

Cáncer de pulmón de células pequeñas, tabaquismo y síndromes paraneoplásicos

Hermida Pérez JA, Sobenes Gutiérrez RJ

Centro de Salud de El Paso. Santa Cruz de Tenerife

Mujer de 72 años de edad, fumadora de 30 a 40 cigarrillos diarios desde hace más de 20 años, sedentaria. Un hermano fumador falleció de cáncer de pulmón (CP).

Comienza con tos y abundante expectoración amarillenta y disnea leve. Se indica tratamiento con levofloxacino y terbutalina durante 10 días pero no se obtiene mejoría. La disnea se incrementa y llega a ser de pequeños esfuerzos. Posteriormente se produce encamamiento permanente, anorexia y diplopía.

En el estudio analítico se encuentra hemoglobina 9, hematíes 3,2, hematocrito 35, leucocitosis 19.000, velocidad de sedimentación 154 mm, proteína C reactiva 40, alteración significativa de los marcadores tumorales (antígeno carcinoembrionario y alfa-fetoproteína), calcio 125, serología de *Mycoplasma pneumoniae* positiva, estudios citológicos seriados de esputo negativos para células malignas y cultivos para bacilo ácido-alcohol resistente negativos.

Inicialmente se niega a la realización de radiografía de tórax y a ser remitida al hospital, y solicita ser tratada en su domicilio, por lo que indicamos

nuevo tratamiento con claritromicina oral, tiotropio y terbutalina inhalados.

Se produce un empeoramiento y mal estado general. En la exploración física encontramos sequedad y palidez cutáneo-mucosa, debilidad y fatiga, murmullo vesicular disminuido globalmente, silencio auscultatorio y matidez en ambas bases, abdomen negativo, edemas de miembros inferiores; exploración neurológica: ptosis palpebral izquierda, miosis, disminución de fuerza muscular en los miembros inferiores y superiores, reflejos osteotendinosos ausentes; tensión arterial 110/70, frecuencia cardíaca 123, saturación de O₂ 88 %.

Se la remite al hospital, donde es valorada por Neumología.

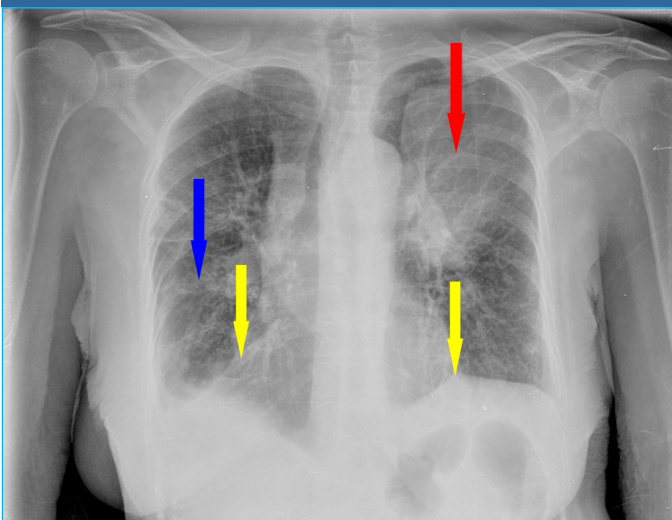
Se solicita radiografía de tórax PA y lateral en las que se encuentra una gran tumoración en el lóbulo medio y superior del pulmón izquierdo, numerosas áreas atelectásicas y derrame pleural bilateral (figura 1).

TAC tóraco-abdominal con y sin contraste: tumoración en el lóbulo superior izquierdo, nódulos en ambos pulmones, derrame pleural bilateral, adenopatías mediastínicas, mesentéricas, retroperitoneales, paraaórticas y paracavas, sin líquido libre intraperitoneal, adenopatía supraclavicular izquierda, embolismo en la arteria pulmonar principal derecha e infiltrado en el lóbulo medio derecho; hígado, bazo, páncreas y glándulas suprarrenales normales, leve uropatía obstructiva del riñón derecho; vejiga normal; trombosis del sistema venoso profundo del miembro inferior derecho (figuras 2, 3 y 4).

Se realiza punción-aspiración con aguja fina (PAAF) y el diagnóstico anatomopatológico es de carcinoma de células pequeñas.

Es valorada conjuntamente por Neumología, Oncología y Unidad de Cuidados Paliativos y se decide tratamiento paliativo. Fallece al cabo de aproximadamente un mes.

Figura 1. Radiografía de tórax: gran imagen tumoral en el lóbulo medio y vértice del pulmón izquierdo (flecha roja), derrame pleural bilateral (flechas amarillas) y múltiples imágenes atelectásicas en ambos campos pulmonares (flecha azul)



COMENTARIO

En 2002 en España se diagnosticaron aproximadamente 18.000 casos nuevos de CP en hombres y 2.000 en mujeres, que causaron 16.500 y 1.700 muertes, respectivamente.

La supervivencia global de los pacientes a los 5 años es de sólo 13 % y la cifra de mortalidad se ha mantenido invariable durante los últimos 20 años¹. En 2005 fallecieron 19.115 personas. Pese al aumento de las cifras de mortalidad desde 1950, las tasas ajustadas en varones han disminuido y la incidencia en mujeres, inferior a la de otros países, ha aumentado (relación varón/mujer de 9:1), lo que refleja el retraso en la adquisición del hábito tabáquico (principal factor de riesgo) y el menor riesgo laboral en las mujeres españolas^{1,2}.

En los países industrializados (incluida España) el CP representa el 12,5 % de todos los tumores malignos y es la primera causa de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres, más que los cánceres de colon, mama y próstata juntos. En la mujer sigue teniendo una menor incidencia, pero ya se ha situado en algunos países en segundo lugar después del cáncer de mama, incluso en primer lugar^{3,4}.

Existen dos tipos histológicos principales^{1,3,4}:

- CP de células pequeñas, cuya incidencia aproximada es de 20 %.
- CP que no es de células pequeñas, cuya incidencia es de 75 %, aproximadamente, en el que se incluyen:
 - Adenocarcinoma (35 %).

- Carcinoma de células escamosas (30 %).
- Carcinoma de células gigantes (10 %).

Más de 50 % de los pacientes son mayores de 70 años. La proporción de adenocarcinomas ha aumentado en el mundo, aunque en España la estirpe epidermoide es predominante (24-50,5 %)².

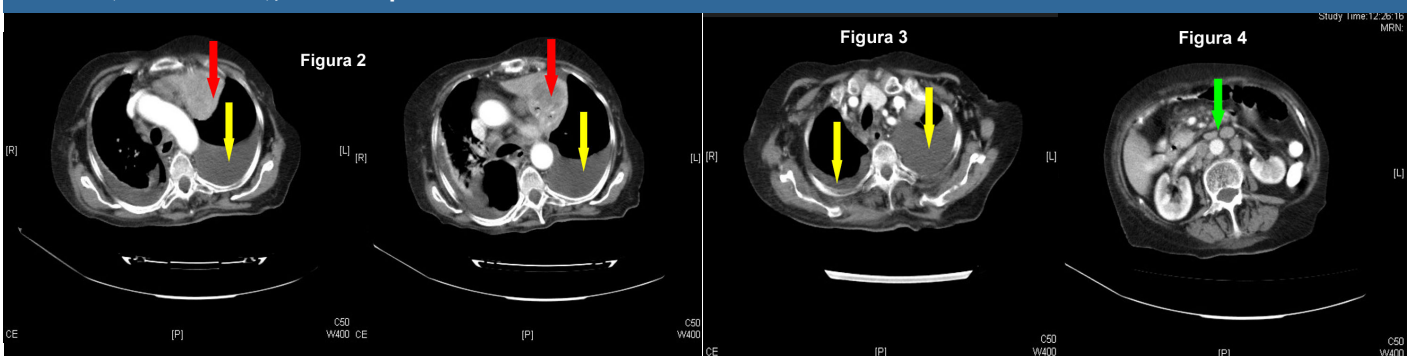
La etiología del CP no es del todo conocida, pero se han identificado varios factores de riesgo:

- Exógenos: tabaco (la mayor parte de los CP se deben a carcinógenos y promotores tumorales inhalados al fumar cigarrillos) y contaminación ambiental.
- Endógenos: genéticos (antecedentes personales y familiares, factores ligados a la enzima anhidrocarbonohidrolasa, oncogenes activados en el tejido tumoral), sexo (más frecuente en el varón), geográficos, raza, inmunodeficiencia, cicatrización en patología bronquial previa (cáncer sobre cicatriz -sobre todo en el caso de adenocarcinoma-, bronquitis crónica, tuberculosis, bronquiectasias, zonas de infarto pulmonar, inclusiones de cuerpos extraños, fibrosis pulmonar idiopática -10 % muere por CP- y esclerodermia), causa viral sustentada en la incidencia de metaplasia del epitelio bronquial producida por paramixovirus y factores dietéticos (dieta escasa en alimentos de origen vegetal en personas expuestas al humo del tabaco)^{1,3,4}.

El CP presenta una alta tasa de mortalidad, dada su agresividad y la tardanza en que aparecen las manifestaciones clínicas, lo que impide un diagnóstico precoz en un alto porcentaje de pacientes. La instauración de tratamiento en estadios tempranos y el buen estado funcional de los pacientes son factores que aumentan la supervivencia¹.

Las resecciones quirúrgicas en el CP (14,8 % en

Figura 2. TC tóraco-abdominal con contraste: masa en el polo superior y medio del pulmón izquierdo (flechas rojas) y el derrame pleural bilateral (flechas amarillas)
Figura 3. TC tóraco-abdominal con contraste: derrame pleural bilateral, mayor en el pulmón izquierdo
Figura 4. TC tóraco-abdominal con contraste: adenopatías mesentéricas y retroperitoneales paraaórticas y paracava (flecha verde), leve uropatía obstructiva del riñón derecho



España, en 2003) no han aumentado. La mortalidad operatoria es de 6,8 %. Un 25-50 % de los pacientes recibe solo medicación paliativa. La supervivencia absoluta global del CP es menor del 10 % en muchos países. Entre los pacientes intervenidos la supervivencia a los 5 años en el estadio IA es de 58,3-68,5 % y en el IIIA de 28,3-35,8 %; se observa un ligero aumento de la misma².

El cuadro clínico del CP es muy variado. Abarca desde la ausencia de sintomatología (el diagnóstico puede ser fortuito por otra causa) a debutar en estadios avanzados con síntomas provocados por las metástasis e incluso con algún síndrome paraneoplásico, que se presenta aproximadamente en 1 % de los pacientes, más frecuentemente en los tumores de tipo microcítico. En 10-15 % de estos casos se acompaña de alguna complicación neurológica, generalmente de origen metastásico, como el síndrome miasteniforme de Eaton-Lambert, la encefalitis límbica y la neuropatía sensorial subaguda (3 % de los pacientes).

Además de la clínica, para establecer el diagnóstico se emplean estudios complementarios: exámenes de laboratorio (sangre y esputos), estudios de imagen (radiografía de tórax, la TC tóraco-abdominal con y sin contraste), la PAAF, la fibrobroncoscopia con aspiración y lavado bronquial y la videotoracoscopia (posibilita la evaluación del espacio pleural, del hilio, de las cisuras pulmonares, del mediastino, de los ganglios linfáticos subcarínicos y de la ventana aorto-pulmonar)³⁻⁵.

Es muy importante realizar un diagnóstico anatomopatológico y estadiaje adecuados, ya que el enfoque terapéutico es diferente: el microcítico responde a la quimioterapia y la radioterapia y es excepcional el tratamiento quirúrgico; el no microcítico es susceptible de intervención en algunas etapas y no responde bien a la quimioterapia³⁻⁵.

El papel del hábito tabáquico en la etiopatogenia del CP está bien establecido. Se considera que más que un factor de riesgo es un factor causal, indiscutible según los datos estadísticos de que se dispone. El 80-90 % de los CP se dan en fumadores y no hay experiencia acerca de que se asocie a una variedad histológica concreta. Los fumadores tienen un riesgo 10 a 20 veces mayor de desarrollar CP que los no fumadores y hay relación conocida dosis-estímulo.

La inhalación profunda hasta el último tercio del cigarrillo, donde se acumulan más sustancias

tóxicas, predispone de forma más intensa a padecer CP. El tiempo de consumo y el comienzo del mismo a edades tempranas incrementan el riesgo: un varón que fume dos cajetillas al día durante 20 años tiene un riesgo 60-70 veces mayor que el de un no fumador.

La dosis de cancerígenos es acumulativa y dejar de fumar durante 10 años reduce el riesgo al nivel de los no fumadores. Las alteraciones estructurales y funcionales en el epitelio bronquial (alteración de los cilios e hiperplasia mucosa con metaplasia escamosa) tardan en desaparecer más de 13 años una vez que se ha abandonado el hábito.

En el fumador pasivo el riesgo relativo de CP es 1,5-2 veces superior al de la población no fumadora.

El hecho de fumar puros o pipa conlleva casi el mismo riesgo de padecer CP que fumar cigarrillos, aunque se piensa que el cigarrillo perjudica más que el tabaco de puro o pipa por tres motivos:

- El pH del cigarrillo es ácido, frente al alcalino de puro. Un pH ácido se rechaza menos por la mucosa bronquial y por ello los cancerígenos perduran más en contacto con ella.
- El alquitrán del papel del cigarrillo es rico en hidrocarburos cancerígenos.
- El tabaco rubio perjudica más que el negro porque irrita menos la mucosa bronquial^{1,6}.

En su estudio con 124 pacientes afectados de CP, Fernández y cols⁵ detectan que la clínica del aparato respiratorio referida (disnea, tos, hemoptisis y dolor torácico) estuvo presente en 40 pacientes (32 %); dos pacientes (2 %) presentaron síndrome de vena cava superior. Además constataron la existencia de síndrome paraneoplásico en 15 de los 124 pacientes (12 %); la manifestación más frecuente fue la enfermedad tromboembólica venosa (7 pacientes). También detectaron secreción inadecuada de hormona antidiurética en 3 pacientes y osteoartropatía hipertrófica, endocarditis marasmática, atrofia cerebelosa, retinopatía e hipercalcemia paratohormona-independiente en 1 paciente, respectivamente⁵.

Otro de los síndromes paraneoplásicos que se puede observar en el tipo microcítico es el miasteniforme de Eaton-Lambert (SMEL), también desarrollado por nuestra paciente. Se trata de un trastorno autoinmune de la unión neuromuscular. Los pacientes que lo padecen tienen 60 % de posibilidades de presentar un carcinoma microcítico. El

mecanismo por el cual el tumor participa en el desarrollo del SMEL parece consistir en la formación de autoanticuerpos séricos de IgG que interfieren con el funcionamiento de varios de los componentes extra e intracelulares de los canales del calcio presinápticos dependientes de voltaje de la unión neuromuscular. Mediante ensayos de inmunoprecipitación se ha encontrado que los anticuerpos reaccionan con canales del calcio de tipo L-15, N-15 y P/Q-16. Los autoanticuerpos séricos contra los canales del calcio del tipo P/Q-16 se encuentran en 95 % de los pacientes con SMEL y tienen una gran importancia en su patogénesis porque son los responsables de la liberación del neurotransmisor (acetilcolina) a la unión neuromuscular. Su reducción explica la debilidad muscular y la fatiga que caracteriza el síndrome, observadas en el caso que describimos^{7,8}.

El SMEL puede preceder a la neoplasia en años. La presentación suele ser gradual e insidiosa, afecta más a los varones y se inicia hacia la mitad de la vida. El síntoma principal es la debilidad muscular, que afecta predominantemente a los músculos proximales, sobre todo de la cintura pélvica y de las extremidades inferiores. Las mialgias y fatigabilidad son frecuentes, así como los síntomas de disfunción autonómica (xerostomía, ortostatismo, impotencia y disminución de la sudoración). Los músculos oculomotores y orofaríngeos pueden afectarse con intensidad leve. La ptosis palpebral y la diplopia están presentes en 25 % de los pacientes; la debilidad de los músculos respiratorios raramente origina fallo respiratorio. Los reflejos tendinosos profundos se encuentran disminuidos o ausentes, pero pueden potenciarse con la contracción mantenida del músculo (durante unos diez segundos) y esta respuesta es virtualmente diagnóstica del SMEL^{7,8}.

La neuropatía paraneoplásica (NP) es otro de estos síndromes. Su característica típica en el estudio histológico es una gangliorradiculitis. Es infrecuente y se asocia con el carcinoma microcítico en 77 % de los casos. Puede preceder al diagnóstico de CP en meses. En un adulto con polineuropatía periférica e historia de tabaquismo prolongado la seropositividad de los autoanticuerpos nucleares anti-neuronales tipo 1 (ANNA-1) también denominados anti-Hu es un marcador de CP microcítico. Estos anticuerpos pueden detectarse en pacientes con carcinoma microcítico sin síntomas neurológicos pero no en personas sanas. Clínicamente la NP se caracteriza por el desarrollo subagudo de alteraciones asimétricas sensoriales (dolor, parestesias

y entumecimiento) que afectan distalmente a las extremidades; se acompaña de una ataxia sensorial que suele ser incapacitante. Los reflejos osteotendinosos profundos están abolidos, mientras que la función motora está preservada. Se asocia a alteraciones autonómicas (estreñimiento, xerostomía e hipotensión ortostática)^{8,9}.

La encefalitis límbica, el opsoclonus-mioclonus, el síndrome del hombre rígido, la retinopatía paraneoplásica y una forma de enfermedad de neurona motora paraneoplásica constituyen alteraciones neurológicas paraneoplásicas. El opsoclonus mioclonus, se asocia al neuroblastoma de los niños, pero también se han descrito casos asociados a los CP microcíticos^{4,6,8}.

Los esfuerzos antitabaco puestos en marcha desde 1970 han comenzado a traducirse en un aplanamiento de la incidencia de muerte por CP en los varones blancos, en tanto que entre las mujeres la incidencia está todavía en aumento, porque cada día son más las mujeres fumadoras. Son importantes las diversas actividades preventivas que podemos desarrollar desde nuestra consulta: consejo antitabaco, detectar fumadores pasivos, asistencia médica y asesoramiento a los fumadores para estimularlos a que abandonen el hábito y en caso necesario instaurar el tratamiento para deshabitación tabáquica... Son fundamentales las políticas antitabaco desarrolladas por las administraciones; de hecho, en España, después de la aprobación de la llamada Ley Antitabaco, ya se ha detectado una disminución de las muertes por CP y otras enfermedades pulmonares derivadas de este perjudicial hábito. En este contexto los medios de comunicación escritos (prensa, revistas, otros) y audiovisuales (televisión y radio) se consideran de gran importancia en la educación y concienciación sociosanitaria^{1,6}.

BIBLIOGRAFIA

1. Gómez C, De Castro J, González M. Factores etiológicos del cáncer de pulmón: fumador activo, fumador pasivo, carcinógenos medioambientales y factores genéticos. *Med Clin (Barc)* 2007;128:390-6.
2. Sánchez de Cos Escuín JS. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Archivos de Bronconeumología* 2009;45:341-8.
3. Ettinger DS. Lung cancer and other pulmonary neoplasms. In: Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier 2011; chap 197.
4. Hermida Pérez JA, Bermejo Hernández A, Hernández Guerra JS, Arroyo Díaz R. Tumor del vértice pulmonar derecho que produce un síndrome de Pancoast. Descripción de un caso clínico. *Semergen* 2011. doi:10.1016/j.semerg.2011.06.013
5. Fernández V, Alonso JL, Munuera L, Moya JL, Lasa B, Suárez A et al. Análisis de los casos de cáncer de pulmón diagnosticados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Navarra: enero de 2001 a septiembre de 2006. *Anales Sis San Navarra* 2007;30:353-62.
6. Barata FJ, Costa AF. Carcinoma do pulmão de pequenas células: Estado da arte e perspectivas futuras. *Rev Port Pneumol* 2007;13:587-604.
7. Motomura M, Lang B, Johnston I, Palace J, Vincent A, Newson-Davis J. Incidence of serum anti-P/Q-type and antiN-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 1997;147:35-42.
8. Nilsson O, Rosen I. The stretch reflex in the Eaton-Lambert syndrome, myasthenia gravis and myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand* 1978;57:350-7.
9. Jurado Gámez B, García de Lucas MD, Gudín Rodríguez M. Cáncer de pulmón y síndromes paraneoplásicos. *An Med Int* 2001;18:440-6.