para la referencia médica de pacientes con cáncer de pulmón?

## **JUSTIFICACIÓN**

Debido a que el cáncer de pulmón es una de las neoplasias con mayor frecuencia a nivel mundial, es importante conocer cuáles son los síntomas asociados a este mismo. Y específicamente en México es frecuente referenciar tardíamente a los pacientes hacia los respectivos niveles de atención en salud, siendo escasos los estudios en población mexicana sobre la frecuencia de cáncer pulmonar y el paciente sintomático.

El desarrollo del presente protocolo será de utilidad para mejorar el conocimiento de los síntomas relacionados al cáncer pulmonar, lo que podría repercutir en generar conocimiento para otorgar a los médicos de primer contacto elementos para sospechar el diagnóstico y referenciar oportunamente al paciente que pudiese ser un caso, a través de una herramienta de fácil aplicación tomando en cuenta las características clínicas y factores de exposición más frecuentes en México, lo que a su vez otorgará al clínico una forma sencilla de análisis individual de los síntomas presentes en el paciente.

## **OBJETIVO:**

Desarrollar un modelo de predicción de riesgo basado en síntomas y factores de exposición, para la sospecha de cáncer de pulmón en pacientes sintomáticos para su referencia médica temprana.

## **Objetivos específicos:**

- Contrastar las diferencias clínicas y epidemiológicas (como escolaridad, nivel socioeconómico, sexo, edad, lugar de residencia; y exposiciones como el humo de leña) en los pacientes con o sin cáncer pulmonar.
- Medir la asociación entre el diagnóstico de cáncer pulmonar y los síntomas previos al diagnóstico.
- Desarrollar un modelo de predicción de riesgo basado en síntomas y factores de exposición para la referencia médica de pacientes con cáncer pulmonar.

## **Hipótesis**

- Tos, disnea, dolor torácico, pérdida de peso, hemoptisis y fatiga, la edad, tabaquismo y el nivel socioeconómico son los síntomas y factores de exposición que presentarán mayor valor predictivo en relación al cáncer pulmonar.

## **MATERIAL Y METODO**

El estudio se sometió a su evaluación por el comité institucional de ética en investigación del INER.

Diseño: casos y controles, período 2019-2023. Se desarrolló en un hospital de referencia, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), que ofrece atención médica a población de escasos recursos, en su mayoría del área metropolitana y estados cercanos a la Ciudad de México. Los pacientes son referidos por hospitales, médicos o por ellos mismos. Los casos y los controles fueron hospitalarios.

Criterios de inclusión:

- Para Casos: se incluyeron casos incidentes de cualquier estirpe de cáncer de pulmón primario confirmado mediante estudio histopatológico, en cualquier estadio, en mayores de 18 años, sin importar sexo.

Se define como cáncer de pulmón al cáncer primario de cualquier tipo histológico derivado de pulmón, tráquea o bronquios.

- Para Controles: los controles se seleccionaron del mismo período de tiempo a los casos y de forma consecutiva y fueron pacientes hospitalizados por enfermedades respiratorias diferentes al cáncer de pulmón como neumonía, pacientes de otorrinolaringología, empiema y tromboembolia pulmonar.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron casos y controles con antecedente de cáncer de cualquier otro tipo, a quienes tuvieran diagnóstico de tuberculosis o EPOC y a quienes no aceptaran responder la entrevista.

Para evitar disparidad en los grupos a expensas de la edad debido a que los casos de cáncer suelen tener edades avanzadas, se tomó en cuenta un emparejamiento de edad grupal de +/- 05 años, aclarando que no fue un estudio de casos y controles pareado.

Mediante una encuesta en un formato adaptado para el estudio, se colectaron las características generales de los sujetos (edad, sexo, escolaridad, nivel socioeconómico, lugar de nacimiento, lugar de residencia), antecedentes de cáncer de pulmón en familiares de primer grado, comorbilidades, antecedentes de exposición a tabaquismo y humo de leña, exposición a asbesto laboral y en vivienda. La historia de tabaquismo incluyó el previo y actual.

Se registraron los síntomas en relación a la fecha de inicio del padecimiento, es decir del inicio o identificación de los primeros síntomas antes de llegar o ser referidos al hospital y fue estudiado en días.

El nivel socioeconómico se midió acorde al sistema institucional. Este se construye a partir de un cuestionario estandarizado que realizan las trabajadoras sociales a los pacientes e incluye datos relacionados a la ocupación, ingreso familiar, tipo de construcción de la vivienda, si es rentada o propiedad, residencia actual urbana o rural, disponibilidad de servicios como electricidad, agua, gas, número de miembros de la familia en la vivienda, nivel de educación, número de hijos y quienes van a la escuela. Los niveles van desde 1x que es el paciente exento de pago con el menor nivel socioeconómico, seguido del 1 y hasta el 6.

## Conceptualización de variables:

Variable	Tipo	Escala	Definición conceptual	Definición operacional	Fuente/Obtención
Definición de caso	Cualitativa	Nominal	Situación en la que el individuo cuenta con un diagnóstico de cáncer de pulmón de células pequeñas o de células no pequeñas, confirmado por biopsia	Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer pulmonar primario (reciente diagnóstico), confirmado por histopatología, en cualquier estadio, sin importar sexo	División de cáncer pulmonar según OMS.  Expediente clínico
Definición de control	Cualitativa	Nominal	Situación en la que el individuo cuenta con un diagnóstico de enfermedad o demanda atención en salud por un diagnóstico distinto al cáncer pulmonar	Pacientes mayores de 18 años sin diagnóstico ni antecedentes de cualquier tipo de cáncer y sin enfermedades como tuberculosis/EPOC	Propia  Expediente clínico
Síntomas previos al diagnóstico	Cualitativa	Nominal	Situación en la que el individuo cuenta con sintomatología que dio inicio previo al diagnóstico de cancer pulmonar (es decir, no fue hallazgo incidental)	Ídem	Se considerarán tos, disnea, hemoptisis, hemoptoicos, pérdida de apetito, pérdida de peso, dolor torácico, fatiga y otros (que se abordaron de manera abierta de acuerdo a lo encontrado en la entrevista)  Entrevista
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos al momento del diagnóstico de cáncer pulmonar	Ídem	Expediente clínico
Sexo	Cuantitativa	Nominal	Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer	Ídem	CNDH Expediente clínico
Lugar de residencia	Cualitativa	Nominal	Entidad federativa en al que el individuo se encuentra establecido en domicilio permanentemente.	Individuo que cumpla con las siguientes características, residencia en: CDMX, Méx, Puebla, Tlax, Hidalgo o Morelos se consideró como CDMX y cero del país; las entidades federativas restantes se consideraron como Resto del país.	INEGI Entrevista
Empleo	Cualitativa	Nominal	Condición que refleja la estructura ocupacional del individuo.	Para términos de este estudio fueron clasificados de acuerdo a las siguientes actividades Campesino; Desempleado; Comerciante; Hogar; Prestador de servicios; Profesionista; Jubilado; Otro	Propia  Entrevista
Escolaridad	Cualitativa	Ordinal	Máximo nivel de estudios con los que cuenta el individuo	Pacientes que cumplieron con alguno de los siguientes rubros:  Analfabeta	Propia  Entrevista

				Primaria incompleta Primaria completa Secundaria incompleta Secundaria completa Preparatoria incompleta Preparatorio completa Licenciatura incompleta Licenciatura completa Posgrado	
Estatus socioeconómico	Cualitativa	Ordinal	Medida de posición económica basada en los ingresos del individuo.	Pacientes que de acuerdo a las características tomadas por el departamento de trabajo social se reclasificaron en nivel medio-bajo y nivel medio-alto.	Clasificaciones de la entrevista de Trabajo Social.
Antecedentes hereditarios	Cualitativa	Ordinal	Familiar que tiene en común aprox. la mitad de su información genética con personas específicas de su familia.	Antecedentes de cáncer pulmonar en parientes que incluyen los progenitores de una persona, sus hermanos y hermanas y sus hijos, tíos y abuelos.	NIH Expediente-Entrevista
Enfermedades crónicas/Comorbilidades	Cualitativa	Nominal	Enfermedades de larga duración y por lo general de progresión lenta	Antecedente diagnóstico independiente del tiempo de enfermedades como DM, HAS, Cardiovasculares, neurológicas, neumotáticas, obesidad, VIH.	Propia Entrevista
Tabaquismo	Cualitativa	Nominal	Aquel que manifiesta haber fumado al menos 100 cigarrillos o más en toda su vida	Idem , distinguiéndose en actual o pasado.	ALAT/INER Entrevista
Índice tabáquico	Cuantitativa	Continua	Número de referencia que refleja el promedio de consumo de tabaco en un individuo. Expresada en paquetes/año	Número de cigarrillos consumidos al día por la cantidad de años en los que se ha fumado. El producto se divide entre 20.	ALAT/INER Entrevista
Exposición a humo de leña	Cualitativa	Nominal	Antecedentes de exposición al humo derivado de biomasa, particularmente humo de leña	Situación en la que el individuo tiene antecedente de exposición mayor o igual a 200-h/año a lo largo de su vida	Pérez P. Entrevista
Inicio de los síntomas	Cuantitativa	Discreta	Tiempo transcurrido desde la percepción del primer síntoma o síntomas por parte del paciente.	Tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y el diagnóstico	Propia Entrevista
Consumo de alcohol	Cualitativa	Nominal	Deterioro en el funcionamiento físico, mental o social de una persona, cuya naturaleza permita inferir razonablemente que el alcohol es una parte del nexo causal que provoca dicho trastorno	Situación en la que el individuo cumpla con beber más de 4 veces al mes y más de 4 bebidas por ocasión	The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research, OMS Entrevista

Exposición a asbesto	Cualitativa	Nominal	Exposición a las fibras de los productos que contienen asbesto, acumulándose en los pulmones con el tiempo	Ídem Se diferenció entre exposición en el hogar o laboral.	Instituto Nacional del Cáncer  Entrevista
----------------------	-------------	---------	--	---	---

En relación a los factores de exposición, con el fin de encontrar algún patrón se tomaron del expediente clínico los resultados de la primer biometría hemática para contrastar las cuentas de neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, plaquetas y hemoglobina.

### **Tamaño de muestra y muestreo.**

Se hizo el cálculo de tamaño de muestra para estudios de casos y controles utilizando las fórmulas de Kelsey y Fleiss. Se realizaron varios cálculos considerando diferentes proporciones de la exposición en el grupo de controles (5%, 10%, 12% y 15%) y cambiando el OR de 2 a 1.8. Se anexan tablas de resumen con los tamaños de muestra por grupo. La muestra óptima consta de 246 sujetos por grupo, esto, considerando porcentajes de exposición en un estudio previo de frecuencia de síntomas en pacientes mexicanos: casos del 21.4% y, del 12% en los controles. Se tomó en cuenta un 20% adicional en caso de pérdidas.

Fórmula para estudio de casos y controles no pareado	Nivel de confianza	Poder	Razón caso:control	% controles expuestos	% casos expuestos	OR	Muestra por grupo
Kelsey	95%	80%	1	5%	9.5	2	517
Fleiss	95%	80%	1	5%	9.5	2	516
Kelsey	95%	80%	1	10%	18.2	2	284
Fleiss	95%	80%	1	10%	18.2	2	283
Kelsey	95%	80%	1	12%	21.4	2	246
Fleiss	95%	80%	1	12%	21.4	2	245
Kelsey	95%	80%	1	15%	26.1	2	209
Fleiss	95%	80%	1	15%	26.1	2	208

El muestreo fue no aleatorizado, y los casos y controles se fueron incluyendo consecutivamente conforme cumplían con los criterios de inclusión.

## **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se efectuó utilizando el paquete estadístico STATA, versión 14 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

### **Univariado:**

Se realizó estadística descriptiva de las características clínicas de la muestra estudiada, de acuerdo al estatus de caso o control; las variables cualitativas se expresaron en porcentajes, las variables cuantitativas se expresaron medianas e intervalos intercuartilares (previo análisis de distribución de la variable).

### **Bivariado:**

Se realizó comparación de proporciones y medianas con pruebas Exacta de Fisher, Chi2 de Pearson y U de Mann Whitney. La asociación fue determinada mediante cálculo de OR con intervalos de confianza al 95% y valor de  $p < 0.05$ ; con el objetivo de identificar factores de riesgo y posibles variables de interacción, el análisis de los OR se obtuvo crudo y ajustado por tiempo de evolución dependiendo las características del síntoma y factor de exposición.

### **Múltiple:**

Se elaboraron modelos de regresión logística múltiple, esto, con el fin de probar modelos para quedarse con el más predictivo y con el menor número de variables (parsimonía). Lo anterior, se realizó para explicar cómo cada variable predice el padecer cáncer pulmonar y obtener su respectivo estrato de riesgo. Para evitar la saturación de variables se

sometieron a elaboración del modelo aquellas con un valor de  $p < 0.05$  y de las que se tuvieran relevancia por literature; se tomó en cuenta la asociación de las diferentes covariables en el análisis bivariado y su corrección por las confusoras/modificadoras del evento. Se introdujeron las variables en la ecuación y posteriormente se fueron eliminando las variables menos influyentes en cada etapa. Como criterios de selección para el modelo final se usó la información de los estadísticos de Akaike AIC, el coeficiente de determinación  $R^2$ , y el coeficiente de determinación pseudo  $R^2$ .

Para evaluar los supuestos del modelo de regresión tomando en cuenta una variable de respuesta binaria y observaciones independientes, se evaluó ausencia de multicolinealidad severa entre las variables mediante prueba de Spearman, se evaluó la ausencia de valores atípicos extremos y la linealidad entre las variables predictoras y el logit de la variable de respuesta.

Postestimación:

Se evaluó la bondad de ajuste y significancia del modelo mediante las pruebas estadísticas de Hosmer-Lemeshow y Wald. Del modelo obtenido se calculó sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y razones de verosimilitud. Se asignó el score de riesgo tomando en cuenta los OR que expresaran riesgos y no factores protectores y se realizó un redondeo a cifras sin decimales, ésto con el objetivo de establecer el OR como método de puntuación al que a cada puntuación se le asignó un valor en términos de porcentaje.

## **RESULTADOS**

La muestra final quedó conformada por 290 casos y 297 controles, mayoritariamente hombres, 51.03% en los casos y 53.54% en los controles. La distribución de edad fue similar en ambos grupos con una mediana compartida de 63 años.

En la escolaridad, lo más frecuente fue la primaria completa en los casos (22.07%) y la primaria incompleta en los controles (21.89%), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre las respectivas clasificaciones.

Para la ocupación, lo más frecuente fueron las labores del hogar en ambos grupos, 36.21% en los casos y 29.97% en los controles, seguido de la categoría otros que representó el 31.10% en los casos y el 20.20% en los controles).

De acuerdo a la entidad de residencia, la menor parte fue proveniente de los estados del centro del país, 1.03% en los casos y 97.64% en los controles.

Referente al nivel socioeconómico, la construcción quedó con más porcentaje en ambos grupos a expensas del nivel medio-bajo, 82.17% en los casos y 82.09% en los controles.

Tabla 1.

**Tabla 1. Características sociodemográficas entre casos y controles, INER, 2019-2023.**

<b>Variables</b>	<b>Casos (n=290)</b>	<b>Controles (n=297)</b>	<b>p</b>
<b>Sexo mujer*</b>	142 (48.97%)	138 (46.46%)	0.544
<b>Edad en años (mediana; P25-P75)*</b>	63; 54-70	63; 56-70	0.916
<b>Escolaridad**</b>			
Analfabeta	31 (10.69%)	35 (11.78%)	0.968
Primaria incompleta	55 (18.97%)	65 (21.89%)	
Primaria completa	64 (22.07%)	60 (20.20%)	
Secundaria incompleta	11 (3.79%)	12 (4.04%)	
Secundaria completa	56 (19.31%)	46(15.49%)	
NMS incompleto	7 (2.41%)	10 (3.37%)	
NMS completo	26 (8.97%)	29 (9.76%)	
Licenciatura incompleta	8 (2.76%)	9 (3.03%)	
Licenciatura completa	28 (9.66%)	27 (9.09%)	
Posgrado	4 (1.38%)	4 (1.35%)	
<b>Ocupación*</b>			
Campesino	30 (10.34%)	31 (10.44%)	<0.001
Desempleado	9 (3.10%)	28 (9.43%)	
Comerciante	25 (8.62%)	33 (11.11%)	
Hogar	105 (36.21%)	89 (29.97%)	
Prestador de servicios	4 (1.38%)	29 (9.76%)	
Profesionista	10 (3.45%)	15 (5.05%)	
Jubilado	11 (3.79%)	12 (4.04%)	
Otro	96 (33.10%)	60 (20.20%)	
<b>Región de residencia**</b>			
CDMX y centro del país	3 (1.03%)	7 (2.36%)	0.340
Resto del país	287 (98.97%)	290 (97.64%)	
<b>Nivel socioeconómico*</b>			
Nivel medio bajo	235 (82.17 %)	220 (82.09%)	0.981
Nivel medio alto	51 (17.83%)	48 (17.91%)	
**Exacta de Fisher; *Chi <sup>2</sup> de Pearson; p25=Percentil 25; p75= Percentil 75			

En relación a las características clínicas de la muestra estudiada, el 42.07% de los casos tuvo antecedentes heredofamiliares de cáncer de cualquier tipo, en comparación con 23.57%, diferencias con significancia estadística; la ingesta de bebidas alcohólicas también resultó con diferencias estadísticamente significativas y con una mayor frecuencia en los casos, 24.48% en comparación de un 17.17% en los controles. Por otra parte, la exposición al humo de leña no arrojó diferencias, en contra parte el haber fumado ya sea en la actualidad o en el pasado resultó en un valor de  $p$  de 0.029, con frecuencias de caso-control de 49.31% y 39.73% respectivamente. De igual forma la exposición al asbesto ya sea laboral o en la vivienda arrojó diferencias con significancia estadística. En cuanto a las enfermedades crónicas, la única que obtuvo un valor de  $p$  menor a 0.05 fue la obesidad. El tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue mayor en los casos, quienes tuvieron una mediana de 146.5 y los controles de 31 días, diferencia que representa un valor de  $p$  menor a 0.001. Tabla 2.

<b>Variables</b>	<b>Casos (n=290)</b>	<b>Controles (n=297)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Antecedentes heredofamiliares de cáncer de cualquier tipo*</b>	122 (42.07%)	70 (23.57%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ingesta de bebidas alcohólicas*</b>	71 (24.48%)	51 (17.17%)	<b>0.029</b>
<b>Fuma o fumó*</b>	143 (49.31%)	118 (39.73)	<b>0.020</b>
Índice tabáquico (mediana, P25-P75)	18; 2.95-25	9.5; 3.25-47	<b>0.048</b>
<b>Exposición a humo de leña*</b>	46.90	40.07	0.095
Índice de EHL (mediana; P25-P75)	68; 30-172.5	80; 34-180	0.575
<b>Exposición a asbesto en vivienda o laboral*</b>	123 (42.41%)	71 (23.91%)	<b>&lt;0.001</b>

<b>≥1 Enfermedad crónica*</b>	188 (64.83%)	161 (54.21%)	<b>0.009</b>
Diabetes	58 (20.00%)	52 (17.51%)	0.439
Hipertensión Arterial Sistémica	91 (31.38%)	89 (29.97%)	0.710
Cardiopatías	19 (6.55%)	12 (4.04%)	0.174
Insuficiencia cardíaca	7 (2.41%)	5 (1.68%)	0.532
Enfermedad renal**	3 (1.03%)	2 (0.67%)	0.683
Enfermedad neurológica	9 (3.10%)	8 (2.69%)	0.767
Obesidad	36 (12.41%)	55 (18.52%)	<b>0.041</b>
**Exacta de Fisher; *Chi <sup>2</sup> de Pearson; p25= Percéncitl 25, p75= Percéncitl 75			

El síntoma más frecuente en los casos fue la tos (90%), seguido de la disnea (78.97%) y la pérdida de peso (74.83%), que tuvo una mediana de 7,00kg; por su parte en los controles los síntomas más frecuentes fueron la tos (71.38%), la disnea (71.72%) y la fiebre (25.93%), todos los descritos previamente tuvieron un valor de p menor a 0.05. En el otro extremo, los síntomas que tuvieron menor frecuencia en el grupo de casos fue la trombosis venosa, al respecto, sólo tres pacientes tuvieron este hallazgo (1.03%) y de igual forma el síndrome de vena cava (1.38%) del cual no hubo individuos en el grupo de controles que tuvieran este rubro. En los controles los síntomas más infrecuentes fueron la trombosis venosa y la odinofagia, ambas representaron un 0.34% (un individuo). Tabla 3.

**Tabla 3. Signos y síntomas en casos y controles. INER, 2019-2023.**

Síntomas	Casos (n=290)	Controles (n=297)	p
Tiempo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico (mediana en días; P25-P75)*	146.5; 69-270	31;14-150	<0.001
Tos*	261 (90%)	212 (71.38%)	<0.001
Expectoración*	190 (65.52%)	161 (54.21%)	0.005
Disnea*	229 (78.97%)	213 (71.72%)	0.042
Ortopnea*	15 (5.17%)	14 (4.71%)	0.798
Hemoptisis*	21 (7.24%)	17 (5.72%)	0.455
Hemoptoicos*	54 (18.62%)	20 (6.73%)	<0.001
Dolor torácico*	154 (53.10%)	67 (22.56%)	<0.001
Disfonía*	15 (5.17%)	6 (2.02%)	0.040
Disfagia*	17 (5.86%)	3 (1.01%)	0.001
Odinofagia**	8 (2.76%)	1 (0.34%)	0.019
Náuseas*	7 (2.41%)	5 (1.68%)	0.532
Vómito*	6 (2.07%)	5 (1.68%)	0.731
Fiebre*	33 (11.38%)	77 (25.93%)	<0.001
Escalofríos*	13 (4.48%)	43 (14.48%)	<0.001
Fatiga*	70 (24.14%)	46 (15.49%)	0.009
Pérdida de peso*	217 (74.83%)	61 (20.54%)	<0.001
Síndrome de vena cava**	4 (1.38%)	0	0.059
Trombosis venosa**	3 (1.03%)	1 (0.34%)	0.369
Anorexia*	43 (14.83%)	9 (3.03%)	<0.001

\*\*Exacta de Fisher; \*Chi<sup>2</sup> de Pearson

Con el fin de encontrar algún patrón también se contrastaron las características de laboratorio, encontrando conteos mayores en el grupo de casos a expensas de los marcadores de celularidad en sangre para monocitos, basófilos y plaquetas, los tres tuvieron diferencias estadísticamente significativas, con un valor de p menor a 0.001.

Tabla 4.

<b>Tabla 4. Resultados de laboratorio clínico seleccionados de casos y controles. INER, 2019-2023.</b>			
<b>Celularidad</b>	<b>Casos (n=290)</b>	<b>Controles (n=297)</b>	<b>p</b>
Neutrófilos (mediana, p25-p75)	6750; 4700-8800	6200; 4400-9000	0.300
Linfocitos (mediana, p25-p75)	1400; 1000-1800	1500; 900-2200	0.254
Monocitos (mediana, p25-p75)	700; 500-900	600; 400-800	<b>&lt;0.001</b>
Eosinófilos (mediana, p25-p75)	100; 50-220	100; 0-200	0.053
Basófilos (mediana, p25-p75)	20; 0-100	0; 0-20	<b>&lt;0.001</b>
Plaquetas (mediana, p25-p75)	286,000; 226,000-376,000	232,000; 175,500-299,500	<b>&lt;0.001</b>
Hemoglobina (mediana, p25-p75)	13.70; 12.1-15.00	13.75; 12.20-15.45	0.2381

Análisis con U de Mann-Whitney; p25= Percentil 25, P75= Percentil 75

En la identificación de factores de riesgo, los antecedentes heredofamiliares de cáncer de cualquier tipo expresaron una Odds Ratio (OR) de 2.35, con intervalos que no atraviesan el valor nulo y con un valor de p menor a 0.001, otra variable relevante fue la exposición a asbesto en vivienda con una OR de 2.87, la cual fue analizada por tiempo de exposición (mayor a 10 años); otra variable estadísticamente significativa fue la ingesta de alcohol

(OR de 1.56). El estratificar el tabaquismo de acuerdo a índice tabáquico y años de fumar no obtuvo riesgos a considerar en términos de intervalos de confianza y valor de *p*. Tabla 5.

<b>Tabla 5. Asociación entre factores de riesgo y cáncer de pulmón en casos y controles. INER, 2019-2023.</b>					
<b>Variable</b>	<b>Casos (n=290)</b>	<b>Controles (n=297)</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Intervalo de Confianza 95%</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Antecedentes heredofamiliares de cáncer de cualquier tipo</b>	122 (42.07%)	70 (23.57%)	<b>2.35</b>	<b>1.63-3.42</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ingesta de alcohol</b>	71 (24.48%)	51 (17.17%)	<b>1.56</b>	<b>1.03-2.39</b>	<b>0.029</b>
Inicio $\leq 20$ años de edad	50 (17.12%)	34 (11.45%)	<b>1.93</b>	<b>1.22-3.08</b>	<b>0.003</b>
<b>Tabaquismo</b>					
<b>Fumador actual</b>	55 (18.96%)	39 (13.13%)	1.55	0.97-2.49	0.056
IT $\geq 10$	46 (15.86%)	26 (8.75%)	1.36	0.65-2.83	0.371
IT $\geq 20$	38 (13.10%)	18 (6.06%)	1.55	0.66-3.66	0.274
$\geq 10$ años fumando	52 (17.93%)	36 (12.12%)	1.33	0.75-2.40	0.295
<b>Humo de leña (<math>\geq 10</math> años)</b>	103 (35.51%)	99 (33.33%)	0	N/A	N/A
Índice EHL $\geq 100$ h/año	58 (19.86%)	51 (17.17%)	0	N/A	N/A
<b>Exposición a asbesto (<math>\geq 10</math> años)</b>					
Vivienda	87 (30%)	39 (13.13%)	<b>2.87</b>	<b>1.85-4.49</b>	<b>&gt;0.001</b>

Laboral	33(11.38%)	28 (9.43%)	1.25	0.71-2.22	0.404
---------	------------	------------	------	-----------	-------

IT= índice tabáquico; EHL= exposición a humo de leña.

N/A= No aplica debido a que uno o más de los elementos para el cálculo de OR no tuvieron datos en la respectiva tabla de 2x2

Al explorar los riesgos en las enfermedades crónicas encontradas, el único patrón de riesgo fue el padecer cualquier enfermedad analizada en conjunto o más de una (OR= 1.55), no obstante al analizar de manera individualizada no se obtuvieron riesgos a considerar en términos de significancia estadística en conjunto con el intervalo de confianza, ya que la obesidad expresa valores limítrofes al tener un valor de p significativo pero intervalos que llegan a atravesar el valor nulo (p=0.041 e intervalos de confianza de 0.38-1.01) Tabla 6.

**Tabla 6. Asociación entre enfermedades crónicas y cáncer de pulmón, INER, 2019-2023.**

Variable	Casos (n=290)	Controles (n=297)	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	p
<b>Padecer cualquier enfermedad</b>	188 (64.83%)	161 (54.21%)	<b>1.55</b>	<b>1.10-2.20</b>	<b>0.009</b>
Diabetes	58 (20.00%)	52 (17.51%)	1.17	0.78-1.89	0.439
Hipertensión arterial sistémica	91 (31.38%)	89 (29.97%)	1.06	0.74-1.54	0.710
Cardiopatías	19 (6.55%)	12 (4.04%)	1.66	0.75-3.83	0.174
Insuficiencia cardiaca	7 (2.41%)	5 (1.68%)	1.44	0.17-18.57	0.532
Insuficiencia renal	3 (1.03%)	2 (0.67%)	1.54	0.39- 3.50	0.683
Enfermedades neurólogicas	9 (3.10%)	8 (2.69%)	1.15	0.39-3.498	0.767

Obesidad	36 (12.41%)	55 (18.52%)	0.624	0.38-1.01	0.041
----------	-------------	-------------	-------	-----------	-------

Para estudiar el riesgo en cada síntoma encontrado se estableció un punto de corte mayor o igual a 30 días entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, observando que los síntomas que obtuvieron mayor riesgo fue la tos, la cual a su vez se abordó por tiempo de fumar, estatus actual o previo e índice tabáquico, esto para evitar atribuir la asociación al cáncer pulmonar en los pacientes con tos del fumador. En específico aquellos individuos con abandono del tabaquismo mayor o igual a 12 meses índice tabáquico mayor o igual a 10 tuvieron el mayor riesgo (OR de 8.17) seguido de la pérdida de peso con una OR de 7.70, otras variables relevantes a considerar por su riesgo y significancia estadística fueron la disfagia (OR=5.99), anorexia (OR=5.49), la tos independiente del estatus del tabaquismo (4.39), los sujetos con tos y abandono del tabaquismo mayor a 5 años (Or=5.39), el dolor torácico (OR=4.37) y el esputo hemoptoico (OR=2.68). Tablas 7 y 7.1.

**Tabla 7. Asociación entre síntomas y cáncer de pulmón en casos y controles. INER, 2019-2023.**

<b>Síntomas (<math>\geq 30</math> días)</b>	<b>Casos (n=290)</b>	<b>Controles (n=297)</b>	<b>OR</b>	<b>Intervalo de Confianza 95%</b>	<b>p</b>
<b>Tos</b>	252 (86.89%)	128 (43.09%)	<b>4.39</b>	<b>2.57-7.61</b>	<b>&lt;0.001</b>
Tos y Fumar en el pasado $\geq 5$ años	62 (21.37%)	23 (7.74%)	<b>5.39</b>	<b>1.62-19.33</b>	<b>0.001</b>
Tos y $\geq 12$ meses de tabaquismo inactivo; IT $\geq 10$	21 (7.24%)	6 (2.02%)	<b>8.17</b>	<b>1.27-60.53</b>	<b>0.007</b>
Tos y Tabaquismo activo $\geq$ 5 años	39 (13.44%)	17 (5.72%)	1.60	0.44-5.60	0.406
Expectoración	184 (63.44%)	98 (52.69%)	<b>1.75</b>	<b>1.18-2.62</b>	<b>0.003</b>
Disnea	222 (76.03%)	119 (40.07%)	<b>2.23</b>	<b>1.44-3.47</b>	<b>&lt;0.001</b>
Ortopnea	15 (5.17%)	8 (2.69%)	1.26	0.49-3.53	0.594
Hemoptisis	18 (6.20%)	11 (3.70%)	1.10	0.48-2.65	0.807
Hemoptoicos	53 (18.27%)	15 (5.05%)	<b>2.68</b>	<b>1.43-5.30</b>	<b>0.001</b>
Dolor torácico	147 (50.68%)	38 (12.79%)	<b>4.37</b>	<b>2.80-6.86</b>	<b>&lt;0.001</b>
Disfonía	16 (5.52%)	6 (2.02%)	1.83	0.66-5.82	0.209

**Tabla 7.1 Asociación entre síntomas y cáncer de pulmón en casos y controles. INER, 2019-2023.**

Síntomas ( $\geq 30$ días)	Casos (n=290)	Controles (n=297)	OR crudos	IC 95%	p
Disfagia	17 (5.86%)	2 (0.67%)	<b>5.99</b>	1.39-53.95	<b>0.007</b>
Odinofagia	8 (2.76%)	1 (0.34%)	5.48	0.72-244.48	0.073
Náuseas	7 (2.41%)	3 (1.01%)	1.57	0.36-9.55	0.511
Vómito	6 (2.07%)	3 (1.01%)	1.34	0.28-8.41	0.676
Fiebre	32 (11.03%)	32 (10.77%)	0.63	0.35-1.10	0.0813
Escalofríos	13 (4.49%)	18 (6.06%)	0.46	0.20-1.02	0.034
Fatiga	70 (24.14%)	18 (6.06%)	<b>3.14</b>	<b>1.76-5.82</b>	<b>&lt;0.001</b>
Pérdida de peso	211 (72.76%)	54 (18.18%)	<b>7.70</b>	<b>4.96-11.97</b>	<b>&lt;0.001</b>
Síndrome de vena cava	4 (1.38%)	0	N/A	N/A	N/A
Trombosis venosa	3 (1.03%)	0	N/A	N/A	N/A
Anorexia	43 (14.83%)	6 (2.02%)	<b>5.49</b>	<b>2.25-16.08</b>	<b>&lt;0.001</b>

En el caso de los marcadores de laboratorio sólo se encontró a los basófilos como un elemento de riesgo elevado, OR=2.04; la elevación de linfocitos, eosinofilos y hemoglobina muestran el efecto contrario, OR de 0.09, 0.68 y 0.04 respectivamente.

Tabla 8.

**Tabla 8. Asociación entre resultados de laboratorio seleccionados y cáncer de pulmón en casos y controles. INER, 2019-2023.**

<b>Celularidad</b>	<b>Casos (n=290)</b>	<b>Controles (n=297)</b>	<b>OR crudas</b>	<b>Intervalo de Confianza 95%</b>	<b>p</b>
Neutrofilia (>7500)	111 (38.28%)	125 (42.09%)	0.85	0.605-1.203	0.364
Linfocitosis (>4200)	3 (1.03%)	30 (10.10%)	<b>0.09</b>	<b>0.018-0.305</b>	<b>&lt;0.001</b>
Monocitofilia (>800)	95 (32.76%)	88 (29.63%)	1.16	0.803-1.667	0.413
Eosinofilia (>200)	75 (25.86%)	99 (33.33%)	<b>0.68</b>	<b>0.480-1.012</b>	<b>0.048</b>
Basofilia (>20)	153 (52.76%)	105 (35.35%)	<b>2.04</b>	<b>1.446-2.884</b>	<b>&lt;0.001</b>
Trombocitosis (>500,000)	25 (8.62%)	29 (9.76%)	0.87	0.475-1.587	0.631
Elevación de hemoglobina (>20g/dl)	1 (0.34%)	25 (8.42%)	<b>0.04</b>	<b>0.001-0.234</b>	<b>&lt;0.001</b>

Para la regresión logística múltiple se muestran las variables para el modelo final en función de los OR y se mantuvo el punto de corte de los síntomas a partir de una duración de 30 días o más, para el modelo final se ajustó por antecedentes heredofamiliares de cáncer de cualquier tipo, asbesto en vivienda, dolor torácico, pérdida de peso, fatiga, tos independiente del estatus del tabaquismo, tabaquismo actual o pasado y elevación de eosinófilos; éste fue el mejor modelo con los mejores parámetros de Akaike AIC, el coeficiente de determinación R<sup>2</sup>, y el coeficiente de determinación pseudo R<sup>2</sup>, resultando en las variables que se mantuvieron significativas; posteriormente se realizó el test de

Hosmer–Lemeshow y se obtuvo un valor de 0.147; el test de Wald de 0.001, es decir, el modelo es útil para representar la relación de los síntomas y factores de exposición en esta población. Tabla 9.

<b>Tabla 9. Modelo de regresión logística basado en síntomas y factores de exposición para predicción de riesgo de cáncer pulmonar.</b>				
<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>p</b>	<b>Intervalo de Confianza 95%</b>	
<b>Antecedentes heredofamiliares de cáncer de cualquier tipo</b>	3.17	<0.001	1.94	5.19
<b>Asbesto en vivienda</b>	2.01	0.017	1.13	3.56
<b>Dolor torácico</b>	3.79	<0.001	2.33	6.15
<b>Pérdida de peso</b>	5.71	<0.001	3.53	9.22
<b>Fatiga</b>	2.28	0.014	1.18	4.43
<b>Tos</b>	4.04	<0.001	2.37	6.89
<b>Tabaquismo actual o pasado</b>	1.83	0.009	1.16	2.91
<b>Eosinofilia</b>	0.53	0.013	0.33	0.87

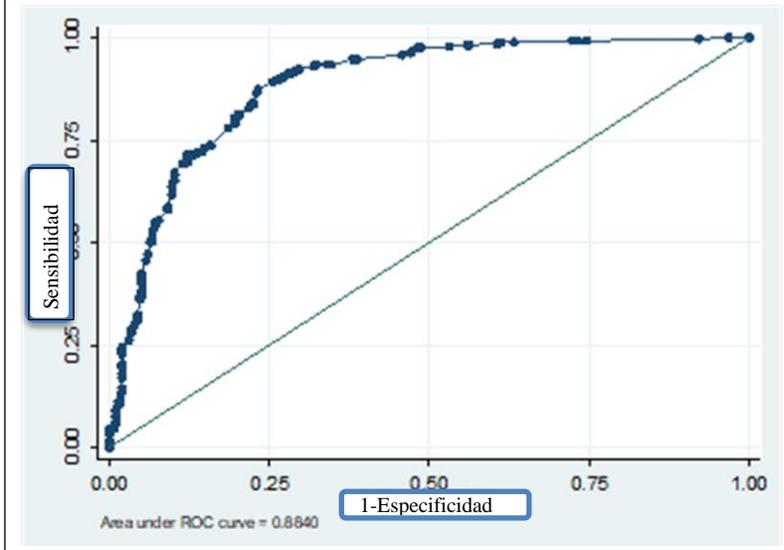
En la validez, el conjunto de síntomas y factores de exposición establecidos en el modelo obtuvieron los siguientes valores:

- Sensibilidad: 80.69%
- Especificidad: 79.80%
- Valor Predictivo Positivo: 75.59%
- Valor Predictivo Negativo: 80.89%
- Razón de Verosimilitud Positiva: 4.13
- Razón de Verosimilitud Negativa: 0.16
- Con un área bajo la curva de 80.40%. Gráfica 1.

El síntoma con la mayor razón de verosimilitud y valor predictivo positivo fue la pérdida de peso. Las razones de verosimilitud y valores predictivos para cada síntoma y factor de exposición considerados en el modelo final fueron:

<b>Tabla 10. Valores predictivos y Razones de verosimilitud por cada variable del modelo final.</b>				
<b>Variables</b>	<b>Valor predictivo Positivo</b>	<b>Valor predictivo negativo</b>	<b>Razón de verosimilitud negativa</b>	<b>Razón de verosimilitud positiva</b>
<b>Antecedentes heredofamiliares de cáncer de cualquier tipo</b>	64.02%	57.54%	1.82	0.76
<b>Asbesto en vivienda</b>	69.05%	55.97%	2.28	0.80
<b>Dolor torácico</b>	79.46%	64.43%	3.96	0.56
<b>Pérdida de peso</b>	79.62%	75.47%	4.00	0.33
<b>Fatiga</b>	79.55%	55.91%	3.98	0.80
<b>Tos</b>	66.32%	81.64%	2.01	0.23
<b>Tabaquismo actual o pasado</b>	54.79%	54.71%	1.24	0.84
<b>Eosinofilia</b>	43.10%	47.94%	0.77	1.11

Gráfica 1. Área bajo la curva.



Para realizar el score de predicción de riesgos se obtuvieron las Odds Ratio (OR) de las respectivas variables, las cuales

fueron redondeadas y consideradas como puntuación y teniendo en cuenta la sumatoria máxima (de 23 en este caso) de estas puntuaciones se les otorgó un porcentaje que es el indicado para la predicción de riesgo. Tabla 11.

**Tabla 11. Score de riesgo basado en síntomas y factores de exposición**

Síntomas y factores de exposición	Puntuación	Porcentaje de riesgo
Asbesto en vivienda	2	9
Antecedente de tabaquismo actual o pasado	2	9
Fatiga mayor a 30 días de evolución	2	9
Antecedentes heredofamiliares de cáncer de cualquier tipo	3	13
Dolor torácico mayor a 30 días de evolución	4	17
Tos con duración de más de 30 días	4	17
Pérdida de peso de inicio mayor a 30 días	6	26
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100</b>

## **DISCUSIÓN.**

En este estudio se encontró que el modelo de predicción de riesgo para cáncer de pulmón lo constituyeron los antecedentes heredofamiliares de cáncer de cualquier tipo, la exposición a asbesto en la vivienda, la condición de tabaquismo actual o pasado, el dolor torácico de inicio mayor a 30 mayor o igual a días de evolución, la pérdida de peso de inicio mayor o igual a 30 días de duración, el dolor torácico de inicio mayor o igual a 30 días de evolución. En contraste de este estudio con la literatura como Hamilton e Iyen-Omofoman, el primero propone un modelo de síntomas que son abordados de forma aislada o en conjunto con otros síntomas<sup>37</sup>, en comparación con el segundo autor que de bases de datos analiza los factores de exposición para identificar tempranamente pacientes con cáncer pulmonary en la práctica medica general<sup>20</sup>, es decir, el presente proyecto aborda de manera conjunta síntomas y factores de exposición para referenciar a los pacientes al siguiente nivel de atención. Esto subsana algunas limitantes de los estudios previos como el no ser exhaustivos en la indagación y análisis en conjunto de los síntomas y factores contribuyentes a cancer de pulmón. Otra cuestión contribuyente es que se tomaron los datos por indagación directa con el paciente y no por el registro de notas médicas, ya que los registros de la anamnesis puede variar en la practica clínica, debido a que se le puede dar más importancia al registro de los datos que el médico considrere sean más indicativos de la enferemdad que sospecha, lo que lleva a sobre estimar el verdadero valor predictivo de un modelo de predicción de riesgo.

Los hallazgos en este estudio son congruentes con literature existente, tal es el caso de Bénitez Sánchez<sup>41</sup> que documenta una OR de 3.3 en pacientes con antecedentes

heredofamiliares de cancer y un comportamiento limitrofe del riesgo de cancer pulmonary en exfumadores (OR de 1.3 y un intervalo de confianza que atraviesa el valor nulo).

La tos fue el síntoma más frecuente, en contrapartida en este estudio se encontraron resultados que no son frecuentes en la literature como la fiebre que aparentaba ser un factor protector. Al respecto, la fiebre puede ser un hallazgo común en los pacientes con cancer, no obstante en este tipo de pacientes este síntoma puede ser indicativo de infecciones o trombosis venosa<sup>42</sup>, lo cual explicaría el comportamiento de la variable en este estudio debido a que se incluyeron pacientes de reciente diagnóstico.

La exposición no ocupacional al asbesto en reportes previos explica hasta el 20% de los casos de cáncer de la caja torácica en países industrializados<sup>43</sup>.

La hemoptisis se ha documentado cómo uno de los síntomas tanto más frecuentes como con mayor valor predictivo para el cancer de pulmón; en este estudio fue un síntoma que no arrojó significancia estadística, esto podría deberse a debilidades de los propios estudios previos, como es la correcta identificación del paciente con hemoptisis en donde en más de la mitad de los casos es posible identificar el verdadero sitio de sangrado,<sup>34</sup> esto más lo previamente comentado del registro de datos en el expediente clínico pueden llevar a la sobreestimación de algunos síntomas, particularidad que no se cometió en este proyecto al tomar los datos directos del paciente.

El presente modelo tiene una sensibilidad y valor predictivo positivo en torno al 80%, lo cual es importante para descartar a los pacientes sintomáticos de otras enfermedades benignas para referenciar adecuadamente a los casos al siguiente nivel de atención,

hablando específicamente del valor predictivo, se ha documentado que en la propuesta de signos o síntomas para el descarte de alguna enfermedad, un valor mayor al 5% podría considerarse altamente predictivo, ya que si bien los resultados de signos y síntomas, así como los resultados de pruebas no diagnósticas pueden llegar a ocurrir en minorías, cuando ocurren, la exclusión del diagnóstico debería ser obligatoria<sup>44</sup>.

La mediana en el tiempo de 146.5 días desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico es congruente con otros estudios que aparte también documentan intervalos amplios<sup>45</sup>.

En cuanto a la realización de este score de riesgo, si bien no hay autores en trabajos similares que manejen esta metodología, la misma si es abordada en otros trabajos que proponen escalas de riesgo<sup>46</sup>. Hay evidencia de que la identificación del perfil clínico de los pacientes con cáncer de pulmón permite la sospecha del diagnóstico, lo que es importante para la realización de métodos no invasivos que puedan apoyar en el diagnóstico como es la radiografía de tórax, que también aporta valor para la referencia temprana de pacientes<sup>45</sup>. La propuesta con el score obtenido sería considerar la presencia o ausencia de factores de exposición así como los síntomas en función de la evolución propuesta (mayor a 30 días), por lo que una evolución menor se consideraría cero.

De las debilidades de este estudio están el extrapolar los resultados a la población general debido a que el proyecto se realizó en un centro de referencia de enfermedades respiratorias, lo que hace inferir que las características de dicha población pueden ser distintas a las de la población general.

Otra debilidad es el no poder validar el score propuesto, con lo que sería importante poder compararlo con otros métodos no invasivos como la tomografía computarizada de dosis baja.

También hay que tomar en cuenta que debido a la entrevista directa, los pacientes pueden ser susceptibles del sesgo de memoria, no obstante, el sesgo sería no diferencial por tratarse de pacientes en su totalidad hospitalarios.

## **CONCLUSION**

Los síntomas y factores de exposición independientemente asociados a la sospecha de cáncer de pulmón en pacientes sintomáticos para su referencia temprana fueron los antecedentes heredofamiliares de cáncer, la exposición a asbesto en vivienda, el tabaquismo ya sea actual o pasado, el dolor torácico (con evolución igual o mayor a 30 días), la pérdida de peso (con evolución igual o mayor a 30 días) y la tos (con evolución igual o mayor a 30 días).

Los pacientes adultos sin importar sexo y edad que presenten los síntomas y factores de exposición previamente mencionados deberían evaluarse clínicamente para el descarte de cáncer de pulmón y considerar el envío al siguiente nivel de atención.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio no implica riesgo alguno, ya que usa datos derivados de una entrevista dónde los pacientes tuvieron la opción de participar o no, especificando la no repercusión en su atención clínica, además no se expusieron datos nominales, sin embargo, cuenta con el sometimiento de los respectivos comités de ética e investigación del INER bajo el código C20-23.

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación, en el Artículo 17, declara lo siguiente: Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. La cual en este estudio se clasifica como:

Investigación sin riesgo o riesgo mínimo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

No existen conflictos de interés en relación al investigador principal y asesores del proyecto

## **Bibliografía:**

1. Cdc.gov. 2021. ¿Cuáles son los factores de riesgo del cáncer de pulmón? | CDC, 2021 [online] Available at: <[https://www.cdc.gov/spanish/cancer/lung/basic\\_info/risk\\_factors.htm](https://www.cdc.gov/spanish/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm)> [Accessed 14 October 2021].
2. Hancock, D., Langley, M., Chia, K., Woodman, R. and Shanahan, E., 2022. Wood dust exposure and lung cancer risk: a meta-analysis.
3. Báez-Saldaña R, Canseco-Raymundo A, Ixcot-Mejía B, Juárez-Verdugo I, Escobar-Rojas A, Rumbo-Nava U, Castillo-González P, León-Dueñas S, Arrieta o. Case-control study about magnitude of exposure to Wood smoke and risk of developing lung cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2021;30(6):462-468.
4. Barta, J. A., Powell, C. A., & Wisnivesky, J. P. (2019). Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of global health*, 85(1), 8. <https://doi.org/10.5334/aogh.2419>
5. Kocher, F., Lunger, F., Seeber, A., Amann, A., Pircher, A., Hilbe, W. and Fiegl, M., 2016. Incidental Diagnosis of Asymptomatic Non–Small-Cell Lung Cancer: A Registry-Based Analysis. *Clinical Lung Cancer*, 17(1), pp.62-67.e1.
6. GLOBOCAN 2020. Gco.iarc.fr. 2021. Cancer today. [online] Available at: <<https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>  
[https://gco.iarc.fr/today/online-analysis?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0)> [Accessed 13 August 2021].

7. Aberle, D. R. Et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:395-409.
8. Organización Mundial de la Salud. Whoint. [Online]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer> [Accessed Agosto 2021].
9. Cancer Today/Globocan 2020 [Internet]. Gco.iarc.fr. 2021 [cited 31 October 2021]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
10. Arrieta O, Ramírez-Tirado LA, Báez-Saldaña R, et al. Different mutation profiles and clinical characteristics among Hispanic patients with non-small cell lung cancer could explain the “Hispanic paradox.” *Lung Cancer* 2015;90:161-166
11. Secretaría de Salud (2019). 145. Cada año mueren cerca de ocho mil mexicanos por cáncer de pulmón. [online] gob.mx. Available at: <https://www.gob.mx/salud/prensa/145-cada-ano-mueren-cerca-de-ocho-mil-mexicanos-por-cancer-de-pulmon?idiom=es> [Accessed 18 Feb. 2021].
12. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. “ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL... DÍA MUNDIAL CONTRA EL CÁNCER (4 DE FEBRERO)” [Internet]. 2018. Available from: [http://www.beta.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2018/cancer2018\\_Nal.pdf](http://www.beta.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2018/cancer2018_Nal.pdf)
13. Esmo.org. 2021. [online] Available at: <https://www.esmo.org/content/download/7253/143223/file/ES-Cancer-de-Pulmon-de-Celulas-no-Pequeñas-Guia-para-Pacientes.pdf> [Accessed 01 November 2020].

14. Dingemans, A., Früh, M., Ardizzoni, A., Besse, B., Faivre-Finn, C., Hendriks, L., Lantuejoul, S., Peters, S., Reguart, N., Rudin, C., De Ruyscher, D., Van Schil, P., Vansteenkiste, J. and Reck, M., 2021. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, [online] 32(7), pp.839-853. Available at: <[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)01113-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)01113-3/fulltext)> [Accessed 01 November 2021].
15. Serrano, I., 2021. Carcinogénesis pulmonar. [online] *Revistadepatologiaspiratoria.org*. Available at: <[https://www.revistadepatologiaspiratoria.org/descargas/pr\\_10-1\\_50-54.pdf#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20de%20pulm%C3%B3n%20es%20el%20resultado%20final,la%20identificaci%C3%B3n%20de%20individuosde%20alto%20riesgo%20%28Fig.%201%29.>](https://www.revistadepatologiaspiratoria.org/descargas/pr_10-1_50-54.pdf#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20de%20pulm%C3%B3n%20es%20el%20resultado%20final,la%20identificaci%C3%B3n%20de%20individuosde%20alto%20riesgo%20%28Fig.%201%29.>)> [Accessed 9 August 2021].
16. Altorki, N., Markowitz, G., Gao, D., Port, J., Saxena, A., Stiles, B., McGraw, T. and Mittal, V., 2018. The lung microenvironment: an important regulator of tumour growth and metastasis. *Nature Reviews Cancer*, 19(1), pp.9-31.
17. Arrieta, O., Cardona, A., Federico Bramuglia, G., Gallo, A., Campos-Parra, A., Serrano, S., Castro, M., Avilés, A., Amorin, E., Kirchuk, R., Cuello, M., Borbolla, J., Riemersma, O., Becerra, H. and Rosell, R., 2011. Genotyping Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Latin America. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(11), pp.1955-1959.
18. Birring, S. and Peake, M., 2021. Symptoms and the early diagnosis of lung cancer. [online] *thorax.bmj*. Available at: <<https://thorax.bmj.com/content/60/4/268.long>> [Accessed 11 September 2021].

19. Buccheri, G. and Ferrigno, D., 2004. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *European Respiratory Journal*, 24(6), pp.898-904.
20. Iyen-Omofoman B, Tata LJ, Baldwin DR, Smith CJP, Hubbard RB. Using socio-demographic and early clinical features in general practice to identify people with lung cancer earlier. *Thorax*. 2013;68(5):451–9.
21. Lyratzopoulos G, Abel GA, McPhail S, Neal RD, Rubin GP. Measures of promptness of cancer diagnosis in primary care: secondary analysis of national audit data on patients with 18 common and rarer cancers. *Br J Cancer*. 2013;108(3):686–90.
22. Corner, J., Hopkinson, J., Fitzsimmons, D., Barclay, S. and Muers, M., 2005. Is late diagnosis of lung cancer inevitable? Interview study of patients' recollections of symptoms before diagnosis. *Thorax*, 60(4), pp.314-319.
23. Koyi H, Hillerdal G, Branden E. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors. *Lung Cancer* 2002; 35:53-57.
24. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos, smoking and lung cancer: An update. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019 [citado el 18 de enero de 2024];17(1):258. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/1/258>
25. American Cancer society. Cancer.org. 2021. Factores de riesgo para el cáncer de pulmón. [online] Available at: <<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>> [Accessed 30 October 2021].
26. Brenner, D., McLaughlin, J. and Hung, R., 2011. Previous Lung Diseases and Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 6(3), p.e17479.

27. Ballester, B., Milara, J. and Cortijo, J., 2019. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer: Mechanisms and Molecular Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), p.593.
28. Prevención del cáncer [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020 [cited September 2021]. Available from: <https://www.who.int/cancer/prevention/es/>
29. ENCUESTA GLOBAL DE TABAQUISMO EN ADULTOS, MÉXICO, 2015 [Internet]. Insp.mx. 2015 [cited 20 September 2021]. Available from: [https://www.insp.mx/resources/images/stories/2017/Avisos/docs/180315\\_gats\\_espanol\\_2015.pdf](https://www.insp.mx/resources/images/stories/2017/Avisos/docs/180315_gats_espanol_2015.pdf)
30. Sato K, Shibata Y, Inoue S, Igarashi A, Tokairin Y, Yamauchi K, et al. Impact of cigarette smoking on decline in forced expiratory volume in 1 s relative to severity of airflow obstruction in a Japanese general population: The Yamagata–Takahata study. *Respir Investig* [Internet]. 2018;56(2):120–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212534517301570>
31. Solano-Reina S, De Granda-Orive J, Jiménez-Ruiz C. Abandono del tabaquismo: un componente esencial en el tratamiento del paciente con cáncer de pulmón. *Archivos de Bronconeumología*. 2011;47(9):477.
32. Ruiz, A. M., Gómez, I. R., Rubio, C., Revert, C., & Hardisson, A. (2004). Efectos tóxicos del tabaco. *Revista de toxicología*, 21(2-3), 64-71.
33. Barrett, J., Hamilton, W. Pathways to the diagnosis of lung cancer in the UK: a cohort study. *BMC Fam Pract* 9, 31 (2008). <https://doi.org/10.1186/1471-2296-9-31>
34. Bradley, S.H., Kennedy, M.P.T. & Neal, R.D. Recognising Lung Cancer in Primary Care. *Adv Ther* 36, 19–30 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0843-5>

35. Hamilton, W. The CAPER studies: five case-control studies aimed at identifying and quantifying the risk of cancer in symptomatic primary care patients. *Br J Cancer* 101, S80–S86 (2009). <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605396>
36. Hamilton W, Sharp D. Diagnosis of lung cancer in primary care: a structured review. *Family Practice*. 2004;21(6):605-611.
37. Hamilton W, Peters T, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax*. 2005;60(12):1059-1065.
38. Hamilton W, Green T, Martins T, Elliott K, Rubin G, Macleod U. Evaluation of risk assessment tools for suspected cancer in general practice: a cohort study. *British Journal of General Practice*. 2013;63(606):e30-e36.
39. Walter F, Rubin G, Bankhead C, Morris H, Hall N, Mills K et al. Symptoms and other factors associated with time to diagnosis and stage of lung cancer: a prospective cohort study. *British Journal of Cancer*. 2015;112(S1):S6-S13.
40. Shim J, Brindle L, Simon M, George S. A systematic review of symptomatic diagnosis of lung cancer. *Family Practice*. 2013;31(2):137-148.
41. Cancer Today/Globocan 2020 [Internet]. [Gco.iarc.fr](https://gco.iarc.fr). 2021 [cited 14 November 2021]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-factsheets.pdf>
42. Arrieta O, Zatarain-Barrón Z, Aldaco F, Barrón F, Báez-Saldaña R, Campos-Gómez S et al. Lung Cancer in Mexico. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019;14(10):1695-1700.
43. Benítez Sánchez Edgar, Pérez Cala Armando Ernesto, Vilaseca Sanabria Esguel, Ramírez Ramírez Ernesto, Colón Blanco Idalis. Predictive variables of lung cancer risk in

smokers. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2018 Sep; 47( 3 ): 1-12. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572018000300007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572018000300007&lng=es).

44. Pasikhova Y, Ludlow S, Baluch A. Fever in patients with cancer. *Cancer Control*. 2017;24(2):193–7. doi:10.1177/107327481702400212 .

45. Goldberg M, Luce D. The health impact of nonoccupational exposure to asbestos: What do we know? *European Journal of Cancer Prevention*. 2009;18(6):489–503. doi:10.1097/cej.0b013e32832f9bee

46. . Shapley M, Mansell G, Jordan JL, Jordan KP. Positive predictive values of  $\geq 5\%$  in primary care for cancer: Systematic review. *British Journal of General Practice*. 2010;60(578). doi:10.3399/bjgp10x515412

47. Báez-Saldaña R, Vargas-Rojas A, Chavarría-Castro DY, Rumbo-Nava U, Contreras-Garza B, Guinto-Ramírez P, et al. Perfil Clínico Que facilita la sospecha de Cáncer de Pulmón para un Diagnóstico Oportuno. *NCT Neumología y Cirugía de Tórax*. 2022;81(2):86–93. doi:10.35366/108494

48. Coello, C. M., Carvajal, A. C. A., & Paez, J. L. V. (2023). Escala predictiva de fallo renal agudo en sepsis (ARMO). *Revista de Salud Pública*, 25(2), 1-7.

## ANEXOS

Fecha de obtención de datos día _____ mes _____ año _____	Nombre de quien toma los datos
Fecha de ingreso día _____ mes _____ año _____ Hora _____	Fecha de egreso día _____ mes _____ año _____
Apellidos	Nombre (s)
Expediente No. _____	
Sexo ( ) Hombre ( ) Mujer	Fecha de nacimiento Día _____ mes _____ año _____
Edad cumplida _____ años	Es mayor de 50 años ( ) Si ( ) No
Nivel socioeconómico _____	
Lugar de residencia 1. D.F. 2. Estado de México 3. Otro, especifique _____	Ingreso por ( ) Urgencias ( ) Consulta externa Días de estancia hospitalaria _____ Cama _____
Ocupación 1. Campesino _____ 2. Desempleado _____ 3. Comerciante _____ 4. Hogar _____ 5. Prestador de servicios _____ 6. Profesionista _____ 7. Jubilado _____ 8. Otro _____	Escolaridad 1. Analfabeta _____ 2. Primaria incompleta _____ 3. Primaria completa _____ 4. Secundaria incompleta _____ 5. Secundaria completa _____ 6. Preparatoria incompleta _____ 7. Preparatoria completa _____ 8. Licenciatura incompleta _____ 9. Licenciatura completa _____ 10. Posgrado _____
<b>ANTECEDENTES HEREDITARIOS</b>	
Antecedentes de cualquier tipo de cáncer en la familia ( ) si ( ) no	Si la respuesta anterior fue si marque lo que corresponda (1)Madre (2.)Padre (3.)Hermano (4) Abuelos  Especifique el tipo de cáncer:
<b>ANTECEDENTES PATOLÓGICOS</b>	
Tabaquismo activo _____ si _____ no Tabaquismo inactivo _____ si _____ no Meses de no fumar _____	Edad de inicio del tabaquismo _____ años Años de fumar _____
Número de cigarrros por día _____	Índice tabáquico _____ paquetes año
Alcoholismo (de acuerdo a la definición*) _____ si _____ no _____ ignorado Alcoholismo si bebe mas de 5 bebidas por ocasión y 4 veces al mes. Debe cumplir los dos criterios	Edad de inicio del alcoholismo _____ años Años de tomar _____

<p>Exposición a humo de leña  <input type="checkbox"/> Si    <input type="checkbox"/> No</p> <p>Años de exposición _____</p> <p>Horas de exposición _____  IEHL _____hs/año</p>	<p>Domicilio cerca de fábrica de asbesto ( <input type="checkbox"/> SI    <input type="checkbox"/> NO )</p> <p>Tiempo en años de vivir en ese domicilio _____</p>
<p>Comorbilidad ( <input type="checkbox"/> ) SI    ( <input type="checkbox"/> ) NO</p>	<p>Antecedente de exposición a asbesto  ( <input type="checkbox"/> ) Si    ( <input type="checkbox"/> ) No    Especifique (laboral, vivienda, etc.)  Describa tipo  exposición _____  ( <input type="checkbox"/> ) Actual    ( <input type="checkbox"/> ) Pasada  Tiempo de exposición en años _____</p>
<p>Diabetes  <input type="checkbox"/> si    <input type="checkbox"/> no    <input type="checkbox"/> ignorado  Tiempo de padecerla _____ años  Control con _____</p>	<p>Hipertensión arterial  <input type="checkbox"/> si    <input type="checkbox"/> no    <input type="checkbox"/> _____  Tiempo de padecerla _____ años  Control con _____</p>
<p>VIH SIDA  <input type="checkbox"/> si    <input type="checkbox"/> no    <input type="checkbox"/> ignorado  Tiempo de padecerla _____ meses  Toma antirretrovirales ( <input type="checkbox"/> ) Si    ( <input type="checkbox"/> ) No  Tiempo de tomarlos en meses _____</p>	<p>Usa drogas ilegales  <input type="checkbox"/> si    <input type="checkbox"/> no    <input type="checkbox"/> ignorado  Cual _____  Tiempo de utilizarla _____ años</p>
<p>Obesidad  <input type="checkbox"/> si    <input type="checkbox"/> no    <input type="checkbox"/> ignorado  Tiempo de padecerla _____ años</p>	<p>Enfermedad renal  <input type="checkbox"/> si    <input type="checkbox"/> no    <input type="checkbox"/> ignorado  Tiempo de padecerla _____ años</p>
<p>Cardiopatía <input type="checkbox"/> Si    <input type="checkbox"/> No  Especifique _____  Insuficiencia cardíaca <input type="checkbox"/> si    <input type="checkbox"/> no  Tiempo de padecerla _____ años</p>	<p>Neumopatía intersticial  ( <input type="checkbox"/> ) Si    ( <input type="checkbox"/> ) No  Tipo de neumopatía intersticial _____  Tiempo de padecer neumopatía intersticial en años: _____</p>
<p>Enfermedad Neurológica  <input type="checkbox"/> si    <input type="checkbox"/> no    <input type="checkbox"/> ignorado    Tiempo de padecerla _____ años  Especifique el tipo _____</p>	

HISTORIA DE LA ENFERMEDAD							
Fecha de inicio del padecimiento actual Día _____ Mes _____ Año _____				Tiempo de evolución del padecimiento en días _____			
<b>Signos y síntomas: Marque una X en los que aplique o anote el dato</b>							
Tos		Refiere fiebre al interrogatorio		Anorexia			
Expectoración		Calosfríos		Fiebre			
Disnea		Cefalea		Otros (especificar)			
Ortopnea		Fatiga					
Hemoptisis		Pérdida de peso					
Hemoptoicos		Kg perdidos estimados					
Dolor torácico		Sx vena cava superior					
Disfonía		Estertores					
Disfagia		Sibilancias					
Odinofagia		Sx derrame pleural					
Naúsea		Adenopatías					
Vómito		Trombosis venosa p					