

# Síntomas respiratorios en pacientes con cáncer pulmonar: una comparación del tiempo de consulta entre fumadores y no fumadores

Carlos Elí Martínez\*, Fanny Emilia Morón\*\*, Patricia Meléndez\*\*\*

## RESUMEN

**Introducción:** Existe controversia acerca de si el antecedente de tabaquismo acelera el proceso de atención y la sospecha de cáncer en presencia de síntomas respiratorios en los fumadores en comparación con los no fumadores.

**Objetivo:** Comparar el tiempo de evolución de los síntomas respiratorios entre fumadores y no fumadores con diagnóstico de cáncer pulmonar.

**Tipo de estudio:** Serie de casos.

**Lugar de estudio:** Dos hospitales en Bogotá, Colombia.

**Pacientes y métodos:** En pacientes con diagnóstico histológico de cáncer pulmonar se registró en forma retrospectiva el tipo de síntomas que motivaron la consulta y el inicio del proceso diagnóstico y su duración, para compararlos entre grupos definidos de acuerdo con la historia de tabaquismo, el estado del tumor y la localización radiológica.

**Resultados:** Se obtuvieron datos de 184 pacientes, 59% hombres y 41% mujeres, con edad promedio  $60 \pm 12$  años, de los cuales 49 eran no fumadores y 135 fumadores, la mayoría con adenocarcinoma (38.3%) o neoplasia escamocelular (33.2%). La duración de los síntomas antes de la consulta que llevó al diagnóstico fue ligeramente inferior entre los no fumadores (promedio 16 semanas) que en los fumadores (21 semanas,  $p = 0.040$ ), sin encontrar diferencias de acuerdo con el tipo de tumor, su localización o el estado en la clasificación TNM.

**Conclusión:** El tiempo para consultar por los síntomas respiratorios es mayor entre los fumadores que entre los no fumadores, lo que sugiere una tolerancia mayor a estos síntomas en los fumadores y apunta a la existencia de un "sesgo de señal de detección negativo" con implicaciones para el diagnóstico temprano y los programas de tamizaje.

**Palabras clave:** Cáncer pulmonar, diagnóstico, sesgos, tabaquismo.

## SUMMARY

**Background:** There is a controversy around the timing of diagnosis of lung cancer and its relation with smoking habit.

**Objective:** To compare the time with pulmonary indicator symptoms between smokers and non-smokers with lung cancer.

**Design:** Case-series.

**Setting:** Two hospitals in Bogotá, Colombia.

**Patients and methods:** In patients with a pathological diagnosis of lung cancer and identification of cellular type, we reviewed the time with respiratory indicator symptoms and compared it between groups defined by the plain chest X-ray location, TNM stage and smoking history.

**Results:** Complete data were acquired for 184 patients with mean age 60 years-old, 59% male gender, and a higher proportion of adenocarcinoma (38.3%) or tumours of the squamous cell type (33.2%). Duration of symptoms were lightly shorter in non-smokers (16 weeks) than in smokers (21 weeks,  $p = 0.040$ ), without differences related to tumor location (central vs. peripheral) or stage in TNM classification.

**Conclusions:** Time to search medical care after the beginning of indicator symptoms is longer in smokers, suggesting a higher tolerance to respiratory symptoms and a probably "negative or reverse detection-signal bias", with potential implications for early diagnosis and screening programs.

**Key Words:** Lung cancer, diagnosis, bias, tobacco smoke.

\* Fundación Santa Fe.

\*\* Hospital Central Policía Nacional.

\*\*\* Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá.

## INTRODUCCIÓN

El incremento actual y esperado en la frecuencia del cáncer pulmonar en todo el mundo y en Colombia (1,2), hace necesaria la búsqueda de nueva evidencia y estrategias para facilitar su prevención, detección temprana, diagnóstico y clasificación. Los avances en imágenes diagnósticas se han ocupado de problemas muy importantes, como las propuestas de tamizaje con tomografía axial computarizada del tórax (3), el estudio del paciente con nódulo pulmonar solitario (4), la estadificación del paciente con diagnóstico de cáncer (5), y el seguimiento luego del tratamiento (5). Un concepto implícito tanto en las propuestas de tamizaje como en las de diagnóstico temprano en los pacientes en riesgo es que los potenciales afectados y beneficiarios, los fumadores, aceptarán o estarán motivados a participar y que los médicos que los atienden recomendarán su participación en estos estudios de diagnóstico temprano. Si este concepto funciona en la práctica clínica real no ha sido completamente estudiado. Algunos estudios señalan que debido a que los médicos tienen conocimiento suficiente acerca del papel etiológico del cigarrillo en el cáncer pulmonar, la celeridad e intensidad con la cual estudian al fumador con síntomas sugestivos de cáncer pulmonar puede ser superior a la que aplicarían a los no fumadores, generando un probable "sesgo de detección" en ellos (6). Si la percepción del paciente acerca de sus riesgos es similar y lo motiva a consultar es un hecho desconocido.

En este trabajo se busca evaluar, en una serie de participantes en un estudio de corte transversal, si existen diferencias en el tiempo de evolución de los síntomas que motivaron el diagnóstico del cáncer entre los fumadores, en comparación con los no fumadores.

## PACIENTES Y MÉTODOS

**Tipo de estudio:** estudio observacional analítico serie de casos.

**Lugar del estudio:** dos hospitales de la ciudad de Bogotá.

**Pacientes:** se incluyeron pacientes identificados a través de los registros de egreso de las instituciones participantes con diagnóstico de "cáncer broncogénico" o "cáncer pulmonar" confirmado por patología, con identificación del tipo celular y en quienes estuviera disponible la historia clínica. En caso

de que se tratara de un tumor metastásico al pulmón, no se contara con la identificación del tipo celular o no estuviera disponible la historia, se excluyó el paciente. Tampoco se incluyeron pacientes en quienes el hallazgo de la neoplasia fuera motivada por estudios de tamizaje o control radiológico periódico en individuos asintomáticos.

**Variables estudiadas:** las características demográficas (edad, sexo) y la historia del tabaquismo se determinaron a partir de la historia clínica. Se consideró fumador al fumador actual o al que había abandonado el hábito menos de un año antes y todos los demás se consideraron no fumadores (nunca fumadores y exfumadores con más de cinco años de abandono); no se logró obtener datos acerca de la cantidad de paquetes-año consumidos. También a partir de la historia clínica se obtuvo información acerca del método que llevó al diagnóstico, la estadificación definitiva del tumor (de acuerdo con el Sistema Internacional para la Estadificación del Cáncer Pulmonar usando el sistema TNM vigente al momento de recolectar los datos) (7) y la operabilidad por el TNM. En los archivos de patología se confirmó el tipo celular, según la clasificación revisada de la Organización Mundial de la Salud (8). El tipo de síntomas al momento de la presentación clínica se registró a partir de la historia evaluando la aparición o cambio en el patrón de la tos o la expectoración, la progresión o aparición de disnea y el desarrollo de hemoptisis. Todos estos síntomas se agruparon como "síntomas respiratorios relacionados con el tumor" y para ellos se identificó el tiempo de evolución (tiempo con los síntomas) antes de la consulta que motivó el proceso diagnóstico u hospitalización que llevó al diagnóstico del cáncer. Los estudios radiográficos de cada paciente fueron interpretados de acuerdo con un esquema unificado y estándar previamente informado (9), en el que se evaluaba la localización del tumor en periférico o central (definido como aquel que se localiza o compromete la región hilar o parahilar sin importar su extensión o margen externo).

**Estadística:** para la descripción de las variables continuas se utilizó la media y su desviación estándar, y para las restantes variables mediante proporción. El análisis de la relación entre el tiempo de evolución de los síntomas pulmonares que motivaron la consulta o el estudio y la localización radiológica, el tipo celular del carcinoma y el estadio en la clasificación TNM se estudió con diferencia de promedios. Para todos los análisis se consideró un valor de p significativo como inferior a 0.05.

## RESULTADOS

**Características de la población.** Se incluyeron 184 pacientes, 87% de ellos diagnosticados entre los años 1997 a 1999 en las dos instituciones participantes. La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (108 pacientes, 59%), con un promedio de edad de 60 años (rango 24 a 86 años). El tipo celular de la neoplasia mostró un porcentaje mayor de adenocarcinomas (38.3%) y carcinomas escamocelulares (33.3%), con menor frecuencia de carcinomas de células pequeñas (14.2%) y de célula grande (8.7%). El diagnóstico se alcanzó en 60% de los pacientes mediante biopsia durante procedimientos broncoscópicos y en 21% por biopsias transtorácicas. Se clasificaron como fumadores 135 pacientes (73%) y los restantes 49 como no fumadores. La localización de la neoplasia fue central en 64% de los casos (117 pacientes) y periférica en los otros 67 pacientes. La clasificación en el sistema TNM mostró 6.6% en estado I, 5% en estado II, 7.7% en estado III-A y los restantes 79% en estados III-B y IV; por estar en estado III-A o inferior, se consideraron 35 casos como potencialmente susceptibles de evaluación para procedimiento quirúrgico ("operables" para efectos del análisis posterior).

**Duración de los síntomas.** El rango de evolución de los síntomas fue ampliamente variable y estuvo entre una y 100 semanas, con una mediana de 12 semanas y un promedio de 20.19 (desviación estándar 19 semanas). Al comparar la duración de los síntomas no se encontró diferencia de acuerdo con la localización radiológica del tumor (tumores centrales 20 semanas, periféricos 19.9 semanas,  $p = 0.97$ ), el género (hombres 18.4 semanas, mujeres 22.6,  $p = 0.15$ ) ni la clasificación TNM (estados I a III-A 19.3 semanas, estados III-B a IV 20.3 semanas,  $p = 0.78$ ). Al comparar la duración de los síntomas entre los fumadores y los no fumadores se encontró una diferencia ligeramente significativa (duración síntomas en no fumadores 16.1 semanas, duración en fumadores 21.6 semanas,  $p = 0.040$ , diferencia de medianas), con una diferencia promedio entre los grupos de cinco semanas y un intervalo de confianza del 95% para la diferencia entre el tiempo de duración de los síntomas antes de la consulta de entre 11 y 0.25 semanas inferior entre los no fumadores en comparación con los no fumadores.

## DISCUSIÓN

**Antecedentes de la investigación.** La relación etiológica entre el hábito de fumar y el cáncer pulmonar

está comprobada y aceptada por la comunidad científica (10). El cáncer pulmonar es causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, pero una buena cantidad de las neoplasias pulmonares son diagnosticadas en forma tardía y otras escapan al diagnóstico en vida del paciente, en una cantidad que es similar al de casos de cáncer pulmonar detectados en vida (11). Los protocolos actuales señalan que la curación del cáncer pulmonar solamente es posible para aquellos diagnosticados en forma temprana. Esta es una de las premisas en las que se basan las propuestas de tamizaje del cáncer pulmonar, la más reciente con tomografía computarizada, cuyos resultados en términos de capacidad para detectar neoplasias superior a la radiografía convencional ha sido demostrada (12).

Wells y colaboradores (6), al estudiar un grupo de más de 1.200 pacientes con diagnóstico de cáncer y comparar la edad al momento del diagnóstico entre los fumadores y los no fumadores a través de diferentes grupos definidos por el estado del tumor en la clasificación TNM, la localización radiológica y el tipo de síntomas del paciente, sugirieron la existencia de un "sesgo de detección" debido al conocimiento de la historia de tabaquismo, definido como la mayor probabilidad de que algunos fumadores se diagnostiquen más temprano que los no fumadores, especialmente entre los grupos de pacientes con cáncer en quienes la lesión radiológica no es localizada y en quienes no tienen síntomas "indicadores" del cáncer pulmonar, como hemoptisis, tos persistente nueva o cambio en el patrón de la tos. En un análisis de otra serie de pacientes, el mismo grupo detectó que la intensidad de búsqueda del cáncer pulmonar es mayor cuando se conoce la historia de fumador y entre los varones, en comparación con los no fumadores y las mujeres (13). Sin embargo, estos hallazgos se aplicarían o estarían principalmente relacionados con el proveedor de la atención y no con el paciente. Si existe una diferencia sistemática entre los fumadores y los no fumadores acerca de la percepción de su necesidad de atención y tiene el mismo sentido del "sesgo de detección" descrito, se esperaría que el fumador perciba como necesario consultar más rápido debido a que conoce que está en riesgo de cáncer. Esta fue la hipótesis de este trabajo.

**Resultados del estudio.** En la población incluida se observa que hay una tendencia ligeramente mayor a consultar luego de un tiempo más prolongado de aparición de los síntomas respiratorios "indicadores" entre los fumadores que entre los no fumadores, diferencia que no se encuentra al comparar de acuerdo con el género, la localización radiológica y el estado

del tumor. La diferencia puede considerarse solo ligeramente significativa ( $p = 0.40$ ) y el intervalo de confianza de la diferencia es amplio (de once semanas a menos de una semana) pero siempre se encuentra a favor de una consulta más pronta de los no fumadores respecto a los fumadores, lo que significa que esta diferencia puede estar sobre o subestimada en este estudio, pero no permite descartar su existencia. El único estudio del que tenemos conocimiento en el que sistemáticamente se ha indagado la duración de los síntomas fue realizado en Gävle, Suecia, en el que se registró el tiempo hasta la consulta en 134 pacientes con cáncer pulmonar (14). El tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta la consulta es superior al descrito por Koyi, cuyo grupo tuvo un promedio de 43 días, pero es inferior al tiempo hasta el momento de decidir el tratamiento definitivo de 203 días en su serie de casos. En el estudio de Koyi no se comparó el patrón de consulta entre los fumadores y los no fumadores, por lo cual no es posible realizar un análisis como el actual. Tampoco es posible comparar estos datos con los de Wells y colaboradores, antes descritos, quienes sugirieron la existencia del "sesgo de detección" pero principalmente relacionado con el proveedor de la atención y no con el paciente. Pero a partir de la comparación de la edad al momento del diagnóstico entre grupos de pacientes fumadores y no fumadores, sin analizar por separado el tiempo de evolución de los síntomas como factor relacionado con las diferencias en la edad de diagnóstico que encontraron, especialmente entre los grupos de pacientes con cáncer en quienes la lesión radiológica no es localizada y en quienes no tienen síntomas "indicadores" del cáncer pulmonar, como hemoptisis, tos persistente nueva o cambio en el patrón de la tos.

**Implicaciones del estudio.** Este estudio sugiere la existencia de una diferencia entre los fumadores y los no fumadores en la búsqueda de explicación a los síntomas indicadores que llevaron al diagnóstico final de cáncer pulmonar, cuyo sentido es inverso al sesgo de detección detectado para el médico. Para el fumador la aceptación de los síntomas por tiempo más prolongado puede calificarse como un "sesgo negativo o inverso de señal de detección". Las razones para la diferencia en el tiempo de duración de los síntomas no pueden conocerse con la información disponible, pero son coherentes con otras actitudes de los fumadores hacia su salud global y hacia la información acerca de los riesgos del tabaquismo. Es posible que el mismo fumador no esté consciente de sus riesgos: Ashley y colaboradores entrevistaron a 424 no fumadores y a 1.340 fumadores detectados a través de discado aleatorio en Ontario, Canadá, y encontraron menor conocimiento sobre los efectos del tabaco sobre la salud en los fumadores (15). En una encuesta

aplicada en el período de 1986 a 1987 a 426 personas presentes en las salas de espera de un consultorio en Summerville, un área rural en el noroeste de Georgia se indagó acerca del conocimiento sobre el tabaco y la misma encuesta se repitió a otros 604 personas en el mismo sitio en el período entre 1997 y 1998, detectando que, contrario a las expectativas de los investigadores, la frecuencia con la que los fumadores señalaban como nocivo para la salud el cigarrillo era menor y la frecuencia con la que señalaban el fumar como divertido o como una influencia edificante incrementó significativamente (16). Silvestri y colaboradores en una encuesta telefónica a una muestra aleatoria de la población de Estados Unidos indagó sobre los hábitos de mantenimiento de la salud de los fumadores en comparación con los no fumadores y detectó que el hábito de fumar se asocia con menor frecuencia de uso de acciones preventivas de salud como examen dental, evaluación del colesterol y de la presión arterial (17). Esto mismo se aplica a poblaciones altamente seleccionadas y supuestamente mejor informados; por ejemplo, en una encuesta entre médicos japoneses se detectó menor frecuencia de chequeos médicos regulares, ejercicio físico y consumo de vegetales entre los fumadores (18). El hallazgo de mayor tiempo para consultar puede, en conjunto con los datos de otros grupos, señalar un menor interés del fumador por su salud y mayor tolerancia a los síntomas respiratorios, que pueden parecerle un cambio normal o poco importante.

Nuestros hallazgos y los antes señalados acerca del menor interés o motivación de los fumadores por la atención preventiva o la consulta temprana tienen implicaciones potenciales para la implementación y el éxito de los estudios de tamizaje, uno de cuyos pilares no solamente es la característica operativa o rendimiento del método de diagnóstico si no su disponibilidad y la aceptabilidad o voluntad de participar de los potenciales beneficiarios (19), que en el caso del tamizaje para cáncer pulmonar no es la población general si no los fumadores y para llegar a ellos, dadas sus diferencias de conocimiento y motivación, pueden ser necesarias otras estrategias.

**Limitaciones del estudio.** La principal limitación de este trabajo es la selección de los pacientes a partir de los registros de algunos hospitales en forma retrospectiva, de manera que tanto la historia de la exposición (tabaquismo) como del desenlace en estudio (tiempo de evolución de los síntomas antes de la consulta) no pueden ser validadas con el diseño actual. Sin embargo, en ausencia de razones plausibles para identificar un error diferencial en el registro, no es de esperar que exista sobre-estimación de la

diferencia detectada. Por otra parte, el número de pacientes es limitado, de manera que el intervalo de confianza de las diferencias en el tiempo de consulta es amplio, pero se encuentra a un solo lado o con el mismo signo, siempre más prolongado para los fumadores. En ausencia de otros estudios sobre el tema, los resultados actuales deben considerarse exploratorios y requieren ser tomados en cuenta en otras investigaciones y en el diseño de programas de tamizaje.

## CONCLUSIÓN

En esta serie de pacientes con diagnóstico comprobado de cáncer pulmonar el tiempo para consultar por los síntomas respiratorios es mayor entre los fumadores que entre los no fumadores, lo que sugiere una tolerancia mayor a estos síntomas en los fumadores y apunta, de manera coherente con otros hallazgos sobre la percepción de salud y riesgos de los fumadores, a la existencia de un “sesgo de señal de detección negativo” con implicaciones para el diagnóstico temprano y los programas de tamizaje. Deben realizarse nuevos estudios en esta área.

## BIBLIOGRAFÍA

- Smith RA, Glynn TJ. Epidemiology of lung cancer. *Radiol Clin North Am.* 2000; 38: 453-470.
- Anónimo. Cáncer Broncogénico. En Ramírez G, Patiño JF, Castro CJ (Editores) *Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Neoplásicas.* Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá DC. 2001; 271-288.
- Patz EF, Goodman PC, Bepko G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1627-1633.
- Yankelevitz DF, Henschke CI. Small solitary pulmonary nodule. *Radiol Clin North Am.* 2000; 38: 471-478.
- Park BJ, Louise O, Altorki N. Staging and the surgical management of lung cancer. *Radiol Clin North Am.* 2000; 38: 545-561.
- Wells CK, Peduzzi PN, Feinstein AR. Presenting manifestations, cigarette smoking, and detection bias in age at diagnosis of lung cancer. *Ann Epidemiol.* 2001; 11: 239-247.
- Mountain CF. Revision in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest.* 1997; 111: 1710-1717.
- WHO: The World Health Organization histological typing of lung tumours, second edition. *Am J Clin Pathol.* 1982; 77: 123-136.
- Morón F, Meléndez P, Hidalgo JC, Carrillo J, Lastra G, Bonfante E, Gallego P, Martínez CE. Cáncer broncogénico, tipo celular y presentación radiológica, estudio multicéntrico en Bogotá, Colombia. *Revista Colombiana de Radiología.* 2001; 12: 1007-1012.
- Anónimo. IARC Monographs (Vol 83) Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. (June 2002). Disponible en [www.iarc.fr](http://www.iarc.fr).
- McFarlane MJ, Feinstein AR, Wells CK, Chan CK. The ‘epidemiologic necropsy’. Unexpected detections, demographic selections, and changing rates of lung cancer. *JAMA.* 1987; 258: 331-338.
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP y cols. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet.* 1999 ;354: 99-105.
- Wells CK, Feinstein AR. Detection bias in the diagnostic pursuit of lung cancer. *Am J Epidemiol.* 1988; 128: 1016-1026.
- Koyi H. and Hillerdal G. Patient’s and doctors’ delays in the diagnosis of chest tumors. *Lung Cancer.* 2002; 35: 53 - 57.
- Ashley MJ, Cohen J, Bull S y cols. Knowledge about tobacco and attitudes toward tobacco control: how different are smokers and nonsmokers? *Rev Canadienne de Sante Publique.* 2000; 91: 376-380.
- Frank E, Denniston M and Pederson L. Decline in smokers understanding of tobacco hazards between 1986 and 1998, a report from north Georgia. *South Med J.* 2002; 95: 675-680.
- Silvestri GA, Zoller JS, Carter C and Bradford D. Current screening and health maintenance of never, former and current smokers: implications for mass screening to detect lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167 (suppl): A 737.
- Kaetsu A, Fukushima T, Moriyama M, Shigematsu T. Smoking behavior and related lifestyle variables among physicians in Fukuoka, Japan: a cross sectional study. *J Epidemiol.* 2002; 12: 199-207.
- Barratt A, Mannes P, Irwing L y cols. Cancer screening. *J Epidemiol Community Health.* 2002; 56: 899-902.