Revista Habanera de Ciencias Médicas
Al servicio de la ciencia
AÑO 2026
Vol. 25. PUBLICACIÓN CONTINUA
ISSN 1729-519X
ecimed

CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

ARTÍCULO ORIGINAL

Factores asociados al cáncer de pulmón en pacientes no fumadores

Factors associated with lung cancer in non-smokers

Geovanis Alcides Orellana Meneses[1,2*], Rocío Concepción Fonticiella [1], Juan Jesús Ramos Viciedo[1], Juan Luis de León Lozano [1]

[1] Hospital General Provincial "Camilo Cienfuegos Gorriarán". Sancti Spiritus, Cuba.
[2] Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spiritus. Sancti Spiritus, Cuba.

***Autor para la correspondencia:** jennygeovacuba@gmail.com

Cómo citar este artículo
Orellana Meneses GA, Concepción Fonticiella R, Ramos Vicedo JJ, De León Lozano JL: Factores asociados al cáncer de pulmón en pacientes no fumadores. Rev haban cienc méd [Internet]. 2026 [citado]; 25. Disponible en: http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/6276

Recibido: 13 de enero de 2026
Aprobado: 10 de agosto de 2026

RESUMEN

Introducción: El cáncer de pulmón en no fumadores, analizada como enfermedad independiente, es la séptima causa de muerte por cáncer en todo el mundo. En el área de las Américas, y específicamente en Cuba, son insuficientes las pruebas científicas sobre factores predictores de cáncer de pulmón en pacientes no expuestos al tabaquismo.

Objetivo: Identificar los factores asociados al desarrollo de cáncer de pulmón en pacientes no fumadores.

Material y métodos: Se realizó un estudio de casos-controles con múltiples grupos comparativos, en el Hospital General Provincial Camilo Cienfuegos Gorriarán, Sancti Spíritus, República de Cuba, con inclusión prospectiva de los pacientes desde el 1 de enero de 2023 hasta el 30 de junio de 2025. La estrategia metodológica incluyó un análisis con árbol de clasificación para identificar variables combinadas con poder predictor y un análisis mediante regresión logística para identificar variables predictoras independientes mediante el diseño de cuatro modelos predictivos.

Resultados: Se identificaron dos perfiles de riesgo moderado y factores independientes con poder predictor o protector en los diferentes modelos elaborados. El sexo masculino emergió como el predictor más consistente del cáncer de pulmón en no fumadores. Otros predictores fueron la exposición intradomiciliaria al humo del tabaco y al humo de la combustión de madera e hidrocarburos.

Conclusiones: Se identificaron asociaciones relevantes y perfiles exploratorios que sugieren un patrón etiológico distinto del cáncer del pulmón en no fumadores. Estos hallazgos generan hipótesis para futuros estudios con mayor tamaño muestral y validación externa.

Palabras Claves:
Cáncer de pulmón, factores de riesgo, no fumadores.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer in non-smokers, analyzed as an independent disease, is the seventh leading cause of cancer death worldwide. In the Americas region, and specifically in Cuba, there is insufficient scientific evidence regarding predictive factors for lung cancer in patients not exposed to smoking.

Objective: To identify the factors associated with the development of lung cancer in non-smoking patients.

Material and Methods: A case-control study with multiple comparative groups was conducted at the Camilo Cienfuegos Gorriarán Provincial General Hospital, Sancti Spíritus, Republic of Cuba, with prospective inclusion of patients from January 1, 2023 to June 30, 2025. The methodological strategy included a classification tree analysis to identify combined variables with predictive power and a logistic regression analysis to identify independent predictor variables through the design of four predictive models.

Results: : Two moderate risk profiles and independent factors with predictive or protective power were identified in the different models developed. Male sex emerged as the most consistent predictor of lung cancer in non-smokers. Other predictors included indoor exposure to tobacco smoke and smoke from the combustion of wood and hydrocarbons.

Conclusions: Relevant associations and exploratory profiles were identified, suggesting a distinct etiological pattern for lung cancer in non-smokers. These findings generate hypotheses for future studies with larger sample sizes and external validation.

Keywords:
Lung cancer, risk factors, non-smokers.

Este es un artículo de Acceso Abierto distribuído según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 que permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea deidamente citada la fuente primaria de publicación.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón en personas no fumadoras constituye la séptima causa de muerte por cáncer en el mundo.[1,2,3]

En Cuba, es la principal causa de mortalidad por tumores malignos, con tasas de incidencia y mortalidad en aumento según datos recientes.[4] Sin embargo, no se recogen estudios científicos con análisis de la incidencia y factores de riesgo del cáncer de pulmón en no fumadores dentro de la población cubana.

Investigaciones recientes han identificado características específicas del cáncer de pulmón en estos pacientes, diferenciándolo del cáncer en fumadores.[5,6,7]

Diversos factores como la exposición al tabaquismo de segunda mano, carcinogénicos ocupacionales, contaminación ambiental, historia familiar y personal de cáncer, la edad, el sexo femenino, entre otros,[1,5] se han estudiado pero su contribución al riesgo de cáncer de pulmón en no fumadores continúa siendo incierta, con evidencia limitada o inconsistente.

En este contexto, resulta necesario evaluar de manera integrada factores previamente descritos en la literatura y seleccionar aquellos con respaldo epidemiológico para explorar su posible contribución al desarrollo del cáncer de pulmón en ausencia de tabaquismo.

Dado que los modelos predictivos existentes están mayormente diseñados para fumadores y resultan poco efectivos en no fumadores, hay una necesidad urgente de desarrollar herramientas específicas para la detección temprana de cáncer de pulmón en no fumadores.[8,9]

Se enfatiza la importancia de crear modelos adaptados a las características geográficas, poblacionales y socioculturales de cada región,[1,5,8,9] incluyendo la provincia de Sancti Spíritus en Cuba, donde se identifican factores socioambientales y de consumo que podrían estar relacionados con esta enfermedad en no fumadores.

Por tanto, el **objetivo** de esta investigación fue identificar los factores asociados al desarrollo de cáncer de pulmón en pacientes no fumadores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles con múltiples grupos comparativos en el Hospital General Provincial Camilo Cienfuegos Gorriarán (HGP-CCG), en la provincia de Sancti Spíritus, Cuba. En esta institución se realizan los exámenes para el diagnóstico y estadiamiento de todos los pacientes con cáncer de pulmón en la provincia.

La población fuente coincide con la teórica, constituida por los 326446 adultos mayores de 19 años en la provincia de Sancti Spíritus.[4]

La inclusión de los pacientes se realizó de manera prospectiva desde el 1 de enero de 2023 hasta el 30 de junio de 2025.

Cálculo del tamaño de la muestra:

La fuerza de asociación se estimó mediante la comparación de grupos no pareados (independientes). Se establecieron un error $\alpha < 0,05$, un error $\beta < 0,1$, una potencia del 80 %, un odds ratio (OR) a detectar igual o superior a 4, y una proporción de casos expuestos del 70 %. Se adoptó un nivel de confianza del 95 %.

- Estudio de casos-controles (1:3)

Proporción de casos expuestos: 70 %;

Proporción de controles expuestos: 36,8 %

OR a detectar: 4

Número de controles por caso: 3

Nivel de confianza: 95,0 %

Potencia: 80,0 %

Tamaño de la muestra: Casos- 27; Controles- 81; Total- 108 (Test x2 con la corrección por continuidad de Yates)

Los casos se seleccionaron mediante un muestreo no probabilístico (casos incidentes) y estuvieron constituidos por 31 pacientes no fumadores (sin antecedentes de tabaquismo o con un consumo menor al equivalente a 100 cigarrillos en toda su vida), con diagnóstico citohistológico de cáncer de pulmón.

Se seleccionaron 3 grupos comparativos mediante un muestreo no probabilístico (por conveniencia) a partir de pacientes atendidos en el departamento de Neumología o que ingresaron en el HGP-CCG durante el período de estudio.

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

- Grupo 1: 40 pacientes no fumadores sin cáncer de pulmón (grupo de referencia para comparar la relevancia de factores no tabáquicos en el cáncer de pulmón de no fumadores).

- Grupo 2: 87 pacientes fumadores con cáncer de pulmón (grupo de referencia para comparar la influencia del tabaco frente a otros factores en la patogénesis del cáncer pulmonar).

- Grupo 3: 50 pacientes fumadores sin cáncer de pulmón (grupo de referencia para evaluar factores que pueden contribuir al riesgo de cáncer de pulmón más allá de la exposición tabáquica).

A partir de la observación, la entrevista y la revisión documental, se estableció un protocolo de recopilación para las siguientes variables:

Edad: años cumplidos al momento del estudio.

Sexo: femenino, masculino.

Antecedentes patológicos familiares de cáncer de pulmón: sí (al menos un familiar de primer o segundo grado de consanguinidad (padres, hermanos, abuelos) con cáncer de pulmón); no.

Antecedentes patológicos familiares de otro cáncer diferente al cáncer de pulmón: sí (al menos un familiar de primer o segundo grado de consanguinidad (padres, hermanos, abuelos) con otro cáncer diferente al cáncer de pulmón); no.

Antecedentes patológicos personales de otro cáncer diferente al cáncer de pulmón: sí (diagnóstico de al menos otro cáncer diferente al cáncer de pulmón); no.

Consumo de café: sí (consumo diario de café); no (ausencia de consumo diario de café, que incluyó los que nunca habían consumido café, los que consumían de manera ocasional y los que habían abandonado el consumo del café al momento del estudio).

Tazas de café al día: ≤2 tazas/día, >2 tazas/día. Se consideró como una taza de café a una cantidad aproximada de 25 ml de café tipo expreso. El punto de corte se escogió teniendo en cuenta las costumbres de consumo en la población de donde se seleccionó la muestra.

Consumo de alcohol: sí (consumo de alcohol con una frecuencia mínima semanal); no.

Tratamiento con glucocorticoides: tratamiento ininterrumpido con algún glucocorticoide por un período ≤6 meses o >6 meses en los últimos 2 años.

Tratamiento hormonal: sí (uso de alguna terapia hormonal: oncológica, menopáusica o transgénero); no.

Exposición intradomiciliaria al tabaquismo: sí (exposición al humo originado por la combustión de derivados del tabaco en el hogar: tabaco, cigarro, pipas, entre otros); no.

Exposición intradomiciliaria al humo derivado de la combustión de hidrocarburos: sí (exposición al humo originado por la combustión de hidrocarburos dentro del hogar: cocinas, hornos, plantas, transporte automotriz, entre otros); no.

Exposición intradomiciliaria al humo derivado de la combustión de la madera: sí (exposición al humo originado por la combustión de la madera dentro del hogar: cocinas, hornos, entre otros); no.

Exposición intradomiciliaria al humo derivado de la combustión del carbón: sí (exposición al humo originado por la combustión del carbón dentro del hogar: cocinas, hornos, entre otros); no.

Exposición intradomiciliaria al asbesto: sí (tener un conviviente que trabaje en fábricas de cemento o en centros donde se elaboren materiales prefabricados o se construya con derivados del cemento; o vivir al menos 10 años en una casa con techo de fibras de asbesto-cemento); no.

Exposición extradomiciliaria al tabaquismo: sí (exposición, al menos 4 días a la semana, al humo originado por la combustión de derivados del tabaco en actividades no laborales fuera del hogar: actividades de ocio, grupos sociales, entre otros); no.

Exposición extradomiciliaria al humo derivado de la combustión de hidrocarburos: sí (exposición, al menos 4 días a la semana, al humo originado por la combustión de hidrocarburos fuera del hogar: cocinas, hornos, plantas, transporte automotriz, entre otros); no.

Exposición extradomiciliaria al humo derivado de la combustión de la madera: sí (exposición, al menos 4 días a la semana, al humo originado por la combustión de la madera fuera del hogar: cocinas, hornos, entre otros); no.

Exposición extradomiciliaria al humo derivado de la combustión del carbón: sí (exposición, al menos 4 días a la semana, al humo originado por la combustión del carbón fuera del hogar: cocinas, hornos, entre otros); no.

Exposición extradomiciliaria al asbesto: sí (trabajar en fábricas de cemento o en centros donde se elaboren materiales prefabricados o se construya con derivados del cemento; o trabajar al menos 10 años en una institución con techo de fibras de asbesto-cemento); no.

Exposición extradomiciliaria a la sílice: sí (trabajar durante al menos 10 años en minas, canteras, perforaciones, construcción, demolición, movimientos de tierra, industria cerámica, del vidrio y cemento, fundición, metalurgia, entre otros); no.

Exposición laboral al tabaquismo: sí (exposición, al menos 4 días a la semana, al humo originado por la combustión de derivados del tabaco durante las actividades laborales); no.

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

Además, se consideró el tiempo (en años) de exposición a cada factor (cuantitativa continua).

Procesamiento y análisis de la información

Estuvo dividido en tres momentos:

1- Análisis descriptivo univariado: las variables cualitativas se presentaron mediante frecuencias y porcentajes, y las cuantitativas con media y desviación estándar.

2- Análisis bivariado: se evaluó la asociación entre exposición y enfermedad mediante tablas de contingencia y pruebas estadísticas como Chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher según las frecuencias. Para variables continuas se comprobó la normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, que indicó distribución no normal, por lo que se aplicó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para comparar grupos independientes.

Se realizaron comparaciones estadísticas con corrección de Bonferroni entre los casos y los controles para identificar diferencias específicas entre grupos.

3- Análisis multivariado en dos etapas:

En la etapa exploratoria, se utilizó el método *Classification and Regression Trees* para construir un árbol de clasificación con el diagnóstico de cáncer de pulmón en no fumadores como variable dependiente.

Se configuró el algoritmo con los siguientes parámetros: división binaria en cada nodo, criterio de impureza de Gini, un mínimo de 20 muestras en nodos parentales, 3 en nodos hijos y una profundidad máxima de 4 niveles. Como criterio de validación, se utilizó la poda del árbol para evitar el sobreajuste.

La estructura binaria del árbol facilitó la interpretación clínica al presentar decisiones dicotómicas secuenciales. Estas decisiones hicieron que, durante su construcción, el árbol de clasificación transformara variables continuas (ej. edad y tiempos de exposición) en variables dicotómicas.

En la etapa confirmatoria, a partir del subconjunto de variables con mayor poder predictivo identificadas en el árbol, se construyó un modelo de regresión logística binaria, cuantificando el efecto de cada factor (OR con sus intervalos de confianza (IC) al 95 % y $p < 0,05$) y se evaluó la significancia estadística de dichas relaciones, controlando otras variables.

La validación del modelo incluyó la prueba de Hosmer-Lemeshow para la bondad de ajuste, análisis de la curva ROC (*receiver operating characteristic*) para la capacidad discriminativa y verificación de multicolinealidad (mediante regresión lineal). Se consideró como multicolinealidad problemática un valor de factor de inflación de la varianza superior a 10 y una tolerancia inferior a 0,10.

Con los mismos ajustes del modelo general (modelo 1: casos vs. todos los controles agrupados), se elaboraron otros tres modelos predictivos (modelos 2, 3 y 4), en los cuales se compararon los casos con cada grupo control con el objetivo de evaluar la heterogeneidad entre los grupos e identificar las variables predictoras consistentes en todos los modelos.

Para el modelo general, se analizaron dos puntos de corte: uno estándar de 0,50, que asume igualdad de prevalencia, y otro óptimo determinado empíricamente mediante el índice de Youden en la curva ROC, ajustado a la proporción (1:3) de casos y controles, para maximizar sensibilidad y especificidad.

En los modelos específicos se mantuvo un punto de corte de 0,50 para facilitar la comparación de la capacidad discriminativa entre grupos.

El procesamiento de los datos se realizó con el software *Statistical Package for Social Sciences*, versión 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.

Este estudio se llevó a cabo conforme a los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki, enmendada en 2013.[10] Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética y del Consejo Científico del HGP-CCG.

RESULTADOS

En las Tabla 1 y 2 se presentan las características basales de la muestra y su distribución según los factores estudiados.

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

Tabla 1. Características basales y factores de consumo

Datos generales	Casos	Control 1	Control 2	Control 3	p valor
Edad (media + DE)	65_{a} (14)	56_{b} (14)	67_{a} (9)	66_{a} (10)	0,028†
Sexo (masculino) (N., %)	$15_{a,b}$ (48,4)	17_{a} (42,5)	61_{b} (70,1)	46_{c} (92,0)	0,000
APF* de cáncer de pulmón (Sí) (N., %)	9a (29,0)	11a (27,5)	36_{a} (41,4)	14_{a} (28,0)	0,260
APF de cáncer diferente al cáncer pulmón (Sí) (N., %)	10a (32,3)	9_{a} (22,5)	20_{a} (23,0)	19_{a} (38,0)	0,217
APP** de otro cáncer diferente al de pulmón (Sí) (N., %)	01 (0,0)	31_{a} (77,5)	01 (0,0)	31_{a} (62,0)	0,000
Consumo de alcohol (Sí) (N., %)	01 (0,0)	1_{a} (2,5)	01 (0,0)	7_{a} (14,0)	0,000
Consumo de café (Sí) (N., %)	22_{a} (71,0)	35a (87,5)	76_{a} (87,4)	50 (100,0)	0,002
Tazas de café al día (> 2 tazas/día) (N., %)	17_{b} (54,8)	7_{a} (22,6)	24_{a} (27,6)	$16_{a,b}$(32,0)	0,005
Tratamiento esteroideo (> 6 meses) (N., %)	$6_{a,b}$ (19,4)	3_{a} (7,5)	25_{b} (28,7)	$21_{b,c}$ (42,0)	0,002
Tratamiento hormonal (Sí) (N., %)	01 (0,0)	11a (27,5)	4_{b} (4,6)	1_{b} (2,0)	0,000

Nota: Los subíndices (a, b, c) corresponden al análisis con corrección de Bonferroni,
1-No se utiliza en las comparaciones porque su proporción de columna es igual a cero o uno.
Leyenda: *APF- antecedentes patológicos familiares, **APP- antecedentes patológicos personales, † Prueba de Kruskal-Wallis de muestras independientes

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

Tabla 2. Factores de exposición

Factores de exposición	Casos	Control 1	Control 2	Control 3	p valor
Exposición intradomiciliaria (EI)					
EI al tabaquismo (N., %)	4_{a} (12,9)	24_{b} (60,0)	1_{a} (19,5)	24_{b} (48,0)	0,000
Tiempo de EI al tabaquismo (media + DE)	$4_{a,b}$ (11)	12_{a} (14)	7_{a} (12)	1_{b} (3)	0,001†
EI al humo por combustión de hidrocarburos (N., %)	$1_{a,b}$ (3,2)	$5_{a,b}$ (12,5)	6_{a} (6,9)	12_{b} (24,0)	0,009
Tiempo de EI al humo por combustión de hidrocarburos (media + DE)	$0,32_{a}$ (2)	2_{a} (4)	1_{a} (4)	3_{a} (6)	0,008†
EI al humo por combustión de la madera (N., %)	$4_{a,c,d}$ (12,9)	$10_{a,b}$ (25,0)	6_{c} (6,9)	$13_{b,d}$ (26,0)	0,008
Tiempo de EI al humo por combustión de la madera (media + DE)	4_{a} (11)	4_{a} (8)	1_{a} (5)	3_{a} (6)	0,012†
EI al humo por combustión de carbón (N., %)	$3_{a,c,d}$ (9,7)	$13_{a,b}$ (32,5)	6_{c} (6,9)	$15_{b,d}$ (30,0)	0,000
Tiempo de EI al humo por combustión de carbón (media + DE)	$1_{a,b}$ (5)	$4_{a,b}$ (8)	1_{a} (5)	4_{b} (7)	0,001†
EI al asbesto (N., %)	$3_{a,c,d}$ (9,7)	$8_{a,b}$ (20,0)	3_{c} (3,4)	$18_{b,d}$ (36,0)	0,000
Tiempo de EI al asbesto (media + DE)	$4_{a,c,d}$ (12)	$5_{a,b}$ (11)	1_{c} (4)	8b,d (14)	0,000†
Exposición extradomiciliaria (EE)					
EE al tabaquismo (N., %)	01 (0,0)	2_{a} (5,0)	3a (3,4)	1 a (2,0)	0,615
Tiempo de EE al tabaquismo (media + DE)	0_{a} (0)	1_{a} (5)	1_{a} (3)	$0,10_{a}$ (1)	0,612†
EE a sílice (N., %)	1_{a} (3,2)	0 (0,0)	4_{a} (4,6)	1_{a} (2,0)	0,522
Tiempo de EE a sílice (media + DE)	1a (4)	0_{a} (0)	1a (5)	1_{a} (4)	0,527†
EE a asbesto (N., %)	4_{a} (12,9)	4_{a} (10,0)	8_{a} (9,2)	2_{a} (4,0)	0,532
Tiempo de EE a asbesto (media + DE)	4_{a} (11)	2_{a} (7)	2_{a} (7)	1_{a} (4)	0,500†
EE a combustibles (N., %)	3_{a} (9,7)	5_{a} (12,5)	8_{a} (9,2)	12_{a} (24,0)	0,088
Tiempo de EE a combustibles (media + DE)	5_{a} (15)	3_{a} (8)	3_{a} (10)	6_{a} (13)	0,183†
EE al humo por combustión de hidrocarburos (N., %)	01 (0,0)	01 (0,0)	3_{a} (3,4)	1_{a} (2,0)	0,481
Tiempo de EE al humo por combustión de hidrocarburos (media + DE)	0_{a} (0)	0_{a} (0)	1_{a} (5)	0,46a (3)	0,661†
EE a productos agrícolas (N., %)	$4_{a,b}$ (12,9)	$7_{a,b}$ (17,5)	9_{a} (10,3)	14_{b} (28,0)	0,056
Tiempo de EE a productos agrícolas (media + DE)	4a (11)	4_{a} (8)	5_{a} (14)	8_{a} (14)	0,099†
EE a productos irritantes (N., %)	3_{a} (9,7)	8a (20,0)	19_{a} (21,8)	5_{a} (10,0)	0,200
Tiempo de EE a productos irritantes (media + DE)	3a (10)	3_{a} (7)	5_{a} (11)	3_{a} (8)	0,233†
Exposición laboral al tabaquismo (N., %)	8_{a} (25,8)	6_{a} (15,0)	19_{a} (21,8)	28_{b} (56,0)	0,230†

Nota: Los subíndices (a, b, c) corresponden al análisis con corrección de Bonferroni,
Leyenda: † Prueba de Kruskal-Wallis de muestras independientes

Los factores que mostraron estar relacionados con el cáncer de pulmón en no fumadores se seleccionaron para el diseño del árbol de clasificación. Estos fueron la edad, el sexo masculino, el antecedente personal de otro tipo de cáncer distinto al de pulmón, el consumo de café, el consumo de café (tazas/día), el tratamiento con esteroides y todos los factores de exposición intradomiciliaria.

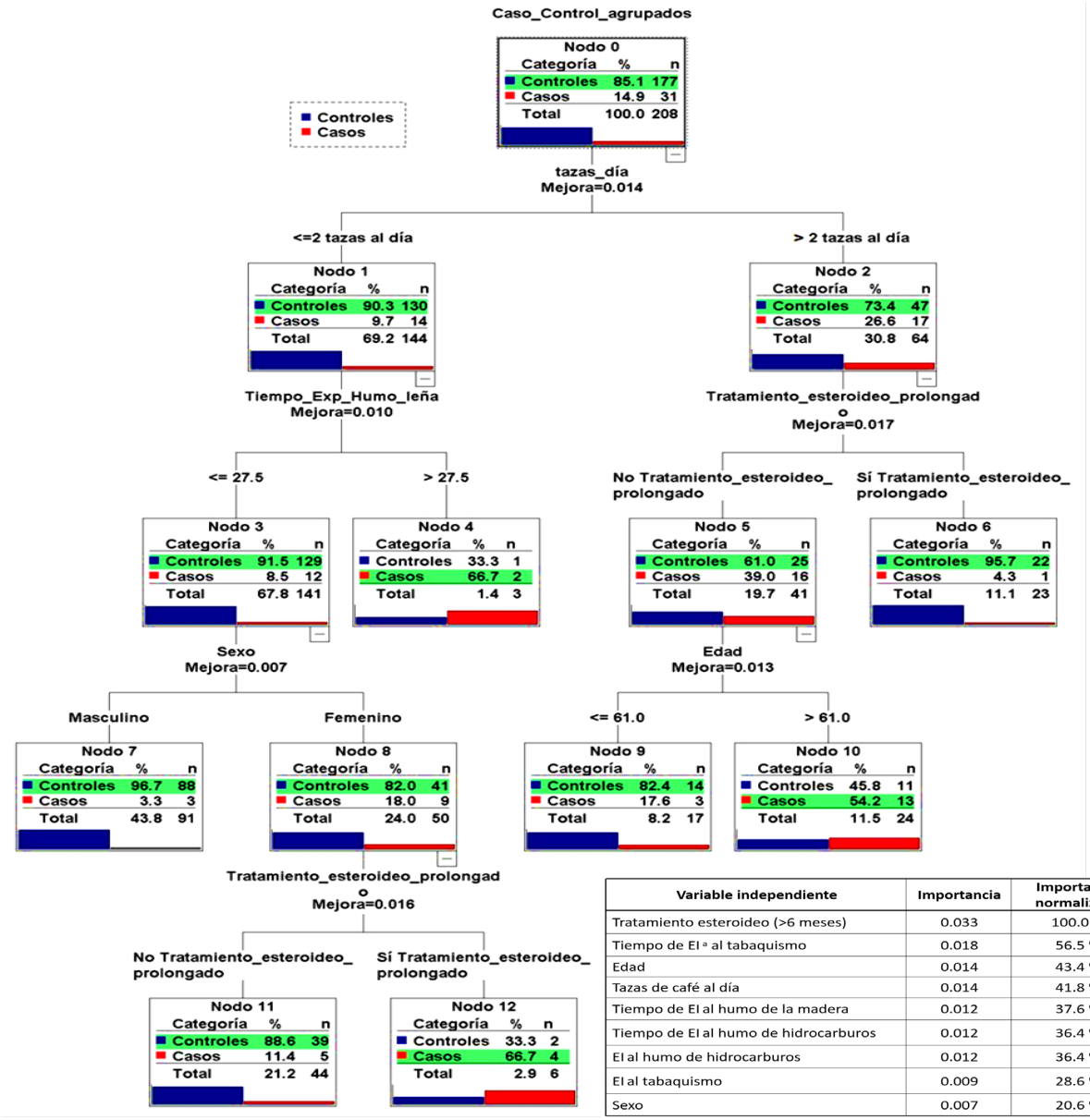
El árbol de clasificación (Figura 1) mostró alta especificidad (92,1 %) y moderada sensibilidad (61,3 %). Se identificaron dos perfiles exploratorios con riesgo moderado.

El primero mostró una prevalencia de 66,7 % de casos (OR = 2,67), caracterizado por un consumo de ≤2 tazas de café/día y una exposición intradomiciliaria al humo por combustión de madera >27,5 años.

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

El segundo perfil presentó un 54,2 % de los casos (OR = 2,17) y se definió por el consumo de >2 tazas de café/día, tratamiento esteroideo ≤6 meses y edad >61 años.

Las variables con mayor poder predictivo (Figura 1) se incluyeron en el modelo de regresión logística.



Variable independiente	Importancia	Importancia normalizada
Tratamiento esteroideo (>6 meses)	0.033	100.0 %
Tiempo de EI [a] al tabaquismo	0.018	56.5 %
Edad	0.014	43.4 %
Tazas de café al día	0.014	41.8 %
Tiempo de EI al humo de la madera	0.012	37.6 %
Tiempo de EI al humo de hidrocarburos	0.012	36.4 %
EI al humo de hidrocarburos	0.012	36.4 %
EI al tabaquismo	0.009	28.6 %
Sexo	0.007	20.6 %

Figura 1. Árbol de clasificación de los factores con mayor poder predictivo Leyenda: a EI: exposición intradomiciliaria

La multicolinealidad no representó un problema para la interpretación de los coeficientes del modelo (Tabla 3).

La baja sensibilidad inicial (19,4 %) del modelo general, con un punto de corte de 0,50, se atribuye al desequilibrio estructural del diseño del estudio. Este modelo mostró una adecuada capacidad para predecir (especificidad = 98,9 %) y para identificar a los controles (VPN = 87,5 %).

Sin embargo, al modificar el punto de corte a 0,22, el modelo general-2 presentó una alta confianza en los resultados negativos (VPN = 94,5 %), una detección aceptable de casos (74,2 % de sensibilidad) y un equilibrio razonable entre sensibilidad y especificidad, lo que lo convierte en una herramienta adecuada para el cribado.

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

Tabla 3. Variables predictoras según estadísticos de colinealidad en el modelo general		
Variables predictoras	**Estadísticos de colinealidad**	
	Tolerancia	**FIV b**
Tratamiento esteroideo prolongado	0,906	1,104
Tiempo de EI a al tabaquismo	0,657	1,523
Edad	0,951	1,051
Tazas de café al día	0,953	1,050
Tiempo de EI al humo de combustión de la madera	0,886	1,128
Tiempo de EI al humo de combustión de hidrocarburos	0,252	3,975
EI al humo de combustión de hidrocarburos	0,243	4,114
EI al tabaquismo	0,630	1,587
Sexo	0,924	1,082

Leyenda: a EI: exposición intradomiciliaria; b FIV: Factor de inflación de la varianza

Todos los modelos elaborados (Tabla 4) presentaron un ajuste aceptable, con valores superiores a 0,05 en la prueba de Hosmer-Lemeshow.

Tabla 4. Comparación de métricas entre los modelos considerando los puntos de corte							
Modelo	**Punto de corte**	**Área bajo la curva**	**Sensibilidad (%)**	**Especificidad (%)**	**VPP* (%)**	**VPN† (%)**	**Global (%)**
1-General-1	0,50	0,591	19,4	98,9	75,0	87,5	87,0
1-General-2	0,22	0,758	74,2	77,4	36,5	94,5	78,9
2-NFcCP [a] vs NFsCP [b]	0,50	0,780	77,4	87,5	82,8	83,3	83,1
3-NFcCP vs FcCP [c]	0,50	0,669	29,0	93,1	60,0	78,6	76,3
4-NFcCP vs FsCP [d]	0,50	0,833	87,1	86,0	79,4	91,5	86,4

Leyenda: **- VPP: valor predictivo positivo; †- VPN: valor predictivo negativo; a- NFcCP: no fumadores con cáncer de pulmón; c- FcCP: fumadores con cáncer de pulmón; b- NFcCP: no fumadores sin cáncer de pulmón; d- FsCP: fumadores sin cáncer de pulmón*

Las diferencias en las métricas de clasificación entre los modelos específicos sugieren que las características basales de cada grupo control influyen en el rendimiento de cada modelo. En particular, el modelo 2 mostró una menor sensibilidad pero una mayor especificidad, mientras que el modelo 4 presentó el patrón contrario.

En cuanto a la sensibilidad, los modelos de comparación con grupos control específicos mostraron una sensibilidad mayor que el modelo general-1, lo que indica una mejor discriminación basal con cada grupo control. Sin embargo, el menor rendimiento del modelo 3 podría indicar una mayor similitud basal entre los casos y ese grupo control en particular.

Los modelos con mayor capacidad discriminatoria fueron el modelo 4, con un área bajo la curva (AUC, siglas en inglés) de 0,833 (IC 95 %: 0,735 - 0,932), y el modelo 2, con 0,780 (IC 95 %: 0,671 - 0,890).

Las variables predictoras de cáncer de pulmón en pacientes no fumadores, según los resultados del análisis multivariado combinado, se presentan en la Tabla 5.

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

Tabla 5. Variables predictoras de cáncer de pulmón en pacientes no fumadores según los resultados de los modelos

Variables en la ecuación	Árbol de Clasificación (Importancia)	Modelo general (1) (NFcCP vs controles) OR b (IC c 95 %)	Modelo 2 (NFcCP vs NFsCP) OR (IC 95 %)	Modelo 3 (NFcCP vs FcCP) OR (IC 95 %)	Modelo 4 (NFcCP vs FsCP) OR (IC 95 %)
Tratamiento esteroideo >6 meses	100,0 %	2,05 (0,64 - 6,60)	0,08 (0,01 - 0,95)**	1,88 (0,59 - 5,98)	7,29 (0,92 - 58,05)
Tiempo de EI a al tabaquismo	56,5 %	0,99 (0,93 - 1,06)	1,02 (0,91 - 1,13)	0,94 (0,86 - 1,03)	1,42 (0,87 - 2,31)
Edad (>61 años)	43,4 %	1,00 (0,96 - 1,04)	1,05 (1,00 - 1,11)**	0,99 (0,95 - 1,03)	1,01 (0,95 - 1,07)
Tazas de café al día (>2 tazas/día)	41,8 %	0,00 (0,00 -)	0,06 (0,01 - 0,35)*	15,5 x 106 (0,00 -)	0,12 (0,03 - 0,59)**
Tiempo de EI al humo de combustión de la madera	37,6 %	1,57 (0,99 - 1,11)	0,99 (0,90 - 1,08)	1,07 (0,99 - 1,14)	1,06 (0,95 - 1,17)
Tiempo de EI al humo de combustión de hidrocarburos	36,4 %	1,02 (0,00 -)	0,02 (0,00 -)	1,01 (0,76 - 1,36)	0,60 (0,31 - 1,15)
EI al humo de combustión de hidrocarburos (sí)	36,4 %	251,5 x 106 (0,00 -)	0,00 (0,00 -)	1,66 (0,04 - 78,56)	0,02 (0,00 - 28,05)
EI al tabaquismo (sí)	28,6 %	4,67 (0,83 - 26,42)	22,61 (1,69 - 303)*	1,05 (0,12 - 9,26)	30,13 (0,41 - 2215)
Sexo (masculino)	20,6 %	3,42 (1,38 - 8,49)*	2,39 (0,54 - 10,61)	3,19 (1,20 - 8,52)**	47,17 (5,13 - 434)*

Leyenda: * p <0,01; ** p<0,05; a EI: exposición intradomiciliaria

DISCUSIÓN

La investigación profundiza en factores de riesgo asociados al cáncer de pulmón en pacientes no fumadores.

Las variables evaluadas fueron seleccionadas entre factores previamente descritos en la literatura como potencialmente asociados con el cáncer de pulmón en no fumadores, con base en evidencia proveniente de estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Su evaluación en la población estudiada permitió aportar evidencia adicional sobre su posible contribución al cáncer de pulmón en personas que nunca han fumado, un grupo en el que la relevancia de estos factores permanece incierta.

Asimismo, el análisis permitió explorar si estas asociaciones podrían diferir en presencia o ausencia del tabaquismo, generando hipótesis sobre una posible modificación de efecto.

El árbol de clasificación permitió identificar dos perfiles con probabilidades de cáncer superior al promedio, que reflejan la multicausalidad del cáncer de pulmón en no fumadores.

Se destaca la importancia de la exposición a contaminantes intradomiciliarios, especialmente al humo de tabaco y a la combustión de madera e hidrocarburos, como predictores en la generación del árbol y de sus perfiles.

Este dato respalda la teoría de que los contaminantes “puertas adentro” desempeñan un papel importante en el desarrollo del cáncer de pulmón en no fumadores. [11,12]

Aunque el aire intradomiciliario contiene entre un 10-100 % de los contaminantes extradomiciliarios, la exposición al humo de tabaco de segunda mano y a los derivados de la combustión de la madera y de hidrocarburos son los principales contaminantes en ese entorno.[11,13]

En un estudio[14] con diseño de casos y controles, para evaluar la asociación de factores de riesgo en pacientes no fumadores con el cáncer de pulmón, no se encontró una asociación directa entre la combustión de biomasa y el cáncer de pulmón, aunque sí se identificó que la duración de la exposición (>5 horas diarias) a este factor estuvo relacionada con un mayor riesgo.

Los modelos desarrollados para cada par caso-control específico mostraron valores de AUC superiores al rango reportado en un estudio(9) de 2025, que validó 12 modelos internacionales de predicción del cáncer de pulmón, lo que indica un desempeño superior y una mayor capacidad discriminativa en la identificación de casos. Además, ese estudio(9) mostró que la mayoría de los modelos validados presentaron valores más bajos de AUC al evaluar a no fumadores, en comparación con los valores obtenidos al evaluar a fumadores.

En esta investigación, los modelos 2 y 4 demostraron valores superiores a los criterios estándar de aceptabilidad (>70 %) en sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, lo que confirma la viabilidad de identificar perfiles de riesgo exploratorios distintivos para no fumadores con cáncer de pulmón, sujetos a validación en estudios futuros.

Ninguna de las variables independientes evaluadas mostró ser un predictor robusto al analizar todos los modelos, por lo que la significación estadística puede depender del grupo control específico.

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

El sexo masculino destacó con significación estadística en el modelo general y en los modelos 3 y 4, que compararon casos con controles fumadores, pero no en el modelo 2, que comparó con no fumadores, lo que sugiere que el sexo masculino puede ser un riesgo particular para el desarrollo de cáncer de pulmón en no fumadores.

Esta especificidad se refuerza en el modelo general-1, donde el sexo masculino mantuvo su significado a pesar del desbalance en los controles, por lo que el enfoque de la investigación no solo permitió identificar factores de riesgo, sino que también permitió clasificar su probable especificidad patogénica.

Este resultado coincide con la mayoría de los modelos que muestran valores más elevados de AUC y de esperados/observados en pacientes masculinos fumadores que en masculinos no fumadores.[9]

Aunque el sexo femenino se asocia al cáncer de pulmón en pacientes no fumadores, una revisión sistemática[13] de 2025 concluyó que en mujeres no fumadoras la terapia de reemplazo hormonal y la anticoncepción hormonal no constituyen factores de riesgo específicos para el desarrollo de cáncer de pulmón; resultados con los que coincide el presente estudio.

En los modelos 2 y 4 el consumo de café fue un factor protector independiente del consumo de tabaco, lo que refuerza la idea de su posible efecto beneficioso contra esta enfermedad.

Una revisión sistemática y metanálisis dosis-respuesta de estudios de cohortes prospectivas,[15] publicada en año 2024, obtuvo una asociación positiva entre la incidencia de cáncer de pulmón y la cantidad de café que se consume. Sin embargo, dos estudios[16,17] del mismo año, entre los que se encuentra un metaanálisis con más de 1,7 millones de participantes, incluidos más de 30 000 con cáncer de pulmón, mostraron que el café no pareció ser, por sí mismo, un factor de riesgo al controlar factores como el tabaquismo y los estilos de vida.

En cuanto al tratamiento con esteroides, las pruebas científicas sobre su papel como factor de riesgo o protector en el cáncer de pulmón no son concluyentes.

Los esteroides inhalados pueden estar asociados con una reducción del riesgo de cáncer de pulmón, especialmente en determinados subgrupos de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.(18) Sin embargo, el uso de esteroides sistémicos ≥30 días puede inducir cambios epigenéticos que favorecen la progresión tumoral y la evasión del sistema inmunológico.[19,20,21]

En el modelo 2 también se observó que la “edad >61 años” se comportó como un factor de riesgo débil, lo que coincide con otros estudios [9,22].

En ese modelo 2, la exposición intradomiciliaria al humo de tabaco incrementó la probabilidad de enfermar en más de 22 veces, mientras que en los modelos 3 y 4 (con controles fumadores) no tuvo significación estadística, lo que respalda la teoría de que puede ser un factor independiente para el desarrollo de cáncer de pulmón en no fumadores.

Una revisión sistemática[23] mostró que los pacientes que convivían con una esposa/esposo fumador tenían un riesgo 41 % mayor de desarrollar la enfermedad en comparación con los no fumadores cuyas parejas no fumaban; este riesgo aumentó a un mayor tiempo de exposición.

En general, la comunidad científica señala que son pocos los modelos predictivos aplicables a no fumadores.[9]

En la revisión realizada por los autores hasta el momento de redactar este artículo, no se encontraron publicaciones en Cuba sobre factores predictores del cáncer de pulmón en personas no fumadoras. Su fortaleza se sustenta en una estrategia metodológica validada por la concordancia entre el árbol de clasificación y los modelos de regresión que, aunque deben interpretarse como modelos exploratorios, permitieron identificar la estructura jerárquica de los predictores y cuantificar el peso específico de cada factor.

La estratificación de pacientes mediante perfiles facilita la aplicación clínica para la toma de decisiones.

Además, se superan limitaciones de diseños convencionales al excluir fumadores en el grupo de casos y controlar la confusión del tabaquismo con múltiples grupos de comparación; también se incluyeron fumadores con cáncer como grupo control para diferenciar factores dependientes e independientes del tabaco, lo que resalta hallazgos etiológicos específicos en no fumadores.

Entre las **limitaciones** se encuentra el tamaño relativamente reducido de la muestra, particularmente el número de casos, que podría limitar la estabilidad de los modelos multivariados y la precisión de las estimaciones obtenidas, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela y considerarse de carácter exploratorio. Otra limitación fue que no se realizó un análisis estratificado por subtipo histológico del cáncer de pulmón. Esta decisión se debió a que el tamaño muestral por subtipo, especialmente en no fumadores, habría sido insuficiente y generaría categorías muy pequeñas, análisis con bajo poder estadístico y aumentaría el riesgo de asociaciones no concluyentes.

Dado que el objetivo principal del trabajo fue identificar factores de riesgo globales para el cáncer de pulmón en no fumadores, se priorizó el desenlace principal (cáncer de pulmón) sin fragmentarlo (subtipos histológicos).

Futuros estudios con mayor tamaño muestral podrán explorar asociaciones específicas según subtipo histológico del cáncer de pulmón y otros elementos (localización topográfica, genotipo, mutaciones, entre otras) inherentes a la presentación de la enfermedad en cada individuo.

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

CONCLUSIONES

Se identificaron asociaciones relevantes y perfiles exploratorios que sugieren un patrón etiológico distinto del cáncer del pulmón en no fumadores. Estos hallazgos generan hipótesis para futuros estudios con mayor tamaño muestral y validación externa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kerpel-Fronius A, Tammemägi M, Cavic M, Henschke C, Jiang L, Kazerooni E, et al. Screening for Lung Cancer in Individuals Who Never Smoked: An International Association for the Study of Lung Cancer Early Detection and Screening Committee Report. Journal of Thoracic Oncology [Internet]. 2021 [Citado 18/12/2025];17(1):56–66. Disponible en: https://www.jto.org/action/showPdf?pii=S1556-0864%2821%2902391-1
2. Bhopal A, Peake MD, Gilligan D, Cosford. Lung cancer in never-smokers: a hidden disease. J Royal Soc Med [Internet]. 2019 [Citado 18/12/2025]; 112(7):269-271. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6613278/pdf/10.1177_0141076819843654.pdf
3. Murphy C, Pandya T, Swanton Ch, Solomon BJ. Lung cancer In non-smokers. JAMA [Internet]. 2025 Nov [Citado 18/12/2025];334(20):1836–45. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7618360/pdf/EMS210578.pdf
4. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud 2024 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2025 [Citado 18/12/2025]. Disponible en: https://files.sld.cu/dne/files/2025/09/AES-2024-para-sitio-3.pdf
5. Naidu SB, Wisking A, Karoshi A, Burdett S, Godolphin PJ, Popat S, et al. Risk Factors Associated With Incidence of Lung Cancer in Never-Smokers: A Systematic Review and Meta-Analysis. JTO Clinical and Research Reports [Internet]. 2025 [Citado 18/12/2025];6(12):100910. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2025.100910
6. Díaz-Gay M, Zhang T, Hoang PH, Leduc Ch, Baine MK, Travis WD, et al. The mutagenic forces shaping the genomes of lung cancer in never smokers. Nature [Internet]. 2025 [Citado 18/12/2025];644:133–44. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12667038/pdf/nihms-2124925.pdf
7. Garrido J, Bernal Y, González E, Blanco A, Sepúlveda-Hermosilla G, Freire M, et al. Beyond tobacco: genomic disparities in lung cancer between smokers and never-smokers. BMC Cancer [Internet]. 2024 [Citado 18/12/2025];24:951. Disponible en: https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12885-024-12737-1.pdf
8. Arrieta O, Arroyo-Hernández M, Soberanis-Piña PD, Viola L, Del Re M, Russo A, et al. Facing an un-met need in lung cancer screening: The never smokers. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2024 [Citado 18/12/2025];202:104436. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842824001793?via%3Dihub
9. Xing-Feng B, Yue-Pan X, Ru-Huang J, Qiang-Jiang Ch, Sen-Zhang W, Zhu F, et al. External validation of lung cancer prediction models combining epidemiological predictors in chinese ever and never smokers: guangzhou biobank cohort study. Cancer Medicine [Internet]. 2025 [Citado 18/12/2025]; 14:e71104. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cam4.71104
10. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil [Internet]. España: WMA; 2013 [Citado 18/12/2025]. Disponible en: http://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/
11. McAllister BJ, Malhotra Mukhtyar R, Cai S, Brown K, Lock S, Khan S. Relationship between household air pollution and lung cancer in never smokers in high-income countries: a systematic review. BMJ Open [Internet]. 2025 [Citado 18/12/2025];15:e093870. Disponible en: http://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-093870
12. Cheng, Chan, Weber, Steinberg J, Young J, Canfel K, et al. Solid fuel use and lung cancer mortality in never-smokers. Am J Respir Crit Care Med. 2022; 206 (9):1153–62.
13. Naidu SB, Wisking A, Karoshi A, Burdett S, Godolphin PJ, Popa S, et al. Risk factors associated with incidence of lung cancer in never-smokers: a systematic review and meta-analysis. JTO Clin Res Rep. 2025 ;6:100910.
14. Shirgaonkar R, Mohapatra PR, Panigrahi MK, Mishra P, Bhuniya S, Sarka S, et al. Evaluation of risk factors for lung cancer among never smokers and their association with common driver mutations. Cureus [Internet]. 2024 [Citado 18/12/2025];16(3): e56024. Disponible en: http://doi.org/10.7759/cureus.56024
15. Jabbari M, Salari-Moghaddam A, Bagheri A, Larijani B, Esmaillzadeh A. A systematic review and dose–response meta-analysis of prospective cohort studies on coffee consumption and risk of lung cancer. Sci Rep [Internet]. 2024 [Citado 18/12/2025];14:14991. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41598-024-62619-6.pdf
16. Jin S, Je Y. Coffee Consumption and Risk of Lung Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Nutr Cancer [Internet]. 2024 [Citado 18/12/2025];76(7):552-62. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/01635581.2024.2348219
17. Bonjaku J, Lama A, Pesanayi T, Shatri J, Chamberlin M, Hoxha I. Lung Cancer and Lifestyle. Hematol Oncol Clin N Am [Internet]. 2024 [Citado 18/12/2025];38(1):171-84. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889858823000734?via%3Dihub

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

18. Raymakers AJN, Sadatsafavi M, Sin DD, FitzGerald M, Marra CA, Lynd LD. Inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer in COPD: a population-based cohort study. Eur Respir J [Internet]. 2019 [Citado 18/12/2025];53:1801257. Disponible en: https://doi.org/ 10.1183/13993003.01257-2018

19. Traversa BM, Raizada D, Kragelj E, Spegel J, Ilter D, Gomes AP. Abstract 4722: Chronic upregulation of glucocorticoid hormones trigger chromatin remodeling in NSCLC through dynamic regulation of histone H3 chaperones. Cancer Res [Internet]. 2023 [Citado 18/12/2025];83(7_Suppl): 4722. Disponible en: https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/7_Supplement/4722/723474/Abstract-4722-Chronic-upregulation-of

20. Merk VM, Grob L, Fleischmann A, Brunner T. Human lung carcinomas synthesize immunoregulatory glucocorticoids. Genes & Immunity [Internet]. 2023 [Citado 18/12/2025];24:52–56. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41435-023-00194-y

21. Oh TK, Song I. Long-Term Glucocorticoid Use and Cancer Risk: A Population-Based Cohort Study in South Korea. Cancer Prev Res [Internet]. 2020 [Citado 18/12/2025];13:1017–26. Disponible en: https://aacrjournals.org/cancerpreventionresearch/article/13/12/1017/47287/Long-Term-Glucocorticoid-Use-and-Cancer-Risk-A

22. Burt JR, Qaqish N, Stoddard G, Jridi A, Anderson PS, Woods L, et al. Non-small cell lung cancer in ever-smokers vs never-smokers. BMC Medicine [Internet]. 2025 [Citado 18/12/2025];23(3):1-14. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11702147/pdf/12916_2024_Article_3844.pdf

23. Elkefi S, Zeinoun G, Tounsi A, Bruzzese JM, Lelutiu-Weinberger C, Matthews AK. Second-hand smoke exposure and risk of lung cancer among nonsmokers in the united states: a systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2025 [Citado 18/12/2025];22:595. Disponible en: https://www.mdpi.com/1660-4601/22/4/595/pdf

Financiación

No se obtuvo financiamiento externo para esta investigación.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Geovanis Alcides Orellana Meneses: conceptualización, administración de proyecto, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.
Rocío Concepción Fonticiella: curación de datos, investigación, redacción-revisión y edición.
Juan Jesús Ramos Viciedo: curación de datos, investigación, metodología, redacción-revisión.
Juan Luis de León Lozano: curación de datos, investigación, redacción-revisión y edición.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0