

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ISMAEL COSÍO VILLEGAS

ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA EN EL
PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN EN ETAPA
AVANZADA

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

N E U M O L O G Í A

P R E S E N T A

DRA. ESTEFANIA REYES TERRAZAS

TUTOR Y ASESOR DE TESIS:

DRA. ALEJANDRA RENATA BÁEZ SALDAÑA

COTUTORA:

DRA. SILVIA CID JUÁREZ



MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO. 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE POSGRADO

Dr. Juan Carlos Vázquez García

Director de Enseñanza y
Profesor Titular de la Especialidad de Neumología

Dra. Margarita Fernández Vega

Subdirectora de Enseñanza

Dra. Maria del Carmen Cano Salas

Jefa del Departamento de Formación de Posgrado

Dra. Alejandra Renata Báez Saldaña

Asesor de Tesis

Dra. Silvia Cid Juárez

Cotutora de tesis

AGRADECIMIENTOS:

Gracias Dios, por ponerme en el camino correcto con las personas indicadas, por darme sabiduría cada día, por no dejarme desfallecer aún en tiempo difíciles, enseñarme a amar al prójimo y cuidar de él.

Gracias a Ramiro, mi pequeña gran familia, mi esposo y mejor amigo, por su amor incondicional en este trayecto, por sostenerme en las batallas, levantarme en mis caídas y disfrutar mis éxitos.

Gracias a Rubí y Juan, mis héroes, que nunca dudaron de mi, por amarme y hacerme el gran ser humano que soy ahora, por siempre exhortarme a superar mis retos, por llorar conmigo tanto los buenos como malos momentos, teniendo siempre los consejos adecuados para mantenerme de pie.

A Frida, mi gran deseo cumplido, mi competidora y acompañante, gracias por hacer de esta vida increíble y nunca abandonarme, por los abrazos y risas en los momentos mas oportunos.

A mi abuelo, Jesus, que amo con todo el corazón.

Al Dr. Rogelio Pérez Padilla, por ser un excelente profesor y cómplice.

Por último, pero no menos importante, a la Dra. Renata Báez, por ser un ejemplo de persona, profesionalista y mujer, por confiar en mi e impulsarme a perfeccionar cada paso dado.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	5
MARCO TEÓRICO	7
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

RESUMEN

En México el diagnóstico de cáncer pulmonar se realiza en etapas avanzadas y las pruebas de función respiratoria no forman parte de su evaluación, ya que habitualmente estos estudios se limitan a valorar la función pulmonar en etapas tempranas de la enfermedad con opción de tratamiento quirúrgico como parte de la evaluación preoperatoria.

Se ha utilizado como predictor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón la reducción de FEV1. La información sobre función respiratoria en pacientes con cáncer de pulmón en etapa avanzada es escasa, contamos con solo dos estudios, donde se demostró correlación positiva entre valores de espirometría y mortalidad en esta población de pacientes.

Debido a la ausencia de información, se desarrollo este estudio transversal prospectivo cuyo principal objetivo fue describir la función respiratoria mediante espirometría y prueba de difusión de monóxido de carbono en pacientes con cáncer de pulmón en etapa avanzada, y establecer la asociación que tiene con la etapa clínica, el estado funcional y la sobrevivencia. El estudio se llevó a cabo en el INER, incluyendo a los pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar confirmado histopatológicamente registrados en una base de datos construida desde el 2016 al 2019. Se documentó el antecedente de tabaquismo o exposición a humo de leña, tipo histológico del cáncer de pulmón, estado funcional de acuerdo a ECOG y Karnofsky, etapa clínica de la enfermedad de acuerdo a la octava clasificación TNM para cáncer de pulmón y muerte por dicha enfermedad, que contaran con registro de pruebas de espirometría y DLCO, éstas últimas, realizadas en un laboratorio de fisiología pulmonar de referencia, las cuales cumplieran con los criterios establecidos por ATS/ERS. De ellas se describió el patrón espirométrico y porcentaje de DLCO, para establecer su asociación con la etapa clínica, estado funcional y sobrevivencia. Se realizó el análisis estadístico se efectuó utilizando el paquete estadístico STATA, versión 15.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Resultados: Se incluyeron 196 pacientes, con mediana de edad de 64 años, 21 de ellos con diagnóstico de EPOC. El tipo histológico mas predominante fue adenocarcinoma (75%). El diagnóstico de cáncer de pulmón en etapa clínica avanzada se realizó en el 78% de los pacientes, los cuales se encontraban con estado funcional con ECOG 1 (47.9%) y Karnofsky 100-80 (78.9%). El análisis de espirometría se realizó clasificando los resultados en 3 grupos según el patrón (normal, obstructivo o sugerente de restricción), ocupando el primer lugar en cuanto a frecuencia el patrón sugerente de restricción. Al correlacionar el %DLCO y tabaquismo, se encontró una relación positiva, siendo estadísticamente significativo ($p=0.001$); en el caso de derrame pleural, hubo relación positiva entre el %FVC y %PEF. La asociación entre índices de función respiratoria y supervivencia destacaron cuando la FEV1 era menor al 50% del predicho HR 2.20 (0.92 – 5.31). En aquellos pacientes en el que el FVC menor al 50% del predicho se encontró menor

supervivencia comparado con aquello con FVC mayor al 50% del predicho. El mismo comportamiento se observó en la estimación de supervivencia en los pacientes con FEV1 <50% del predicho y DLCO <50% del predicho, siendo menor con respecto al FEV1 >50% del predicho y DLCO > 50% del predicho, respectivamente.

Conclusiones: En este estudio se observó que los pacientes con cáncer de pulmón en etapa avanzada el patron espirométrico mas frecuente era el sugerente de restrcción seguido del obstructivo, los cuales se relacionaron directamente a disminución del estado funcional y disminución de supervivencia.

Al igual que en estudios previos, se detecto que los paciente con FEV1 <50% del predicho, tienen mayor mortalidad con respecto a aquellos con mayor del 50% del predicho y a esto se agrega el nuevo hallazgo de DLCO <50% del predicho tambien se encuentra asociado a un aumento de la mortalidad de estos pacientes.

MARCO TEORICO

El cáncer ha sido una patología que ha tomado importancia a nivel mundial a través del tiempo, pues hasta el 2018 se han detectado aproximadamente 18.1 millones de casos nuevos y ha provocado hasta 9.6 millones de muertes. Este aumento en la incidencia y mortalidad, se ha asociado al incremento de la esperanza de vida, así como al desarrollo de los métodos diagnósticos, con un riesgo de el 20% de padecer cáncer antes de los 75 años y 10% fallecer por la misma causa.

El cáncer pulmonar, no se ha quedado atrás, ya que se encuentra ocupando el primer lugar en incidencia y causa de muerte en hombres; siendo en mujeres tan solo la segunda neoplasia mas frecuente y segunda causa de muerte, solo por debajo del cáncer de mama. En el 2012 se estimaron 1.8 millones de casos nuevos, lo que constituía el 12.9% de incidencia de todos los tipos de cáncer, con una mortalidad de 1.59 millones.

Bien conocido es el tabaquismo como el principal factor de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón, causa del 80% de este cáncer en hombres y 50% en mujeres cada año. Sin embargo, no solo esta asociado a tabaquismo, sino a contaminación, exposición laboral, susceptibilidad hereditaria, radiación entre otras causas.

A pesar de nuevos métodos diagnósticos, avances tecnológicos, actualización quirúrgica y desarrollo de nuevos tratamientos, la supervivencia es baja. La mayor parte del diagnóstico de cáncer pulmonar, se realiza en etapas avanzadas, sólo el 15% de los casos se detecta en etapas tempranas, puede que esto confiera a la enfermedad el mal pronóstico.

El cáncer de pulmón es una enfermedad heterogénea, compuesta de subtipos que conllevan relevancia patológica y clínica. Todos ellos se asocian a tabaquismo, sin embargo, el adenocarcinoma es el subtipo que se presenta con mayor frecuencia en pacientes no fumadores.

La clasificación del cáncer pulmonar se basa tanto en la histología, pronóstico e implicaciones terapéuticas. Se divide en dos grupos, carcinoma de células pequeñas y carcinoma de células no pequeñas, que constituyen el 13% y 38.5% de los casos de cáncer de pulmón. Dentro del carcinoma de células pequeñas se encuentran 3 subtipos:

- Adenocarcinoma, forma parte del 38.5% de todos los casos de cáncer pulmonar. Es un tumor epitelial maligno con diferenciación glandular, el cual puede expresar mucina, napsina A o factor de transcripción tiroidea 1 (TTF1). Se caracteriza por tener en una localización periférica. Existen patrones histológicos como lo son

lepidico, acinar, papilar, micropapilar y sólido. El patrón lepidico se asocia a mejor pronóstico, en comparación con el micropapilar y sólido, los cuales tienen un comportamiento mas agresivo.

- Carcinoma escamoso, comprende el 20% del cáncer pulmonar. Es un tumor maligno epitelial que muestra queratinización y/o puentes intercelulares, además puede expresar marcadores de inmunohistoquímica como p40 o p63 y citoqueratinas 5/6, en ocasiones presentan apariencia pseudoglandular. A diferencia de el adenocarcinoma, éste tiende a localizarse de manera central, emergiendo de los bronquios principales o lobares.
- Carcinoma de células grandes forma parte del 2.9% del cáncer de pulmón. Es un carcinoma de células no pequeñas indiferenciado, sin evidencia histológica ni pruebas de histocompatibilidad compatibles con células escamosas, glandulares o células pequeñas, incluso ausencia de mucina, sin embargo, inmunohistoquímica positiva para citoqueratinas.

Durante años, las pruebas de funcionamiento respiratorio, son base importante para el diagnóstico de diferentes patologías, además de pronóstico y, en caso de cáncer pulmonar, de valoración preoperatoria neumológica para el tratamiento quirúrgico del mismo. Es decir, los estudios realizados, en cuanto a fisiología respiratoria, se han basado en estudiar aquellos pacientes con cáncer de pulmón en etapas tempranas, sobre todo que serán sometidos a tratamiento quirúrgico curativo. Sin embargo, se ha dejado a un lado el resto de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado.

JUSTIFICACIÓN

En México, más del 95% de los casos de cáncer de pulmón se diagnostican en etapa avanzada, y la medición de la función respiratoria de forma rutinaria no forma parte de la evaluación de estos pacientes.

La evaluación de la función respiratoria en pacientes con cáncer de pulmón, habitualmente se realiza en sujetos seleccionados en etapa temprana de la enfermedad y que tienen opción de tratamiento quirúrgico como parte de la evaluación preoperatoria. También se ha utilizado como predictor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón, hay evidencia de que la reducción de FEV1 está fuertemente asociado a cáncer de pulmón.

La información disponible sobre la función respiratoria en pacientes con cáncer de pulmón en etapa avanzada es muy escasa. A la fecha hay sólo dos estudios sobre la función respiratoria en casos de cáncer de pulmón en etapa avanzada; uno de ellos, se realizó en población china en la que demostraron correlación positiva entre FVC, FEV1, VVM, PEF y el tiempo de supervivencia,

Y otro en población Koreana, en donde describen que la disminución del FEV1 está fuertemente asociado a mortalidad en esta población de pacientes.

Dicho lo previo, no hace realizarnos la siguiente pregunta: ¿Como es la función respiratoria evaluada mediante espirometría y prueba de difusión de monóxido de carbono en pacientes con cáncer de pulmón en etapa avanzada?

Esto nos llevó a realizar el diseño de este estudio, pues se considera, será fuente de información sobre la función respiratoria en pacientes con cáncer de pulmón en etapa avanzada y permitirá establecer prioridades de atención médica y será de utilidad para generar nuevas hipótesis y con ello continuar con esta línea de investigación.

OBJETIVO GENERAL

Describir la función respiratoria mediante espirometría y prueba de difusión de monóxido de carbono en pacientes con cáncer de pulmón en etapa avanzada.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En pacientes con cáncer de pulmón en etapa avanzada:

1. Describir el tipo y frecuencia de los patrones espirométricos.
2. Identificar el patrón espirométrico más frecuente de acuerdo al estatus de exposición a tabaquismo, humo de leña y derrame pleural.
3. Identificar la relación entre FEV1, FVC, DLCO y la etapa clínica y estado funcional.
4. Evaluar la asociación entre FEV1, FVC, PEF y DLCO y supervivencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio será sometido para evaluación por el comité institucional de ética en investigación.

Diseño del estudio: transversal prospectivo. Se desarrolló en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, hospital de referencia para la atención médica de población de escasos recursos, en su mayoría del área metropolitana y estados cercanos a la Ciudad de México.

Los pacientes fueron referidos por hospitales, médicos o por ellos mismos. Se incluyeron casos incidentes de cualquier tipo histológico de cáncer de pulmón confirmado mediante estudio histopatológico. Se definió como cáncer de pulmón como el cáncer primario de cualquier tipo histológico derivado de pulmón, tráquea o bronquios.

Criterios de inclusión

1. Edad de 18 años en adelante.
2. Ambos sexos.
3. Diagnóstico de cáncer de pulmón confirmado histopatológicamente
4. Que se disponga de resultados de espirometría con broncodilatador y prueba de difusión de monóxido de carbono
5. Firma del consentimiento informado institucional

Tamaño de muestra y muestreo

Se incluyeron todos los casos que fueron registrados en una base de datos construida especialmente para cáncer de pulmón desde el año 2016 a la fecha.

El muestreo fue por conveniencia, y los casos se fueron incluyendo consecutivamente conforme cumplieron con los criterios de inclusión.

A partir de la historia clínica rutinaria y obligada para la atención médica de pacientes y un formato estandarizado para el estudio, se recogieron las características generales de los sujetos (edad, sexo, escolaridad, nivel socioeconómico, lugar de nacimiento, lugar de residencia), antecedentes de cáncer de pulmón en familiares de primer grado, comorbilidades, antecedentes de exposición a tabaquismo e índice tabáquico, a humo de leña y asbesto laboral y en vivienda. La historia de tabaquismo incluyó el previo y actual en una variable como si o no y estratificado de acuerdo al índice tabáquico (0= sin tabaquismo 1= > 10 paquetes año, 2= 10-30 paquetes año y 3= > 30 paquetes año. El tabaquismo pasivo o exposición al humo de tabaco ambiental (HTA) se evaluó como si o no.

El nivel socioeconómico se midió acorde al sistema institucional. Este se construye a partir de un cuestionario estandarizado que realizan las trabajadoras sociales a los pacientes e incluye datos relacionados a la ocupación, ingreso familiar, tipo de construcción de la vivienda, si es rentada o propiedad, residencia actual urbana o rural, disponibilidad de servicios como electricidad, agua, gas, número de miembros de la

familia en la vivienda, nivel de educación, número de hijos y quienes van a la escuela. Los niveles van desde 1x que es el paciente exento de pago con el menor nivel socioeconómico, seguido del 1 y hasta el 6.

Se registraron los síntomas, tiempo del padecimiento actual, procedimientos de diagnóstico para la obtención de muestra histológica, tipo histológico del cáncer de pulmón, estado funcional de acuerdo a la escala de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y Karnofsky, etapa clínica de la enfermedad de acuerdo a la octava clasificación TNM para cáncer de pulmón, estudios de laboratorio clínico (biometría hemática y química clínica), mutación al EGFR en las muestras de adenocarcinoma y tratamiento antineoplásico.

A los pacientes se les realizó espirometría con broncodilatador y prueba de difusión de monóxido de carbono.

El estado vital se identificó mediante la fecha de la última consulta. Si ésta es mayor o igual a dos meses conforme a la fecha de la revisión del expediente, se realizó una llamada telefónica al paciente o su familia.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se efectuó utilizando el paquete estadístico STATA, versión 15.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Se realizó estadística descriptiva de acuerdo al tipo y distribución de cada variable. Las diferencias entre grupos de acuerdo al antecedente de tabaquismo, exposición a humo de leña y presencia de derrame pleural se evaluaron mediante la prueba U de Man Whitney para variables continuas y para variables categóricas con la prueba de J_i^2 .

Mediante regresión lineal se midió la relación entre el %FEV1, %CVF, %FEF25-75 y %DLCO y el estado funcional medido con las escalas de ECOG y Karnofsky y con la etapa clínica.

Se realizó análisis de supervivencia mediante el uso de curvas de Kaplan Meier, de acuerdo a un punto de corte < 50% versus >50% para FEV1, FVC, PEF y DLCO. Para evaluar la asociación entre los índices de función respiratoria y la supervivencia, se utilizó el riesgo proporcional de Cox.

Aspectos éticos

El presente proyecto se someterá a evaluación por el Comité de Investigación y Ética en Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Se solicitará dispensa del consentimiento informado, debido a que la evaluación de la función respiratoria en pacientes con cáncer de pulmón en el INER forma parte de su evaluación integral y, todos los pacientes tienen autorizado un formato de consentimiento informado institucional para todos los procedimientos de diagnóstico necesarios.

Todos los resultados fueron manejados para garantizar la protección de los derechos individuales y mantener la confidencialidad.

Todos los registros fueron guardados en un lugar seguro. Debido a la naturaleza de los datos el mantener la confidencialidad de la información clínica es una alta prioridad. Los cuestionarios están colocados en estantes accesibles solo a personal seleccionado. Todos los reportes y publicaciones harán referencia únicamente a datos agrupados

RESULTADOS:

Se incluyeron 196 pacientes, con mediana de edad de 64 años, 57.8% de ellos del sexo masculino, 56.6% con antecedente de tabaquismo y 42% con exposición a humo de leña. El 45.9% de los pacientes presentaban al menos una comorbilidad, siendo la más frecuente la hipertensión arterial sistémica y 21 de ellos con diagnóstico de EPOC. Al momento del diagnóstico 72 pacientes debutaron con derrame pleural. La mayor parte de los pacientes, se encontraban con estado funcional con ECOG 1 (47.9%) y Karnofsky 100-80 (78.9%). El tipo histológico más predominante corresponde al adenocarcinoma (75%), presentándose mutación en EGFR en el 42.6%. El diagnóstico de cáncer de pulmón en etapa clínica avanzada se realizó en el 78% de los pacientes. Al analizar la espirometría, los resultados se clasificaron en 3 grupos según el patrón, normal, obstructivo o sugerente de restricción, siendo una espirometría normal en el 20.4% de los pacientes, 44.9% con patrón sugerente de restricción y patrón obstructivo en el 34.7%. El estudio de DLCO, se realizó en 125 pacientes. Al correlacionar el %DLCO y tabaquismo, se encontró una relación positiva, siendo estadísticamente significativo ($p= 0.001$); en el caso de derrame pleural, hubo relación positiva entre el %FVC y %PEF.

Al realizar correlación entre patrón y tabaquismo, se encontró relación estadísticamente significativa con el patrón obstructivo ($p= 0.034$).

En cuanto a la relación entre la función respiratoria y la etapa clínica se observó con %FEV1 y %FVC coeficiente de -3.40% (ICC $-6.36\% - -0.44\%$) $p= 0.02$ y -3.73% ($-7.19\% - -0.27\%$) $p= 0.03$.

La asociación entre índices de función respiratoria y supervivencia destacaron cuando la FEV1 era menor al 50% del predicho HR 2.20 (0.92 – 5.31).

La supervivencia en pacientes con patrón restrictivo y obstructivo se encontró disminuida con respecto a la supervivencia en pacientes con función respiratoria por espirometría normal.

En aquellos pacientes en el que el FVC menor al 50% del predicho se encontró menor supervivencia comparado con aquello con FVC mayor al 50% del predicho. El mismo comportamiento se observó en la estimación de supervivencia en los pacientes con FEV1 <50% del predicho y DLCO <50% del predicho, siendo menor con respecto al FEV1 >50% del predicho y DLCO > 50% del predicho, respectivamente.

Los pacientes que presentaron derrame pleural al diagnóstico, tuvieron menos supervivencia al compararlos con los pacientes libre de derrame pleural.

Características clínicas generales de pacientes con cáncer de pulmón.

	Población total N= 196
Edad*	64 (56-72)
Sexo hombre	115 (58.7%)
Tabaquismo	111 (56.6%)
Índice tabáquico*	21 (5 - 48)
Humo de leña	83 (42.4%)
Índice de humo de leña*	75 (26 - 200)
Tabaquismo pasivo	32 (16.3%)
Antecedente de exposición a lamina de asbesto en la vivienda	60 (30.6%)
Alguna comorbilidad	90 (45.9%)
Diabetes	31 (15.82%)
Hipertensión arterial	56 (28.6%)
EPOC	21 (10.7%)
Obesidad	27/195 (13.9%)
Sobrepeso	45/195 (23.1%)
Desnutrición	13/195 (6.7%)
Derrame pleural	72 (36.7%)
Tiempo del padecimiento actual (días)* N= 191	120 (73 – 240)

Las variables están en frecuencia y porcentaje a menos que se especifique otra forma de medida de resumen.

* Mediana (intervalo intercuartil)

Estado funcional de acuerdo a las escalas de ECOG y Karnofsky y variables seleccionadas de laboratorio clínico.

	Población total N= 196
Tiempo del padecimiento actual (días)* N= 191	120 (73 – 240)
ECOG (n=144)	
0	10/144 (6.9%)
1	69/144 (47.9%)
2	43/144 (29.9%)
3	18/144 (12.5%)
4	4/144 (2.8%)
Karnofsky (n =142)	
100-80	105/142 (73.9%)
70-50	33/142 (23.2%)
40-10	4/142 (2.8%)
Laboratorio clínico	
Leucocitosis (> 12,000)	43/194 (22.2%)
Linfopenia	34/195 (17.4%)
Neutrofilia	60/195 (30.8%)
Anemia	29/195 (14.9%)
Hipoalbuminemia	69/196 (35.2%)

Las variables están en frecuencia y porcentaje a menos que se especifique otra forma de medida de resumen.

*Mediana (intervalo intercuartil)

Tipos histológicos y etapa clínica al momento del diagnóstico en pacientes con cáncer de pulmón.

	Población total N= 196
Histología	
Adenocarcinoma	147 (75%)
Epidermoide	27 (13.8%)
Células pequeñas	16 (8.2%)
Carcinoma indiferenciado	1 (0.5%)
Neuroendócrino de Células grandes	3 (1.5%)
Mixto	2 (1.0%)
Mutación al EGFR* (n=115)	59/115 (42.6%)
Etapla clínica	
Etapla IIIA	9 (4.6%)
Etapla IIIB	13 (6.6%)
Etapla IIIC	21 (10.7%)
Etapla IVA	73 (37.3%)
Etapla IVB	80 (40.8%)

Las variables están en frecuencia y porcentaje a menos que se especifique otra forma de medida de resumen.

*La identificación de mutación al EGFR se realizó en casos con histología de adenocarcinoma.

Pruebas de función respiratoria en pacientes con cáncer de pulmón

	Población total N= 196
FEV1 (L)	1.42 (1.04-1.87)
% FEV1	59%(45%-76%)
FVC (L)	2.07 (1.51-2.7)
%FVC	67% (51%-91%)
PEF	4.48 (3.09-5.77)
%PEF	68 (48%-87%)
Patrón de función respiratoria	
Normal	40 (20.4%)
Obstrutivo	68 (34.7%)
Leve	17 (8.7%)
Moderado	14 (7.1%)
Moderadamente grave	10 (5.1%)
Grave	21 (10.7%)
Muy grave	6 (3.06%)
Sugerente de restricción	88 (44.9%)
Difusión de monóxido de carbono (n=125)	15.59 (10.29-19.3)
% Difusión de monóxido de carbono (n=125)	64% (45%-80%)

Parámetros de función respiratoria de acuerdo al estatus de tabaquismo
Exposición a humo de leña y derrame pleural.

Variables de función respiratoria	Tabaquismo		
	Si	No	Valor p
Porcentaje FVC	68 (51-88)	66.3 (51-93)	0.8488
Porcentaje FEV1	57.8 (44-74)	64 (47-84)	0.1422
Porcentaje PEF	65 (48-82)	72.5 (48.5-91.5)	0.2430
Porcentaje de DLCO	56 (40-71)	71 (52-92)	0.0018
	Exposición a humo de leña		
	Si	No	Valor p
Porcentaje FVC	71 (53-96)	65 (50-85)	0.1695
Porcentaje FEV1	63 (46-84)	59 (43-74)	0.1422
Porcentaje PEF	73 (48-90)	66.5 (48.5-83)	0.2430
Porcentaje de DLCO	66 (54-85)	58.5 (39.5-74.5)	0.0473
	Derrame pleural		
	Si	No	Valor p
Porcentaje FVC	54 (42-71.5)	77 (58.5-97.5)	0.0000
Porcentaje FEV1	51 (40.5-62)	68 (49.5- 89)	0.0000
Porcentaje PEF	58.5 (40-75.1)	75 (55-91)	0.0003
Porcentaje de DLCO	61 (42-74)	64.5 (46-88)	0.2169

Los datos están en mediana (intervalo intercuartil)

Patrón de función respiratoria de acuerdo al estatus de tabaquismo,
exposición a humo de leña y derrame pleural.

Patrón de función respiratoria	Tabaquismo		
	Si N= 111	No N= 85	Valor p
Normal	17 (15.3%)	23 (27.1%)	
Obstrutivo	46 (41.4%)	22 (25.9%)	0.034
Restrictivo	48 (43.2%)	40 (47.1%)	
	Exposición a humo de leña		
	Si N=83	No N=113	
Normal	20 (24.1%)	20 (17.7%)	
Obstrutivo	30 (36.1%)	38 (33.6%)	0.388
Restrictivo	33 (39.8%)	55 (48.7%)	
	Derrame pleural		
	Si N=72	No N=113	
Normal	5 (6.9%)	35 (28.2%)	
Obstrutivo	23 (31.9%)	45 36.3%)	0.000
Restrictivo	44 (61.1%)	44 (35.5%)	

Los datos están en frecuencia y porcentaje.

Relación entre la función respiratoria y la etapa clínica y estado funcional en 206 casos de cáncer de pulmón.

	Coeficiente (ICC 95%)	Valor de p
Etapa clínica		
FEV1 L	-0.0334 (-0.1145 - -0.0477)	0.418
%FEV1	-3.40% (-6.36% - -0.44%)	0.025
FVC	-0.0579 (-0.1688 - -0.0528)	0.303
%FVC	-3.73% (-7.19% - -0.27%)	0.035
PEF	- 0.0507 (-0.3311 - - 0.2297)	0.722
%PEF	-1.22% (-5.06% - -2.63%)	0.533
DLCO	-1.1428 (-2.6843 - 0.3987)	0.144
%DLCO	-3.53% (-7.92% - 0.87%)	0.115
ECOG		
FEV1	-0.1641 (-0.2781 - -0.0502)	0.005
%FEV1	-5.71% (-10.08% - -1.34%)	0.011
FVC	-0.1411 (-0.2975 - -0.0154)	0.077
%FVC	-3.69% (-8.74% - 1.37%)	0.152
PEF	-0.5474 (-0.9270 - -0.1678)	0.005
%PEF	-6.51 (-11.98 - -1.04)	0.020
DLCO	-3.05 (-4.98 - -1.12)	0.002
%DLCO	-8.03 (-14.56 - -1.50)	0.016
Karnofsky		
FEV1	-0.0946 (-0.1635 - -0.0257)	0.007
%FEV1	-3.43% (-6.07% -0.79%)	0.011
FVC	-0.0855 (-0.1801 - -0.0090)	0.076
%FVC	-2.43% (-5.50% - -.064%)	0.120
PEF	-0.3876 (-0.6123 - -0.1629)	0.001
%PEF	-4.69 (-8.07 - -1.30)	0.007
DLCO	-1.86 (-3.12 - -0.61)	0.004
%DLCO	-3.63 (-7.64 0.39)	0.076

Regresión lineal simple

Asociación entre los índices de función respiratoria y la supervivencia.

	Hazard ratio (IC 95%)	Valor de p
Patrón funcional respiratorio		
Normal	Referencia	
Obstrutivo	1.67 (0.42- 6.83)	0.472
Restringido	2.10 (0.58 – 7.67)	0.259
FVC < 50% del predicho	2.16 (0.86 – 5.44)	0.102
FEV1 < 50% del predicho	2.20 (0.92 – 5.31)	0.077
PEF < 50% del predicho		
DLCO < 50%	1.57 (0.57 – 4.35)	0.384
Derrame pleural	1.90 (0.79 – 4.6)	0.154
Etapa clínica		
Etapa IIIA	Referencia	
Etapa IIIB	2.39	1.0
Etapa IIIC	3.50	
Etapa IVA	2.12	0.000
Etapa IVB	1.53	0.000

Riesgo proporcional de Cox.

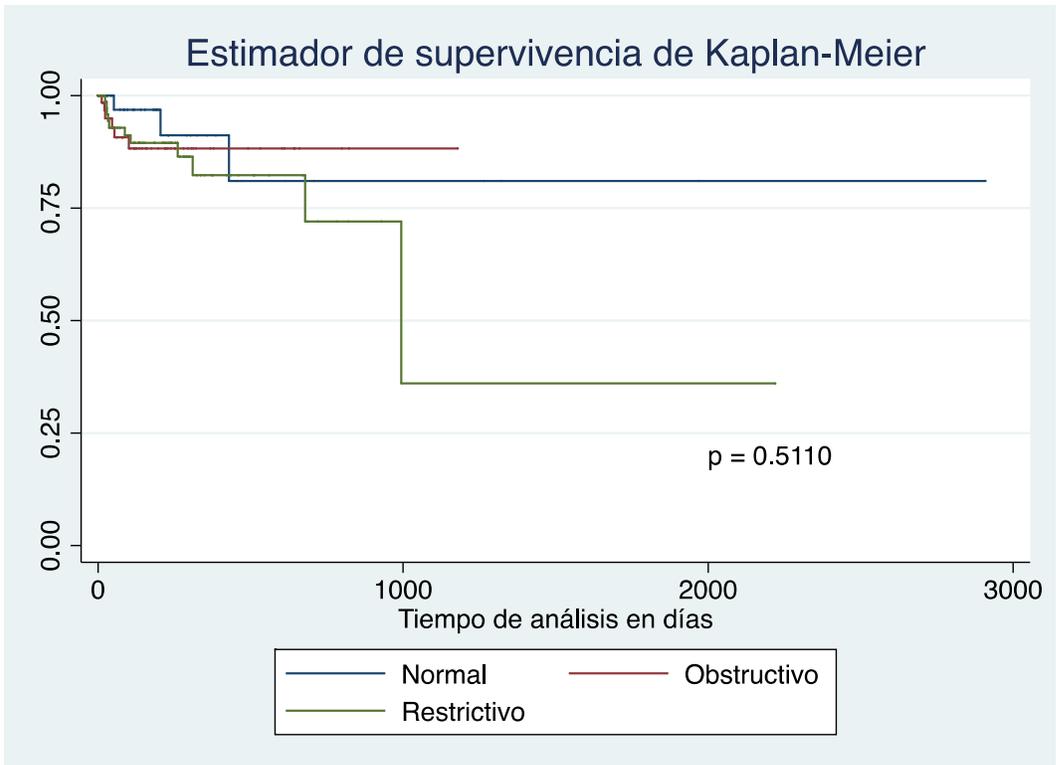


Figura 1. Estimador de supervivencia de acuerdo a patrones espirométricos en pacientes con cáncer de pulmón.

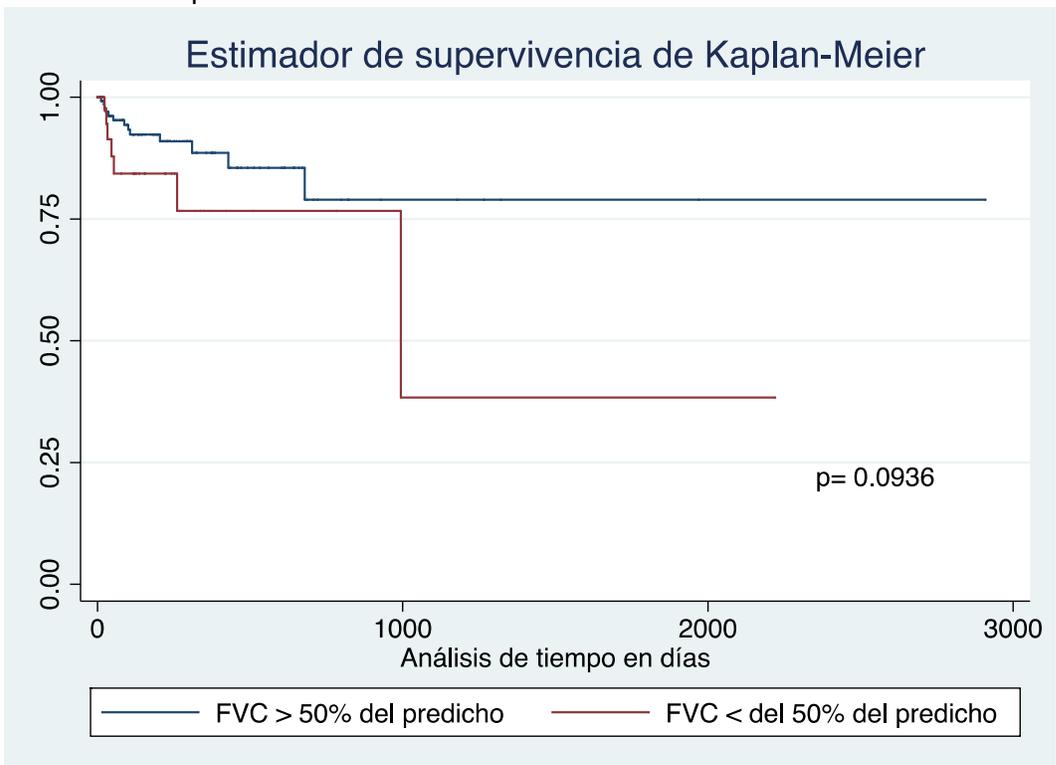


Figura 2. Estimador de supervivencia con FVC menor del 50% del predicho en pacientes con cáncer de pulmón.

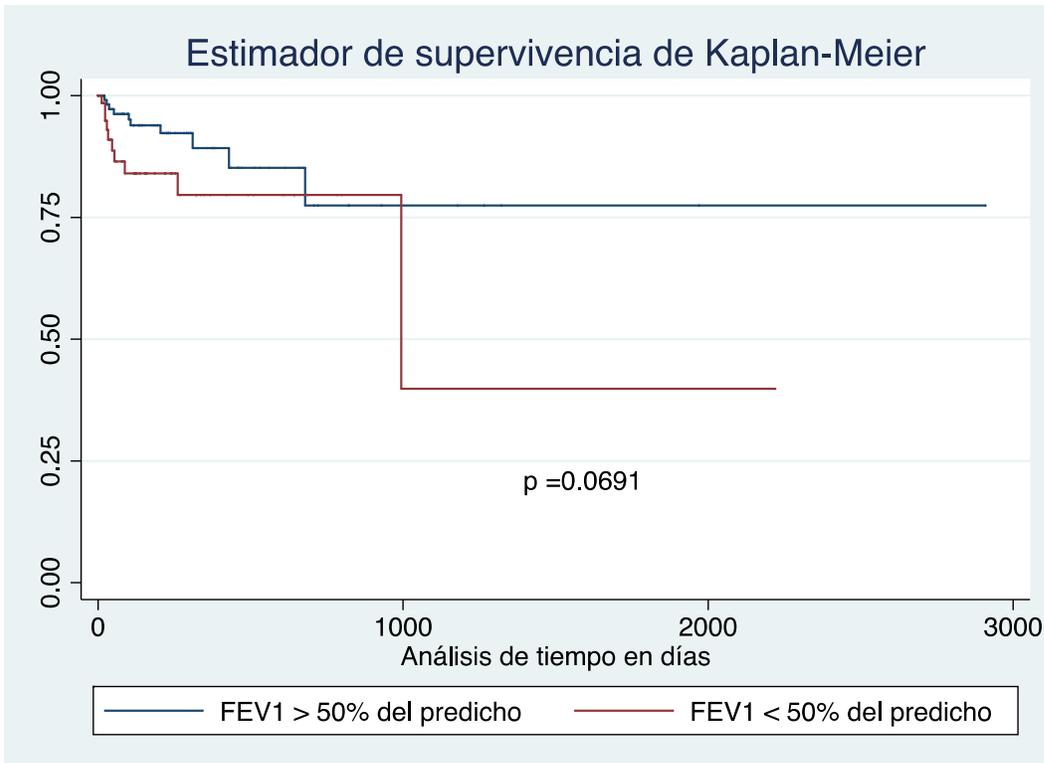


Figura 3. Estimador de supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón con FEV1 menor del 50% del predicho.

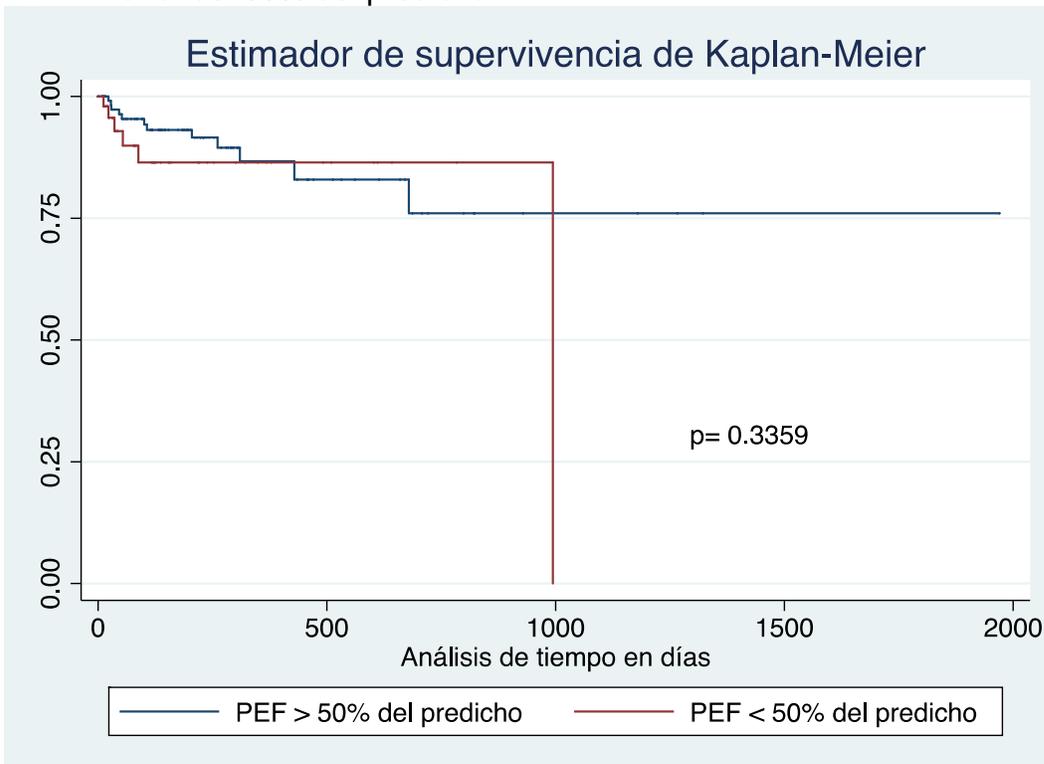


Figura 4. Estimador de supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón con PEF menor del 50% del predicho.

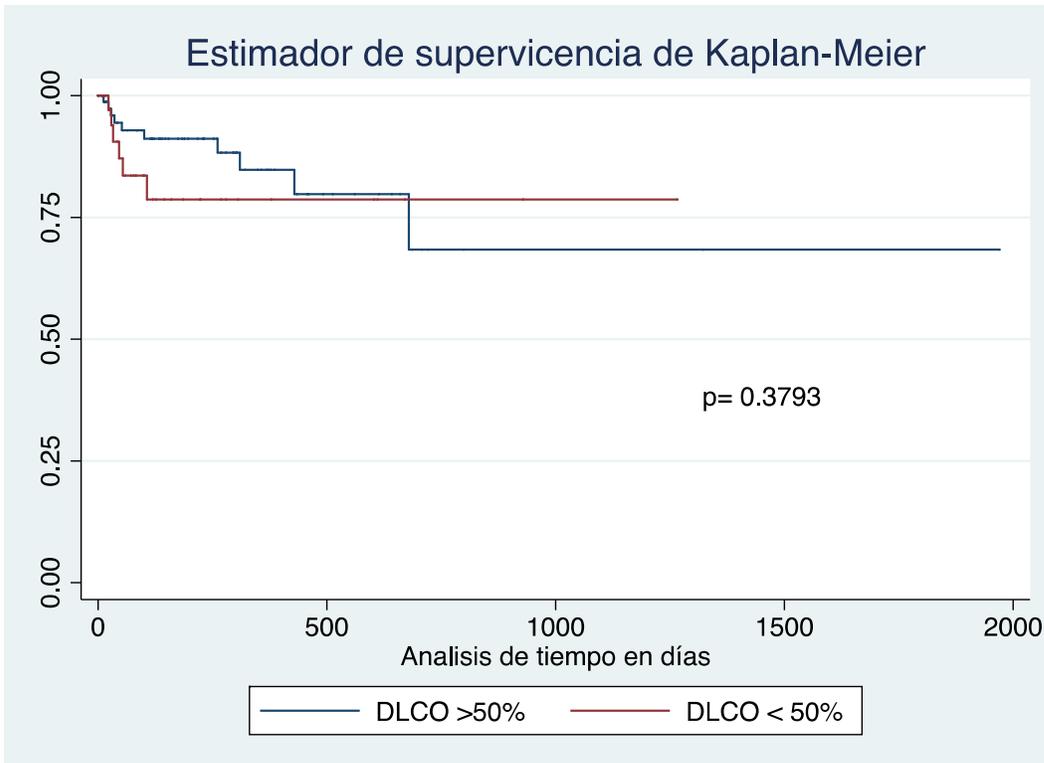


Figura 5. Estimador de supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón con DLCO menor del 50%.

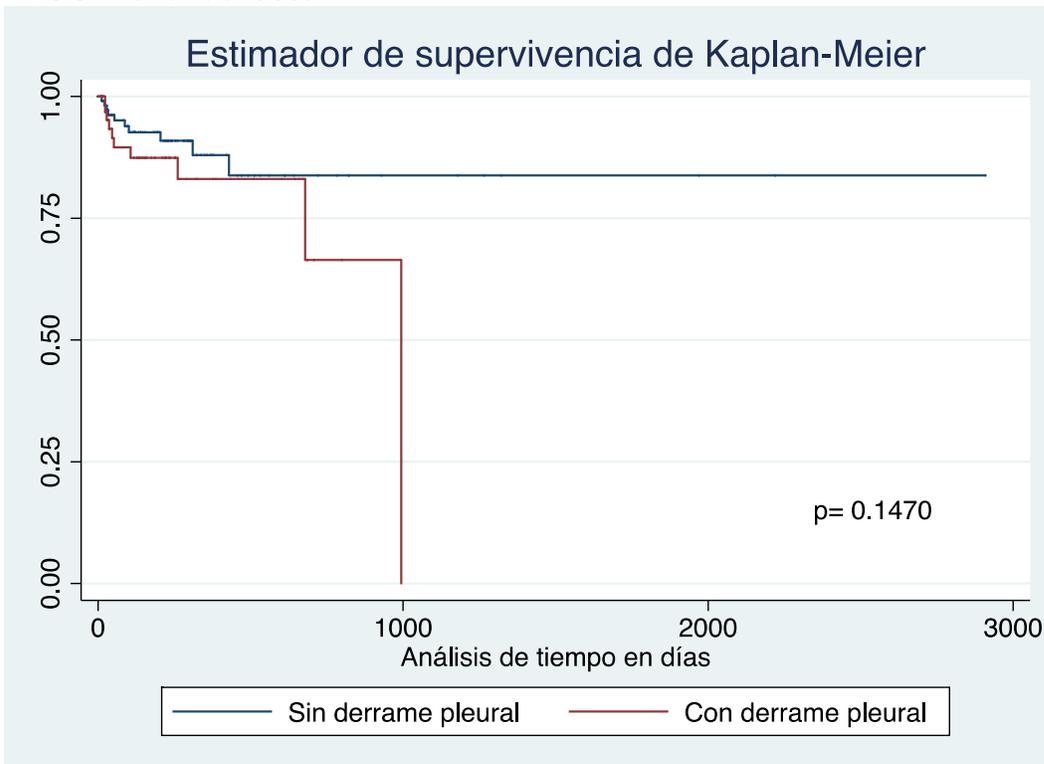


Figura 6. Estimador de supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón con derrame pleural y sin derrame.

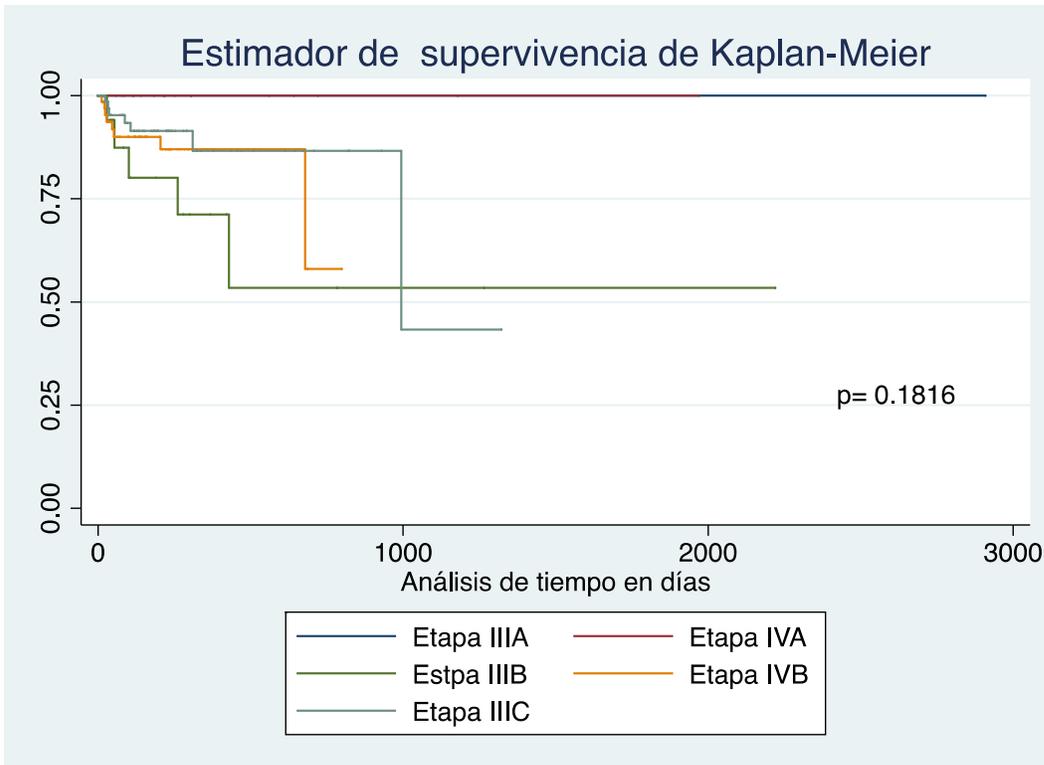


Figura 7. Estimador de supervivencia de acuerdo a la etapa clínica en pacientes con cáncer de pulmón.

DISCUSIÓN

En el estudio se observó que la mas de las dos terceras partes de los pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar se diagnostican en etapas avanzadas, lo cual corresponde a los registros estadísticos previamente documentados. Al igual, el tipo histológico más frecuente corresponde adenocarcinoma pulmonar, de los cuales se sometieron para detección de mutación EGFR, detectándola hasta en el 42.6%, del cual hasta el momento se conoce, los pacientes cuentan con mejor pronóstico, sin embargo, la relación que tiene esta mutación y su comportamiento a través de pruebas de funcionamiento respiratorio no se ha estudiado, por lo cual se detecta un amplio campo para futuros estudios.

Algunos de los pacientes, presentaron derrame pleural como parte del padecimiento, esto ampliamente relacionado con la etapa avanzada de este cáncer. Se sabe que el propio derrame conlleva a la enfermedad a un mal pronóstico y baja supervivencia, al igual que esta manifestación se presenta como un patrón espirométrico sugerente de restricción, lo cual se evidencia en este estudio que tanto el derrame pleural como una FVC <50% del predicho, tienen una disminución de la supervivencia.

El porcentaje de FEV1 menor al 50% del predicho según el estudio realizado por Lee 2011, se observó una correlación directa y significativa con una disminución de la supervivencia. En este estudio, la presencia de FEV1 <50% del predicho coincide con el artículo previamente citado.

Previamente en dos estudios, Lee 2011 y GeH 2005, se había tomado en cuenta como única prueba de funcionamiento respiratorio a la espirometría, siendo este estudio único en el campo que toma en cuenta a la DLCO como nuevo factor de predicción de mortalidad, observando como ésta se aumenta con un valor <50% del predicho.

CONCLUSIONES

En este estudio se observó que los pacientes con cáncer de pulmón en etapa avanzada el patron espirométrico mas frecuente era el sugerente de restrcción seguido del obstructivo, los cuales se relacionaron directamente a disminución del estado funcional y disminución de supervivencia.

Al igual que en estudios previos, se detecto que los paciente con FEV1 <50% del predicho, tienen mayor mortalidad con respecto a aquellos con mayor del 50% del predicho.

Este estudio es innovador en el campo, ya que se agregó el valor de DLCO, observando que este también es un factor de mal pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón en etapa avanzada, observando que un valor de DLCO <50% del predicho se relaciona con una disminución en la supervivencia.

Esto es solo el inicio del amplio campo de investigación por descubrir, pues el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón en etapa avanzada debe ser cada vez más certero para determinar posibilidades terapéuticas y no solo eso, ya que este estudio puede ser base para próximas investigaciones en la rama de tratamiento de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ferlay J. Et al. "Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods". *Int J Cancer*: 00, 1-13 (2018)
2. Mao Y. Yang D. He J. Krasna M. "Epidemiology of Lung Cancer". *Surg Oncol Clin N Am* 25 (2016) 439-445
3. Stanojevic S. "Standardisation of lung function test interpretation: Global Lung Function Initiative". *Lancet Respir Med* 2017
4. Rodriguez J. Parra E. Wistuba I. "Diagnosis and Molecular Classification of Lung Cancer". *Lung Cancer* 2016
5. Wasswa KS, Gan WQ, Man SFP, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volumen in one second and the risk of lung cancer. A systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005;60:570-575.
6. Abstract de GeH, Jiang ZH, Huang Q, et al. Correlation between pulmonary function indexes and survival time in patients with advanced lung cancer. *Zhonggou Fei Ai Za Zhi*, 2013, 16:359-363.
7. Lee JH, Song EM, Sim YS, Ryu YJ, Chang JH. Forced expiratory volume in one second as a prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer. *J thorac Oncol* 2011; 6:305-309.

