



Universidad de Ciencias Médicas
Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo
Granma
Evento Científico AMBIMED 2021



Análisis estadístico implicativo en la identificación de factores de riesgo para el cáncer de pulmón y su relación con la contaminación ambiental.

^I Dr. Yohani García Mederos, <https://orcid.org/0000-0003-2518-0434>

Esp. 1er grado en Bioestadística Médica y MGI.

Profesor Asistente e Investigador Agregado.

^{II} Dra. Yuannis Peña Almenares, <https://orcid.org/0000-0003-2662-1617>

Esp. 1er grado en Oftalmología y MGI.

Profesora Asistente e Investigadora Agregada.

^I Centro Provincial de Genética Médica adjunto al Hospital General Docente Provincial "Carlos Manuel de Céspedes y del Castillo", Bayamo, Granma.

^{II} Centro Médico Ambulatorio adjunto al Hospital General Docente Provincial "Carlos Manuel de Céspedes y del Castillo", Bayamo, Granma.

RESUMEN

Se efectuó un estudio analítico de casos y controles, a fin de evaluar la utilidad del análisis estadístico implicativo en la identificación de factores de riesgo en pacientes con neoplasia de pulmón y su relación con el medio ambiente, atendidos en los hospitales "Conrado Benítez" y "Dr. Juan Bruno Zayas" de Santiago de Cuba, desde el 1 de julio del 2012 hasta el 31 de junio del 2013. Se seleccionaron 50 casos mediante un muestreo sistemático aleatorio e igual cantidad de controles según muestreo por conglomerados en 4 etapas (1:1). Se compararon las técnicas de regresión logística y el análisis estadístico implicativo; la primera fue empleada como estándar de oro y se obtuvieron la sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud e índice de Kappa entre ambas. Se concluyó que las 2 técnicas se complementan en la identificación de factores de riesgo y permiten

una interpretación más completa del fenómeno de la causalidad. Además quedó demostrada la elevada importancia del medio ambiente, concretamente su contaminación, en la génesis de esta enfermedad, al resultar factor de riesgo por las dos técnicas.

Palabras clave: análisis estadístico implicativo, cáncer de pulmón, factor de riesgo, regresión logística, contaminación ambiental.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha producido un creciente aumento en la incidencia del cáncer de pulmón como causa de muerte en la población cubana en general y en la provincia de Santiago de Cuba en particular; es por ello que resulta importante frenar esa tendencia, e incluso, revertirla en la medida de lo posible, lo cual solo se logrará a través de la identificación de las causas o factores que conllevan a su aparición para, una vez identificados, trabajar en su prevención.

Algunos autores^{1,2} coinciden en que mientras más factores de riesgo estén presentes en una misma persona, mayor será la probabilidad de que padezca un tipo de cáncer, y el mero hecho de presentarlos no implica que obligatoriamente el paciente tenga esta afección, es por ello que las técnicas estadísticas de implicación directa y análisis simétrico de datos, como la correlación y X^2 , no son adecuadas. Tradicionalmente las más utilizadas en estos casos son las multivariadas y entre ellas la regresión logística (RL).³⁻⁵

Ahora bien, desde la década de los 70 y gracias al trabajo del francés Régis Gras en el campo del análisis estadístico implicativo (ASI, por sus siglas en inglés), se ha estudiado el fenómeno de la creación de reglas de inferencia imprecisas o parciales entre variables binarias que describan a una población de individuos, o sea, se trata de descubrir reglas inductivas no simétricas para modelar relaciones del tipo "si a entonces casi b".^{6,7}

Teniendo en cuenta la posibilidad que brindan las técnicas del ASI para la determinación de relaciones de causalidad entre variables, se decidió realizar esta investigación, para evaluar la utilidad del análisis estadístico implicativo en la identificación de factores de riesgo en pacientes con cáncer de pulmón de la provincia de Santiago de Cuba.

DISEÑO MÉTODOLÓGICO

Se realizó un estudio analítico de casos y controles, a fin de evaluar la utilidad del análisis estadístico implicativo en la identificación de factores de riesgo en pacientes con cáncer de pulmón, atendidos en las consultas externas de los hospitales “Conrado Benítez” y “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso” de Santiago de Cuba, desde el 1 de julio del 2012 hasta el 31 de junio del 2013. Se estudiaron además residentes de esta provincia que no tenían la citada afección.

Fueron seleccionados 50 casos mediante un muestreo sistemático aleatorio con arranque 3, para lo cual se tomó un paciente de cada 5 de los que asistieron a la consulta, e igual cantidad de controles según muestreo por conglomerados en 4 etapas, donde las unidades seleccionadas en cada periodo fueron: municipios, áreas de salud, consultorios del médico de la familia y casas, respectivamente. Luego, mediante un muestreo simple aleatorio se escogió de cada casa seleccionada una persona que cumplía con los criterios requeridos para ser control. Si la vivienda seleccionada no poseía personas elegibles, se tomó de la siguiente casa seleccionada 2 controles hasta completar el tamaño de muestra necesario.

Se analizaron 14 variables, una de respuesta: cáncer de pulmón y 13 explicativas: sexo, antecedente genético, antecedente patológico personal, ocupación de riesgo, contaminación ambiental, consumo de alcohol, consumo de cigarros y/o tabaco, residencia, consumo vitamina E, radiaciones ionizantes, edad, color de la piel y nivel socioeconómico. Las 11 primeras respondían a variables dicotómicas

y fueron codificadas para su estudio en 0 y 1, las 2 últimas son modales con 3 modalidades, para las cuales se redefinieron 6 nuevas variables dicotómicas: color de la piel blanco, color de la piel mestizo, color de la piel negro, nivel socioeconómico bajo, nivel socioeconómico medio y nivel socioeconómico alto.

La variable edad se dividió en 2 grupos: 50 años o menos (0) y mayores de 50 años (1).

Para la recogida de la información se confeccionó un formulario donde se plasmaron los datos de cada paciente, concernientes a todas las variables del estudio.

Se confeccionó una base de datos en MS Excel y para el procesamiento y presentación de los resultados se emplearon los sistemas EPIDAT 3.1, SPSS versión 20 y CHIC versión 5.0.

Se aplicó la regresión logística binaria para las variables no correlacionadas y se identificaron los factores de riesgo que tuvieron significación estadística. Se empleó el método por pasos hacia adelante, debido a que demostró un mejor ajuste al modelo según la prueba de Hosmer y Lemeshow. Posteriormente, se empleó el ASI para identificar las variables que tuvieron relación causal significativa y, por tanto, constituían factores de riesgo para contraer la enfermedad.

Finalmente, se compararon ambas técnicas que fueron abordadas como “medios diagnósticos” para la identificación de factores de riesgo, se empleó como estándar de oro la regresión logística y se consideró cada variable como factor de riesgo o no según los resultados de las 2 técnicas; se calculó la sensibilidad, la especificidad y las razones de verosimilitud del ASI, así como el índice Kappa para medir la concordancia.

También se identificaron las similitudes y diferencias entre estas técnicas.

Todos los datos incluidos en el estudio fueron debidamente aprobados por el jefe provincial del programa y aquellos relacionados con los pacientes se obtuvieron previa autorización de estos.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra un predominio de los casos en las variables exposición a radiación ionizante (83,3 %), ocupación riesgosa (82,1 %), nivel socioeconómico bajo (76,5 %), antecedentes genéticos (73,3 %), edad mayor de 50 años (70,5 %), hábito de fumar (68,3 %), exposición a contaminación ambiental (66,0 %) y sexo masculino (65,9 %).

Tabla 1. Casos y controles según factor de riesgo

Factor de riesgo	Casos		Controles	
	No.	%	No.	%
Edad (EDAD)	43	70,5	18	29,5
Sexo (SEXO)	29	65,9	15	34,1
Color de la piel blanca (PRB)	17	48,6	18	51,4
Color de la piel mestiza (PRM)	19	47,5	21	52,5
Color de la piel negro (PRN)	14	56,0	11	44,0
Antecedentes genéticos (PAG)	22	73,3	8	26,7
Antecedentes patológicos personales (PAP)	6	54,6	5	45,4
Ocupación riesgosa (POR)	23	82,1	5	17,9
Contaminación ambiental (PCA)	31	66,0	16	34,0
Consumo de bebidas alcohólicas (BEBE)	23	67,6	11	32,4
Hábito de fumar (FUMA)	41	68,3	19	31,7
Lugar de residencia (RESID)	30	39,5	46	60,5
Consumo de vitamina E (PVE)	5	38,5	8	61,5
Radiación ionizante (PRI)	10	83,3	2	16,7
Nivel socioeconómico bajo (PS1)	13	76,5	4	23,5
Nivel socioeconómico medio (PS2)	36	50,7	35	49,3
Nivel socioeconómico alto (PS3)	1	8,3	11	91,7

El empleo de la RL con un nivel de confianza de 95 % dio como resultado (tabla 2) que las variables significativas y factores de riesgo fueron la EDAD en primer lugar, con una oportunidad relativa (*odd ratio*) de 16,705 y un intervalo confidencial al 95,0 % entre 4,045 y 68,979; lo cual significó que en la muestra analizada los

individuos mayores de 50 años tenían una probabilidad 16,705 veces mayor de contraer cáncer que los de 50 y menos. Los que poseían PAG positivo tenían 10,662 veces más probabilidad de padecer esta afección que aquellos sin historia familiar. En los PCA esta probabilidad fue de 8,557 veces mayor que en los no expuestos y en los que tenían POR esta se incrementó 5,711 veces. La otra variable con significación estadística fue la RESID, pero con un coeficiente negativo y un intervalo confidencial con sus 2 límites por debajo de 1, por lo cual constituyó un factor protector, o sea, que el hecho de vivir en zona urbana disminuyó la probabilidad de padecer cáncer de pulmón con respecto a los que habitaban en zonas rurales.

Tabla 2. Resultados de la regresión logística binaria

Variables	Coeficiente B	Error Típico de B	Estadístico de Wald	Grados de libertad de cada variable	Nivel de significación del Wald	Exponencial de B	Intervalo de confianza al 95 % del Exponencial de B	
							Inferior	Superior
EDAD	2,816	0,724	15,144	1	0,000	16,705	4,045	68,979
PAG	2,367	0,828	8,173	1	0,004	10,662	2,105	54,011
POR	1,742	0,728	5,726	1	0,017	5,711	1,371	23,801
PCA	2,147	0,707	9,217	1	0,002	8,557	2,140	34,216
RESID	-3,808	0,992	14,726	1	0,000	0,022	0,003	0,155
Constante	-,815	0,792	1,060	1	0,303	0,442		

En el árbol de similaridad (figura 1) se observa la formación de 2 grandes clases. Las variables que conforman la clase, la cual no contiene a la variable dependiente (cáncer de pulmón), no guardan correspondencia o semejanza directa con esta afección.

En la otra clase se formaron 5 subgrupos:

- Primer subgrupo: formado por la unión de las variables cáncer y edad con un índice de similaridad de 99,0 %, que a su vez se unen y forma un nodo significativo al nivel 4 con la variable fuma y un índice de similaridad de 96,0 %, todo lo cual muestra que estas variables son muy similares en su comportamiento.

- Segundo subgrupo: formado por la unión de las variables relativas al sexo masculino y consumo habitual de bebidas alcohólicas, la cual se verificó con un índice de similaridad de 100,0 % y la formación de un nodo significativo al nivel 1 de la jerarquía. Estas variables se unen con la de ocupación riesgosa, con un índice de similaridad de 98,0 %; estas a su vez con la radiación ionizante, con un índice de similaridad de 83,0 %, y se forma un nodo significativo al nivel 6. En este subgrupo se pone en evidencia la similitud entre ser hombre, ser bebedor habitual y tener ocupaciones riesgosas, así como exponerse a radiaciones ionizantes. Este segundo subgrupo se une al primero, y forma un nodo significativo al nivel 9.

- Tercer subgrupo: formado por la unión de las variables PCA y PS1, con un índice de similaridad de 92,0 %, lo cual muestra la similitud existente entre los individuos expuestos a contaminación ambiental y que generalmente tienen un nivel socioeconómico bajo. Este subgrupo se relaciona con los subgrupos ya formados, con un nodo significativo a ese nivel.

- Cuarto subgrupo: se unen las variables PRN y PS2, con un índice de similaridad de 89,0 %, lo cual evidenció la similitud que existió entre las personas negras y nivel socioeconómico medio. Este subgrupo se vinculó con los previamente formados.

- Quinto subgrupo: constituido por la unión de las variables PAG y PAP, con una similitud de 93,0 %, que a su vez se unen con PVE, con 86,0 % de semejanza. Este subgrupo muestra la similitud existente entre las personas con antecedentes genéticos, antecedentes patológicos personales y el consumo importante de vitamina E; se vincula a los anteriores, con un índice de similaridad de 30,0 %.

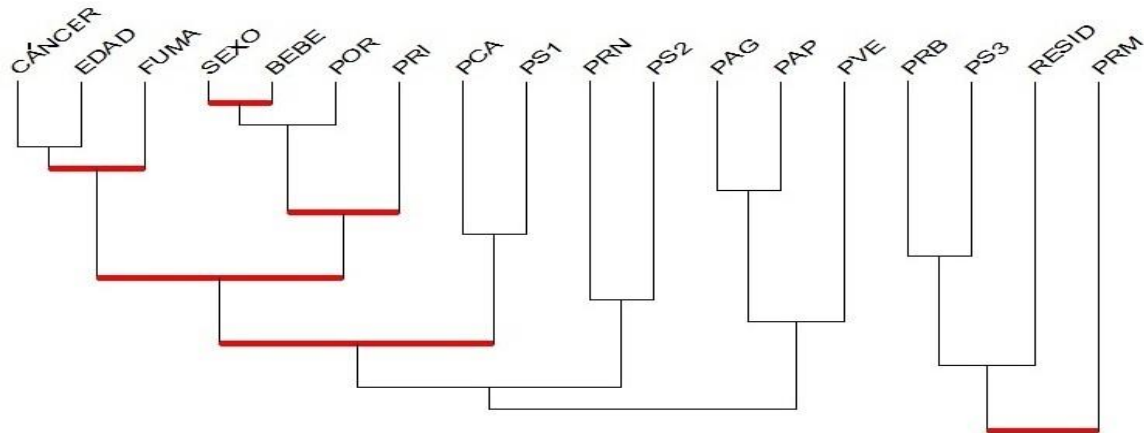


Fig 1. Árbol de similaridad

En el árbol cohesitivo (figura 2) se observan 5 agrupaciones de variables y una independiente, el análisis de estos grupos en el orden en que aparecen indica lo siguiente:

- El factor color de la piel mestiza queda sin agrupar, lo cual significa que en la muestra estudiada es el que menos relación guarda con el resto de las variables.
- El color de la piel negro, con un índice de cohesión de 99,0 %, implicó que el individuo tiene un nivel socioeconómico medio, y la presencia de estas 2 características trajo consigo a su vez, que se verifica la presencia de consumo importante de vitamina E con una cohesión de 27,0 %.
- Tener cáncer implicó, con un índice de cohesión de 100 %, y la verificación, además, de la formación de un nodo significativo al nivel 1 de la jerarquía, que los pacientes con esta afección tenían una elevada probabilidad de ser mayores de 50 años, y esta unión, con un índice de cohesión de 99,7 % trajo consigo que estos pacientes eran fumadores; esta regla a su vez implicó con un 99,3 % de cohesión y la formación de un nodo significativo al nivel 4, que el paciente tenía una ocupación riesgosa. Igualmente, estas pautas se verificaron con un índice de cohesión de 94,0 % cada vez que se trató de un hombre bebedor habitual, y se generó además, la formación de un nodo significativo al nivel 2 de la jerarquía. La cadena de reglas antes descrita es consecuencia de que el paciente haya estado expuesto a radiación ionizante, con un índice de

cohesión de 88,0 %. Por último, estas reglas se verificaron con una cohesión de 78,0 % cada vez que se confirmó la presencia de antecedente genético en el individuo y se formó además, un nodo significativo a este nivel.

- Los pacientes con un nivel socioeconómico bajo estaban expuestos a contaminación ambiental con una cohesión de 86,0 %, esta regla se verificó cada vez que uno de ellos presentó antecedente patológico personal con una cohesión de 39,0 %.
- Pertenecer al nivel socioeconómico alto implicó, con un índice de cohesión de 95,0 %, que el individuo vivía en zona urbana, lo cual a su vez trajo consigo, con una cohesión de 49,0 %, que se trató de una persona blanca.

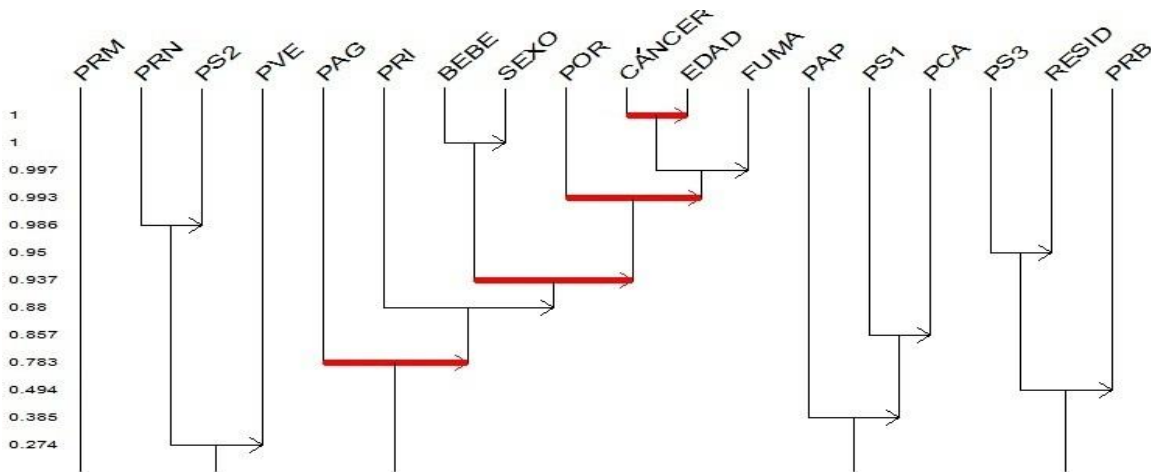


Fig 2. Árbol cohesitivo

En la figura 3 se muestra el grafo implicativo, donde se aprecia la formación de varios caminos:

C1: POR → BEBE → SEXO → CÁNCER, este camino muestra que cuando el paciente posee una ocupación riesgosa es bebedor, con una intensidad implicativa comprendida entre 92,0 % y 94,0 %, los cuales a su vez son del sexo masculino, con una intensidad de implicación de 99,0 % o más y poseen cáncer de pulmón, con una intensidad implicativa entre 92,0 % y 94,0 %.

Los caminos C2: PCA → CÁNCER; C3: PRI → CANCER; C4: PS1 → CANCER

muestran que los pacientes expuestos a contaminación ambiental, radiación ionizante o tienen un nivel socioeconómico bajo tienden a tener, respectivamente, cáncer de pulmón con una intensidad de implicación comprendida entre 92,0 % y 94,0 %.

El camino C5: PAG → CÁNCER muestra que un paciente con antecedentes genéticos tendrá cáncer de pulmón con una intensidad de implicación entre 96,0 % y 99,0 %.

A su vez, el camino C6: CÁNCER → FUMA → EDAD muestra la poca probabilidad de que un paciente fumador no padezca de cáncer de pulmón, y a su vez, que uno mayor de 50 años no desarrolle este hábito tóxico.

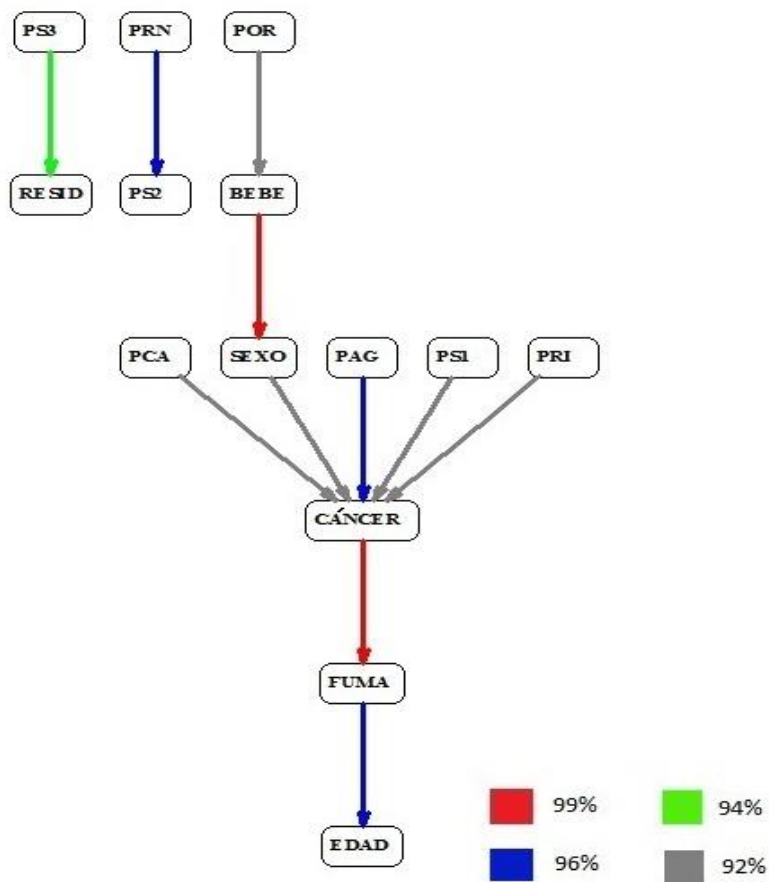


Fig 3. Grafo implicativo

DISCUSIÓN

En este estudio, a diferencia de la bibliografía consultada al respecto, el hábito de fumar no constituyó un factor de riesgo por la RL; sin embargo coincide con investigaciones, tanto internacionales^{8,9} como nacionales,¹⁻³ con respecto a que el ASI tiene mayor potencialidad para detectar factores de riesgo, pues se obtuvo con un 99,0 % de confianza para los pacientes con cáncer, en el grafo implicativo.

Por su parte, Álvarez¹ plantea que el hábito de fumar está presente en 90,0 % de los pacientes con esta neoplasia. Molina *et al*² arribaron a conclusiones similares, pero notificaron además, un aumento del riesgo en los fumadores masculinos, lo cual se corresponde con este trabajo. Por otro lado, al analizar las 2 técnicas se obtuvo que la edad constituyó un factor de riesgo, hallazgos similares encontró también Álvarez.¹

Se encontró coincidencia en ambas técnicas en cuanto a que el antecedente genético es un factor de riesgo importante para padecer este cáncer, lo cual concuerda con la bibliografía consultada.^{1,10,11} De la misma manera, la ocupación riesgosa desempeñó un papel importante en la patogenia de la neoplasia de pulmón, las 2 técnicas asociaron esta variable como factor de riesgo, lo cual coincide con los estudios de Kumar *et al*¹¹ y Senra.¹² En cambio, estos resultados discrepan de los obtenidos por Molina *et al*,² para quienes la historia laboral de profesiones o puestos de trabajo que implicasen alto riesgo de cáncer de pulmón no mostró asociación con la ocurrencia de la enfermedad.

Según ambas técnicas, estar expuesto a la contaminación ambiental aumentó la probabilidad de padecer la enfermedad, de ahí la importancia de contribuir todos al saneamiento del medio ambiente; similares resultados obtuvieron Molina *et al*² y Catelinois *et al*.¹³

El género más afectado fue el masculino, aunque en la RL no se observó

asociación significativa entre esta variable y el cáncer. Este resultado concuerda con el de otros autores;² sin embargo, Kumar *et al*¹¹ han determinado que las células del pulmón de la mujer son más sensibles de contraer cáncer cuando se exponen al humo del tabaco. En Cuba, la prevalencia en cuanto al hábito de fumar, consumo de bebidas alcohólicas, exposición a contaminación ambiental y a trabajos considerados de riesgo, es mayor en el sexo masculino que en el femenino;³ sin lugar a dudas, esta puede ser la causa de la mayor incidencia entre los hombres.

Por otra parte, en la bibliografía consultada no se notifica asociación entre la ingestión de bebidas alcohólicas y la presencia de cáncer; no obstante, con el empleo del ASI en esta investigación, si constituyó factor de riesgo (con la RL tampoco se demostró esta asociación). Esto se debe a que la estadística implicativa también hace implicaciones por transitividad. Como es sabido, en este país el consumo de bebidas alcohólicas va generalmente aparejado al hábito de fumar, al sexo masculino,³ es más frecuente en unas profesiones que en otras, además de la alta prevalencia que tiene en esta provincia.

Otra de las variables significativas fue el nivel socioeconómico bajo, detectada por el ASI, aunque no ocurrió así con la RL. Autores como Lorenzo-Luaces *et al*³ coinciden en asociar este tipo de cáncer a un bajo nivel de adquisición. También, la radiación ionizante fue detectada como factor de riesgo solamente por el ASI, lo cual concuerda con lo hallado en la bibliografía consultada¹¹ donde se menciona como un factor predisponente para la neoplasia de pulmón, debido al efecto que ejerce sobre la célula y la posible activación del protooncogén.

El lugar de residencia resultó significativo para las 2 técnicas, pero no constituyó factor de riesgo (como se describe en la bibliografía consultada),^{2,14} sino factor protector. Esto pudiera deberse a que hubo mayor prevalencia de residentes de zona urbana en los controles que en los casos. Un factor de riesgo citado en la bibliografía y que no se halló en este estudio fue el antecedente patológico personal de enfermedades que dañan el parénquima pulmonar, tales como

bronquitis crónica, tuberculosis, bronquiectasias, fibrosis pulmonar idiopática y esclerodermia,¹⁵ lo cual se debe a que en la muestra esta variable tuvo una baja prevalencia, muy similar en los casos y los controles (6 y 5, respectivamente).

La comparación de los resultados obtenidos por ambas técnicas arrojó que mediante la RL se identificaron como factores de riesgo las variables edad, antecedentes genéticos, ocupación riesgosa y contaminación ambiental; la residencia constituyó un factor protector. Con el ASI se encontraron como factores predisponentes los mismos que en la RL y además el sexo, la ingestión de bebidas alcohólicas, el hábito de fumar, la exposición a radiación ionizante y el nivel socioeconómico bajo; sin embargo, no se halló ningún factor protector.

El ASI arrojó entre 87,5 y 100 % de capacidad para detectar las variables significativamente asociadas al cáncer, ya fuera como factor de riesgo o protector, y entre 31,2 y 92,0 % de capacidad para identificar las variables que no constituyeron factor de riesgo. Con esta técnica es 2,6 veces más probable detectar un factor de riesgo que con la RL. Así mismo, es improbable que una variable que no sea factor de riesgo se clasifique como tal; la concordancia entre ambas técnicas se consideró moderada (0,43).

En cuanto al nivel de confianza, en el ASI se puede modificar según el criterio del investigador, de manera que si se baja este nivel aparecen nuevas variables en la relación de implicación, mientras que en la RL se mantienen las mismas variables con el mismo *odd ratio*, solo se hace más estrecho o más amplio el intervalo de confianza para la exponencial de beta. La primera, da las relaciones entre la variable respuesta y las covariables, pero además, facilita la correspondencia entre las propias variables independientes, y la segunda, solo proporciona la relación entre la variable respuesta y las independientes.

De hecho, en la presentación de los resultados el ASI muestra 3 gráficos que ilustran mejor los índices obtenidos, mientras que la RL carece de un apoyo

gráfico a la información que brinda.

Ambas técnicas brindan diferentes tipos de indicadores, puesto que la RL proporciona el *odd ratio* y el ASI determina los índices de similaridad, cohesión e implicación, por lo que se complementan y permiten una interpretación más completa del fenómeno de la causalidad. Ambas técnicas demostraron la gran importancia del medio ambiente, en este caso la contaminación ambiental, como factor predisponente al desarrollo del cáncer de pulmón en aquellos individuos expuestos a ella.

Se concluyó que el análisis estadístico implicativo es una técnica apropiada, que complementa a la regresión logística en la identificación de factores de riesgo, lográndose una mejor comprensión de la causalidad; demostrando además la relación estrecha entre en medio ambiente, su contaminación y la aparición del cáncer de pulmón.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez R. Afecciones respiratorias. Neoplasia de pulmón. En: Oliva A, Sánchez T, Valdés J, editors. Medicina General Integral. Vol II. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008. p. 71–7.
2. Molina E, Barceló C, Bonito LA, Del Puerto C. Factores de riesgo de cáncer pulmonar en Ciudad de La Habana. Rev Cubana Hig Epidemiol. 1996 [citado 8 Dic 2014]; 34(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30031996000200002
3. Lorenzo-Luaces P, Galán Y, Abascal ME. Técnicas estadísticas multivariadas en la investigación epidemiológica. Ejemplo en la prevalencia de factores de riesgo de cáncer en Cuba. Rev Cubana Oncol. 1995 [citado 8 Dic 2014]; 11(1). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/onc/vol11_1_95/onc12195.htm
4. Hair JF, Anderson RE, Tatham RL, Black WC. Introducción. Tipos de técnicas multivariantes. En: Otero A. Análisis multivariante. Madrid: Prentice Hall Iberia; 1999. p.11.
5. Chitarroni H. La regresión logística. Buenos Aires: IDICSO; 2002.

6. Orús P, Zamora L, Gregori P. El Análisis Estadístico Implicativo (ASI) en respuesta a problemas que le dieron origen. En: Teoría y aplicaciones del Análisis Estadístico Implicativo: primera aproximación en lengua hispana. Castellón: Departamento de Matemática de la Universitat Jaume I; 2009.p.3-51.
7. Orús P, Zamora L, Gregori P. Conceptos fundamentales del Análisis Estadístico Implicativo (ASI) y su soporte computacional CHIC. En: Teoría y aplicaciones del Análisis Estadístico Implicativo: primera aproximación en lengua hispana. Castellón: Departamento de Matemática de la Universitat Jaume I; 2009. p. 65-103.
8. Caicoya M, Mirón JA. Cáncer de pulmón y tabaco en Asturias. Un estudio de casos y controles. Gac Sanit. 2003 [citado 15 Mar 2015]; 17(3). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-91112003000300009&script=sci_arttext&tlng=e
9. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment. Chest. 2004;125(1):27-37.
10. Gorlova OY, Weng SF, Zhang Y, Amos CI, Spitz MR. Aggregation of cancer among relatives of never-smoking lung cancer patients. JCO. 2007;121(1):111-8.
11. Kumar V, Cotran RS, Robbins S. Cáncer de pulmón. En: Patología humana. 7 ed. España: Elsevier; 2008. p. 500.
12. Senra A. El cáncer: epidemiología, etiología, diagnóstico y prevención. Madrid: Ediciones Harcourt; 2002.
13. Catelinois O, Rogel A, Laurier D, Billon S, Hemon D, Verger P, et al. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France: impact of the risk models and uncertainty analysis. Environ Health Perspec. 2006; 114(9):1361-6.
14. Speizer FE. Perspectiva general del riesgo de cáncer respiratorio por contaminantes atmosféricos. En: Curso básico sobre contaminación del aire y riesgos para la salud. Metepec: ECO/OPS/OMS; 1991. p. 268-86.
15. Bakris GL, Mulopulos GP, Korchik R, Ezdinli EZ, Ro J, Yoon BH. Pulmonary scar carcinoma. A clinicopathologic analysis. Cancer. 1983; 52(3):493-7.