

## Factores de riesgo que modifican la agregación familiar para cáncer de pulmón en individuos afectados

### Risk Factors Modifying Familial Aggregation for Lung Cancer in Affected Individual

Julio Armando Sánchez Delgado<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7798-515X>

Estela Morales Peralta<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2663-4138>

Elaine Esther Santana Hernández<sup>3</sup> <https://orcid.org/000-0002-0295-1390>

Nailé Edita Sánchez Lara<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1333-9313>

<sup>1</sup>Centro Municipal Genética Comunitaria. Banes, Holguín, Cuba.

<sup>2</sup>Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Centro Provincial de Genética Médica. Holguín, Cuba.

<sup>4</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Filial Ciencias Médicas Urselia Díaz Báez. Banes, Holguín, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [julioashlg@infomed.sld.cu](mailto:julioashlg@infomed.sld.cu)

## RESUMEN

**Introducción:** Las enfermedades oncológicas se consideran multifactoriales y tienen un componente hereditario complejo, múltiples genes implicados interactúan entre ellos y con fenómenos ambientales, tienen una distribución global y afectan un número creciente de individuos. El cáncer pulmón es una enfermedad con alta incidencia global.

**Objetivo:** Determinar los factores de riesgo que modifican la agregación familiar para cáncer de pulmón.

**Métodos:** Se realizó una investigación longitudinal, retrospectiva, de caso control a partir de la población del municipio Banes, provincia Holguín, de octubre 2022 a marzo 2023. El universo abarcó 133 individuos diagnosticados y sus familias. Por muestreo aleatorio simple, se obtuvo la muestra (72 casos) y se conformó el grupo control a razón de 3:1 (216 individuos sin antecedentes de enfermedad). Fueron cumplidos los requisitos bioéticos. Se aplicaron criterios de inclusión/exclusión. Se utilizaron los estadígrafos: ji al cuadrado,

Odds Ratio (OR), incluidos  $p$  e intervalo de confianza. Las variables: edad, grado de consanguinidad y factores de riesgo resultaron determinadas. Se obtuvo el árbol genealógico.

**Resultados:** Los familiares de primer y segundo grado de consanguinidad mostraron la mayor incidencia de enfermedad. Prevalció el grupo de edades de 70 años y más. Se demostró agregación familiar para la enfermedad ( $X^2 = 28,38$  OR = 5,19 IC 95 % [2,65; 10,17]). La edad mayor de 40 años (87,1 %) y la disnea (87,5 %), fueron aspectos clínicos destacables. Los factores de riesgo mostraron asociación para la enfermedad ( $X^2 = 23,64$   $p \leq 0,05$ ). El tabaquismo ( $X^2 = 3$  OR = 1,12 IC 95 % [0,99; 1,27]) y los antecedentes de enfermedad pulmonar crónica ( $X^2 = 124,1$  OR = 0,48 IC 95 % [0,42; 0,55]) expresaron asociación altamente significativa para cáncer de pulmón.

**Conclusiones:** El tabaquismo y los antecedentes familiares de la enfermedad resultaron los factores de riesgo que modificaron la agregación familiar para cáncer de pulmón.

**Palabras clave:** agregación familiar; cáncer de pulmón; factores de riesgo; epidemiología.

## ABSTRACT

**Introduction:** Oncologic diseases are considered multifactorial and have a complex hereditary component (multiple involved genes interact with each other, as well as with environmental phenomena), have a global distribution and affect an increasing number of individuals. Lung cancer is a disease with a high global incidence.

**Objective:** To determine the risk factors that modify familial aggregation for lung cancer.

**Methods:** A longitudinal, retrospective and case-control study was carried out with the population of Banes Municipality, Holguin Province, from October 2022 to March 2023. The universe included 133 diagnosed individuals and their families. The sample was obtained by simple random sampling (72 cases) and the control group was formed at a 3:1 ratio (216 individuals with no history of disease). Bioethical requirements were met. Inclusion and exclusion criteria were applied. The following statistics were used: chi-square, odds ratio (OR), as well as  $p$  and confidence interval. The variables age, degree of consanguinity and risk factors were determined. The family tree was obtained.

**Results:** Relatives with first and second degrees of consanguinity showed the highest incidence of the disease. The age group 70 years and older prevailed. Familial aggregation was demonstrated for the disease ( $X^2 = 28.38$ , OR = 5.19, CI 95 % [2.65, 10.17]). Age older than 40 years (87.1 %) and dyspnea (87.5 %) were remarkable clinical aspects. Risk factors showed association for the disease ( $X^2 = 23.64$ ,  $p \leq 0.05$ ). Smoking ( $X^2 = 3$ , OR = 1.12, CI

95 % [0.99, 1.27]) and history of chronic lung disease ( $X^2 = 124.1$ , OR = 0.48, CI 95 % [0.42, 0.55]) expressed highly significant association for lung cancer.

**Conclusions:** Smoking and family history of the disease came to be the risk factors that modified familial aggregation for lung cancer.

**Keywords:** familial aggregation; lung cancer; risk factors; epidemiology.

Recibido: 28/04/2023

Aceptado: 28/09/2023

## Introducción

La interacción de factores genéticos y factores ambientales caracteriza la génesis y desarrollo de las enfermedades multifactoriales que no siguen los patrones de herencia. Se presentan en varios individuos de diferentes generaciones, en una misma familia.

Estos individuos emparentados comparten genes entre ellos en una proporción mayor que el resto de individuos no emparentados de la población, constituye una característica de las enfermedades con herencia compleja que los individuos afectados tienden a agruparse en familias, esta característica se denomina agregación familiar.

Las enfermedades oncológicas se consideran multifactoriales y tienen un componente hereditario complejo, múltiples genes implicados interactúan entre ellos y con fenómenos ambientales, tienen una distribución global y afectan un número creciente de individuos.

Cada año en el continente americano se diagnostican 2,5 millones de casos nuevos de individuos con enfermedades oncológicas, por lo que su incidencia es alta y constituyen un serio problema de salud.<sup>(1)</sup>

Se estadifican 2,2 millones de muertes por año, razón por la cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima en que en el 2030 habrá más de 4,2 millones de casos nuevos y 2,1 millones de fallecidos por esta causa.<sup>(1)</sup>

En Cuba, a partir del año 2008, comienza a reflejarse un incremento de la incidencia y mortalidad por cáncer en general y de pulmón en particular, por lo que estos tumores malignos se convierten en la primera causa de muerte, seguida de las enfermedades cardíacas y cerebrovasculares.<sup>(2)</sup>

El cáncer de pulmón es la localización más frecuente de cáncer en el mundo y la más frecuente de Cuba.

Mundialmente, durante el año 2021, se diagnosticaron 4234 casos nuevos, de ellos 3387 (80 %) de células no pequeñas y de estos 2370 (70 %) de enfermedad avanzada y metastásica, con pobre pronóstico y mediana de supervivencia de 4-5 meses, con una supervivencia global de 10 %, solo superada en Estados Unidos, que llega a 15 %.<sup>(3)</sup>

El Anuario Estadístico de Salud 2021 reportó que la enfermedad presentó una incidencia general de 6247 casos nuevos, a predominio de las edades de 60 años y más, el sexo masculino tuvo una tasa de 68,2 y el femenino de 42,9 por 100 mil habitantes.<sup>(4)</sup>

El año 2021 concluyó con una tasa de mortalidad por cáncer de pulmón de 47,4 por 100 mil habitantes y disminuyó respecto al año anterior (tasa 50,2), se mantuvo el sexo masculino como el más afectado a razón sexo M/F de 1,5. Las edades de mayor representatividad por mortalidad fueron las de 60 y más años, la tasa de mortalidad total fue de 39,4.<sup>(4)</sup>

La provincia Holguín reportó incrementos de incidencia y mortalidad para iguales grupos de edades y el sexo masculino continuó como el más afectado por la enfermedad.<sup>(4)</sup>

Banes, como municipio, resultó el segundo de mayor reporte de la enfermedad, con 29 fallecidos por esta causa, a predominio del sexo masculino (24 individuos) en las edades mayores de 65 años para ambos sexos, se reportaron veinte nuevos casos para acumular cincuenta y dos individuos afectados por la enfermedad.<sup>(5)</sup>

Los policlínicos Darío Calzadilla y César Fornet informaron el incremento de tasas de morbilidad y mortalidad por cáncer de pulmón.<sup>(5)</sup>

El cáncer de pulmón tiene características distintivas: presentación en estadíos avanzados, metástasis elevada, baja supervivencia a largo plazo, presencia en varias generaciones de una misma familia y, aun cuando muchos de los factores de riesgo son conocidos, no siempre la población tiene percepción de riesgo.

Los estudios poblacionales genéticos permiten diseñar estrategias personalizadas a individuos, familias, grupos poblacionales y a la sociedad a partir del conocimiento de la interacción genes-ambiente, a partir de estos preceptos es posible evaluar el riesgo genético en individuos y familias afectadas y trazar acciones preventivo educativas.

Las múltiples aristas de la enfermedad oncológica determinan la necesidad de una atención integral que brinde respuestas a las diversas manifestaciones psicogenéticas y necesidades sociales derivadas de esta por lo que el objetivo de la investigación fue determinar los factores de riesgo que modifican la agregación familiar para cáncer de pulmón.

## Métodos

Se realizó un estudio analítico, longitudinal, retrospectivo, de caso/control, en el municipio Banes, provincia Holguín, desde octubre 2022 a marzo 2023, a partir de los individuos que acudieron a la consulta de oncología establecida en el Policlínico Docente Universitario Darío Calzadilla Angulo.

El universo incluyó los 133 individuos con diagnóstico de cáncer de pulmón, establecido según diagnóstico clínico-patológico.

A través de un muestreo aleatorio simple con el uso de una tabla de números aleatorios quedó establecida la muestra por 72 individuos que constituyeron el grupo caso; a los que se les aplicó una encuesta para satisfacer los objetivos de la investigación.

Las variables estudiadas fueron: grado de consanguinidad, edad y factores de riesgo: antecedentes personales y familiares de la enfermedad, tabaquismo, antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, alcoholismo, exposición a sustancias irritantes.

Para precisar los factores de riesgo a evaluar, se tuvieron en cuenta aquellos de mayor frecuencia estadística e incidencia; de acuerdo a las referencias bibliográficas revisadas.

Las variables se expresaron en valores absolutos y porcentuales.

Se aplicó una entrevista estructurada con la finalidad de especificar el grado de consanguinidad hasta cuatro generaciones para identificar familiares con diagnóstico de cáncer de pulmón, que permitió obtener los datos para satisfacer los objetivos del estudio y confeccionar el árbol genealógico.

La encuesta y el modelo de entrevista fueron empleados en investigaciones anteriores;<sup>(6,7)</sup> diseñados por los autores a partir de criterios epidemiológicos y clínicos genéticos, validados por tres expertos de las especialidades de oncología, medicina interna y epidemiología y, a partir del modelo oficial de entrevista genética, diseñado y aplicado por el Centro Nacional de Genética Médica, se confeccionó el árbol genealógico.<sup>(8)</sup>

*Criterios de inclusión:* Tener diagnóstico clínico-patológico de cáncer de pulmón, residencia permanente en el área de salud, estar presentes al momento del estudio y participación voluntaria en la investigación.

*Criterios de exclusión:* Trastornos psicológicos que invalidaran la participación, enfermedades asociadas descompensadas y alteraciones clínicas agudas de la enfermedad al momento de la investigación.

Para la obtención de los controles se tuvo en consideración el grupo de individuos sin antecedentes de cáncer de pulmón de la misma población que dio origen a los casos; se siguió un muestreo aleatorio simple de la misma población en riesgo, apareados en edad y sexo, cumpliendo la proporción de 3:1, que incluyó 249 individuos.

Se compararon los datos entre familiares de primer, segundo y tercer grado de consanguinidad de casos y controles con cáncer de pulmón o no. Se utilizó el ji al cuadrado ( $X^2$ ), el Odd Ratio (OR) a través del programa estadístico MedCal versión 4.16g y se calcularon  $p$  y el intervalo de confianza (IC). La magnitud de asociación de variables se obtuvo por el cálculo de OR.

Para OR mayor que uno se consideró un resultado significativo como evidencia de asociación, concluyendo la existencia de agregación familiar de la enfermedad. Si OR menor que uno, se consideró un resultado no significativo, no evidencia de asociación y concluyendo no agregación familiar. Para el estudio se evaluaron los familiares de primer y segundo grado de consanguinidad. Para el cálculo de OR se utilizó la fórmula:

$$OR = \frac{a \times d}{c \times b}$$

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética del policlínico. A los individuos se les ofreció información relativa al objeto del estudio y luego expresaron su voluntariedad a través de la firma del consentimiento informado. Se garantizó la confidencialidad y se cumplieron las directrices para investigaciones en humanos según la Declaración de Helsinki.<sup>(9)</sup>

La base de datos diseñada para esta investigación cumple los principios de la Ciencia Abierta.<sup>(10)</sup>

## Resultados

La expresión genealógica del cáncer de pulmón para familiares afectados de los casos determina que los familiares afectados de primer (14 individuos, 10,6 %) y segundo grado de consanguinidad (7 individuos, 2,5 %) muestran la mayor incidencia de la enfermedad y solo 4 familiares de tercer grado (3,4 %) están afectados; mientras que los familiares con idéntica condición de los controles obtiene valores decrecientes de expresión: familiares de

primer grado representan 2,5 % (10 individuos), y los familiares de segundo y tercer grado de consanguinidad representan 0,6 % (5 y 2 individuos) cada uno.

Para familiares no afectados del grupo caso, los familiares de segundo (272 individuos 97,5 %) y tercer grado de parentesco (113 individuos 96,6 %) resultan los de mayor incidencia, mientras que el primer grado obtiene una menor representatividad (118 individuos 89,3 %). El grupo control de familiares no afectados muestra resultados semejantes en condición a los familiares del grupo caso, pues resultan los familiares control no afectados de segundo (841 individuos 99,5 %) y tercer grado de parentesco (340 individuos; 99,4 %) los de mayor incidencia respecto a los de primer grado (389 individuos; 97,5 %).

La expresión de la enfermedad, tanto para familiares afectados como no afectados de casos y controles, se incrementa a partir de los 40 años y hasta los 70 años y más para familiares afectados y no afectados. El grupo de edades 60-69 años muestra los valores de mayor incidencia para familiares afectados (12 individuos; 28,6 %) y familiares no afectados (25 individuos; 23,5 %); mientras que el grupo de edades 70 años y más para ambos grupos familiares obtiene una diferencia de 0,2 %, aunque de manera nominal los familiares no afectados (23 individuos; 21,6 %), superen a los familiares afectados (9 individuos; 21,4 %).

El análisis de agregación familiar tuvo en cuenta los familiares de primer y segundo grado de consanguinidad, para casos y controles. De 411 familiares casos, 21 (5,1 %) fueron enfermos, y 15 (1 %) presentaron la enfermedad para familiares controles. El estadígrafo de ji al cuadrado para asociación de variables resultó un valor de 28,38 una probabilidad menor de 0,05, interpretado como una asociación estadística significativa entre la presencia de cáncer de pulmón y antecedente familiar con una probabilidad mínima de que ocurra el fenómeno al azar.

El cálculo de OR expresó que la enfermedad es 5,19 veces más frecuente en los familiares casos que en los familiares controles, con un intervalo de confianza entre 2,95 y 10,17 para el 95 % de probabilidad. Estos valores reflejan que para la muestra incluida en la investigación existe una asociación estadística significativa entre las variables y la existencia de agregación familiar para cáncer de pulmón entre los familiares casos.

El tabaquismo resultó el factor de riesgo de relevancia para ambos grupos de investigación y de todos los factores: los familiares afectados aportaron 39 individuos (92,8 %) y entre los familiares no afectados se incluyeron 83 individuos (78,3 %). Los antecedentes familiares de la enfermedad es el factor de riesgo para familiares afectados presente en 36 individuos

(85,7 %); mientras que para familiares no afectados este factor se expresa en 64 individuos (60,3 %).

El alcoholismo y la exposición a sustancias irritantes como factores de riesgo obtienen los valores estadísticos de menor incidencia, para ambos grupos de familiares.

El análisis estadístico muestra que los factores de riesgo; antecedentes familiares de la enfermedad (OR = 3,94) y tabaquismo (OR = 3,60), obtienen los mayores valores de Odd Ratio.

El cálculo de Odd Ratio determinó que los antecedentes familiares de cáncer es un factor de riesgo 3,94 veces más frecuente en individuos con cáncer de pulmón que en aquellos sin estos antecedentes; mientras que el tabaquismo determina la ocurrencia de la enfermedad 3,60 veces más en aquellos individuos expuestos que en aquellos no expuestos.

El análisis del estadígrafo ji al cuadrado obtiene un valor de 168,16 para cinco grados de libertad y una probabilidad de menor de 0,001; por lo que existe una asociación estadística altamente significativa de estos factores de riesgo para cáncer de pulmón en familiares expuestos.

## Discusión

La herencia de oncogenes está demostrada para el cáncer de pulmón a partir de estudios epidemiológicos en poblaciones de riesgo y con antecedentes familiares de la enfermedad. La confluencia de factores de riesgo activadores de oncogenes, propiciados por los hábitos y estilos de vida, establece la herencia sociogenética en las familias.

Los familiares intercambian experiencias, hábitos y costumbres que caracterizan la vida y provocan la génesis y desarrollo de enfermedades en padres e hijos.

Benítez y otros<sup>(11)</sup> reconocen entre las variables predictivas de cáncer de pulmón, los antecedentes familiares; señalan que, de las familias afectadas por la enfermedad, 50-75 % presentan más de tres miembros con la enfermedad o en otra localización anatómica, lo que incrementa el riesgo.

Saavedra y otros<sup>(12)</sup> relacionan el envejecimiento como un proceso que acelera la probabilidad y desarrollo de cáncer pulmonar y condiciona la herencia celular a largo plazo, por lo que es importante el estudio familiar para una prevención precoz.

La Universidad de Otago de Nueva Zelanda,<sup>(13)</sup> en un estudio combinado de screening de cáncer de pulmón, reporta la prevalencia y alta incidencia de la enfermedad en familias

respecto a la población: las familias afectadas por la enfermedad tenían familiares de primera línea enfermos (56,9 %), de segunda línea (25-31 %) y expresan la enfermedad oncológica de forma más invasiva.

A criterio autoral la enfermedad oncológica pulmonar muestra formas clínicas relacionadas con oncogenes y factores externos determinantes que afectan la herencia y pueden modificar la incidencia y prevalencia en las familias afectadas. Los resultados de la investigación resultan coincidentes con los artículos científicos revisados.

Cabo y otros<sup>(14)</sup> analizaron aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes con cáncer de pulmón y señalaron una incidencia preponderante a partir de los 60-65 años (78,4 %), mientras que García, y otros,<sup>(15)</sup> determinaron algunas consideraciones epidemiológicas del diagnóstico, y encontraron que los individuos afectados por cáncer de pulmón presentan edades que superan la quinta década de la vida, con mayor incidencia en los grupos de edades 60-65 años y 70 años y más.

Los autores consideran que el cáncer de pulmón afecta las edades que sobrepasan la sexta década de vida al exponerse los individuos por mayor tiempo a los factores de riesgo y el propio curso de la enfermedad.

Cañaveras y otros<sup>(16)</sup> al evaluar la respuesta al tratamiento y diagnóstico de cáncer de pulmón en dos centros de salud urbanos encontraron una proporción mayor de enfermos relacionados familiarmente (53-71 %), la incidencia disminuía en la población y la severidad resultó mayor en familias.

Mallo y otros<sup>(17)</sup> reportaron, en Santiago de Cuba, la alta prevalencia de cáncer pulmonar en familiares consanguíneos de primer y segundo grado (47 %-58,2 %) respecto a la incidencia en población abierta y señalaron la presencia de agregación familiar.

Los autores tienen en cuenta las investigaciones realizadas y coinciden con estas, asumen sus resultados y destacan la importancia de incluir los aspectos genéticos al realizar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Benítez y otros<sup>(10)</sup> obtuvieron una asociación estadística significativa ( $p \leq 0,001$ ) entre el tabaquismo y cáncer de pulmón en individuos afectados.

Harangus y otros,<sup>(18)</sup> al evaluar las características del genoma en individuos afectados y no afectados por cáncer de pulmón, refrendan la teoría epigenética del cáncer de pulmón al señalar la existencia de oncogenes y regiones teloméricas responsables de la enfermedad, condición preexistente que se activa a partir de la acción de factores externos (tabaquismo, dieta, enfermedades previas y otras) y determinan en su conjunto la aparición y desarrollo de cáncer.

Los resultados de la presente investigación son coincidentes con las publicaciones revisadas y reafirman la condición multifactorial de la enfermedad.

Zinser<sup>(19)</sup> y Thiri6n y otros<sup>(20)</sup> se~alaron las evidencias que aportan la presencia del tabaquismo en la g6nesis y desarrollo de la enfermedad, coinciden en que el antecedente est1 presente entre 75,4-92 % de los enfermos por c1ncer de pulm6n, situaci6n alarmante en la adolescencia y juventud.

El antecedente de enfermedad pulmonar cr6nica entre las que destacan la fibrosis pulmonar idiop1tica, neumon1as, asma y tuberculosis se considera un riesgo incrementado para desarrollar c1ncer de pulm6n. Varias investigaciones estiman que este aumento del riesgo se debe a una mayor sensibilizaci6n del epitelio pulmonar, que se hace m1s susceptible a agresiones externas.<sup>(17,21)</sup>

Los estudios realizados recientemente encuentran una predisposici6n familiar a desarrollar c1ncer de pulm6n con un incremento significativo del RR y valores medios promedios para los familiares de primer grado (padres RR de 2,69; IC 95 % 2,20-3,23; hermanos RR de 2,02; IC 95 % 1,77-2,23; hijos RR de 1,96; IC 95 % 1,53- 2,39), segundo grado (t1os RR de 1,34; IC 95 % 1,15-1,49; sobrinos RR de 1,28; IC 95 % 1,10-1,43) y tercer grado (primos RR de 1,14; IC 95 % 1,05-1,22) de los sujetos con dicho c1ncer.<sup>(13,22)</sup>

A criterio autoral, la multifactorial que determina el origen y desarrollo del c1ncer de pulm6n constituye una problem1tica sanitaria determinada en gran medida por la percepci6n de riesgo de cada individuo.

En conclusi6n, el tabaquismo y los antecedentes familiares de la enfermedad resultaron los factores de riesgo que modificaron la agregaci6n familiar para c1ncer de pulm6n.

### **Limitaciones del estudio**

La investigaci6n se limita por el espacio geogr1fico y la muestra incluida, puede incrementarse la muestra a partir de la generalizaci6n a todas las 1reas de salud del municipio.

### **Aporte cient1fico**

La investigaci6n proporciona un enfoque epigen6tico de la enfermedad desde la atenci6n primaria de salud, y establece la existencia de agregaci6n familiar.

## Referencias bibliográficas

1. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Lung Cancer. 2019 [acceso 05/04/2023]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)
2. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial 2021. Cáncer de pulmón. 2021 [acceso 05/04/2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/cancer>
3. Cuñat-Ladrón-de-Guevara Y. Eosinofilia y cáncer de pulmón. Informe de un caso. Gaceta Médica Estudiantil. 2022 [acceso 05/04/2023];3(1). Disponible en: <http://www.revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/132>
4. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadística de salud. Anuario Estadístico de Salud 2020. 2021 [acceso 15/04/2023]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/AnuarioElectr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>
5. Ministerio de Salud Pública. Dirección Municipal. Departamento de Registros Médicos y Estadísticas de salud. Banes, Holguín: Ministerio de Salud Pública; 2021.
6. Sánchez Delgado JA, Sánchez Lara NE. Agregación familiar y factores de riesgo de cáncer de mama en individuos afectados. Rev Finlay. 2020 [acceso 15/04/2023];10(2). Disponible en: <http://www.revfilay.sld.cu/index.php/filay/artile/view/770/0>
7. Sánchez Delgado JA, Sánchez Lara NE. Agregación familiar en individuos con hipertensión arterial esencial y factores de riesgo. Rev Finlay. 2020 [acceso 15/04/2023];10(4). Disponible en: <http://www.revfilay.sld.cu/index.php/filay/artile/view/853>
8. Centro Nacional de Genética Médica. Manual de normas y procedimientos. Servicios de Genética Médica en Cuba. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017.
9. Editorial E. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Arbor. 2008 [acceso 20/01/2024];184(730):349-52. Disponible en: <https://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/183>
10. Sánchez Delgado Julio Armando, Sánchez Lara Nailé Edita. Risk factors modifying familial aggregation for lung cancer in affected individuals (Version 1). Zenodo; 2023. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7966605>
11. Benítez Sánchez E, Pérez Cala AE, Vilaseca Sanabria E, Ramírez Ramírez E, Colón Blanco I. Predictive variables of lung cancer risk in smokers. Rev Cub Med Mil. 2018

- [acceso 27/04/2023];47(3):1-12. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-6557201800300007&Ing=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-6557201800300007&Ing=es)
12. Saavedra Hernández D, García Verdecia B, González Morera A, Luaces Álvarez P, Lage Dávila A. Marcadores de inmunosenescencia y su relación con el cáncer de pulmón. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 2021 [acceso 15/04/2023];11(1):e826. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-010620210001000100027&Ing=es&ting=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-010620210001000100027&Ing=es&ting=es)
13. University of Otago. Media release: Lung cancer screening a step closer to reality following combined study. 2020 [acceso 15/04/2023]. Disponible en: <https://www.otago.ac.nz/news/news/otago744523.html>
14. Cabo García A, del Campo Mulet E, Rubio González amara, Nápoles Smith N, Columbie Reguifero JC. Aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes con cáncer de pulmón en un servicio de neumología. MEDISAN. 2018 [acceso 15/05/2023];22 (4):394-405. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192018000400009&Ing=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000400009&Ing=es)
15. García Rodríguez ME, Benavides Márquez A, Ramírez Reyes E, Gallego Escobar Y, Toledo Cabarco Y, Chávez Chacón MA. El cáncer del pulmón: algunas consideraciones epidemiológicas del diagnóstico y el tratamiento. Rev. Arch. Méd. Camagüey. 2018 [acceso 15/05/2023];22(5):781-802. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicocamaguey/amc-2018/amc1851.pdf>
16. Cañaveras León E, Cano Fuentes G, Dastis Bendala C, Terrón Dastis P, Almeida González CV. Delay in the diagnosis and treatment of five types of cancer in two urban health centres. Rev. Atención Primaria. 2022 [acceso 15/04/2023];54(3):102259. DOI: <http://www.doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102259>
17. Mallo-Rodríguez V, Chaveco-Bello LL, Maldonado-Alba S, Rubio-González T, Acosta-Brooks SC. Evaluación de factores ambientales y genéticos asociados al cáncer de pulmón en Santiago de Cuba. Univ Méd Pinareña. 2020 [acceso 15/05/2023];16(S1):e451. Disponible en: <http://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/453>
18. Harangus A, Berindan-Neagoe, Todea DA, Simon I, Simon M. Noncoding RNAs and Liquid Biopsy in Lung Cancer: A Literature Review. Diagnostics. 2019 [acceso 15/05/2023];9(216). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6963838/pdf/diagnostics-09-00216.pdf>

19. Zinser Sierra JW. Tabaquismo y cáncer de pulmón. Rev. Salud Públ. Mexic. 2019 [acceso 15/04/2023];61(3):303-07. Disponible en: <https://www.scielo.org/article/spm/2019.v61n3/303-307/>
20. Thirión-Romero Ileri, Pérez-Padilla Rogelio, García-Sancho Cecilia, Torre Bouscoulet Luis. Tabaquismo y cáncer de pulmón. Cincuenta años de evidencia. Rev. Neumol. Cir. Tórax. 2018 [acceso 15/06/2023];77(2):157-61. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0028-37462018000200157&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462018000200157&lng=es)
21. Toquica-Scott N, Sarduy-Paneque M, Oramas-Delgado M, Hechavarría-Pouymiró S. Frecuencia de hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Revista Cubana de Medicina. 2022 [acceso 15/06/2023];61(1). Disponible en: <http://www.revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/2546>
22. Fusco, Juan Pablo. Caracterización, mediante estudio de asociación del genoma (Genome-Wide Association Study, GWAS), de individuos con fenotipos extremos de sensibilidad y resistencia a desarrollar cáncer de pulmón no microcítico [tesis]. Universidad de Navarra, Pamplona; 2018 [acceso 15/06/2023]. Disponible en: <https://dadun.unav.edu/handle/10171/62216>

### **Conflictos de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### **Contribución de los autores**

Conceptualización: Julio Armando Sánchez Delgado.

Curación de datos: Nailé Edita Sánchez Lara.

Análisis formal: Nailé Edita Sánchez Lara.

Investigación: Julio Armando Sánchez Delgado.

Metodología: Julio Armando Sánchez Delgado.

Administración del proyecto: Julio Armando Sánchez Delgado.

Supervisión: Estela Morales Peralta.

Validación: Estela Morales Peralta.

Visualización: Nailé Edita Sánchez Lara.

Redacción-borrador original: Julio Armando Sánchez Delgado.

Redacción-revisión y edición: Elaine Esther Santana Hernández.

