



Revista SOCAMPAR

Patología del tórax

Volumen 2

Número 2

Julio 2017

Revista

SOCAMPAR

Patología del tórax

Órgano oficial de la Sociedad Castellano-Manchega de Patología Respiratoria

Comité editorial

Raúl Godoy Mayoral
Carlos Alberto Rombolá
María Eugenia Casado López
Raúl Hidalgo Carvajal
Juan Carlos Ceballos Romero

Carlos Bujalance Cabrera
José Gallardo Carrasco
Encarnación López Gabaldón
Francisco Javier Agustín Martínez
Francisco L. Gil Muñoz

Editor y maquetador

Sergio García Castillo

Comité asesor

Aurelio Arnedillo Muñoz
Esther Barreiro Portela
Felipe Villar Álvarez
Aurelio L. Wangüemert Pérez

La recepción de un trabajo por la revista no implica su publicación. El autor será informado del proceso de evaluación. La presentación de un trabajo a la revista supone el permiso para la publicación y difusión por parte de ésta del autor. El autor debe manifestar que su trabajo respeta los derechos de autor de terceros.

<http://www.revista-socampar.com>

<http://www.socampar.com>

SOCAMPAR

Sociedad Castellano-Manchega de Patología Respiratoria

Presidente: Raúl Godoy Mayoral

Vicepresidente: Carlos Alberto Rombolá

Tesorera: María Eugenia Casado López

Secretaría: Raúl Hidalgo Carvajal

Vocales:

Albacete: Juan Carlos Ceballos Romero

Ciudad Real: Carlos Bujalance Cabrera

Cuenca: María Eugenia Casado López

Guadalajara: José Gallardo Carrasco

Toledo: Encarnación López Gabaldón

Vocal de residentes: Francisco Javier Agustín Martínez

Webmasters:

Francisco L. Gil Muñoz

Francisco Javier Agustín Martínez



ÍNDICE

EDITORIAL

- Atención Primaria y Neumología, una pareja obligada a entenderse** 24
Pedro J. Tárraga López

ORIGINAL

- Calidad de la espirometría en un laboratorio de función pulmonar** 25
García Castillo S, García López MJ, Castillejos Sielva ML, Blasco Martínez C, Godoy Mayoral R

REVISIÓN

- Cáncer de pulmón en no fumadores: de la epidemiología a los biomarcadores** 28
García Delicado EJ, Arévalo González M

ARTÍCULO ESPECIAL

- Foro de revistas científicas de patología respiratoria** 36
Villar Álvarez F, Arnedillo A, Godoy Mayoral R, Wangüemert Pérez AL

CASOS CLÍNICOS

- Sarcoma de alto grado pulmonar en paciente con síndrome constitucional e infiltrado pulmonar persistente** 38
Peña Durán A

- Derrame pleural como debut de síndrome linfoproliferativo** 41
Ochoa Ramírez Á, Torres Ceballos B, Roa Ballesteros A, De Vicente Collado M, Solano Ramos F, Marcos Sánchez F



EDITORIAL

Atención Primaria y Neumología, una pareja obligada a entenderse

Autor: Pedro J. Tárraga López

La atención primaria (AP) es la puerta de entrada del Sistema Nacional de Salud y constituye, sin duda, su columna vertebral.

Dentro de las causas de consulta en este nivel las del aparato respiratorio constituyen entre un 20 y un 25%: pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, síndrome apnea-hipopnea del sueño... Constituyen el pan de cada día de los médicos de familia, por ello estamos llamados a mantener una estrecha coordinación y colaboración con los neumólogos como referentes para interconsulta de confirmación diagnóstico o de tratamientos complejos que necesiten ingreso hospitalario.

Pero la relación entre profesionales de AP y neumología, incluso la institucional, hasta fechas recientes ha sido escasa y discontinua. Hasta hace pocos años no se han elaborado los primeros documentos asistenciales de consenso entre las sociedades científicas respectivas para la asistencia de las enfermedades prevalentes, como el asma y la EPOC, que luego han tenido una continuidad dispar en posteriores actualizaciones.

Habitualmente, la relación se ha realizado bajo dos modelos, uno "clásico" o el del "consultor". El primero sitúa a los pacientes en dos compartimentos estancos y son controlados en una u otra especialidad; el segundo relega al neumólogo a un papel meramente de espectador, sin implicación directa asistencial. Pero el objetivo ideal sería un esquema de relación entre ambos, en este caso mixto, de consultoría y asistencia.

En nuestra área de Albacete, desde hace cuatro años que se hizo la integración de las gerencias de atención especializada y atención primaria, se inició un proyecto con el fin de coordinar médicos de familia y neumólogos en la atención de pacientes EPOC y asmáticos, pues, a fin de cuentas, son los mismos, con las mismas patologías y tratamientos.

Hay un neumólogo en la consulta EPOC-Asma que actúa como asesor, pero también se implica en la atención de enfermos. Su papel fundamental es filtrar o cribar las consultas dirigidas desde AP, con el fin de retornar dichos pacientes a la AP tras su correcta valoración y orientación diagnóstica y terapéutica. Tan sólo retendría a los enfermos particularmente graves o que precisan estudios diagnósticos más complejos, que necesariamente se deberían efectuar en un medio hospitalario tras su derivación con carácter preferencial.

Tras casi cuatro años de rodaje, esta consulta no termina de implantarse con solidez, si bien otro proyecto similar con medicina interna, UCAPI (Unidad de

Cuidados Atención Primaria-Medicina Interna) sí se está afianzando con gran eficiencia tanto en frecuentación como en resultados.

Hay que hacer, por tanto, una evaluación y corregir posibles errores o deficiencias para conseguir que la atención de los pacientes respiratorios (AP-neumología) sea poco a poco lo más perfecta posible, pues, sin lugar a dudas, esta coordinación-colaboración entre niveles de asistencia debe ser prioritaria.

El camino de la atención primaria en el mundo respiratorio es largo y todavía le queda recorrido por hacer: es importante el papel de los profesionales de este ámbito en los institutos y escuelas para la prevención del tabaquismo en niños y jóvenes, pero también la detección y abordaje de fumadores en las consultas para proceder a su tratamiento o derivar a los más complejos a las consultas especializadas de tabaquismo.

También es imprescindible el correcto diagnóstico (con analíticas, radiología y espirometrías) y seguimiento de patologías como EPOC y asma para derivar a neumología los casos complejos o que necesiten tratamientos hospitalarios.

Debe hacerse una mención especial también a una patología emergente como el síndrome apnea-hipopnea del sueño en el que desde AP debe colaborar primero en el diagnóstico y posteriormente en el seguimiento del tratamiento.

El camino es largo y no exento de dificultades, pero desde la Sociedad de Médicos Generales y de Familia de Castilla-La Mancha quiero agradecer a SOCAMPAR su buena predisposición a iniciar el camino con nosotros, pues, sin lugar a dudas, juntos conseguiremos llegar al final y esto repercutirá en la mejor atención a los pacientes respiratorios y en la salud de los pacientes en Castilla-La Mancha.

La marcha ya se ha iniciado y juntos estamos en un proyecto común de vacunación del adulto, pero esto solo ha de ser el arranque. Confío en que la colaboración seguirá ampliándose a los otros campos referidos: tabaquismo, EPOC, asma, apnea-hipopnea...

También quiero felicitar al director y editores de esta revista por el éxito en este primer año de publicación y agradecer su ofrecimiento a nuestra Sociedad, que, sin lugar a dudas, aceptamos y espero que pronto puedan llegar artículos desde AP.

Dr. Pedro J. Tárraga López
Vicepresidente Primero SEMG Castilla la Mancha



ORIGINAL

Calidad de la espirometría en un laboratorio de función pulmonar

Autores: García Castillo S¹, García López MJ², Castillejos Sielva ML², Blasco Martínez C², Godoy Mayoral R¹

¹ *Facultativo Especialista en Neumología. Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario de Albacete. Albacete.*

² *DU en Enfermería. Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario de Albacete. Albacete.*

Resumen:

Introducción: La espirometría es una prueba fundamental para el estudio de la patología y fisiología pulmonar. Nuestro objetivo es observar la calidad de nuestras espirometrías.

Material y métodos: Estudio transversal y descriptivo de 103 pacientes. Se clasificaron las espirometrías en grados de calidad de A a F según la propuesta de la SEPAR.

Resultados: El 66% de nuestras espirometrías tenían buena calidad (grados A o B) y hasta el 76,7% aceptable (grado C).

Conclusión: Nuestros resultados de calidad son buenos, pero debemos mejorarlos.

Palabras clave: Espirometría; calidad.

Resume:

Introduction: Spirometry is a principal test to study the pulmonar pathology and physiology. Our aim is to test our spirometry quality.

Material and methods: Cross-sectional descriptive study of 103 patients. Spirometries were classified on grades from A to F.

Results: 66% of our spirometries have a good quality (A or B grades) and 76,7 % an acceptable quality (C grade).

Conclusion: Our quality results are good, but we must improve them.

Keywords: Spirometry; quality control.

Introducción:

La espirometría es una prueba fundamental para el estudio de la patología y fisiología pulmonar. Es necesaria para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con patología pulmonar. No es una prueba exclusivamente neumológica, sino que debería hacerse e interpretarse en otros ámbitos, como atención primaria. La utilidad de la espirometría va desde la valoración del estado físico, pasando por el riesgo quirúrgico de muchos procedimientos, el cribaje y seguimiento de pacientes en riesgo por exposición a sustancias (tabaco, exposición laboral, etc.), al estudio y seguimiento de patologías concretas, como por ejemplo el asma y la EPOC¹.

La reducción de la capacidad vital forzada (FVC) se ha relacionado con mayor mortalidad en cáncer y patologías cardíacas y con menor supervivencia en adultos sin sintomatología o enfermedad respiratoria².

Es muy importante que el espirómetro esté calibrado y que la espirometría se haga por un técnico experimentado.

La espirometría se utiliza para el diagnóstico y seguimiento de ciertas patologías, por eso es muy importante mantener un adecuado control de calidad.

Nuestro objetivo es observar la calidad de nuestras espirometrías.

Material y métodos:

Éste es un estudio transversal y descriptivo. Se analizaron las espirometrías basales de los primeros 103 pacientes que pasaron por la unidad de pruebas funcionales en Abril de 2017.

En nuestro hospital, el servicio encargado de las pruebas funcionales es el de neumología. Las pruebas funcionales son la base de la mayoría de estudios neu-

mológicos, por eso nuestro servicio mantiene una unidad de pruebas funcionales respiratorias con un facultativo especialmente dedicado y está muy preocupado por la calidad de nuestras pruebas.

Se utilizaron los espirómetros de la unidad que son calibrados todos los días con jeringas de 3 litros. Se tiene en cuenta la presión atmosférica y la temperatura. El procedimiento de trabajo fue el habitual (se procedía a pesar y tallar al paciente, se introducían los datos en el ordenador y se utilizaron pinzas para la nariz). Los procedimientos espirométricos se hicieron con el paciente sentado.

Se dejó que las enfermeras hicieran la espirometría como habitualmente lo hacían, comprobándose que siempre hacían un mínimo de 3 intentos y un máximo de 10, y se observó que siempre explicaban la técnica antes del procedimiento. Además que siempre incentivaban al paciente con tono de voz enérgico en el momento de iniciar la espiración. En la unidad trabajan 3 enfermeras con muchos años de experiencia. La enfermería no valoraba la calidad de las pruebas.

La calidad de las pruebas era valorada por un neumólogo de la unidad de pruebas funcionales, siendo siempre el mismo y sin conocer a los pacientes ni saber exactamente qué enfermera había realizado la prueba.

Para valorar la calidad de la prueba se utilizó la graduación de calidad de la última normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)³.

Los criterios de aceptabilidad de una espirometría son:

1. El inicio es rápido y sin vacilaciones de manera visual y a través de los valores dados, si había duda.
2. El trascurso de la maniobra debe ser continuo, sin artefactos.
3. La finalización no debe mostrar una interrupción temprana de la espiración. La maniobra no debe durar menos de 6 segundos.

Los grados de calidad de la espirometría forzada según la última normativa de la SEPAR son seis:

- A : Tres maniobras aceptables (sin errores) y entre las dos mejores FVC y FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) hay como máximo una diferencia de 150 ml.
- B: Tres maniobras aceptables (sin errores) y entre las dos mejores FVC y FEV₁ hay como máximo una diferencia de 200 ml.
- C: Dos maniobras aceptables (sin errores) y entre las dos mejores FVC y FEV₁ hay como máximo una diferencia de 200 ml.
- D: Dos o tres maniobras aceptables (sin errores) y entre las dos mejores FVC y FEV₁ hay como máximo una diferencia de 250 ml.
- E: Una maniobra aceptable (sin errores).
- F: Ninguna maniobra aceptable (sin errores).

Se ha hecho una distribución de frecuencias para ver el porcentaje de pruebas aceptables que tenemos. Además se ha medido el número de intentos, género, edad, talla y peso.

Resultados:

Se hicieron espirometrías a 103 pacientes, de los que 57 eran hombres. Tenían una edad media de 64, una talla de 161,31 centímetros, un peso de 78,32 kilogramos y un índice de masa corporal de 30,1 kilogramos/metro cuadrado. Se hicieron una media de 6,68 intentos (Tabla 1).

Hombres	57
Mujeres	46
Edad (años)	64 (DE 16,29)
Talla (cm)	161,31 (DE 7,97)
Peso (Kg)	78,32 (DE 16,47)
IMC	30,1 (DE 5,84)
Intentos	6,68 (DE 2,59)

Tabla 1. Variables obtenidas con su desviaciones típicas

Las calidades de las espirometrías están resumidas en la tabla 2 y la figura 1. Se observa que un 62,1% presentaba una calidad A, 66% si sumamos las de calidad B y 76,7 % si añadimos las de calidad aceptable o C.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
A	64	62,1	62,1
B	4	3,9	66
C	11	10,7	76,7
D	2	1,9	78,6
E	9	8,7	87,4
F	13	12,6	100
Total	103	100,0	

Tabla 2. Distribución de calidades

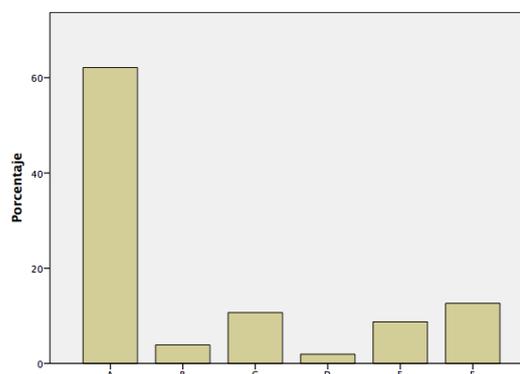


Figura 1. Grados de calidad

Discusión:

Se consideran de buena calidad las maniobras con grado A y B y de calidad aceptable las C. Las otras no son válidas para la interpretación³, según la propuesta de graduación de la SEPAR.

Elegimos un límite de repeticiones de espirometría ya que encontramos esta indicación en la bibliografía⁴ y era lo que se hacía previamente en nuestro laboratorio.

La calidad en nuestras espirometrías está alrededor del 66% si consideramos una buena calidad (hasta el grado B) y de un 76,7 % si consideramos una calidad aceptable (hasta el grado C). Esto no quiere decir que toda espirometría sin una calidad aceptable no sea útil, pero sí se deben tener en cuenta estos criterios, ya que podrían dar lugar a confusiones diagnósticas y de seguimiento.

La espirometría en atención primaria está infrautilizada en el diagnóstico de la EPOC. Sólo entre el 38,4% y el 58,4% de los diagnósticos de EPOC la tienen⁵.

Se pudo comprobar, en un estudio sobre espirometría en atención primaria en Navarra, que en un 76% de los casos para la FVC y en un 39,7% para el FEV₁, había un incumplimiento de los criterios de reproducibilidad recomendados por la *American Thoracic Society*⁶. Esto nos da un porcentaje de calidad del 24%. Un buen índice de reproducibilidad para la FVC y el FEV₁ lo constituye diferencias inferiores a 200 ml entre las dos mejores maniobras⁷. En otro artículo en el que se medía la calidad en atención primaria en Guipúzcoa, sólo el 38,5% de las espirometrías realizadas reúne los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad de la ATS⁷.

De esta manera parece que en los estudios de atención primaria se utiliza la espirometría menos de lo que se debiera y, en los que se utiliza, la calidad de ésta es bastante baja.

Hay que tener en cuenta que entre un 10 y un 20% de los casos no es posible conseguir una calidad aceptable, a pesar del esfuerzo y entrenamiento de los técnicos y pacientes, sin embargo, el adecuado entrenamiento de los técnicos maximiza la calidad^{3,9,10}.

Por tanto, el objetivo de calidad a conseguir debería estar por encima del 80%, ya que, como hemos comentado antes, hasta en un 20% de los casos no es posible conseguir una calidad aceptable. De esta manera, debemos implantar actuaciones de cara a mejorar estos resultados. Este estudio es la base para una reevaluación futura.

Nuestro estudio tiene una sesgo fundamental, que es el hecho de no haber sido realizado a ciegas, de manera que la realización del estudio ha podido influir en los resultados. Además, hubiese sido interesante diferenciar la calidad en función del técnico que realizaba la espirometría.

En conclusión, aunque nuestros resultados de calidad son buenos comparados con los publicados en aten-

ción primaria, debemos mejorarlos haciendo un seguimiento continuo de la calidad, diferenciando la calidad por enfermero, valorando posibles variables que influyan en ésta (tipo de paciente, edad, nivel cultural...) y ofreciendo formación continua, además de incentivar la implicación de los técnicos.

Bibliografía:

1. Celli BR. The importance of spirometry in COPD and asthma: effect on approach to management. *Chest* 2000;117:15S-19S.
2. Burgos F. La espirometría forzada de calidad en atención primaria, impacto en el tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(5):224-225).
3. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Campo F, Galdiz JB et al. Espirometría: Normativa SEPAR. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(9):388-401
4. García de Pedro J, Puente-Maestu L, Benedetti P. Exploración Funcional Respiratoria. *Avances en Neumología.* Editorial Glosa. ISBN:978-84-7429-667-9. Barcelona. 2017.
5. Monteagudo M, Rodríguez-Blanco T, Parcet J, Peñalver N, Rubio C, Ferrer M, Miravittles M. Variabilidad en la realización de la espirometría y sus consecuencias en el tratamiento de la EPOC en Atención Primaria. *Arch Bronconeumol* 2011;47:226-33.
6. Hueto J, Cebollero P, Pascal I, Cascante JA, Eguía VM, Teruel F, Carpintero M. La espirometría en atención primaria en Navarra. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(7):326-31.
7. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1107-36.
8. Martínez JM, Irizar MI, Estirado C, Berraondo I, San Vicente R, Aguirre E. Calidad de las espirometrías realizadas en las unidades de atención primaria de la provincia de Guipúzcoa. *Aten Primaria.* 2008;40(5):235-9.
9. Pérez-Padilla R, Vázquez-García JC, Márquez MN. Spirometry quality-control strategies in a multinational study of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care.* 2008;53:1019-26.
10. Enright PL, Skloot GS, Cox-Ganser JM, Udasin IG, Herbert R. Quality of spirometry performed by 13.599 participants in the World Trade Center Worker and Volunteer Medical Screening Program. *Respir Care.* 2010;55:303-9.



REVISIÓN

Cáncer de pulmón en no fumadores: de la epidemiología a los biomarcadores

Autores: García Delicado EJ¹, Arévalo González M²

¹ Universidad de Castilla-La Mancha. Facultad de Medicina de Albacete. Albacete

² Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

Resumen:

Introducción: El 10-25% de los cánceres de pulmón tiene lugar en no fumadores. Su incidencia es mayor en mujeres y el adenocarcinoma es la estirpe más frecuente. Se han encontrado alteraciones genéticas que aparecen con mayor frecuencia en pacientes no fumadores.

Objetivos: Realizar una revisión bibliográfica del cáncer de pulmón en no fumadores.

Resultados: La inhalación pasiva de humo y el radón constituyen dos de los factores de riesgo para cáncer de pulmón en no fumadores. Las mutaciones en el gen EGFR y el reordenamiento ALK son las alteraciones genéticas más frecuentes en pacientes no fumadores y tienen tratamiento específico con fármacos como gefitinib y crizotinib respectivamente.

Conclusiones: El cáncer de pulmón en no fumadores es una entidad más frecuente en mujeres, donde el adenocarcinoma es la estirpe predominante y más de la mitad de los pacientes presenta alteraciones genéticas. La inhalación de carcinógenos y la existencia previa de algunas patologías pulmonares, constituyen factores de riesgo para cáncer de pulmón en no fumadores.

Palabras clave: cáncer de pulmón; adenocarcinoma; no fumador; factor de riesgo; biomarcadores; EGFR; ALK.

Resume:

Introduction: Around 10-25% of all lung cancer cases take place in never smokers. Its incidence is higher in women, and adenocarcinoma is most frequent histologic subtype. Some genetic abnormalities have been found to be more frequent in never smokers.

Objective: To conduct a bibliographic search about lung cancer in never smokers.

Results: Second hand smoking and radon are two of the major risk factors for lung cancer in never smokers. EGFR mutations and ALK rearrangement are the most frequent genetic alterations in never smokers, and they have specific treatment with gefitinib and crizotinib respectively.

Conclusions: Lung cancer in never smokers is more frequent among women and adenocarcinoma is the more common histological subtype. Over half of never smokers have genetic abnormalities. Inhalation of carcinogens and history of some lung diseases are risk factors for lung cancer.

Keywords: lung cancer; adenocarcinoma; never smoker; risk factor; biomarkers; EGFR; ALK.

Introducción:

El cáncer de pulmón es, según la *International Agency for Research in Cancer (IARC)*¹ en sus datos publicados más recientemente (2012), el tumor más frecuente y el que más mortalidad genera a nivel mundial. El tabaco se estableció hace años como un importante factor de riesgo para cáncer de pulmón², si bien un 10-25% de los casos tienen lugar en no fumadores, considerándose recientemente como una nueva entidad clínica diferenciada³. Tal es la magnitud, que si se tiene

en cuenta la mortalidad por separado del cáncer de pulmón en no fumadores, ésta se sitúa como la séptima causa de muerte por cáncer en todo el mundo⁴ y entre las diez primeras causas de muerte global en Estados Unidos⁵.

El término “no fumador” hace referencia a un individuo que ha fumado menos de 100 cigarrillos a lo largo de su vida, mientras que el exfumador se caracteriza por haber abandonado el consumo de tabaco hace más de 1 año y el fumador por continuar fumando o haberlo dejado hace menos de un año⁴.

El interés de diferenciar el cáncer de pulmón en no fumadores radica en que existen unas determinadas mutaciones (EGFR o ALK entre otras), que se expresan con mayor frecuencia en tumores de pacientes no fumadores y que responden a tratamientos como los inhibidores tirosina-quinasa (ITK)⁶. La nueva clasificación histológica de la OMS publicada en 2015 sobre tumores de pulmón⁷ ya incluye conceptos inmunohistoquímicos y habla de la importancia del uso de estudios genéticos para personalizar el tratamiento en estadios avanzados.

Existe un escaso número de trabajos sobre la epidemiología del cáncer de pulmón en no fumadores, siendo la mayoría de los artículos publicados provenientes del sudeste asiático, donde el adenocarcinoma en no fumadores es extraordinariamente frecuente en comparación con Europa⁵. En los últimos años han aumentado las publicaciones gracias al aumento en la proporción, aunque no en la incidencia, del cáncer de pulmón en no fumadores. Este aumento coincide con la disminución del consumo de tabaco⁸.

Es necesario continuar investigando el adenocarcinoma en no fumadores para conocer mejor su epidemiología y etiopatogenia. Además, dada la frecuencia de aparición de determinadas mutaciones y los nuevos fármacos disponibles en estadios avanzados, son necesarios nuevos estudios para evaluar los resultados de estas terapias.

Objetivo:

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura disponible sobre el cáncer de pulmón en no fumadores, haciendo énfasis en la epidemiología, factores de riesgo y biomarcadores.

Material y métodos:

Búsqueda bibliográfica. Se ha realizado una búsqueda en las bases de datos PubMed y Web of Science combinando los términos “lung”, “cancer”, “never smoker”, “adenocarcinoma”, “EGFR”, “ALK”, “KRAS”, “p53”, “BRAF”, “HER2”, “PI3K”, “epidemiology”, “incidence”, “risk factor”, “radon”, “biomarker”, “gefitinib” y “crizotinib” y se consultaron las páginas WEB de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), IARC, Globocan, Eurocare, REDECAN y el *European Respiratory Journal*, seleccionando 48 artículos en función del número de veces que el artículo ha sido citado, año de publicación y ranking de la revista en su categoría.

Resultados:

Epidemiología. El cáncer de pulmón es el tumor más frecuente y el que se asocia a mayor mortalidad de todo el mundo, con unas cifras estimadas para 2012 según la IARC de 1,82 millones de casos nuevos (1,24 en hombres y 0,58 en mujeres) y un número estimado de muertes de 1,59 millones (1,1 en hombres y 0,49 en muje-

res)¹. Existen pocos estudios en la literatura que hayan medido la incidencia y la mortalidad del cáncer de pulmón en no fumadores. Un trabajo⁹, analizaba los datos de 6 cohortes en no fumadores, estimando incidencias por 100.000 habitantes por año de cáncer de pulmón en personas no fumadoras de 40-79 años, que variaban entre 4,8 y 13,7 en hombres y 14,4-20,8 en mujeres. La incidencia en no fumadores guarda una relación directamente proporcional a la edad¹⁰.

No está claro si ha habido un aumento de incidencia de cáncer de pulmón en no fumadores en los últimos años^{5,9,11}. Un estudio realizado en una cohorte sueca de hombres no fumadores que trabajaban en la construcción, observó un aumento en la tasa de incidencia ajustada por edad de 1.5/100.000 habitantes entre 1976 y 1980 a 5.4/100.000 habitantes entre 1991 y 1995¹². En EEUU, otro estudio que incluía dos grandes cohortes de la *American Cancer Society* de más de un 1 millón de personas no fumadoras cada una, conocidas como *Cancer Prevention Studies I* (CPS-I; 1959-1972) y *II* (CPS-II; 1982-2000), encontró un aumento de la tasa de mortalidad en mujeres de entre 70-84 años, sin cambios de tendencia en incidencia ni mortalidad en el resto de grupos¹⁰.

Se han registrado diferencias en cuanto a género, con una mayor incidencia de cáncer de pulmón en mujeres no fumadoras que en hombres no fumadores⁹, y un número de mujeres no fumadoras mayores de 60 años que duplica al de hombres para la misma edad y que se incrementa con ésta¹¹. Las tasas de mortalidad son superiores en hombres que en mujeres según las dos cohortes de la *American Cancer Society*, con una tasa de mortalidad por 100.000 habitantes y año por cáncer de pulmón en no fumadores ajustada por edad de 18,7 (cohorte 1) y 17,1 (cohorte 2) para los hombres y 12,3 (cohorte 1) y (cohorte 2) 14,7 en mujeres¹⁰.

Las tasas de incidencia varían según la zona geográfica, con cifras más bajas en Argelia, Mali e India y más altas en el sur de Asia, donde el 83% de las mujeres que tienen cáncer de pulmón son no fumadoras^{4,11}.

El carcinoma epidermoide fue en un inicio el subtipo histológico más frecuente, especialmente en fumadores y en varones¹¹. En 1960 y 1970 aparecieron las primeras publicaciones en EEUU que posicionaban al adenocarcinoma como el subtipo histológico más frecuente en cáncer de pulmón, por encima del carcinoma epidermoide, siendo en Asia la proporción aún mayor¹³. Esta tendencia incremental del adenocarcinoma es mayor en mujeres y no fumadores, pero también en fumadores¹¹.

Factores de riesgo. La presencia de cáncer de pulmón en no fumadores, sugiere la existencia de otros factores de riesgo aparte del tabaco. Se han descrito numerosas asociaciones de carácter moderado-débil que constituyen un factor de riesgo para cáncer de pulmón. En la tabla 1 se muestran los principales factores de riesgo distintos del tabaco.

- Exposición al humo del tabaco. La inhalación pasiva de humo es un factor de riesgo para cáncer de pulmón en no fumadores^{5,6,11}. Los primeros estudios indicaban un aumento del riesgo de cáncer de pulmón en esposas no fumadoras de hombres fumadores^{14,15}, con un 23% de riesgo añadido respecto a las que no tenían exposición al humo del tabaco¹⁶. La inhalación pasiva incrementa el riesgo de cáncer de pulmón en el ámbito laboral en un 27%¹⁷. También se han encontrado metabolitos carcinógenos del tabaco en la orina de ni-

ños¹⁸ y adultos no fumadores¹¹ expuestos al humo del tabaco.

- Radón. El radón es un gas noble radioactivo procedente de la cadena de desintegración del uranio, que está presente en espacios cerrados como las casas. Constituye un factor de riesgo independiente para cáncer de pulmón del consumo de tabaco^{11,19}. En una cohorte americana de 1,2 millones de personas, las expuestas a concentraciones de radón superiores a 148 Bq/m³ obtuvieron un *hazard ratio* (HR) de 1.34 (IC 95%=1,07-1,68) respecto a los expuestos a cifras menores²⁰.

Factor de riesgo	Riesgo estimado (IC 95%)	Población
Historia familiar	OR=1,40 (1,17-1,68)	No fumadores (meta-análisis)
Terapia hormonal sustitutiva	OR= 1,76 (1,07-2,90)	Mujeres no fumadoras con adenocarcinoma (meta-análisis)
Exposición al humo del tabaco	OR= 1,26 (1,07-1,47)	No fumadores (meta-análisis)
Exposición doméstica a radón	+10,6% (0,3-28,0) por cada 100 Bq/m ³	No fumadores (meta-análisis)
Polución ambiental	HR= 1,24 (1,12-1,37)	Población general
Adenocarcinoma	HR= 1,26 (1,07-1,48)	Población general
C. epidermoide	HR= 1,17 (1,10-1,26)	Población general
Vapores de aceites de cocina	OR= 2,12 (1,81-2,47)	Mujeres, no fumadoras, chinas (meta-análisis)
Humo de combustibles domésticos	OR=1,22 (1,04-1,44)	Población general europea
Historia previa de tuberculosis	RR= 1,90 (1,45-2,50)	No fumadores (meta-análisis)
Historia previa de EPOC	RR= 1,22 (0,97-1,53)	No fumadores (meta-análisis)
Historia previa de neumonía	RR= 1,36 (1,10-1,69)	No fumadores (meta-análisis)
Bajo nivel socioeconómico	RR= 1,65 (1,19-2,28)	Población general (meta-análisis)
Alta ingesta de fruta	OR= 0,60 (0,46-0,7)	Población general

Tabla 1. Principales factores de riesgo de cáncer de pulmón distintos al consumo de tabaco. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RR: riesgo relativo; HR: *hazard ratio*. OR: *odds ratio*

- Contaminación doméstica. El uso de combustibles para cocinar o calentar el hogar, junto a una pobre ventilación, contribuye al riesgo de cáncer de pulmón¹¹. El empleo de aceites para cocinar en China se asoció en un meta-análisis con un incremento del riesgo en mujeres no fumadoras (OR=2,12, IC 95%=1,81-2,47)²¹. Un estudio Europeo encontró un aumento del riesgo de cáncer de pulmón con el uso de combustibles fósiles (OR=1,22, IC 95%=1,04-1,44)²².

- Agentes ocupacionales. El cáncer pulmón es el cáncer más frecuentemente asociado a la exposición ocupacional⁵. El asbesto ha sido señalado en numerosos estudios como un factor de riesgo independiente del consumo de tabaco, con un riesgo relativo entre 1,5 y 5,4 según los niveles de exposición¹¹. La exposición a arsénico y sílice^{5,11} también incrementan el riesgo de cáncer de pulmón en fumadores y no fumadores.

- Polución ambiental. Se estima que un 1-3.6% de los cánceres de pulmón en Europa están relacionados con la contaminación ambiental, aumentando a un 5-7% en no fumadores⁵. Un estudio de 17 cohortes europeas de 12 localizaciones distintas encontró un aumento del riesgo de adenocarcinoma de pulmón con niveles de polución por debajo de los exigidos por la Unión Europea (40 µg/m³ y 25 µg/m³ para partículas 10 µm y 2.5 µm respectivamente)²³. La inhalación de gases procedentes de la combustión del diésel se ha asociado también con aumento del riesgo de cáncer de pulmón en no fumadores²⁴.

- Tuberculosis. Un meta-análisis encontró un aumento del riesgo de cáncer de pulmón en pacientes con historia de tuberculosis, obteniendo un mayor riesgo en sujetos no fumadores que en fumadores (RR=1,90; IC 95%=1,45-2,50)²⁵. Los resultados fueron similares pa-

ra hombres y mujeres. La asociación se encontró con el adenocarcinoma, pero no está claro con el resto de estirpes²⁶. Se cree que el aumento de riesgo se debe a los procesos inflamatorios y de remodelado que tienen lugar en las lesiones que causa la infección^{25,26}.

Biomarcadores. El tratamiento del cáncer de pulmón en estadios avanzados ha cambiado radicalmente desde el descubrimiento de las mutaciones en los receptores EGF y ALK y la aparición de nuevos fármacos específicos para estas dianas²⁷. Por ello, se recomienda realizar test para las mutaciones EGFR y translocaciones ALK en todo cáncer en estadio IV con componente de adenocarcinoma en la histología y susceptible de recibir tratamiento con un nivel de evidencia A²⁷. En la figura 1 se muestra la frecuencia de estas mutaciones en distintos grupos según un estudio realizado en Francia con 18679 muestras²⁸.

- EGFR. Las mutaciones que sobreexpresan el receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento epidermoide (EGFR) estimulan la proliferación celular, supervivencia, migración y angiogénesis de las células⁶. La mayoría de estas mutaciones son deleciones en el exón 19 y sustituciones de arginina por leucina en el codón 858 (L858R). Son más frecuentes en cáncer de pulmón de no fumadores^{5,6,27} y en adenocarcinomas. La prevalencia de las mutaciones del EGFR varía entre 45 y 52% en Asia²⁷, mientras que en Europa un estudio francés observacional prospectivo de 384 pacientes no fumadores con cáncer de pulmón de célula no pequeña encontró un 51% de prevalencia³. Existe una relación inversamente proporcional entre la aparición de la mutación y el consumo de tabaco²⁹.

El receptor EGF fue el primer factor de crecimiento propuesto como diana terapéutica contra el cáncer³⁰ y gefitinib fue el primer inhibidor del receptor EGF tirosina quinasa (ITK) empleado en el tratamiento del cáncer de pulmón³¹. Se han realizado varios ensayos clínicos que han demostrado una mayor supervivencia libre de enfermedad con gefitinib frente a la quimioterapia convencional (10,8 meses vs 5,4 meses), y una mayor tasa de respuesta (73,7% vs 30,7%) en pacientes con cáncer de pulmón en estadios avanzados con mutaciones en el EGFR y que no habían sido tratados previamente³². El estudio IRESSA, un ensayo gefitinib versus placebo en fase III como segunda o tercera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en estadio IV, no encontró diferencias significativas en cuanto a supervivencia, salvo en no fumadores (mediana de supervivencia 8,9 meses vs 6,1 meses) y asiáticos (9,5 meses vs 5,5 meses)³³. Erlotinib es otro ITK con resultados similares a gefitinib³⁴.

Hasta un 20-30% de los pacientes presentan resistencias de *novo* a los ITK³⁵. La mayoría de estas resistencias son consecuencia de la mutación T790M EGFR, para el que existe un nuevo ITK, rociletinib, con tasas de respuesta del 59% en pacientes ya tratados con otro ITK y que tienen la mutación T790M positiva³⁶. Afatinib³⁷ ha demostrado un aumento de la supervivencia en pacientes con mutación en el EGFR por delección del exón 19 frente a pemetrexed-cisplatino (p=0,0015; HR=0,54; IC 95%=0,36-0,79) y gemcitabina-cisplatino (p=0,023; HR=0,64; IC95%=0,44-0,94) como terapia de primera línea, mientras que no aumentaba la supervivencia en aquellos que tenían mutación del EGFR por sustituciones de arginina por leucina en el codón 858 (L858R)³⁸.

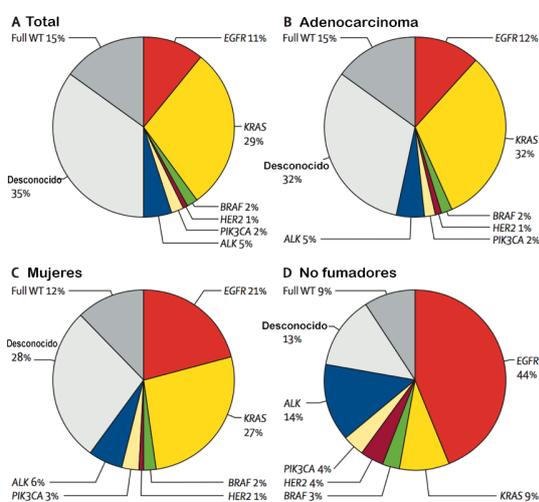


Figura 1. Frecuencia de alteraciones genéticas²⁸. Frecuencia de alteraciones de seis genes en 18679 muestras, expresadas como porcentaje de muestras positivas para cada alteración molecular en relación con el número de muestras. *Full WT* muestra pacientes con un perfil molecular que no incluye las mutaciones EGFR, KRAS, BRAF, HER2 o PIK3CA o el reordenamiento ALK. Desconocido muestra con un resultado desconocido tras el test para los seis genes

- ALK. La *anaplastic lymphoma tyrosine kinase* (ALK) es un receptor tirosina quinasa que no se expresa en el tejido pulmonar sano. En algunos cánceres de pulmón

se produce una fusión con el gen EML-4 que permite la activación de la tirosina quinasa. Está presente en un 3-14% de los tumores, siendo la segunda mutación más frecuente en no fumadores^{3,5,28}. Los pacientes con la translocación EML4-ALK positiva tienen una edad media de diagnóstico de entre 7 y 10 años menor que aquellos que no tienen la translocación^{19,39} y es más frecuente en adenocarcinomas y entre no fumadores⁵. Si está presente esta mutación, no suele haber mutaciones EGFR ni KRAS⁵.

Los tumores que albergan la translocación EML4-ALK son resistentes al tratamiento con erlotinib y gefitinib⁴⁰. En 2010, un ensayo clínico en fase temprana, empleó crizotinib en el tratamiento del cáncer de pulmón de célula no pequeña en estadios avanzados con la mutación ALK, con una tasa de respuesta del 57% y un 33% de los pacientes permaneció en situación de enfermedad estable durante un tratamiento medio de 6.4 meses³⁹. En 2013, un ensayo clínico aleatorizado en fase 3 demostró una mejor tasa de respuestas, supervivencia libre de progresión y mejora en la calidad de vida con crizotinib frente a la quimioterapia en cánceres de pulmón de célula no pequeña en estadios avanzados con la mutación ALK⁴¹.

El empleo de crizotinib se ha asociado con el desarrollo de resistencias, por lo que ya existe un nuevo fármaco, ceritinib, que presenta tasas de respuesta favorables en pacientes tratados previamente con crizotinib⁴².

- KRAS. Las mutaciones en el gen v-Ki-RAS2 homólogo del oncogén viral del sarcoma de la rata Kirsten (KRAS) se encuentran en el 20-30% de los cánceres de pulmón de célula no pequeña, principalmente el adenocarcinoma⁵. Es mucho más frecuente en fumadores que en no fumadores (21% vs 4-9%)^{4,28} y cuando aparece en estos últimos, la mutación suele ser distinta a la de los fumadores⁴³. Esta mutación es mutuamente excluyente con mutaciones del EGFR, al pertenecer a la misma vía de señalización, y con mutaciones en el gen ALK²⁷.

- P53. El gen supresor de tumores p53 es el gen que con más frecuencia muta en cualquier tipo de cánceres humanos y se encarga entre otras funciones de la regulación de la apoptosis⁴. Las mutaciones en el gen P53 son muy frecuentes y están presentes en el 71-77,4% de los tumores en fumadores y en el 47,5-48% en no fumadores; y, al igual que las mutaciones en el gen KRAS, existen diferencias en cuanto al tipo de mutación en fumadores y no fumadores^{4,43}.

- HER2. La proteína HER2 forma parte de la familia de los receptores tirosina quinasa HER. Se sobreexpresa en un 20% de cánceres de pulmón de célula no pequeña, está amplificado en un 2% y mutado en otro 2-4%⁴⁰. Las mutaciones en HER2 son mutuamente excluyentes con las mutaciones EGFR y KRAS⁶ y se encuentran más frecuentemente en no fumadores, mujeres, asiáticos y adenocarcinomas⁴⁰. Las mutaciones que activan de manera constitutiva HER2 son susceptibles de tratamiento con ITKs con diana EGFR y

- HER2 como lapatinib, pero no con los ITKs que actúan únicamente a nivel de EGFR⁴⁰.
- BRAF. Se han encontrado mutaciones en el gen BRAF en un pequeño porcentaje de adenocarcinomas de pulmón (1-3%)^{5,40}. Esta mutación es mutuamente excluyente con mutaciones EGFR y KRAS⁴⁰.
 - PI3K. Las fosfoinositol 3 quinasas están implicadas en el desarrollo del cáncer en humanos⁴⁴. Aparecen únicamente en un 2-4% de los cánceres de pulmón de célula no pequeña, sin predilección por ninguna estirpe histológica⁴⁰.

Discusión:

El adenocarcinoma de pulmón en no fumadores ha cobrado importancia en los últimos años gracias al descubrimiento de nuevas líneas de actuación terapéutica. Sin embargo, los datos epidemiológicos en pacientes no fumadores son escasos.

Los estudios revisados en cuanto a cambios a la incidencia no están de acuerdo sobre si ha aumentado o ha permanecido estable los últimos años. *Bofetta et al*¹², encontró un aumento en la incidencia de cáncer de pulmón en no fumadores entre 1976 y 1995, mientras que las dos cohortes más grandes llevadas a cabo en no fumadores¹⁰, con más de un millón de personas cada una (CPS-I 1959-1972; CPS-II 1982-2000), no encontraron un aumento de la frecuencia, por lo que existe más evidencia a favor de que la incidencia se ha mantenido constante en los últimos 50 años.

A pesar de ello, es cierto que el adenocarcinoma ha aumentado su proporción, superando actualmente al carcinoma epidermoide como estirpe más frecuente de cáncer de pulmón. La reducción del consumo de tabaco que ha tenido lugar en los últimos años, de un 61,3% en 1973 a un 31,7% en 2007 en los varones españoles y de un 26,5% en 1990 a un 21,9% en 2007 en las mujeres españolas⁴⁵, ha contribuido a la disminución del resto de estirpes de cáncer pulmón, que se han relacionado más con el consumo de tabaco, especialmente el carcinoma epidermoide. Por otro lado, existen hipótesis que justifican el aumento relativo del adenocarcinoma por un cambio en las características de los cigarrillos. Éstos sufrieron modificaciones en la dosis de carcinógenos y, junto a la inclusión de los filtros en 1950, cambiaron la deposición de sustancias a lo largo de los pulmones, con partículas más finas que llegaban a las vías aéreas periféricas, lugar donde más frecuentemente se asienta el adenocarcinoma^{11,13}. En España, las políticas de reducción de consumo comenzaron más tarde, por lo que existe un retraso en cuanto a incidencia y mortalidad respecto a otros países europeos, lo que podría ser una explicación para la todavía mayor frecuencia del carcinoma epidermoide.

La mayor predisposición de las mujeres no fumadoras al adenocarcinoma no está clara. Numerosos estudios señalan que, dentro de los pacientes no fumadores, el número de mujeres con adenocarcinoma es superior al de hombres^{4,5}. Esto no debe ser interpretado errónea-

mente como que las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma de pulmón que los hombres, ya que una cosa es el número de personas que padecen una enfermedad y otra el riesgo que un individuo tiene de desarrollarla. En EEUU el número de mujeres no fumadores mayores de 60 años es de 16,2 millones, mientras que el de hombres es de 6,4 millones¹⁰, lo que podría explicar la mayor incidencia de cáncer de pulmón en mujeres no fumadoras.

La mayor tasa de mortalidad por cáncer de pulmón en varones no fumadores respecto a mujeres no fumadoras hallada en la literatura puede deberse a varios factores. El estudio de mayor envergadura que ha constatado esta diferencia¹⁰ observa una variación de la misma entre las dos cohortes estudiadas, siendo menor en la segunda cohorte (1982-2000) que en la primera (1959-1972). Como menciona el propio artículo, había un mayor número de mujeres en la primera cohorte que fallecían con otro diagnóstico, encontrándose finalmente una neoplasia pulmonar en la autopsia. Y, aunque también se diagnosticaban con mayor frecuencia en mujeres cánceres de pulmón que resultaban ser metástasis de otros tumores, el balance neto de ambos errores diagnósticos tenía como resultado una menor mortalidad en mujeres. A pesar de esto, la diferencia de mortalidad entre hombres y mujeres (18,7 vs 12,3 por 100.000 habitantes y año respectivamente) no se justifican solo por estos errores y la diferencia es real. Estos fallos disminuyeron con los avances diagnósticos y justifica el aumento de la tasa de mortalidad en la segunda cohorte en mujeres no fumadoras con cáncer de pulmón de entre 70-84 años¹⁰.

Los principales factores de riesgo para el cáncer de pulmón en no fumadores derivan de la inhalación de partículas. Todos los estudios revisados coinciden en que la exposición al humo del tabaco aumenta el riesgo de cáncer de pulmón en no fumadores y cuanto mayor es esta exposición mayor es el riesgo^{14,16-18}. Como consecuencia del mayor consumo de tabaco en hombres, el número de mujeres expuestas de forma pasiva al humo de tabaco es superior al de hombres, lo que podría contribuir a las diferencias en cuanto al género previamente comentadas.

Algunos de los factores de riesgo son fácilmente identificables y tienen lugar en el ambiente laboral, como los humos producidos en las cocinas mal ventiladas o la exposición al asbesto o sílice, por lo que la prevención de la exposición por parte de los trabajadores es posible mediante programas de prevención y vigilancia de la salud. No obstante, el radón, segundo factor de riesgo en importancia, se encuentra en cualquier lugar cerrado, como las viviendas, y no resulta fácil percatarse de su presencia sin medir los niveles con equipos especializados, existiendo grandes variaciones entre hogares en cuanto a los valores de exposición¹⁹. La relación entre el radón y el cáncer de pulmón aumenta con la dosis de exposición y afecta con mayor intensidad a fumadores²⁰, debido a un efecto sinérgico entre

tabaco y radón. La OMS publicó en 2009 un tratado sobre el radón desde una perspectiva de salud pública⁴⁶.

Los biomarcadores son uno de los grandes avances de los últimos años en el cáncer, permitiendo el diseño de nuevos fármacos para aquellos pacientes con determinadas mutaciones.

Todos los estudios consultados sobre las mutaciones del EGFR coinciden en que son las más frecuentes en pacientes no fumadores con adenocarcinoma. Los primeros ensayos clínicos con gefitinib o erlotinib no demostraron aumento de la supervivencia, pero si de la supervivencia libre de enfermedad. Estos ensayos se realizaron en pacientes en progresión y que ya habían recibido previamente tratamiento con quimioterapia convencional, lo que pudo alterar la interpretación de los resultados. Trabajos más recientes ya establecen una mayor eficacia de los ITK como tratamientos de primera línea³² y nuevos estudios que comparan ITKs como afatinib versus quimioterapia convencional en primera línea de terapia, ya han demostrado mejoras en la supervivencia en pacientes con mutaciones concretas del EGFR³⁸.

El reordenamiento genético ALK también es más frecuente en adenocarcinomas y en pacientes no fumadores. La incompatibilidad mutua de las mutaciones EGFR y los reordenamientos ALK parece radicar en que pertenecen a la misma vía de señalización⁵. Crizotinib ha logrado demostrar, en los primeros ensayos, supervivencias libres de progresión y mejoría de calidad de vida en estadios avanzados con reordenamientos ALK ya tratados previamente³⁹ y ya se han encontrado resistencias a éste, para los que existen nuevos fármacos como ceritinib⁴².

Actualmente, tanto fármacos empleados en las mutaciones EGFR como en reordenamientos ALK, se usan como primera línea de tratamiento y aparecen en la última guía de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) sobre tratamiento del cáncer de pulmón de célula no pequeña en estadio IV (Tabla 7)⁴⁷.

Alteración genética	Fármaco	Calidad de la evidencia	Grado de recomendación
EGFR	Afatinib, erlotinib, gefitinib	Alta	Fuerte
ALK	Crizotinib	Intermedia	Moderada

Tabla 7. Recomendaciones ASCO 2016⁴⁷

Esta revisión pretende recoger los principales datos sobre epidemiología, factores de riesgo y biomarcadores del cáncer de pulmón en no fumadores de forma global. Sin embargo, cuenta con algunas limitaciones. No trata de manera exhaustiva ninguno de los apartados mencionados, por lo que para profundizar en el conocimiento se necesitaría realizar estudios específicos de cada uno. La biología molecular y los tratamientos avanzan con gran velocidad en el campo de la medicina, por lo que quedarán obsoletos en poco tiempo. A pesar de esto, este estudio permite una puesta al día sobre el cáncer de pulmón en no fumadores, proporcionando una perspectiva más amplia y actual que estudios previos.

Conclusiones:

El cáncer de pulmón en no fumadores es una entidad clínica que ocurre con más frecuencia en mujeres. El adenocarcinoma es la estirpe histológica más frecuente entre no fumadores. En los últimos años la incidencia parece no haber aumentado.

Existen numerosos factores de riesgo independientes del consumo de tabaco. La gran mayoría se deben a la inhalación de diferentes partículas, como la exposición al humo del tabaco, el radón y los agentes ocupacionales. Otros factores de riesgo se relacionan con la historia de enfermedades pulmonares como la tuberculosis.

Más de la mitad de los no fumadores tienen alguna alteración genética y varias de ellas cuentan actualmente con tratamientos dirigidos que han demostrado superar a la quimioterapia convencional. Estas alteraciones se presentan de manera diferente y con distinta frecuencia que en fumadores.

Agradecimientos: A Enrique Almar y Antonio Mateos por proporcionar los datos y compartir sus conocimientos sobre estadística y epidemiología.

Bibliografía:

1. Ferlay, J, Soerjomataram, I, Ervik, M, Dikshit, R, Eser, S, Mathers, C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. 2013; Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year
2. Doll R, Hill A. Smoking and Carcinoma of the Lung - Preliminary Report. *Br Med J.* 1950;2(4682):739-48.
3. Couraud S, Souquet P-J, Paris C, Do P, Doubre H, Pichon E, et al. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Resp J.* mayo de 2015;45(5):1403-14.
4. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers - a different disease. *Nat Rev Cancer.* octubre de 2007;7(10):778-90.
5. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet P-J. Lung cancer in never smokers - A review. *Eur J Cancer.* junio de 2012;48(9):1299-311.
6. Pallis AG, Syrigos KN. Lung cancer in never smokers: Disease characteristics and risk factors. *Crit Rev Oncol/Hematol.* diciembre de 2013;88(3):494-503.
7. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* septiembre de 2015;10(9):1243-60.
8. Janssen-Heijnen MLG, Coebergh JWW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer.* septiembre de 2003;41(3):245-58.

9. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, et al. Lung Cancer Incidence in Never Smokers. *JCO*. 10 de febrero de 2007;25(5):472-8.
10. Thun MJ, Henley SJ, Burns D, Jemal A, Shanks TG, Calle EE. Lung Cancer Death Rates in Lifelong Nonsmokers. *J Natl Cancer Inst*. 17 de mayo de 2006;98(10):691-9.
11. Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, Hannan LM, Olivo-Marston S, Thun MJ, et al. Lung Cancer in Never Smokers: Clinical Epidemiology and Environmental Risk Factors. *Clin Cancer Res*. 15 de septiembre de 2009;15(18):5626-45.
12. Boffetta P, Jarvholm B, Brennan P, Nyren O. Incidence of lung cancer in a large cohort of non-smoking men from Sweden. *Int J Cancer*. 15 de noviembre de 2001;94(4):591-3.
13. Charloux A, Quoix E, Wolkove N, Small D, Pauli G, Kreisman H. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: Reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol*. febrero de 1997;26(1):14-23.
14. Hirayama T. Non-Smoking Wives of Heavy Smokers Have a Higher Risk of Lung-Cancer - a Study from Japan. *Br Med J*. 1981;282(6259):183-5.
15. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, Macmahon B. Lung-Cancer and Passive Smoking. *Int J Cancer*. 1981;27(1):1-4.
16. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *Br Med J*. 18 de octubre de 1997;315(7114):980-8.
17. Brennan P, Buffler PA, Reynolds P, Wu AH, Wichmann HE, Agudo A, et al. Secondhand smoke exposure in adulthood and risk of lung cancer among never smokers: A pooled analysis of two large studies. *Int J Cancer*. 10 de marzo de 2004;109(1):125-31.
18. Thomas JL, Guo H, Carmella SG, Balbo S, Han S, Davis A, et al. Metabolites of a Tobacco-Specific Lung Carcinogen in Children Exposed to Secondhand or Thirdhand Tobacco Smoke in Their Homes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. junio de 2011;20(6):1213-21.
19. Ruano-Ravina A, Torres-Duran M, Kelsey KT, Parente-Lamelas L, Leiro-Fernandez V, Abdulkader L, et al. Residential radon, EGFR mutations and ALK alterations in never-smoking lung cancer cases. *Eur Resp J*. noviembre de 2016;48(5):1462-70.
20. Turner MC, Krewski D, Chen Y, Pope CA, Gapstur S, Thun MJ. Radon and Lung Cancer in the American Cancer Society Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. marzo de 2011;20(3):438-48.
21. Zhao Y, Wang S, Aunan K, Seip HM, Hao J. Air pollution and lung cancer risks in China - a meta-analysis. *Sci Total Environ*. 1 de agosto de 2006;366(2-3):500-13.
22. Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Fletcher T, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Lung cancer and indoor pollution from heating and cooking with solid fuels - The IARC International Multicentre Case-Control study in Eastern/Central Europe and the United Kingdom. *Am J Epidemiol*. 15 de agosto de 2005;162(4):326-33.
23. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol*. agosto de 2013;14(9):813-22.
24. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Brueske I, et al. Exposure to Diesel Motor Exhaust and Lung Cancer Risk in a Pooled Analysis from Case-Control Studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de abril de 2011;183(7):941-8.
25. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous Lung Diseases and Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2011 [citado 21 de abril de 2017];6(3). Disponible en: <https://scihub.cc/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3069026/>
26. Liang H-Y, Li X-L, Yu X-S, Guan P, Yin Z-H, He Q-C, et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: A systematic review. *Int J Cancer*. 15 de diciembre de 2009;125(12):2936-44.
27. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. julio de 2013;8(7):823-59.
28. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debievre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet*. 2 de abril de 2016;387(10026):1415-26.
29. Mounawar M, Mukeria A, Le Calvez F, Hung RJ, Renard H, Cortot A, et al. Patterns of EGFR, HER2, TP53, and KRAS mutations of p14(arf) expression in non-small cell lung cancers in relation to smoking history. *Cancer Res*. 15 de junio de 2007;67(12):5667-72.
30. Ciardiello F, Tortora G. Drug therapy: EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*. 13 de marzo de 2008;358(11):1160-74.
31. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 20 de mayo de 2004;350(21):2129-39.

32. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med.* 24 de junio de 2010;362(25):2380-8.
33. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Pereira JR, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet.* noviembre de 2005;366(9496):1527-37.
34. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 7 de septiembre de 2004;101(36):13306-11.
35. Kim HR, Cho BC, Shim HS, Lim SM, Kim SK, Chang J, et al. Prediction for response duration to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutated never smoker lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* marzo de 2014;83(3):374-82.
36. Sequist LV, Soria J-C, Goldman JW, Wakelee HA, Gadgeel SM, Varga A, et al. Rociletinib in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 30 de abril de 2015;372(18):1700-9.
37. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* febrero de 2014;15(2):213-22.
38. Yang JC-H, Wu Y-L, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* febrero de 2015;16(2):141-51.
39. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 28 de octubre de 2010;363(18):1693-703.
40. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *The Lancet Oncology.* 1 de febrero de 2011;12(2):175-80.
41. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 20 de junio de 2013;368(25):2385-94.
42. Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, et al. Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 27 de marzo de 2014;370(13):1189-97.
43. Le Calvez F, Mukeria A, Hunt JD, Kelm O, Hung RJ, Tanriere P, et al. TP53 and KRAS mutation load and types in lung cancers in relation to tobacco smoke: Distinct patterns in never, former, and current smokers. *Cancer Res.* 15 de junio de 2005;65(12):5076-83.
44. Yuan TL, Cantley LC. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. *Oncogene.* 15 de septiembre de 2008;27(41):5497-510.
45. Bilal U, Fernández E, Beltran P, Navas-Acien A, Bolumar F, Franco M. Validation of a Method for Reconstructing Historical Rates of Smoking Prevalence. *Am J Epidemiol.* 1 de enero de 2014;179(1):15-9.
46. WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [citado 23 de abril de 2017]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143216/>
47. Masters GA, Johnson DH, Temin S. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *JOP.* 1 de enero de 2016;12(1):90-3.



ARTÍCULO ESPECIAL

Foro de revistas científicas de patología respiratoria

Autores: Villar Álvarez F¹, Arnedillo A², Godoy Mayoral R³, Wangüemert Pérez AL⁴

¹ Servicio de Neumología. IIS. Fundación Jiménez Díaz. CIBERES. UAM. Madrid.

² UGC de Neumología, Alergia y Cirugía Torácica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

³ Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete.

⁴ Servicio de Neumología. Hospital San Juan de Dios. Santa Cruz de Tenerife.

¿Por qué un foro de revistas científicas o médicas?

Cuando leemos por primera vez cualquier artículo de una revista científica apreciamos el arduo trabajo que los autores han realizado para responder a una hipótesis con mayor o menor acierto, pero del que seguro se extraen conclusiones que sirven de instrumento a otros autores para seguir la misma o una línea de investigación parecida. De este modo, con el paso de los años se van pormenorizando teorías que darán como resultado una acción aplicable a pacientes, principalmente, y que conlleva un beneficio para la comunidad. Este último es, sin duda, el primer objetivo de una revista médica. Y, ¿el segundo?, probablemente que la revista tenga la mayor difusión posible y que ese beneficio lo obtengan el mayor número de profesionales sanitarios¹. Si vamos más allá, ¿qué pasaría si varias revistas científicas versadas en un tema en común se uniesen en un foro? Pues que es posible que el impacto del beneficio de un procedimiento diagnóstico o un tratamiento sea mucho mayor. Por tanto, la creación de un foro de revistas científicas sobre patología respiratoria fomentará tanto la divulgación de resultados como la realización de investigaciones conjuntas futuras.

¿Es factible que revistas científicas colaboren entre ellas en un mismo foro?

El primer mecanismo de colaboración debe ser que las revistas tengan objetivos editoriales afines u homologables, en los que prime el beneficio para el paciente, aportando al médico herramientas para el mejor conocimiento y tratamiento de una patología. Esto también se puede conseguir ofreciendo un contenido inédito y de calidad y evitando la endogamia y favorecer intereses de otras empresas u organismos². Otro elemento imprescindible es contar con el respaldo organizativo y económico de las entidades o sociedades que editan las revistas¹.

¿Cómo se puede potenciar la divulgación de los artículos científicos?

Actualmente, la forma más eficaz de divulgar un artículo científico y que la revista que lo publique tenga un mayor impacto, es que éste aparezca en los sistemas de indexación y en las grandes bases de datos de bibliografía médica, como Medline, ScienceDirect o Scopus, y que sea citado en posteriores manuscritos¹. Actualmente, las redes electrónicas son tan potentes que un artículo científico puede ser leído en cualquier parte del mundo al instante y redes sociales, como Facebook o Twitter, profesionales, como LinkedIn, e incluso científicas, como ResearchGate, pueden hacer que un artículo científico pueda ser descargado o leído muchas más veces que citado¹. La digitalización de las revistas o el *open access* de alguna de ellas también pueden ser instrumentos que favorezcan la difusión de los resultados de una investigación^{3,4}. Por tanto, es posible que, en un futuro, para un autor sea tan importante el número de descargas del artículo como lo son algunas medidas de citación e impacto del mismo, porque ese resultado podría tener un beneficio mayor para la comunidad.

¿Una revista puede también formar a sus lectores?

Éste no debe ser el principal objetivo de una revista científica, pero sí debe nutrirse de revisores que hagan una lectura crítica de los manuscritos que reciba la revista para su publicación. Posiblemente, los mejores revisores son aquellos que también son autores de artículos con un alto porcentaje de citación, pero también es un deber de las revistas contar con revisores y editores debidamente formados para que el escrito tenga el suficiente rigor para garantizar su alta calidad y pueda ser interpretado por el mayor número posible de lectores.

¿Qué es y cuáles son los objetivos del Foro de revistas científicas de patología respiratoria?

En 2016 se formó el Foro de revistas científicas de patología respiratoria, cuyos componentes actuales son: Revista de Patología Respiratoria (Neumomadrid),

Revista Española de Patología Torácica (Neumosur), Revista SOCAMPAR de patología del tórax y Revista Neumocan. Teniendo en cuenta las premisas anteriores, el foro tiene como principales objetivos (5):

- Servir de instrumento de comunicación y colaboración entre todas las revistas para ayudar en el crecimiento y en el aumento del conocimiento e impacto de las mismas en la comunidad científica respiratoria.
- Fomentar la divulgación científica de los resultados de los estudios de investigación realizados por investigadores nacionales e internacionales en el campo de la patología torácica, que han sido publicados en los distintos formatos de nuestras revistas nacionales de patología respiratoria.
- Fomentar la investigación entre los socios y la publicación de sus resultados en nuestras revistas.
- Y formar a nuestros socios y lectores en la revisión de artículos científicos y en la correcta lectura crítica de los mismos.

¿Qué acciones lleva a cabo el Foro de revistas científicas de patología respiratoria?

Para el cumplimiento de estos fines se está trabajando en la difusión conjunta de la revista y sus artículos en diferentes redes sociales y científicas, se favorece el acceso a cada revista del foro a través de las páginas electrónicas de éstas y sus sociedades científicas, se facilita el conocimiento de los mejores manuscritos en diferentes congresos o simposios, se potencia la investigación con premios o becas dados por la propia revista en representación de la sociedad, se realizan cursos formativos sobre revisión o lectura crítica de artículos y se fomentan las relaciones con otras revistas o sociedades científicas.

¿Cuál será el futuro del Foro de revistas científicas de patología respiratoria?

Henry Ford dijo: *“Llegar juntos es el principio. Mantenerse juntos es el progreso. Trabajar juntos es el*

éxito”. El éxito del foro se espera ver reflejado en el crecimiento y alcance de los objetivos planteados por cada uno de los miembros, consiguiendo un flujo mayor de artículos de calidad, una mejor relación con las bases de datos y un incremento en el impacto, internacionalización y visibilidad de cada revista.

Conclusiones:

Desde nuestro punto de vista, la creación de un foro, asociación o grupo de revistas científicas sobre patología respiratoria puede ser un buen instrumento para alcanzar una mayor calidad de sus manuscritos, aumentar su divulgación y visibilidad y fomentar la investigación. El resultado final será proporcionar al profesional de la salud un mejor conocimiento y manejo de las enfermedades de origen respiratorio.

Bibliografía:

1. Manual de buenas prácticas en edición de revistas científicas. Fundación española para la ciencia y la tecnología. http://www.cafyd.com/buenas_practicas_fecyt-OK.pdf.
2. de Pablos Coello JM. Fundamentos de una revista científica, ¿qué es? y ¿para qué? Portalcomunicación.com. http://www.portalcomunicacion.com/lecciones_det.asp?id=79.
3. Voutssas J. Consideration in the development of an online scientific journal. Investigación bibliotecológica. 2012;26:71-100.
4. Okerson A. The Electronic Journal: What, Whence, and When? The Public-Access Computer Systems Review. 1991;2: 5-24.
5. NEUMOMADRID impulsa el foro de revistas españolas de patología respiratoria. NEUMOMADRID INFORMA. Nº 45. Diciembre 2016. http://www.neumomadrid.org/neumomadrid_informa/diciembre2016.html.



CASO CLÍNICO

Sarcoma de alto grado pulmonar en paciente con síndrome constitucional e infiltrado pulmonar persistente

Autores: Peña Durán A¹

¹ Servicio de Alergología. Hospital Nuestra Señora del Perpetuo Socorro. Albacete.

Resumen:

Paciente de 76 años, exfumador desde hace 12 años, con un consumo acumulado de 100 paquetes/año, con hiperactividad bronquial, que acude por síndrome constitucional. En radiografía de tórax aparece un infiltrado en lóbulo superior derecho (LSD). Se realiza TAC tóraco-abdomino-pélvico, encontrando masa de casi 4 cm. en LSD (subsegmento axilar), engrosamiento pleural subyacente, lesiones quísticas perinodulares, dudoso nódulo satélite en segmento anterior, adenopatías hiliares derechas y mediastínicas (estadio pT2aN1M0, IIA). Se realiza lavado broncoalveolar y broncoaspirado que son negativos para células malignas. Posteriormente, la biopsia mediante BAG guiada con TAC demuestra sarcoma de alto grado con vimentina positivo intenso, actina positivo débil moderado, caldesmón, S100, Melan A negativo, AE1:AE3, CK7 y CK20 negativas. En el PET TC se confirma captación patológica de la lesión en LSD, con adenopatía hilar ipsilateral. Se realiza tratamiento quirúrgico, lobectomía superior derecha y linfadenectomía y, posteriormente, tratamiento quimioterápico.

Palabras clave: Sarcoma de alto grado; vimentina; actina; lobectomía; linfadenectomía.

Resume:

Patient of 76 years smoker of 40 cigarettes per day until 12 years ago, with constitutional syndrome and pneumological antecedents and criteria of bronchial hyperreactivity, follow up in consultation of routine Pneumology finding in chest X-ray, an infiltrate in the right upper lobe. A thoracoabdominopelvic CT scan is requested, with a mass of almost 4 cm superior in an axillar subsegment of the right upper lobe with underlying pleural thickening, perinodular cystic lesions and doubtful anterior satellite nodule, Right and mediastinal hilar lymphadenopathy stage IIaN1M0 (stage IIA). Fiberoptic bronchoscopy is performed with a suggestive study of chronic bronchitis. Negative bronchoalveolar and bronchoaspirate lavage samples are collected for malignant tumor cells. We conducted a guided BAG with CT scan and biopsy results showed high grade sarcoma with intense positive vimentin, moderate weak positive actin, caldesmon, S100, Melan A negative, AE1: AE3. CK7 and CK20 negative. In PET CT results, right lung neoplasm with ipsilateral hilar adenopathy is confirmed. VATS thoracic surgery is performed later, lobectomy of upper right lobes and lymphadenectomy are performed. The patient is discharged pending cancer treatment.

Keywords: High-grade sarcoma; vimentin; actin; lobectomy; lymphadenectomy.

Introducción:

Los sarcomas son tumores mesenquimatosos que tienen su origen en los componentes de estroma de la pared bronquial o en el intersticio del parénquima pulmonar. Las neoplasias sarcomatosas pulmonares son un grupo de tumores muy poco frecuentes y difíciles de diagnosticar. Constituyen tan solo el 0,2-0,5% del total de enfermedades malignas primarias del pulmón.

Observación clínica:

Se trata de un paciente de 76 años fumador hasta hace 12 años, con índice acumulado de 100 paquete/año, diagnosticado previamente de hiperreactividad bronquial y con disnea en situación basal grado 1/4 (MRC), que acude a revisión con clínica de pérdida de peso no cuantificada, anorexia y dispepsia. En su exploración física el único dato que destaca es que, a la auscultación pulmonar, presenta crepitantes persistentes en lóbulo superior derecho. Se solicita radiografía de tórax observándose infiltrado a nivel de lóbulo superior derecho (Figura 1).

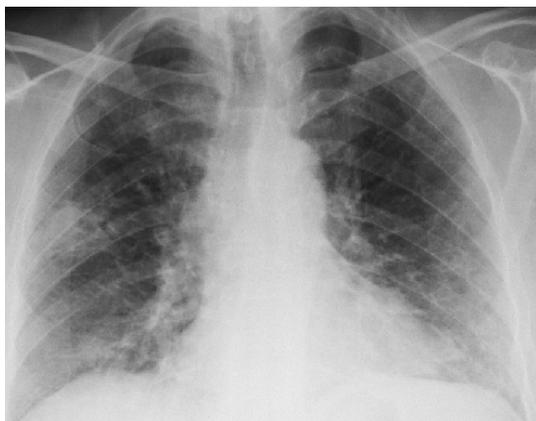


Figura 1. En radiografía de tórax: un infiltrado en lóbulo superior derecho

Presenta analítica dentro de la normalidad, incluidos marcadores tumorales (CEA, CA 15.3, CA 19.9, SCC y enolasa).

Se realiza TAC tóraco-abdomino-pélvico, observando masa de casi 4 cm. en subsegmento axilar del lóbulo superior derecho, con engrosamiento pleural y corona de lesiones quísticas perinodulares y dudoso nódulo satélite anterior, adenopatías hiliares derechas, alguna calcificada y adenopatías a nivel mediastínico en cadenas 10, 4R, 5 y 6. En conclusión, probable neoplasia pulmonar T2aN1M0 (IIA) (Figura 2).



Figura 2. TAC tóraco-abdomino-pélvico: masa de casi 4 cm.

Se realiza broncoaspirado y lavado broncoalveolar mediante fibrobroncoscopia, con resultados negativos para células tumorales malignas.

El diagnóstico histopatológico definitivo se obtiene mediante biopsia con aguja gruesa (BAG) guiada con TAC y fue de proliferación neoplásica fusocelular, en parte epiteloide, con atipias y con abundantes células gigantes multinucleadas y algunas mitosis atípicas. Resultados de inmunohistoquímica positivos para vimentina de forma intensa, actina ML positivo, débil/moderado, caldesmón negativo, s100 y melan A negativos. AE1, AE3, CK7, CK20 negativas. Alguna célula CK 8/18 positiva. Compatible con sarcoma de alto grado.

Para completar el estudio de extensión se realiza PET-TAC donde se observa masa pulmonar hipermetabólica en lóbulo superior derecho, imagen pseudonodular anterior a la masa y leve hipermetabolismo hiliar ipsilateral.

Tras evaluar al paciente con estudio funcional respiratorio se realiza tratamiento quirúrgico mediante videotoracoscopia, con resección del lóbulo superior derecho y linfadenectomía de grupos 4R, 7, 8, 9.

En el post operatorio, como complicación, presentó fuga aérea prolongada y cámara residual, observándose tras fibrobroncoscopia lesión puntiforme en segmento 6 sin clara fistula broncopleurales. El paciente evoluciona favorablemente, presentando en la radiografía al alta una cámara pleural residual derecha y mínimo enfisema subcutáneo.

Está pendiente de valoración por oncología médica para realizar tratamiento quimioterápico adyuvante.

Discusión:

Las neoplasias sarcomatoides del pulmón y la pleura son tumores raros, con un diagnóstico diferencial complejo. Los carcinomas sarcomatoides pulmonares primarios deben ser diferenciados de los sarcomas y de los carcinomas metastásicos, y representan el 0,3% de todas las neoplasias malignas del pulmón.

Desde el año 2004, según la OMS, se clasifican en: carcinoma pleomórfico, carcinoma de células fusiformes, carcinoma de células gigantes, carcinosarcomas y blastomas.

Se presentan generalmente en adultos mayores, con una media de edad de 60-70 años, predominantemente varones y fumadores. El pronóstico de estos pacientes es malo, con una supervivencia media de 9-12 meses en los pacientes con resección completa y una supervivencia a los 5 años de aproximadamente el 20%.

Los carcinomas sarcomatoides del pulmón constituyen un grupo de neoplasias muy infrecuentes, con un peor pronóstico. Sin embargo, la cirugía completa en estadios iniciales de la enfermedad mejora sustancialmente la supervivencia.

Cuando los carcinomas sarcomatoides se localizan en pulmón adquieren dos formas de crecimiento típicas: una periférica invasora o exobronquial, que por lo general sólo ocupa parénquima pulmonar (como es el caso que nos ocupa), y otra central de crecimiento endobronquial, de mejor pronóstico, ya que origina un síndrome obstructivo precoz con tos, expectoración hemoptoica, dolor torácico y disnea, que permite el diagnóstico en sus fases iniciales.

Histológicamente, los carcinomas sarcomatoides pleomórficos pueden expresarse con componente mixto sarcomatoide y de otros tipos de tejido (hueso, músculo, cartilago) o con un componente puro sarcomatoide.

Para llegar al diagnóstico de carcinoma sarcomatoide se requiere de la confirmación mediante estudios de inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales anticitoqueratina, anti-vimentina, y anti-antígeno carcinoembrionario¹.

En el diagnóstico diferencial de este tipo de tumores, debemos incluir varias entidades, como la bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa, pseudotumores inflamatorios, procesos linfoproliferativos como la granulomatosis linfomatoide y diferenciar entre sarcomas primarios y metastáticos².

Las opciones de tratamiento para los carcinomas sarcomatoides (cirugía, quimioterapia, radioterapia), dependerán de la extensión y el tamaño del tumor, así como del estado general del paciente. El pronóstico de estos pacientes, aún diagnosticándolos en estadios tempranos, es de una supervivencia a los dos años de entre el 2% y el 5%¹.

La resección completa del carcinoma sarcomatoide pulmonar, especialmente en etapas tempranas³, mejora la supervivencia.

En estadios avanzados (estadio III), con metástasis de ganglios linfáticos mediastínicos, permeación linfática y necrosis de coagulación masiva histológicamente diagnosticada (>25% del tumor) predicen una menor supervivencia libre de enfermedad. La necrosis masiva por sí sola es un factor pronóstico independiente⁴.

La investigación futura de nuevos enfoques de tratamiento está justificada. Las modalidades de tratamien-

to no quirúrgico pueden ser apropiadas para pacientes con enfermedad clínicamente avanzada⁵.

Bibliografía:

1. Martínez JA, Marrón C, Hermoso F, Zuluaga M, Meneses JC, Gámez AP, Carcinomas sarcomatoides pulmonares primarios, Arch Bronconeumol 2013;49:405-7 - Vol. 49 Núm.9 DOI:0.1016/j.arbres.2012.12.002.
2. Gutiérrez JA, García S, León D, López C, Márquez FL, Antona MJ, Fuentes FJ, carcinoma sarcomatoide de pulmón, Neumosur 2008; 20 (4): 208-210.
3. Petrov DB, Vlassov VI, Kalaydjiev GT, Plochev MA, Obretenov ED, Stanoev VI, Primary pulmonary sarcomas and carcinosarcomas: postoperative results and comparative survival analysis, Eur J Cardiothorac Surg, 23 (2003), pp. 461-466.
4. Fishback NF, Travis WD, Moran CA, Guinee DG, McCarthy WF, Koss MN. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung: a clinicopathologic correlation of 78 cases, Cancer, 73 (1994), pp. 2936-2945.
5. Martin LW, Correa AM, Ordonez NG, Roth JA, Swisher SG, Vaporciyan AA, Sarcomatoid carcinoma of the lung: A predictor of poor prognosis, Ann Thorac Surg, 84 (2007), pp. 973-980.



CASO CLÍNICO

Derrame pleural como debut de síndrome linfoproliferativo

Autores: Ochoa Ramírez A¹, Torres Ceballos B¹, Roa Ballesteros A¹, De Vicente Collado M¹, Solano Ramos F², Marcos Sánchez F¹

¹ Servicio de Medicina Interna. Hospital General Nuestra Señora Del Prado. Talavera de la Reina.

² Servicio de Hematología (Hospital General Nuestra Señora Del Prado. Talavera de la Reina.

Resumen:

Los linfomas MALT extranodales son un tipo de síndrome linfoproliferativo perteneciente a los linfomas no Hodgkin. La afectación más frecuente de este tipo de linfomas es el tubo digestivo (80%), siendo la pulmonar en tan sólo el 14% de los casos. Presentamos el caso de una mujer de 73 años que consulta por disnea progresiva, objetivándose gran derrame pleural derecho en la radiografía de tórax. Tras despistaje y diagnóstico diferencial de los distintos tipos de derrame pleural y de los procesos clínicos etiológicos que están involucrados en su producción, se llegó al diagnóstico de proceso linfoproliferativo, comenzando tratamiento quimioterápico con buena evolución tanto del derrame pleural como de la clínica de la paciente.

Palabras clave: Derrame pleural; síndrome linfoproliferativo; linfoma; MALT.

Resume:

Extranodal MALT lymphomas are a type of lymphoproliferative syndrome belonging to non-Hodgkin's lymphomas. The most common affection of these types of lymphomas is the digestive tract (80%), the lung being only 14% of cases. We present the case of a 73 years old woman who goes to progressive dyspnea, with a large right pleural effusion on the chest x-ray. After screening and differential diagnosis of the different types of pleural effusion and the clinical etiological processes involved in its production, the diagnosis of lymphoproliferative process was reached, starting chemotherapy treatment with good evolution of both the pleural effusion and the patient's clinic.

Keywords: Pleural effusion, lymphoproliferative syndrome, lymphoma, MALT.

Introducción:

Los síndromes linfoproliferativos son entidades nosológicas que pueden presentarse de forma insidiosa y larvada a lo largo del tiempo. La sintomatología que padecen los individuos afectados por este grupo de patologías puede asemejar a las de otras muchas enfermedades, por lo que es necesario tenerlos siempre presentes para realizar un diagnóstico diferencial adecuado, pues sus consecuencias clínicas pueden ser irreversibles. En el caso que describimos presentamos a una paciente que debutó con un derrame pleural como primera manifestación de un linfoma tipo MALT.

Observación clínica:

Mujer de 73 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, dislipemia e hipotiroidismo. En 2012 ingresó por derrame pericárdico severo drenado por pericardiocentesis y con características bioquímicas de exudado de predominio linfocitario, resultando la anatomía patológica del mismo negativa para maligni-

dad y no aislándose germen alguno en el estudio microbiológico. Mantenía seguimiento por dicha patología en consultas externas. Presentaba en el último ecocardiograma de control, realizado el mes previo al ingreso, un derrame pericárdico moderado sin datos de compromiso hemodinámico. Seguía tratamiento con olmesartán 40 mg./día, levotiroxina 100 mg./día, simvastatina 20 mg./día y omeprazol 20 mg./día. No presentaba deterioro cognitivo y era independiente para las actividades de la vía diaria. Había trabajado en el campo y actualmente se encontraba jubilada.

La paciente acudió a urgencias en Julio de 2016 por disnea progresiva de moderados esfuerzos de aproximadamente un mes de evolución, asociando tos con expectoración blanquecina y ligera pérdida de peso en los últimos meses, aunque no llamativa ni cuantificada. No presentaba otra sintomatología. A la exploración física, la paciente se encontraba hemodinámicamente estable, destacando una disminución de murmullo vesicular en los dos tercios inferiores del hemitórax derecho.

En urgencias se solicitaron distintas pruebas complementarias. En el hemograma destacaba la presencia

de una fórmula sanguínea normal, hemoglobina 12.6 g/dl y macrocitosis, con volumen corpuscular medio de 100.3 fl (valores normales: 82-98 fl). En la bioquímica destacaba una LDH de 597 U/L (valores normales 228-407 U/L). No mostraba insuficiencia respiratoria en la gasometría arterial basal. Se realizó una radiografía de tórax que objetivó gran derrame pleural derecho (Figura 1). El electrocardiograma mostró un ritmo sinusal a 96 latidos por minuto y sin alteraciones de la repolarización, con voltajes normales y sin signos indirectos sugerentes de patología pericárdica. Ante dichos hallazgos, la paciente ingresó para estudio. Se constató en un ecocardiograma la aparición de derrame pericárdico de elevada cuantía, con signos de gravedad, sin taponamiento. Se realizaron toracocentesis y pericardiocentesis diagnósticas, obteniendo líquido pleural y pericárdico de características exudativas, predominio linfocitario, glucosa y proteínas en rango normal y leve aumento de LDH, enviándose muestras para bioquímica, microbiología y anatomía patológica. Todas ellas resultaron negativas. Se realizó TAC toracoabdominal en el que se objetivaba el derrame pleural derecho y un infiltrado en hemitórax izquierdo compatible con proceso neumónico (Figura 2). Se llevó a cabo una fibrobroncoscopia para toma de muestras. Las biopsias se obtuvieron de bronquio lobar superior derecho y en profundidad del segmentario posterior. El lavado bronquioloalveolar presentó células bronquiales sin atipia, macrófagos y células inflamatorias, siendo negativo para células malignas. Se realizó diagnóstico diferencial de las distintas patologías que pueden originar un líquido pleural de estas características (fundamentalmente infecciones, enfermedades autoinmunes y neoplasias), siendo todo el estudio negativo para etiología infecciosa (serologías virales y cultivos microbiológicos, incluidas micobacterias) y autoinmunitaria (anticuerpos antinucleares, anti-DNA, ENAs, ANCA, ECA...). Durante el ingreso, la paciente comenzó a desarrollar "síntomas B" (astenia, fiebre vespertina y sudoración profusa). Se amplió el estudio con un proteinograma que objetivó un pico monoclonal de 1.18 g/dl tipo IgM-Kappa. Además, presentó una elevación de la beta-2-microglobulina de 3.51 (con función renal normal). Ante dichos hallazgos clínicos y analíticos se solicitó una citometría de flujo de líquido pleural, ya que se considera más rentable que la de líquido pericárdico, mostrando hallazgos sugerentes de infiltración por linfoma de tipo B, que se confirmó con la llegada de los resultados de la biopsia bronquial obtenida durante la fibrobroncoscopia y que determinaron el diagnóstico final de linfoma de células B extranodal de la zona marginal (tipo MALT) con afectación pulmonar. Además, se realizó estudio de médula ósea que objetivó una infiltración del 0.2% de la misma.



Figura 1. Radiografía de tórax: cardiomegalia y derrame pleural derecho que ocupa los 2/3 inferiores del campo pulmonar derecho

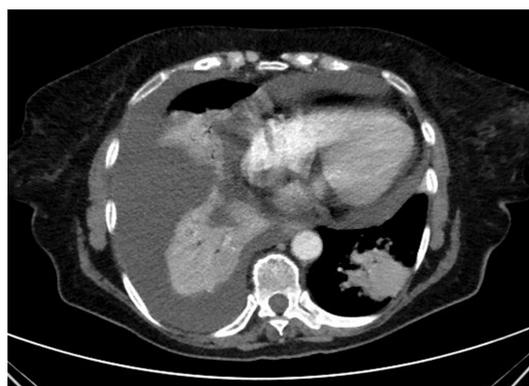


Figura 2. TAC Torácico: derrame pericárdico de 14 mm de espesor máximo, derrame pleural derecho que condiciona atelectasia del LID y condensaciones en LII y LM

La paciente comenzó tratamiento con corticoides sistémicos para después iniciar quimioterapia con esquema R-bendamustina (rituximab + bendamustina) con buena tolerancia y evolución clínica mostrando remisión completa durante el seguimiento.

Discusión:

Los linfomas MALT extranodales son un tipo de linfomas no Hodgkin (LNH). Representan aproximadamente el 5% de todos los LNH¹, siendo su localización más frecuente el tubo digestivo (80%)². La afectación pulmonar corresponde tan sólo al 14% de todos los linfomas MALT³, existiendo muy pocos casos publicados en la literatura, de ahí la relevancia del caso que exponemos. Su patogenia se desconoce, aunque parecen verse implicados en ella la estimulación antigénica crónica por patógenos microbiológicos (*H. pylori*, *C. jejuni*...) o autoantígenos⁴. Clínicamente pueden presentar síntomas como disnea, fiebre y pérdida de peso, pero lo más común es que cursen de forma indolente y diagnosticarse de forma incidental en una prueba de imagen, de ahí la importancia de las mismas. En el TAC, los linfomas MALT con afectación pulmonar suelen expresarse en forma de nódulos o consolidaciones pulmonares múltiples/bilaterales (70% de los casos) o en forma de nódulos hiliares/mediastínicos (30% de los casos)⁵. En comparación con el caso que hemos

descrito, existen series como las de *McCulloch et al* (5 casos) donde las presentaciones en forma de linfadenopatía mediastínica y derrame pleural fueron poco usuales, presentando con más frecuencia consolidaciones multifocales y nódulos con broncograma aéreo⁶. En otras series, como la de *Bae et al* (21 casos), la manifestación parenquimatosa pulmonar más frecuente fue la de nódulos o consolidaciones múltiples (43%) seguida de la de nódulo o consolidación única (33% de los casos)⁷. Por último, el tratamiento de este tipo de tumores depende del grado de extensión. En los grados I y II (enfermedad localizada) se utiliza radioterapia, cirugía o quimioterapia adyuvante con esquemas basados en antraciclinas^{8,9}. En los grados III y IV (enfermedad extendida) se usan esquemas quimioterápicos basados en rituximab o clorambucilo, pudiéndose añadir bendamustina, sobre todo, en población anciana por su buena tolerancia y pocos efectos secundarios¹⁰. El curso de este tipo de linfomas indolentes sigue un patrón “respuesta-recaída” al tratamiento¹¹, sin embargo, su supervivencia a los 5 años alcanza el 84-94% en comparación con otros linfomas que pueden afectar al parénquima pulmonar, como es el caso del linfoma de células B grandes difuso donde la supervivencia a 5 años es de 0-60%⁵.

Bibliografía:

1. Armitage JO *et al*. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8): 2780-95.
2. Zucca E *et al*. Marginal zone lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22: 883-901.
3. Thieblemont C *et al*. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood*. 2000 Feb 1;95(3): 802-6.
4. Motta G *et al*. Pleuric presentation of extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a case report and a review of the literature. *Int J Hematol*. 2010 Sep;92(2): 369-73.
5. Hare SS *et al*. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. *The British Journal of Radiology*, 85 (2012): 848-864.
7. McCulloch GL *et al*. High-resolution computed tomographic appearance of MALToma of the lung. *Eur Radiol* 1998;8: 1669-73.
8. Bae YA *et al*. Marginal zone B-cell lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue: imaging findings in 21 patients. *Chest* 2008;133: 433-40.
9. Tsang RW *et al*. Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1;50(5): 1258-64.
10. Zinzani PL *et al*. Fludarabine-containing chemotherapy as frontline treatment of nongastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer*. 2004 May 15;100(10): 2190-4.
11. Zucca E *et al*. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 10;31(5): 565-72.
12. Raderer M *et al*. High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up. *Clin Cancer Res*. 2005 May 1;11(9): 3349-52.



Normas de publicación

El trabajo debe tener una carta de presentación dirigida al Comité Editorial en la que se hable de la aportación que supone. Debe constar el nombre de los autores en orden, con su lugar de origen, y el autor para la correspondencia, con su email y datos para localización. Constará en esta carta la cesión del *Copyright* y la declaración de posibles conflictos de interés.

Se enviará como documento adjunto a revistasocampar@gmail.com, especificando en el asunto el tipo de trabajo del que se trata (editorial, revisión, original, caso clínico...).

- *Editorial*. Será un comentario crítico que realiza un experto sobre un trabajo original que se publica en el mismo número de la revista o por encargo sobre un tema de actualidad. La extensión máxima será de cuatro páginas DIN A4 en letra *Times New Roman*, cuerpo 12 y a doble espacio. El contenido del artículo puede estar apoyado en un máximo de 10 citas bibliográficas.
- *Originales*. Hacen referencia a trabajos de investigación clínica o experimental en patología respiratoria. Los diseños recomendados son de tipo analítico en forma de encuestas transversales, estudios de casos y controles, estudio de cohortes y ensayos controlados. La extensión máxima recomendada es de doce páginas DIN A4 y se aceptarán hasta 6 figuras y 6 tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis. Debe constar de resúmenes en español e inglés, palabras claves en español e inglés, introducción, material y métodos, resultados, discusión y bibliografía.
- *Artículos de revisión*. Pretenderán hacer una revisión de un tema. En ocasiones, y según las circunstancias, podrán ser encargados. No deberán tener, por regla general, una extensión mayor de quince páginas DIN A4. El número de firmantes no será superior a seis. Debe constar de resúmenes en español e inglés, palabras claves en español e inglés, introducción, desarrollo, conclusión y bibliografía.
- *Cartas al director*. Se permitirá el comentario u objeciones relativas a artículos publicados en la revista y las observaciones concretas que permitan resumirse en forma de carta. La extensión máxima será de dos páginas DIN A4, un máximo de 5 citas bibliográficas y una figura o una tabla. El número de firmantes no podrá ser superior a seis, aunque se recomiendan tres.

- *Casos clínicos*. Describirán uno o más casos de interés excepcional y que aporten nuevos datos al conocimiento diagnóstico o terapéutico de una patología concreta. Se estructurarán como sigue: título en castellano y en inglés, resumen y *abstract* no estructurado, palabras clave y *keywords* (de tres a seis), introducción, observación clínica, discusión y bibliografía. La extensión aconsejable del texto será de cuatro páginas DIN A4. Se admitirá hasta un máximo de dos figuras y/o tablas. No deberán sobrepasarse las 10 citas bibliográficas. Se permitirá hasta 6 firmantes.
- *Imagen especial*. Entre 1 y 4 imágenes o tablas de especial relevancia y especial contenido didáctico. Deberá contener un párrafo explicativo y una mínima bibliografía (máximo 5). El número de firmantes será de hasta 6, aunque se recomiendan 3. La extensión máxima será de dos páginas DIN A4.
- *Artículos especiales, misceláneas, noticias, etc.* Serán siempre por encargo y se adaptarán a las normas dadas en el mismo encargo por el comité editorial.

Se utilizará letra *Times New Roman*, cuerpo 12 y a doble espacio.

En la medida de lo posible, las figuras (excepto fotos), los gráficos y las tablas serán en escala de grises y, en caso de incluir algún color, será en tonos rojos y/o azules.

La bibliografía deberá contener únicamente las citas más pertinentes, presentadas por orden de aparición en el texto y numeradas consecutivamente. Cuando se mencionan autores en el texto se incluirán los nombres, si son uno o dos. Cuando sean más, se citará tan sólo al primero, seguido de la expresión *et al.* y, en ambos casos, el número de la cita correspondiente. Los originales aceptados, pero aún no publicados, pueden incluirse entre las citas, con el nombre de la revista, seguido por "en prensa" entre paréntesis. Las citas bibliográficas deberán estar correctamente redactadas y se comprobarán siempre con su publicación original. Los nombres de las revistas deberán abreviarse de acuerdo con el estilo utilizado en el *Index Medicus* y para la confección detallada de las citas se seguirán estrictamente las normas de Vancouver (disponibles en <http://www.icmje.org>).

El Comité Editorial se reservará el derecho para publicar o no publicar aquello que considere.

La recepción de un trabajo por la revista no implica su publicación. El autor será informado del proceso de evaluación. La presentación de un trabajo a la revista supone el permiso para la publicación y difusión por parte de ésta del autor. El autor debe manifestar que su trabajo respeta los derechos de autor de terceros.



El contenido de la obra refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de AstraZeneca. Los productos farmacéuticos mencionados deberán ser estrictamente prescritos y utilizados de acuerdo con la Ficha Técnica autorizada del producto en España

SOCAMPAR

Sociedad Castellano-Manchega de
Patología Respiratoria

<http://www.socampar.com>



Revista SOCAMPAR

Patología del tórax

<http://www.revista-socampar.com>