

DIAGNÓSTICO PRECOZ DE ENFERMEDADES PULMONARES POR TABAQUISMO

EARLY DIAGNOSE OF SMOKING LUNG DISEASES

DR. RODRIGO GIL D., DR. CRISTIÁN IBARRA D., DR. MATÍAS FLORENZANO V., DRA. MARÍA TERESA PARADA C.Y
EU. GISSELLA MORÍN R. (1)

(1) UNIDAD DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. CLÍNICA LAS CONDES.

Email:
rgil@clc.cl

RESUMEN

El tabaquismo es una epidemia y en Chile la prevalencia no ha disminuido. Entre las causas más importantes de muerte por tabaquismo están el cáncer pulmonar y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La erradicación del tabaquismo es la mejor estrategia de prevención de estas enfermedades. La segunda estrategia es la detección precoz de ellas. Sin embargo la EPOC está sub diagnosticada en todo el mundo. No está claro si la solución es hacer más espirometrías en población de riesgo. Es posible que otros métodos diagnósticos como la tomografía axial computada de tórax (TAC) y la difusión pulmonar, puedan mejorar la capacidad de diagnóstico precoz de esta enfermedad. El cáncer pulmonar es el más mortal de los cánceres. El diagnóstico en etapas tempranas mejora significativamente su pronóstico. Hay varios estudios en curso que evalúan el beneficio de hacer pesquisa de cáncer pulmonar con TAC.

Palabras clave: EPOC, tabaquismo, cáncer pulmonar.

SUMMARY

Cigarette smoking is worldwide epidemic and in Chile its prevalence is not decreasing. Lung cancer and COPD are important causes of smoking related mortality. Primary prevention of smoking is the best way to avoid these diseases.

The second best strategy is an early detection of them. However COPD is under diagnosed all over the world and it is not clear if the solution is doing spirometry in risk population. CT scan of the chest and DLCO could increase the early diagnose. Lung cancer is a deadly disease. Its prognosis is much better in early stages. Currently there are some studies in progress evaluating the benefit of doing screening for lung cancer with CT of the chest.

Key words: COPD, smoking, lung neoplasms.

INTRODUCCIÓN

La epidemia de tabaquismo mata cada año a 5.400.000 de personas en el mundo. De proseguir esa tendencia, para 2030 la cifra aumentará hasta más de ocho millones anuales (1). Las causas más importantes de muerte por tabaquismo son la enfermedades cardiovasculares, el cáncer pulmonar y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (2, 3). Sin embargo, como el tabaquismo es un hábito adquirido, estas muertes podrían reducirse significativamente. De hecho, en Estados Unidos (EE.UU.) el tabaquismo es la causa más frecuente de muerte e invalidez prevenibles (2, 4).

La prevención primaria de estas enfermedades podría lograrse reduciendo el tabaquismo que es su mayor factor de riesgo. En EE.UU. la prevalencia de tabaquismo ha disminuido en hombres y mujeres entre 1975 y 2006 (2). Sin embargo, en los países en desarrollo la prevalencia

está en aumento. En Chile la prevalencia de consumo diario se mantiene alrededor de 30% entre 2006 y 2008 (5).

La segunda alternativa es la prevención secundaria de la EPOC y del cáncer pulmonar, que es el motivo de esta presentación. Nos centraremos en la pesquisa precoz de ellas.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

Según la "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease" (GOLD) (6) el diagnóstico de EPOC se sospecha en pacientes que tienen disnea, tos crónica o expectoración y/o historia de exposición a factores de riesgo de la enfermedad, fundamentalmente tabaquismo. A su vez el diagnóstico se confirma con una espirometría que muestra una limitación al flujo aéreo que no es completamente reversible.

Si para hacer diagnóstico de EPOC se requiere presencia de síntomas y una espirometría alterada, es difícil pensar en hacer un diagnóstico temprano. Es bien sabido que en etapas tempranas de la EPOC no hay síntomas, o estos son inespecíficos, y que los signos del examen físico no son de ayuda diagnóstica. Por otra parte un fumador puede tener una espirometría alterada en ausencia de síntomas. Por último hay que agregar que los fumadores tienden a ignorar los síntomas o atribuirlos a una condición transitoria propia del fumar.

Diversos estudios demuestran que la EPOC está sub diagnosticada en todo el mundo. El estudio Platino (7) realizado en cinco ciudades Latino Americanas (Caracas, Ciudad de México, Montevideo, Sao Paulo y Santiago de Chile) mostró una prevalencia de EPOC entre 7,8 y 19,7% en personas ≥ 40 años, de las cuales el 88,7% no sabía de su diagnóstico. En Santiago la prevalencia de EPOC es de 17%, y el 87,4% de ellos no sabía de su diagnóstico (8).

Estas cifras no son muy diferentes en estudios Europeos (9). Un estudio reciente realizado en Inglaterra (10), que utiliza una definición mucho más estricta de EPOC que los anteriores, encuentra que entre 20.946 sujetos ≥ 30 años, 971 (4,7%) tienen EPOC; de los cuales 86,5% no sabía de su diagnóstico. Si la muestra se restringe a fumadores o ex fumadores entre 40 y 79 años, la prevalencia aumenta a 7,7%.

Prevención secundaria: La detección precoz de la EPOC podría contribuir a la prevención secundaria de la enfermedad, de la misma forma que el diagnóstico precoz de hipertensión arterial o dislipidemia han demostrado reducir la mortalidad por infarto agudo del miocardio y accidente vascular cerebral en EE.UU. (9).

Las recomendaciones internacionales respecto de detección precoz de EPOC son contradictorias. Las guías de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica en conjunto con la Asociación Latinoamericana del Tórax (11) recomiendan que se realice una espirometría en todo sujeto mayor de 40 años con antecedente de exposición a humo de tabaco o de combustión de biomasa. La Canadian Lung Associa-

tion y la British Thoracic Society (12) recomiendan hacer espirometría en fumadores o ex fumadores que tienen síntomas. Por otra parte la U.S. Preventive Services Task Force (13), que hace recomendaciones en EE.UU. acerca de prevención secundaria, recomienda no hacer pesquisa de EPOC utilizando espirometría, por no tener un beneficio demostrado. Otras organizaciones como la American Thoracic Society o la European Thoracic Society no se pronuncian al respecto.

Hasta este momento hemos planteado a la EPOC como una enfermedad homogénea, bien definida por una alteración funcional, esto es una limitación al flujo aéreo que no es completamente reversible, la cual es medida por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1). Sin embargo cada vez es más claro que entre los pacientes con EPOC hay una gran heterogeneidad en la presentación clínica y en la progresión de la enfermedad, la que no es adecuadamente descrita por la medición del VEF1. En relación a este punto, diversos autores han planteado que habría que desglosar los "distintos tipos de EPOC", lo que permitiría definir mejor cómo hacer diagnóstico, definir pronóstico y evaluar tratamientos.

Diversos estudios hechos en biopsias pulmonares y también en tomografías computadas de tórax (TAC) han demostrado que puede haber enfisema pulmonar y alteraciones inflamatorias de la pared bronquial en fumadores con espirometría normal (14, 15). Por otra parte la evaluación cuantitativa del enfisema en la TAC es una medida objetiva de la enfermedad del parénquima pulmonar que se correlaciona bien con los hallazgos histopatológicos y que podría predecir el grado de obstrucción al flujo aéreo (16). A mayor grado de enfisema radiológico, hay peor estado de salud (17) y aumento de la mortalidad (18).

Estos hallazgos sugieren que la TAC podría utilizarse como examen de pesquisa precoz de daño pulmonar por tabaquismo y eventualmente estimular a los fumadores a dejar de fumar.

En enero de 2008 el Centro de Enfermedades Respiratorias y Cirugía de Tórax, en conjunto con la Unidad de Medicina Preventiva de Clínica Las Condes, comenzaron a ofrecer un chequeo respiratorio para fumadores y ex fumadores ≥ 40 años. Este examen tiene por objeto detectar EPOC, cáncer pulmonar y bronquiolitis respiratoria en fumadores y ex fumadores aparentemente sanos.

El examen consiste en una espirometría con broncodilatador, una difusión pulmonar, una TAC y una evaluación posterior por médico neumólogo. Hasta ahora se han evaluado 210 personas, edad 55 años (mediana, rango 40 a 83), fumadores de 33 paquetes año (mediana, rango 5 a 96), fumadores activos 80%, ex fumadores 20%. La espirometría es normal en 87% según criterio GOLD (VEF1/CVF $< 70\%$), y 80% según criterio de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias (SER, percentil 95%). Sin embargo la TAC mostró enfisema en 46%, siendo este leve en 71% y bronquiolitis respiratoria en 19%. En 87/210 (41%) se realizó difusión pulmonar la que fue anormal en el 56% (criterio de Roca $< 80\%$).

De todos los que tienen enfisema, sólo un 18% tiene espirometría anormal según criterio GOLD y un 27% según criterio SER. Sin embargo un 80% tiene una difusión pulmonar alterada. Esto sugiere que la espirometría tiene un alto porcentaje de falsos negativos, esto es, dice que la persona está normal cuando en realidad tiene enfisema. Por otra parte la difusión tiene mucho menos falsos negativos y podría ser un mejor examen de pesquisa de enfisema que la espirometría. Si aplicamos la definición actual de EPOC, los fumadores que tienen enfisema radiológico y espirometría normal no tienen EPOC, sin embargo tienen un daño pulmonar por tabaquismo. Está por definirse cuál es el pronóstico de esta alteración.

Por otra parte, no está claro cuál es el impacto que tiene para un fumador al que se encuentre enfisema radiológico respecto de su hábito de fumar. Si se demostrara que dejan de fumar en mayor proporción que a los que no se les encuentra enfisema, se justificaría someterlos a este tipo de pesquisa.

CÁNCER PULMONAR

El cáncer pulmonar es la primera causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres en EE.UU., aunque no es el cáncer más frecuente. Esta discordancia se debe en parte a que entre el 75 a 80% de los cánceres pulmonares son diagnosticados en etapas tardías de la enfermedad. A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos de los últimos años, la sobrevida a 5 años es de alrededor del 16% (19).

La prevención primaria es la estrategia más efectiva para reducir el cáncer pulmonar ya que se considera que el tabaquismo es su causa en el 90% de los casos. Sin embargo la prevalencia de tabaquismo sigue siendo muy alta y en Chile no muestra declinación. Además el riesgo de cáncer se mantiene alto varios años después de dejar de fumar (20).

La sobrevida del cáncer pulmonar depende de la etapa en que se diagnostique, desde 60% a 5 años en etapa I hasta menos de 5% en etapa IV. Varias características del cáncer pulmonar sugieren que la pesquisa precoz podría ser efectiva: alta mortalidad, alta prevalencia, factores de riesgo conocidos, fase pre clínica prolongada y que el tratamiento es más efectivo en etapas precoces que en etapas tardías.

Los datos del USA Surveillance Epidemiology and End Results Registry (21) mostraron que en ausencia de campañas de pesquisa, sólo 16% de los casos de cáncer pulmonar en la población general fueron detectados en estadios I y II.

Desde 1960 se han hecho estudios de diagnóstico precoz de cáncer pulmonar. Los primeros utilizaron radiografía de tórax y citología de expectoración. Se detectaron más cánceres en etapas precoces (proporción en estadio I y II = 30-45%), pero la mortalidad por cáncer no mejoró en los grupos de pesquisa comparados con los grupos de control. Un meta análisis que incluye 5 de los estudios previos tampoco encontró beneficio en hacer pesquisa de cáncer en población de riesgo.

En estudios iniciales de pesquisa, que utilizaron Tomografía computada de tórax de baja dosis, la proporción de enfermedades pesquisadas en estadio I fue de 50-85%.

Por otra parte, el seguimiento con esta técnica, ha permitido observar que las tasas de crecimiento de cánceres pulmonares específicos pueden variar considerablemente. Algunos permanecen estables por largos períodos de tiempo (> 2 años), otros crecen en forma lineal y algunos otros aceleran abruptamente su tasa de crecimiento, luego de una larga fase de estabilidad (22). Los trabajos de pesquisa, nos enseñan entonces, a cuestionar el axioma de que 2 años de estabilidad es prueba de que todo nódulo es histológicamente benigno (23). En este sentido, en los últimos años, se han estado realizando estudios randomizados y controlados de pesquisa de cáncer pulmonar con TAC de tórax. Ninguno de los estudios está terminado.

El estudio NLST (The National Lung Screening Trial) en EE.UU. está siguiendo a 50.000 fumadores o ex fumadores por 3 años, haciendo TAC o radiografía de tórax. Está diseñado para detectar un 20% de reducción de mortalidad por cáncer. Se esperan resultados para el 2011 (www.cancer.gov/nlst).

El estudio DANTE (24) (Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays), en Italia está siguiendo a 2.811 fumadores por 10 años, haciendo TAC de tórax de baja dosis comparando con examen médico anual. Los resultados preliminares a tres años no muestran beneficio del grupo experimental en relación al control.

El estudio NELSON, en Holanda y Bélgica está siguiendo a 7.557 fumadores o ex fumadores por 10 años comparando TAC de tórax contra seguimiento simple. Este estudio evalúa los nódulos de acuerdo a su volumen. Se publicaron resultados parciales que muestran que utilizando este algoritmo, la sensibilidad de la pesquisa fue de 94.6%, y el valor predictivo negativo, 99.9% (25).

El Danish Lung Cancer Screening Trial (26), está siguiendo a 4.104 fumadores o ex-fumadores con TAC de tórax de baja dosis o no pesquisa. El efecto de este sistema de pesquisa en los hábitos de tabaquismo 1 año después, reflejaron una tasa de cese de 11.9% en el grupo de TAC y 11.8% en el grupo control (27). Las tasas de cese fueron mayores y las recaídas menores en los sujetos con hallazgos en los TAC basales y que requirieron control a los tres meses.

En las TAC de tórax es frecuente encontrar opacidades focales denominadas "en vidrio esmerilado" (OVE) las que son difíciles de interpretar ya que pueden ser una patología inflamatoria benigna, una hiperplasia adenomatosa atípica o un carcinoma bronquiolo-alveolar. Un estudio retrospectivo (28) probó la validez de un algoritmo para discriminar OVE focales benignas de malignas. El esquema incluía antibióticos orales, TAC de alta resolución de seguimiento 40 a 60 días después y biopsia percutánea bajo TAC. En un total de 40 pacientes, 11 fueron diagnos-

ticados con OVE benignas, 19 con cáncer de pulmón y 10 no recibieron diagnóstico. Las características asociadas con histología maligna fueron la forma no poligonal, un crecimiento aparentemente radial y márgenes netos. La especificidad de los hallazgos de la TAC fue baja. El rendimiento diagnóstico aumentaba después de los antibióticos orales, seguimiento con TAC de alta definición y biopsia percutánea. Dieciocho pacientes fueron a cirugía por cáncer de pulmón.

Daños potenciales de un programa de pesquisa de cáncer pulmonar. Aunque la pesquisa tiene el beneficio potencial de reducir la morbilidad y mortalidad por cáncer pulmonar también tiene los siguientes daños potenciales:

1. Morbilidad y mortalidad asociada a procedimientos diagnósticos en un nódulo pulmonar que resulta ser benigno.
2. Riesgo de cánceres asociados a radiación derivada de las TAC.
3. Ansiedad derivada de seguimiento de nódulos pulmonares por varios años.
4. Riesgo de resultados falsos negativos, en que se concluye que un cáncer pulmonar es una patología benigna

Como todavía hay que esperar algunos años para que finalicen los estudios que clarificarán si la pesquisa de cáncer pulmonar con TAC de tórax es beneficiosa, en el intertanto, los estudios de pesquisa tienen que realizarse dentro de un programa que cumpla con una metodología estructurada y en el que participen en forma coordinada los neumólogos, cirujanos de tórax, radiólogos, oncólogos, internistas y patólogos, como el que está en curso actualmente en Clínica Las Condes.

Otros métodos de pesquisa

La evaluación basal de DNA plasmático no parece mejorar el rendimiento de la pesquisa de cáncer de pulmón en un programa con TAC en grandes fumadores, como se mostró en un estudio realizado en una cohorte de 1035 pacientes (29). La concentración mediana basal no era diferente en 38 sujetos que desarrollaron cáncer en un período de cinco años, comparados con los libres de cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008. World Health Organization www.who.int/tobacco/globaldata
2. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses--United States, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57:1226.
3. Cigarette smoking among adults and trends in smoking cessation - United States, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(44):1227-32.
4. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2004 Mar 10;291(10):1238-45.
5. Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes del Gobierno de Chile. CONACE. www.conace.cl
6. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (Updated 2009). www.goldcopd.org
7. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JB, et al. Chronic obstructive pulmonary diseases in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366:1875-1881.
8. Tálamo C, Montes de Oca M, Halbert R, et al, for the PLATINO team. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest* 2007; 131:60-67.
9. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2009; 374: 721-32
10. Jordan RE, Lam KH, Cheng KK, et al. Case finding for chronic obstructive pulmonary disease: a model for optimising a targeted approach. *Thorax* 2010;65:492-498.
11. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2007. www.separ.es
12. Chronic obstructive pulmonary disease: national clinical guideline for management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59.
13. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Spirometry. *Ann Intern Med*. 2008;148:529-534.
14. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
15. Nakano Y, Muro S, Sakai H. Computed Tomographic Measurements of Airway Dimensions and Emphysema in Smokers. Correlation with Lung Function. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 1102-1108.
16. Kinsella M, Muller NL, Abboud RT, et al. Quantitation of emphysema by computed tomography using a "Density mask" Program and correlation with pulmonary function tests. *Chest* 1990;97:315-321.
17. Han MK, Bartholmai B, Liu LX, Murray S, et al. Clinical significance of radiologic characterizations in COPD. *COPD* 2009;6:459-467.
18. Martínez FJ, Foster G, Curtis JL, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1326-1334.
19. Cancer statistics, 2009. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:225-49.
20. Primary prevention, smoking, and smoking cessation: implications for future trends in lung cancer prevention. Burns DM. *Cancer*. 2000;89(11 Suppl):2506-9.
21. SEER. November 2005. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html?statfacts_page=lungb.html&x=14&y=15.
22. Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, et al. 5-Year lung cancer screening experience: growth curves of 18 lung cancers compared to histologic type, CT

attenuation, stage, survival, and size. Chest 2009; 136:1586-1595.

23. MacMahoun H, Austin JH, Gauser G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scanning: a statement from the Fleischner Society. Radiology 2005; 237:395-400.

24. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:445-45.

25. Van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. N Engl J Med 2009;361:2221-2229.

26. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial: overall design and results of the prevalence round. J Thorac Oncol 2009;4:608-614.

27. Ashraf H, Tonnesen P, Holst PJ, et al. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). Thorax 2009;64:388-392.

28. Infante M, Lutman RF, Imparato S, et al. Differential diagnosis and management of focal ground-glass opacities. Eur Respir J 2009;33:821-827.

29. Sozzi G, Roz L, Conte D, et al. Plasma DNA quantification in lung cancer computed tomography screening: five-year results of a prospective study. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:69-74.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

Space System

Ultima Tecnología en Terapia de Infusión.

- Flexibilidad** Sistema Modular que Optimiza Espacio.
- Seguridad** Avanzada Biblioteca de Drogas. Cálculo Automático de Dosis.
- Versatilidad** Fácil Manejo de Infusión.
Anestesia y Analgesia (TIVA - TCI y PCA).
Parenteral y Enteral.
Transfusión y Quimioterapia.
Infusión en Resonador Magnético.

