



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

BIOMARCADORES EN EL AIRE EXHALADO PARA LA
DETECCIÓN DE CÁNCER DE PULMÓN.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

EVELYN JAZMÍN MUÑOZ SÁNCHEZ

TUTORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA



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.

Agradezco especialmente a mi **papá Víctor y mamá Angélica** por el apoyo que siempre me han dado, el tiempo y la confianza que ha puesto en mí. Gracias por el esfuerzo que han realizado para ayudarme a concluir esta meta y a alentarme a ser mejor cada día.

A mis hermanos Víctor y Cristian, muchas gracias por siempre estar cuando los he necesitado, y por aguantar todo este camino a lado mío, sé que no ha sido fácil, pero gracias por ser mi apoyo en ciertos momentos de desesperación. Los quiero mucho.

A mis amigas Ameyalli, Ivone y Jenny, muchas gracias por todo el apoyo incondicional que siempre me han mostrado en las buenas y las malas, son las mejores amigas del mundo. Las quiero.

A la Licenciada Lucía Castro, usted fue como un ángel en medio de este camino largo. Agradezco mucho la ayuda que me brindó cuando más la necesitaba. Valoro mucho lo que hizo por mí. Este es el resultado de esa gran ayuda.

A la Dra Luz del Carmen por su dedicación, paciencia, conocimiento y su tiempo, sin usted no podría haberlo logrado

A la UNAM y a la Facultad de Odontología por ser mi segundo hogar durante todo este tiempo, por todo el aprendizaje, mi formación profesional y principalmente por permitirme formar parte de esta gran institución.

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES DEL ANÁLISIS DEL AIRE EXHALADO...6	6
CAPÍTULO 2. SISTEMA RESPIRATORIO.....8	8
2.1. Anatomía del sistema respiratorio.....8	8
2.2. Fisiología del sistema respiratorio.....9	9
2.3. Ventilación pulmonar..... 13	13
2.4. Componentes respiratorios15	15
2.5. Volúmenes y capacidades pulmonares.....16	16
CAPÍTULO 3. CÁNCER DE PULMÓN18	18
3.1. Definición de cáncer18	18
3.2. Cáncer de pulmón19	19
3.3. Clasificación del cáncer de pulmón.....19	19
3.3.1. Cáncer pulmonar de células pequeñas.....19	19
3.3.2. Cáncer pulmonar de células no pequeñas.....20	20
3.3.2.1. Carcinoma de células escamosas.....21	21
3.3.2.2. Adenocarcinoma21	21
3.3.2.3. Carcinomas de células grandes.....22	22
3.4. Características clínicas22	22
3.5. Diagnóstico23	23
3.5.1. Imagenología.....23	23
3.5.2. Pruebas para para el diagnóstico de cáncer de pulmón24	24
3.5.3. Pruebas moleculares24	24
3.5.4. Pruebas de función pulmonar25	25
3.5.5. Análisis del aire exhalado25	25
3.6. Estadificación.....25	25

3.6.1. Agrupación por etapas del cáncer de pulmón.....	28
3.7. Tratamiento	29
CAPÍTULO 4. BIOMARCADORES	32
4.1. Definición de biomarcador	32
4.2. Clasificación	33
4.3. Biomarcadores tumorales	33
4.4. Biomarcadores en el aire exhalado para la detección de cáncer de pulmón.....	35
4.4.1. Definición de aire exhalado.....	35
4.4.2. Compuestos orgánicos volátiles	35
4.4.2.1. Compuestos orgánicos volátiles de origen sistémico...36	
4.4.2.2. Compuestos orgánicos volátiles de origen extra-sistémico.....	37
4.4.2.3. Compuestos sulfurados volátiles.....	37
4.4.3. Análisis del aire exhalado.....	37
4.4.3.1. Muestreo	38
4.4.3.2. Preconcentración de la muestra	39
4.4.3.3. Cromatografía de gases	41
4.4.3.4. Espectrometría de masas	42
4.4.3.5. Análisis digital ponderado (WDA).....	43
4.4.4. Biomarcadores para cáncer de pulmón	44
CONCLUSIONES.....	50
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el cáncer es una de las principales muertes en todo el mundo. El cáncer de pulmón se encuentra entre los más comunes ya que después de su diagnóstico la tasa de supervivencia es alrededor de 5 años.

Tomando en cuenta lo anterior, es importante realizar un diagnóstico oportuno, ya que esto brindará mayor tiempo para actuar de manera adecuada en el tratamiento, y evitar la metástasis.

La liberación de compuestos orgánicos volátiles en el aire exhalado de personas con cáncer de pulmón, permite la detección de biomarcadores para realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad antes de presentar síntomas, con la ventaja de no ser invasivo y actuar de manera oportuna ante el tratamiento del cáncer.

Capítulo 1. ANTECEDENTES DEL ANÁLISIS DEL AIRE EXHALADO

La detección de compuestos orgánicos volátiles en el aliento tiene una larga historia. Desde Hipócrates, los médicos se percataron que el aliento humano podría servir para diagnosticar algunas enfermedades, tal como la acetona en el aliento, podría sospechar de diabetes incontrolada, el olor a pescado mohoso, se sospechaba de una enfermedad hepática, así como un aliento con olor semejante a la orina, podría ser resultado de fallas renales.

En 1784 Antonie Lavoisier y Pierre Simon analizaron el aliento de conejillo de India y demostraron que el animal consumía oxígeno y espiraba dióxido de carbono, lo que evidenciaba que en el interior de organismo se producía una combustión de los alimentos. Lavoisier elaboró una trampa que consistía en una disolución a través de la cual se burbujeaba un volumen de aire expirado. El dióxido de carbono reacciona con la disolución dando lugar a un precipitado visible que podía ser cuantificado (figura 1).¹

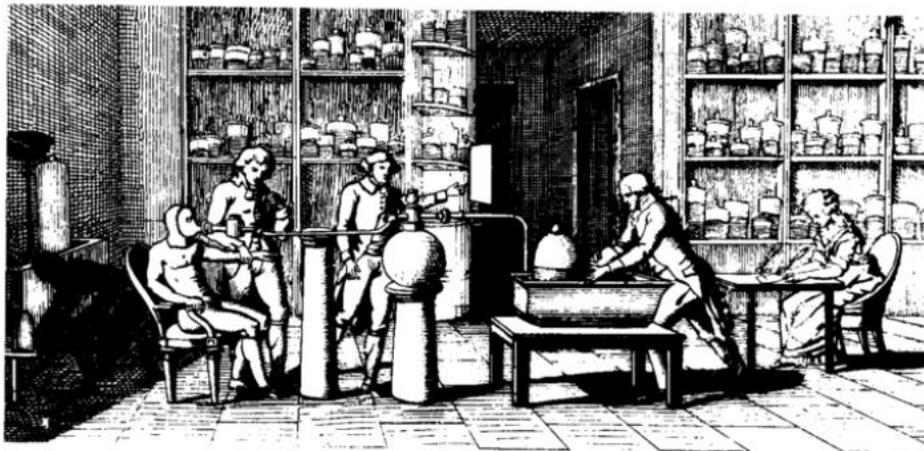


Figura 1 Laboratorio de Lavoisier en el que se muestra como se empleaba la trampa de aire

El médico alemán Nebelthau construyó un dispositivo para realizar el análisis del aliento de pacientes con diabetes mellitus. Cuando Nebelthau hizo burbujear el aliento de un enfermo en una disolución de yodo en medio alcalino, observó un rápido e intenso cambio de coloración.

Francis Ansite en 1974 aplicó técnicas colorimétricas para la determinación de alcohol en el aliento al hacer burbujear el aire espirado en una disolución de ácido crómico, el cual, en presencia de etanol, cambió su coloración roja a verde.

Fue hasta 1971 en que Linus Pauling realizó el análisis del aliento por cromatografía de gases, en este estudio registró más de 250 compuestos en el aliento. Pudiendo ser éste, el primer análisis de aliento llevado a cabo con el empleo de técnicas analíticas modernas. ¹

Capítulo 2. SISTEMA RESPIRATORIO

2.1 Anatomía del sistema respiratorio

El sistema respiratorio está compuesto por la nariz, faringe, laringe, tráquea, los bronquios y los pulmones. Sus partes se pueden clasificar de acuerdo con su estructura o función. Según su estructura, consta de dos porciones: 1) el aparato respiratorio superior, que incluye nariz, cavidad nasal, faringe y las estructuras asociadas y 2) el aparato respiratorio inferior que incluye laringe, tráquea, los bronquios y los pulmones ² (figura 2).

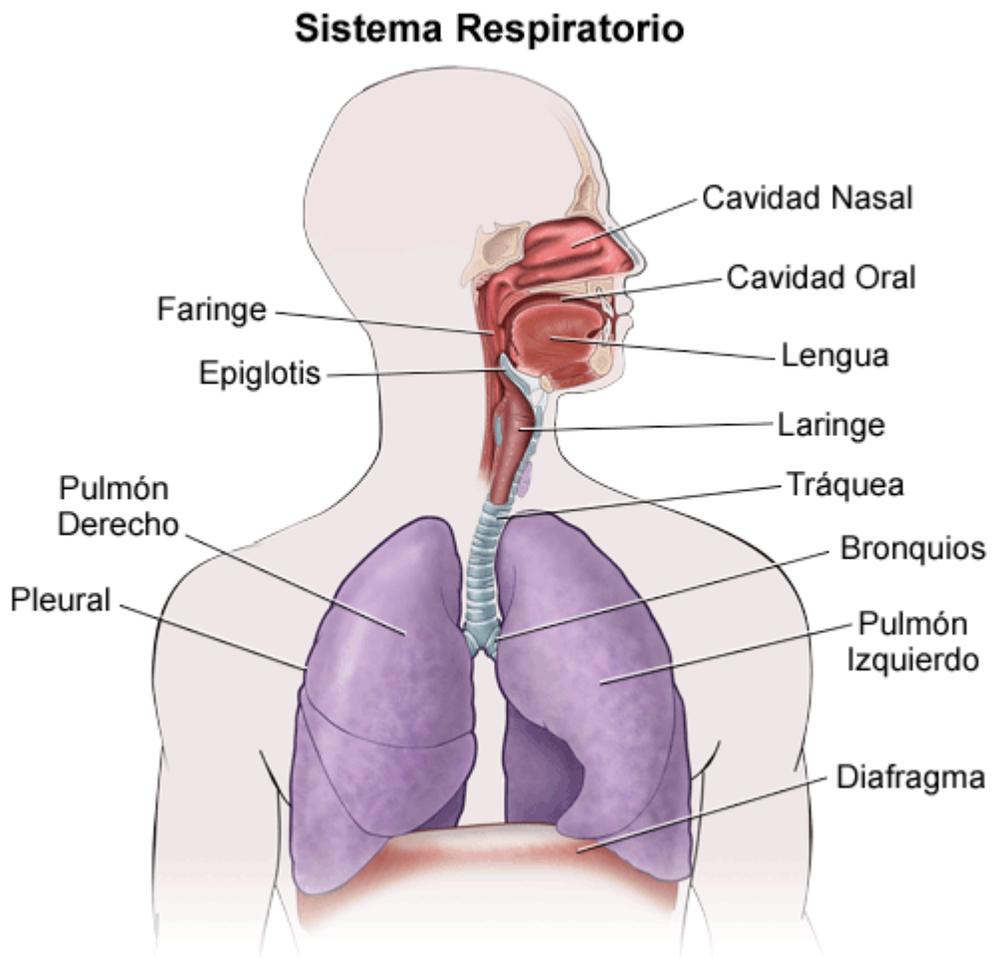


Figura 2 Sistema respiratorio ³

2.2. Fisiología del aparato respiratorio

Funcionalmente, el sistema respiratorio puede dividirse en dos partes: 1) las vías respiratorias conductoras, por las que se mueve el aire a medida que pasa entre la atmósfera y los pulmones, y 2) los tejidos respiratorios de los pulmones, es donde tiene lugar el intercambio de gases.

Las vías respiratorias de conducción consisten en los pasajes nasales, boca y faringe, laringe, tráquea, bronquios y bronquiolos. Además de funcionar como un conducto para flujo de aire, las vías respiratorias de conducción sirven para “acondicionar” el aire inspirado. El aire que respiramos se calienta, filtra y humedece a medida que se mueve por estas estructuras.

La mayor parte de las vías de conducción están revestidas con epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado, que contiene un mosaico de glándulas que secretan mucosidad, células ciliadas con proyecciones parecidas al cabello, y glándulas serosas que secretan un líquido acuoso que contiene enzimas bacterianas. Poco a poco, la capa epitelial se vuelve más delgada cuando se mueve desde el epitelio pseudoestratificado de los bronquios al epitelio cúbico de los bronquiolos y luego al epitelio escamoso de los alvéolos ⁴(figura 3).

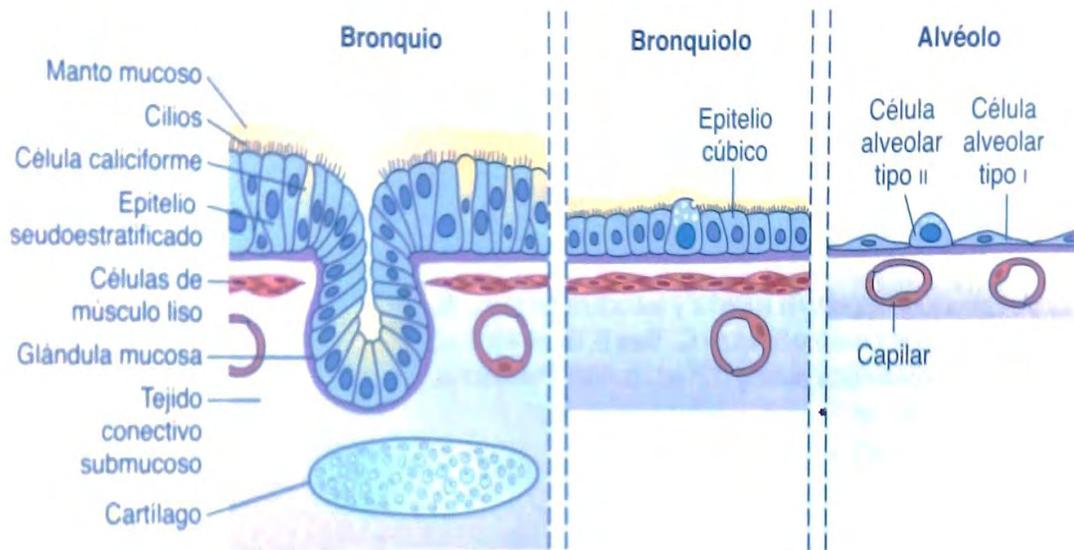


Figura 3 Estructura de la pared de las vías respiratorias: bronquio, bronquiolo y alvéolo. ⁴

La función de intercambio de gases del pulmón tiene lugar en los lóbulos, que son las unidades funcionales más pequeñas de los pulmones. El intercambio de gas se da en los bronquiolos respiratorios pulmonares y los sacos alveolares.

A diferencia de los bronquios más grandes, los bronquiolos respiratorios están revestidos con epitelio simple, carecen también de soporte cartilaginoso de las vías respiratorias más grandes.

Los alvéolos son los espacios del tracto respiratorio y sitios reales del intercambio de gases entre el aire y la sangre. Cada alvéolo es una pequeña saculación de bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y sacos alveolares. Los sacos alveolares son estructuras de pared delgada en forma de taza que se separan entre sí por delgados tabiques alveolares. Como resultado de esta configuración, hay una mezcla continua de aire en las estructuras alveolares. Pequeños orificios en las paredes alveolares, los poros de Kohn, contribuyen también a la mezcla de aire (figura 4).⁴

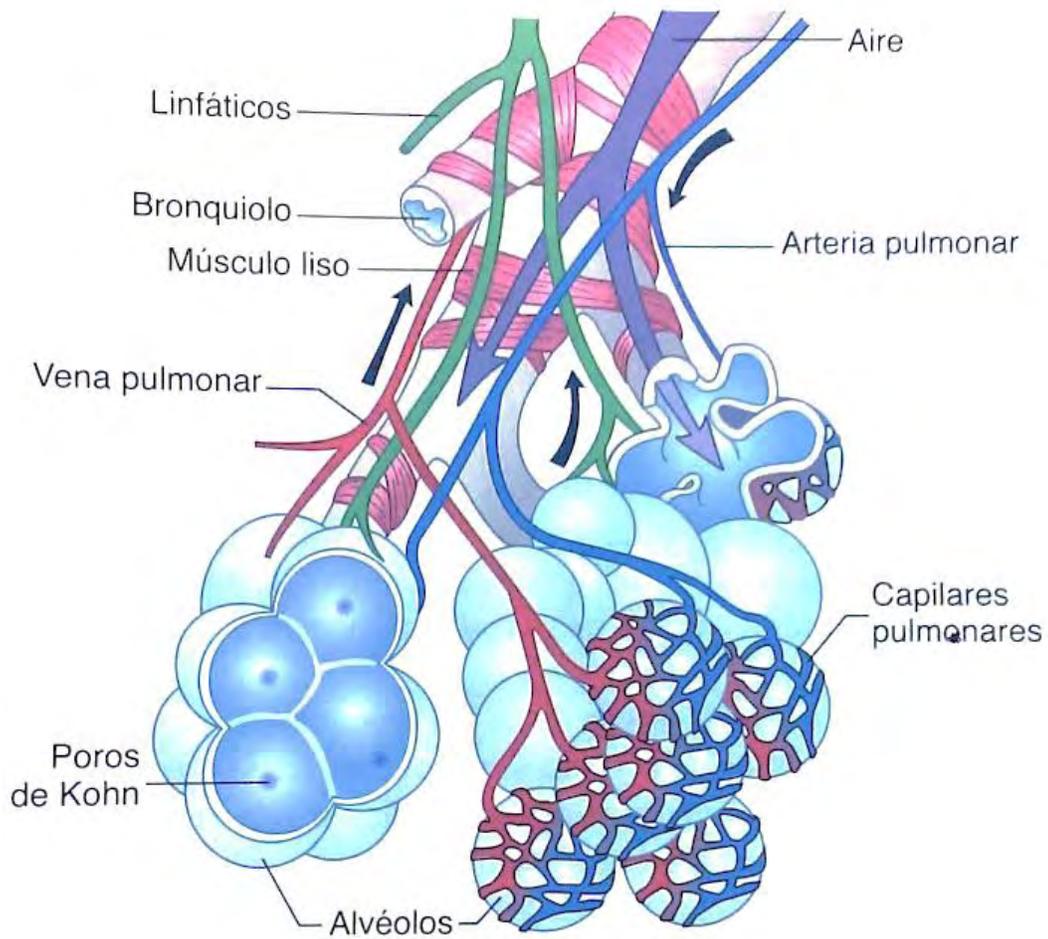


Figura 4 Alveolos pulmonares

El epitelio alveolar está compuesto de 2 tipos de células: células alveolares tipo I y tipo II. Las células alveolares tipo I conocidas también como neumocitos tipo I, son células que ocupan cerca del 95% el área superficial de los alveolos, estas células son incapaces de división celular. Las células alveolares tipo II conocidas también como neumocitos tipo II, son tan numerosas como las tipo I, pero dada su forma diferente, cubren sólo cerca del 15% del área superficial alveolar. Estas células son progenitoras para las células tipo I (figura 5)⁴.

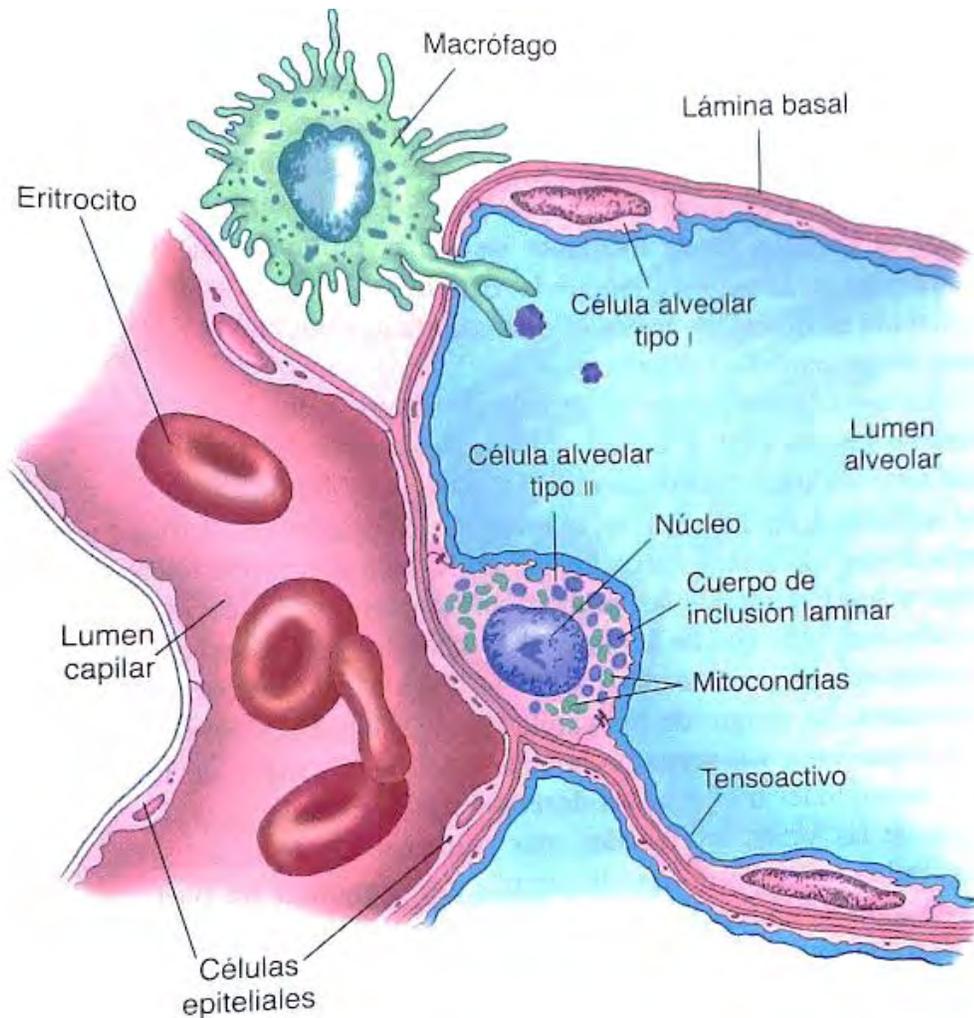


Figura 5 Esquema de las células alveolares tipo I y tipo II

Los pulmones se abastecen con una alimentación sanguínea dual, la circulación pulmonar y la bronquial. La circulación pulmonar surge de la arteria pulmonar y proporciona la función del intercambio de gases de los pulmones. La sangre desoxigenada sale del corazón por la arteria pulmonar y el regreso de la sangre oxigenada al corazón se da mediante las venas pulmonares, que desembocan en la aurícula izquierda. Ésta es la única parte de la circulación

en donde las arterias llevan sangre desoxigenada y las venas llevan sangre oxigenada.

La circulación bronquial distribuye sangre a las vías respiratorias conductoras y las estructuras de soporte del pulmón: tiene también una función secundaria: calentar y humidificar el aire que entra a medida que se mueve por las vías respiratorias conductoras. La sangre de los capilares en la circulación bronquial drena hacia las venas bronquiales, donde la sangre de las venas bronquiales más grandes desembocan en la vena cava. La sangre de las venas bronquiales más pequeñas se vacía en las venas pulmonares. Dado que la circulación bronquial no participa en el intercambio de gas, esta sangre se desoxigena. Como resultado, diluye la sangre oxigenada y vuelve al lado izquierdo del corazón por las venas pulmonares. ⁴

2.3. Ventilación pulmonar

El proceso de intercambio gaseoso en el cuerpo, llamado respiración, tiene tres pasos básicos:

1. La ventilación pulmonar o respiración es la inspiración (flujo hacia adentro) y la espiración (flujo hacia afuera) de aire, lo que produce el intercambio de aire entre la atmósfera y los alvéolos pulmonares.
2. La respiración externa (pulmonar) es el intercambio de gases entre la sangre que circula por los capilares sistémicos y la que circula por los capilares pulmonares, a través de la membrana respiratoria. Durante este proceso, la sangre capilar pulmonar obtiene O_2 y pierde CO_2 .
3. La respiración interna (tisular) es el intercambio de gases entre la sangre en los capilares sistémicos y las células tisulares. En este proceso, la sangre pierde O_2 y adquiere CO_2 . Dentro de las células, las reacciones metabólicas que consumen O_2 y liberan CO_2 durante la producción de ATP constituyen la respiración celular.

Durante la ventilación pulmonar, el aire influye entre la atmósfera y los alvéolos, gracias a diferencias de presión alternantes creadas por la contracción y la relajación de los músculos respiratorios. La velocidad de flujo aéreo y el esfuerzo necesario para la ventilación también dependen de la tensión superficial alveolar, la distensibilidad de los pulmones y la resistencia de las vías aéreas.

El aire ingresa a los pulmones cuando la presión del aire que se encuentra en su interior es menor que la presión atmosférica. El aire sale de los pulmones cuando la presión dentro de ellos es mayor que la presión atmosférica. ²

La ventilación consiste en la inspiración y espiración. Durante la espiración se incrementa el tamaño de la cavidad torácica, la presión intratorácica se vuelve negativa y el aire se extrae hacia los pulmones. La espiración tiene lugar cuando los componentes elásticos de la pared torácica y las estructuras pulmonares que se estiran durante la inspiración retroceden, y causan que el tamaño de la cavidad torácica disminuya y que se incremente la presión de ésta⁴ (figura 6).

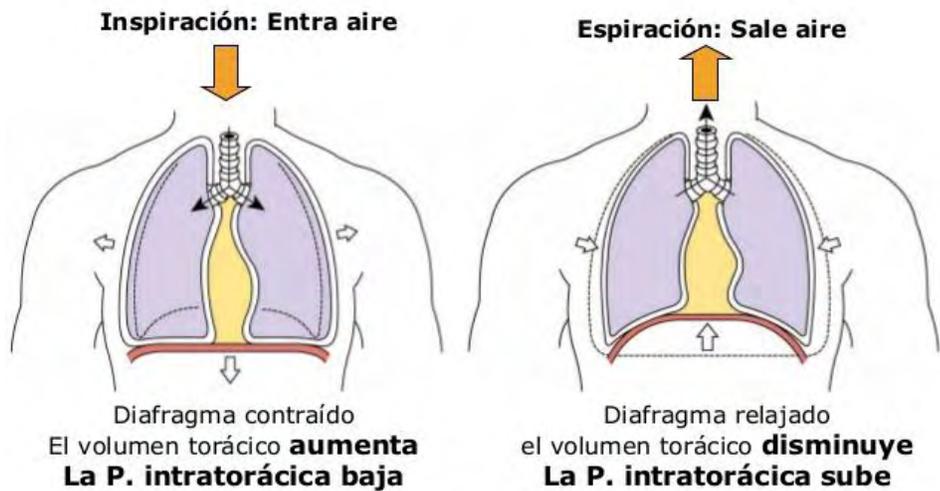


Figura 6 Ventilación pulmonar ⁵

2.4. Componentes respiratorios

La composición del aire seco es de 20.98% de O₂, 0.04 de CO₂, 78.06% de N₂ y 0.92% de otros constituyentes inertes como el argón y el helio. El oxígeno se difunde continuamente desde el gas en los alveolos y pasa a la corriente sanguínea, el fenómeno contrario ocurre con el CO₂, que se difunde ininterrumpidamente al interior de los alveolos de la sangre. El aire inspirado se mezcla con el gas alveolar y reemplaza al O₂ que penetró en la sangre y diluye a CO₂ que se incorporó a los alveolos. Parte de la mezcla es gas inspirado. El contenido de O₂ del gas alveolar disminuye y su contenido de CO₂ aumenta hasta la siguiente inspiración. ⁶

2.5. Volúmenes y capacidades pulmonares

Los volúmenes pulmonares, o la cantidad de aire intercambiado durante la ventilación, puede subdividirse en 3 componentes: (1) volumen corriente, (2) volumen de reserva inspirado y (3) volumen de reserva espiratorio. El volumen corriente (VT) es el volumen de aire inspirado (o exhalado) con cada respiración es aproximadamente de 500 ml en el adulto. La cantidad máxima de aire que puede inspirarse en exceso se llama volumen de reserva inspiratorio (VRI) y la cantidad máxima que puede exhalarse en exceso es el volumen reserva espiratorio (VRE). Cerca de 1 200 ml del aire siempre permanecen en los pulmones después de la espiración forzada; este aire es el volumen residual (VR).

Las capacidades pulmonares incluyen 2 o más volúmenes pulmonares. La capacidad vital es igual al VRI, más el VT, más el VRE, éste es la cantidad de aire que puede exhalarse desde el punto de inspiración máxima. La capacidad inspiratoria es igual al VT más el VRI. Es la cantidad de aire que una persona puede respirar comenzando en el nivel espiratorio normal y distendiendo los pulmones hasta la cantidad máxima. La capacidad residual funcional es la suma del VR y el VRE. Es el volumen de aire que permanece en los pulmones al final de la expiración normal. La capacidad pulmonar total es la suma de los volúmenes en los pulmones⁴ (figura 7).

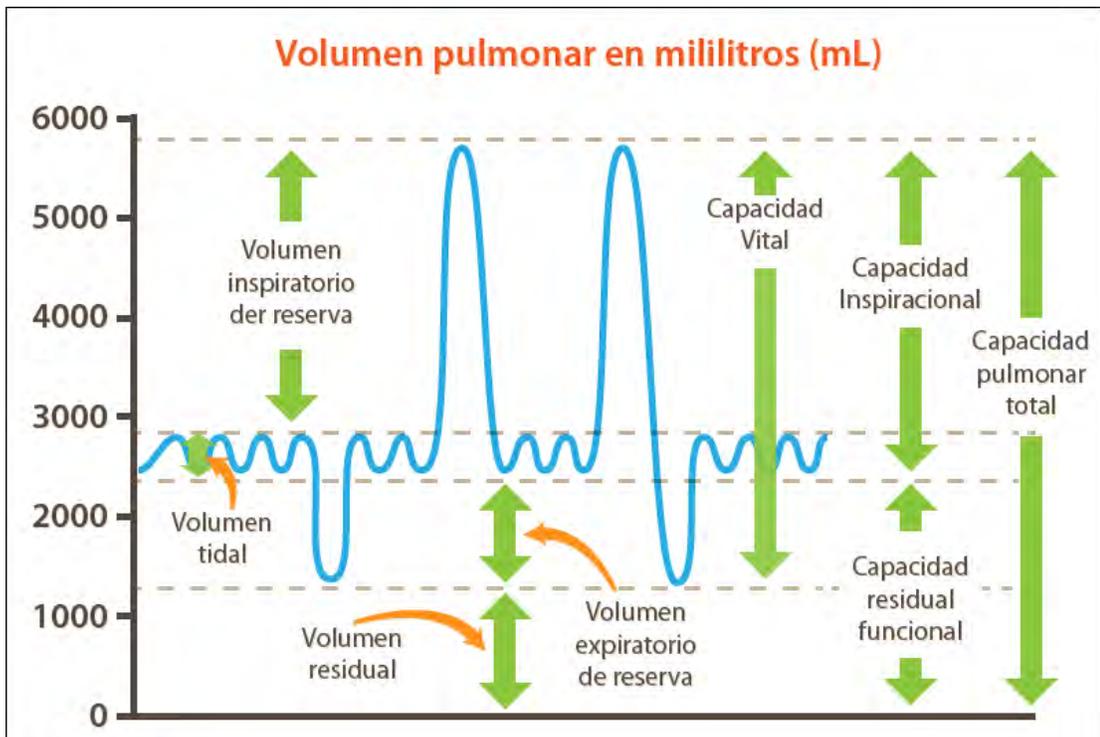


Figura 7 Diagrama de volúmenes y capacidades pulmonares 7

Capítulo 3. CÁNCER DE PULMÓN

3.1. Definición de cáncer

El término de cáncer engloba un grupo de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen y crecen sin control en cualquier parte del cuerpo.

Mientras las células normales se dividen y mueren durante un periodo de tiempo programado, la célula cancerosa “olvida” la capacidad para morir y se divide casi sin límite. Tal multiplicación en el número de células llega a formar unas masas, denominadas “tumores” o “neoplasias”, que en su expansión destruyen y sustituyen a los tejidos normales.

Algunos tipos de cáncer pueden no formar tumores, como sucede típicamente en los de origen sanguíneo. Por otra parte, no todos los tumores son “malignos” (canceroso). Hay tumores que crecen a un ritmo lento, que no se diseminan ni infiltran los tejidos vecinos y se los considera “benignos”.⁸

El cáncer tiene grandes repercusiones en la sociedad de Estados Unidos y en todo el mundo. Las estadísticas del cáncer describen lo que ocurre en grandes grupos de personas y ofrecen una imagen a través del tiempo de la carga que representa el cáncer en la sociedad.⁹

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo; en 2012 hubo unos 14 millones de nuevos casos y 8.2 millones de muertes relacionadas con el cáncer.

En 2012, los cánceres diagnosticados con más frecuencia en el hombre fueron los de pulmón, próstata, colon y recto. El consumo de tabaco es el factor de riesgo más importante, y es la causa más del 20% de las muertes mundiales por cáncer en general, y alrededor del 70% de las muertes mundiales por cáncer de pulmón.¹⁰

3.2. Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón fue considerado hasta mediados del siglo pasado como enfermedad poco frecuente. A partir de 1930 su frecuencia ha aumentado y en la actualidad es el tumor más frecuente en el mundo. En Estados Unidos es el segundo tumor maligno más común diagnosticado en hombres y mujeres y el primero en fumadores, ya que está asociado al consumo de tabaco, al estimarse que 80% de los casos pueden atribuirse a este hábito. ¹¹

Los cánceres pulmonares se identificaron como tumores agresivos, invasivos locales y ampliamente metastásicos que surge del revestimiento epitelial de los bronquios principales. Estos tumores inician como lesiones mucosas pequeñas que pueden seguir uno de varios patrones de crecimiento. Pueden formar masas intraluminales que invaden la mucosa de los bronquios e infiltran el tejido conectivo peribronquial o masas voluminosas y enormes que se extienden al tejido pulmonar adyacente.

3.3. Clasificación del cáncer de pulmón

Este tipo de cáncer se clasifica en cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP) y cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP). La razón clave para esta clasificación fue que la mayor parte de CPCP tiene metástasis en el momento del diagnóstico y, por tanto, ya no puede tratarse por medios quirúrgicos. ⁴

3.3.1. Cáncer pulmonar de células pequeñas

Se caracteriza por un tipo de células pequeñas redondas a ovaladas que se aproximan al tamaño de un linfocito. Las células crecen en cúmulos que no muestran organización glandular ni escamosa. Los CPCP son malignos, tienden a infiltrarse ampliamente, se diseminan muy pronto en su curso y pocas veces son resecables. Las metástasis en el cerebro son en particular

comunes y podrían ser la primera evidencia de un tumor. Este tipo de cáncer pulmonar se relaciona con varios tipos de síndromes paraneoplásicos, incluidos síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome de Cushing relacionado con producción ectópica de hormona adrenocorticotrópica y síndrome de Eaton-Lambert de trastorno neuromuscular⁴ (figura 8).

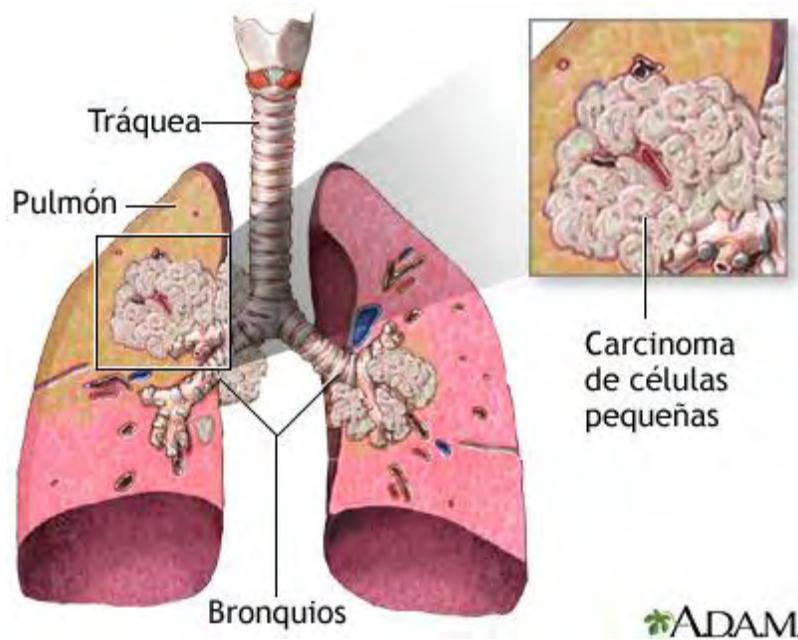


Figura 8 Carcinoma de células pequeñas ¹²

3.3.2. Cáncer pulmonar de células no pequeñas

Los CPCNP comprenden los carcinomas de células escamosas, los adenocarcinomas y los carcinomas de células grandes. Los CPCNP tienen la capacidad de sintetizar productos bioactivos y producir síndromes paraneoplásicos⁴

3.3.2.1. Carcinoma de células escamosas

Se detecta más frecuentemente en varones y está estrechamente relacionado con el tabaquismo. Tiende a originarse en los bronquios centrales como un crecimiento intraluminal y por consiguiente puede detectarse de manera más temprana con un examen de esputo⁴ (figura 9).

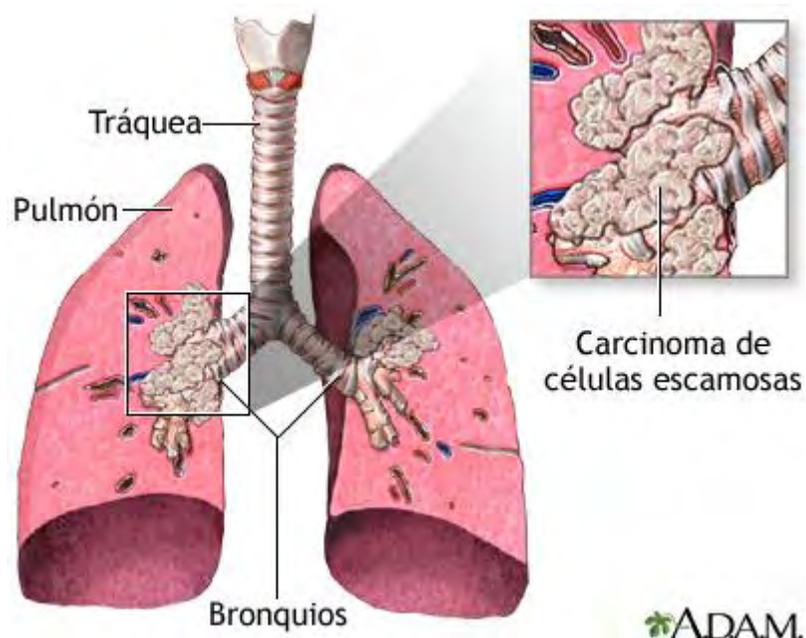


Figura 9 Carcinoma de células escamosas ¹³

3.3.2.2. Adenocarcinoma

Tiene su origen en los tejidos bronquioloalveolares del pulmón. Estos tumores tienden a ubicarse más en la periferia que los sarcomas de células escamosas y a veces se relacionan con áreas de cicatrización. Es el más común en pacientes no fumadores⁴ (figura 10).

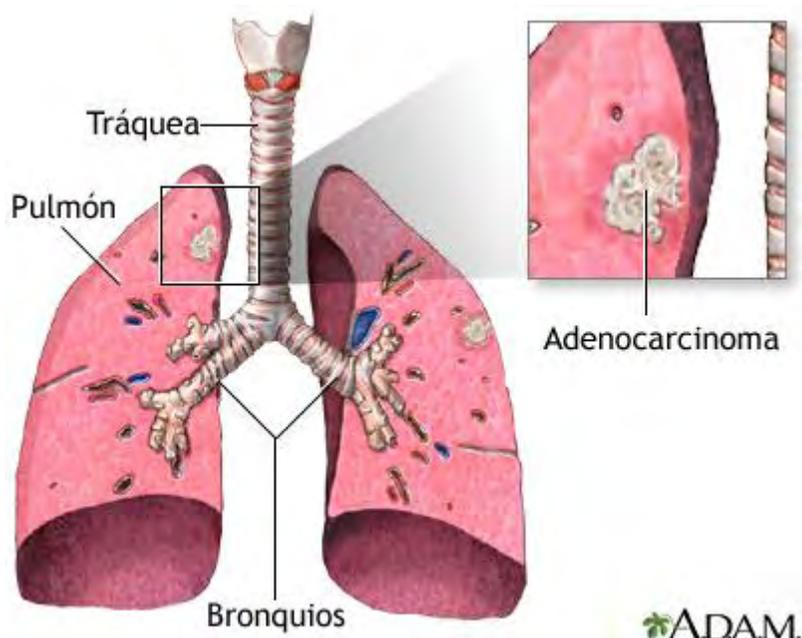


Figura 10 Adenocarcinoma ¹⁴

3.3.2.3. Carcinoma de células grandes

Este tipo de carcinoma tiene células poligonales grandes. Constituyen un grupo de neoplasias muy anaplásicas y difíciles de clasificar como carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma. Tienden a presentarse en la periferia del pulmón, invadir los bronquios de los subsegmentos y las vías respiratorias más grandes. Tiene un mal pronóstico debido a su tendencia a diseminarse muy pronto a sitios lejanos. ⁴

3.4. Características clínicas

Como otros tipos de cánceres, el cáncer pulmonar también causa síntomas inespecíficos, como anorexia y pérdida de peso. Puesto que los síntomas son similares en los relacionados con el tabaquismo y bronquitis crónica, a menudo pasan inadvertidos.

Los síntomas que se presentan varían de acuerdo con la extensión de la enfermedad. Tos, disnea, ocasionalmente asociada a estridor, hemoptisis

leve, neumonías recurrentes síndrome paraneoplásico son los síntomas cardinales de la enfermedad en un estadio en que el cáncer continúa confinado. Ronquera, dolor en la pared torácica, neuropatía del plexo braquial, obstrucción de vena cava superior, disfagia y síntomas causados por el derrame pleural son síntomas causados por invasión a mediastino, pleura, pericardio y pared torácica.

Los signos y síntomas también varían según el tipo histológico. El carcinoma de células escamosas muestra un patrón de crecimiento relativamente lento, metastatiza tardíamente y generalmente se encuentra en localización central, en el árbol bronquial por lo que se manifiesta como atelectasias obstructivas o neumonías y hemoptisis. El adenocarcinoma casi siempre se presenta como un nódulo periférico y es frecuentemente encontrado por radiografías o tomografías de tórax de rutina. La invasión ganglionar hiliar y mediastinal, así como las metástasis a distancia, particularmente a cerebro y glándulas suprarrenales son frecuentemente encontradas poco tiempo después del diagnóstico. El carcinoma de células pequeñas suele dar metástasis extensas tempranamente, mismas que están presentes al momento del diagnóstico.¹¹

3.5. Diagnóstico

El diagnóstico de cáncer pulmonar se basa en un interrogatorio y una exploración físicos minuciosos, y otras pruebas como pruebas de imagen, pruebas para el diagnóstico de cáncer de pulmón, biopsias y pruebas de función pulmonar.

3.5.1. Imagenología

Los estudios por imágenes utilizan rayos X, campos magnéticos, ondas de sonido o sustancias radiactivas. Éstas incluyen:

- Radiografía de pecho
- Tomografía Computarizada (TC)

- Resonancia Magnética (RM)
- Tomografía por emisión de positrones (TEP)
- PET/TM

3.5.2. Pruebas para el diagnóstico de cáncer de pulmón

Los síntomas y los resultados de ciertas pruebas pueden sugerir fuertemente que una persona tiene cáncer de pulmón, pero el diagnóstico real se hace al observar las células del pulmón con un microscopio.

Las células se pueden tomar de las secreciones pulmonares (esputo o flema), líquido extraído de la zona de alrededor del pulmón, o de un área sospechosas con una aguja. La elección de la prueba a utilizar depende de la situación.

- Citología de esputo
- Toracocentesis
- Biopsia con aguja
- Broncoscopía

3.5.3. Pruebas moleculares

En algunos casos se pueden identificar cambios genéticos específicos en las células cancerosas.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es una proteína que aparece a veces en grandes cantidades en la superficie de las células cancerosas y ayuda a crecer. Algunos fármacos dirigidos al EGFR parecen funcionar mejor contra los cánceres de pulmón en ciertos cambios en el gen EGFR.

3.5.4. Pruebas de función pulmonar

Las pruebas de función pulmonar (PFT) se hacen a menudo después que el cáncer de pulmón se diagnostica para ver qué tan bien están funcionando los pulmones. Esto es especialmente importante si la cirugía puede ser una opción en el tratamiento del cáncer. Algunas personas con mala función pulmonar (como aquellos con daño pulmonar por fumar) no tienen suficiente reserva de pulmón para resistir la eliminación de incluso parte de un pulmón. Estas pruebas pueden dar al cirujano una idea de si la cirugía es una buena opción.

Existen diferentes tipos de pruebas de función pulmonar, pero en todas tienen básicamente que inhalar y exhalar a través de un tubo que está conectado a una máquina que mide el flujo de aire. ¹⁵

3.5.5 Análisis del aire exhalado

Las investigaciones sobre el análisis del aire exhalado han proporcionado datos preliminares sobre su potencial en el diagnóstico no invasivo de enfermedades pulmonares. El análisis del aliento ofrece una oportunidad única para recuperar la información valiosa de los procesos bioquímicos internos. ¹⁶

3.6. Estadificación

Para una mejor organización, es necesario contar con un sistema de estadificación seguro y fácilmente reproducible, que permita obtener una nomenclatura estandarizada, agrupar a los pacientes de acuerdo al comportamiento biológico del tumor, y evaluar y determinar la selección de estrategias terapéuticas y el pronóstico.

El sistema que se usa más a menudo para clasificar por etapas el cáncer de pulmón es el sistema TNM de la American Joint Commission on Cancer que se basa en:

- El tamaño del tumor (T) primario y si éste ha crecido hacia áreas cercanas. (tabla 1)
- Si el cáncer se propagó a los ganglios (nódulos linfáticos: N). los ganglios linfáticos son acúmulos pequeños de células del sistema inmunitario. Es allí en donde los cánceres a menudo se propagan antes de alcanzar otras partes del cuerpo. (tabla 2)
- Si el cáncer se ha propagado o ha hecho metástasis (M) a otros órganos del cuerpo. Las localizaciones más comunes son el cerebro, los huesos, las glándulas suprarrenales, el hígado, los riñones y el otro pulmón (tabla 3).¹⁷

Tabla 1 Estadificación del cáncer de pulmón. Tumor primario (T).¹⁷	
TNM	
Tx	Tumor primario que no puede ser evaluado, o se demuestra en citología de esputo o lavado bronquial con imágenes y endoscopia negativas.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	Tumor ≤ 3 cm en su diámetro mayor, rodeado por tejido pulmonar o pleural visceral, sin evidencia de invasión proximal al bronquio principal en la fibrobroncospia.
T1a	Tumor ≤ 2 cm en su diámetro mayor.
T1b	Tumor > 2 cm, pero ≤ 3 cm en su diámetro mayor.
T2	Tumor > 3 cm, pero ≤ 7 cm en su diámetro mayor, o tumor con cualquiera de las siguientes características: afecta al bronquio principal, se encuentra a 2 cm o más de la carina; invade la pleura visceral; está asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hilar, pero no afecta al pulmón entero.
T2a	Tumor > 3 cm, pero ≤ 5 cm en su diámetro mayor.
T2b	Tumor > 5 cm, pero ≤ 7 c, en su diámetro mayor.

T3	Tumor > 7 cm o de cualquier tamaño que invade directamente una de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o tumor que se encuentre a menos de 2 cm de la carina, pero sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva de pulmón entero.
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; o existencia de nódulo (s) en un lóbulo diferente del pulmón homolateral.

Tabla 2 Estadificación del cáncer de pulmón. Ganglios linfáticos (N).¹⁷

TNM	
Nx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
N0	Sin ganglios linfáticos regionales comprometidos.
N1	Metástasis ganglionares peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales, incluyendo la afectación por extensión directa de los ganglios intrapulmonares.
N2	Metástasis ganglionares mediastínicas homolaterales y/o subcarinales
N3	Metástasis ganglionares mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas ipsiliares y contralaterales o supraclaviculares.

Tabla 3 Estadificación del cáncer de pulmón. Metástasis a distancia (M). ¹⁷	
TMN	
Mx	Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas.
M0	Ausencia de metástasis a distancia.
M1	Existencia de metástasis a distancia.
M1a	Existencia de nódulo (s) en un lóbulo del pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales; o derrame pleural o pericárdico maligno.
M1b	Existencia de metástasis a distancia (extratorácicas).

3.6.1. Agrupación por etapas del cáncer de pulmón

Una vez que se han asignado las categorías T, N y M, esta información se combina para asignar una etapa general de 0, I, II, III O IV. Algunas etapas se subdividen en A y B (tabla 4).¹⁷

Tabla 4 Agrupación por etapas ¹⁷	
Etapa	TNM
Cáncer oculto	Tx, N0, M0
Etapa 0	Tis, N0, M0
Etapa IA	T1a/T1b, N0, M0
Etapa IB	T2a, N0, M0
Etapa IIA	T1a/T1b, N1, M0
	T2a, N1, M0
	T2b, N0, M0
Etapa IIB	T2b, N1, M0
	T3, N0, M0
Etapa IIIA	T1 a T3, N2, M0

	T3, N1, M0
	T4, N0
Etapa IIIB	Cualquier T, N3, M0
	T4, N2, M0
Etapa IV	Cualquier T, cualquier N, M1a
	Cualquier T, cualquier N, M1b

3.7. Tratamiento

Según la etapa del cáncer, las opciones de tratamiento son diferentes, las cuales incluyen:

- Cirugía
- Ablación por radiofrecuencia
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Inmunoterapia

La cirugía para extirpar el cáncer puede ser una opción en etapa temprana. Si se puede realizar la cirugía, éste tratamiento provee la mejor probabilidad de cura para este cáncer. Los tipos de cirugías que se pueden emplear son:

- ✓ Neumonectomía
- ✓ Lobectomía
- ✓ Segmentectomía o resección en cuña
- ✓ Resección en manga

En la ablación por radiofrecuencia, se utilizan ondas radiales de alta energía para calentar el tumor. Una sonda delgada, parecida a una aguja, se coloca a través de la piel y se mueve hasta que la punta llega al tumor. Se utiliza tomografía computarizada para guiar la colocación de la sonda. Una vez que

la punta llega al tumor, se pasa corriente eléctrica a través de la sonda, lo que calienta el tumor y destruye las células cancerosas.

En la radioterapia existen de dos tipos: la radioterapia con haces externos y la braquiterapia.

La radioterapia con haces externos dirige la radiación desde fuera del cuerpo hacia el cáncer. Este tipo de radiación es el que más se usa para tratar el cáncer de pulmón o su propagación a otros órganos. Los tratamientos de radiación para los pulmones se administran 5 días a la semana por 5 a 7 semanas. El tratamiento es muy similar a la radiografía, pero la dosis de radiación es más intensa.

La braquiterapia se usa a veces para reducir el tamaño de los tumores que están en la vía respiratoria y así aliviar los síntomas. Para este tratamiento , el médico coloca una pequeña fuente de material radiactivo directamente en el cáncer o en la vía respiratoria próxima al cáncer. La radiación sólo viaja una distancia corta desde la fuente, lo que limita los efectos a los tejidos sanos circundantes.

La quimioterapia consiste en tratamiento con medicamentos contra el cáncer que se inyectan en una vena o que se administran por vía oral. Estos medicamentos entran al torrente sanguíneo y van por todo el cuerpo, lo que hace que este tratamiento sea útil para tratar el cáncer que se encuentre en cualquier parte de cuerpo.

Los medicamentos de quimioterapia que se emplean con más frecuencia para el cáncer de pulmón incluyen:

- Cisplatino
- Carboplatino
- Paclitaxel (tacxol)
- Paclitaxel basado en albúmina

- Docetaxel
- Gemcitabina
- Vinorelbina
- Irinotecan
- Etoposido
- Vinblastina
- Pemetrexed

Con frecuencia, la quimioterapia para el cáncer de pulmón se utiliza en combinación de dos medicamentos.

La inmunoterapia es el uso de medicamentos para estimular el propio sistema inmunitario de la persona para que reconozca y destruya las células cancerosas con más eficacia. Los medicamentos que dirigen a las moléculas en las células inmunitarias para ser activadas son:

El nivolumab (opdivo) y el pembrolizumab (keytruda) atacan PD-1, una proteína en las células del sistema inmunitario llamadas células t que normalmente ayudan a evitar que estas células ataquen a otras células en el cuerpo. Al bloquear la PD-1, estos medicamentos refuerzan la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas, lo que puede encoger o desacelerar el crecimiento de algunos tumores.

Estos medicamentos se administran por infusión intravenosas cada dos o tres semanas.¹⁸

Capítulo 4. BIOMARCADORES

4.1 Definición de biomarcador

Un biomarcador (marcador biológico) es cualquier sustancia, estructura o proceso que se puede medir en el cuerpo, y nos ayuda como un indicador del estado de salud (normal o patológico). Se utiliza para medir una interacción entre un sistema biológico y un agente ya sea de tipo químico, físico o biológico que se interpreta como una respuesta funcional o fisiológica a nivel celular, bioquímico o molecular. ¹⁹

El biomarcador ideal debe:

- Permitir una detección temprana de la enfermedad.
- Realizar un cribado de paciente candidatos para recibir tratamiento.
- Identificar subgrupos que puedan responder al tratamiento.
- Monitorizar el tratamiento.
- Evaluar la progresión/regresión de la enfermedad

En la tabla 5 se enlistan las características de un biomarcador

Específico	Para una enfermedad en particular
Sensible	Facilmente cuantificable
Predictivo	Relevante para la predicción de la enfermedad y/o tratamiento
Sólido	Rápido, simple y con análisis económicos
Estable	Iguals concentraciones a cualquier hora del día
No invasivo	Fácil obtención de muestras
Relevancia preclínica y clínica	Válido en modelos animales/celulares humanos

4.2. Clasificación

Se clasifican en 4 grupos: de acuerdo a su aplicación, nivel biológico, grado de alteración y función (tabla 6).²¹

Aplicación	Nivel biológico	Grado de alteración	Función
Diagnóstico	Mortalidad	Exposición	Tóxicos y
Progresión	Conductual	Efecto adverso	metabolitos
patológica	Tisular	Respuesta a	Enzimáticos
Terapéutico	Celular	estrés	Metabólicos
Alteración	Subcelular	Susceptibilidad	Reproductivos
ambiental	Molecular	Otros	Endocrinos
Otros	Regulación		Genéticos
	Genética		Epigenéticos
	Otros		Otros

4.3. Biomarcadores tumorales

Un biomarcador tumoral se define como una molécula, sustancia o proceso que se altera cualitativa o cuantitativamente como resultado de una condición precancerosa o un cáncer, y puede ser detectable en tejido, plasma sanguíneo, saliva, orina y otros fluidos corporales.

La naturaleza del biomarcador tumoral es diversa, desde un ácido nucleico como el ADN o ARN, un péptido, hasta procesos como apoptosis, angiogénesis y proliferación entre otros.

Idealmente debe ser una sustancia producida por la célula neoplásica o cuya regulación esté bajo control, que refleje su aumento en la actividad proliferativa

y que permita determinar la presencia, evolución o respuesta de un tumor maligno. Además de reunir las siguientes características:

- Estar presente en los tumores
- Ser secretados por ellos
- Ser detectable
- Ser cuantificable en forma fácil. ²²

El valor clínico de un biomarcador tumoral depende de su utilidad clínica y de su especificidad y sensibilidad, pudiendo utilizarse no sólo en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, sino también como factor de pronóstico. ²³ (tabla 7)

Tabla 7 Diversos tipos de neoplasias y marcadores utilizados ²³	
Neoplasia	Marcador Tumoral
Cáncer de próstata	PSA, FAP
Tumores de células germinales	HCG, AFP, LDH
Cáncer de ovario	CA-125, LDH
Cáncer colorrectal	CEA, CA19.9
Cáncer de páncreas	CEA, CA19.9
Hepatocarcinoma	AFP
Cáncer de mama	CA 15-3, CEA
Cáncer de pulmón de célula no pequeña	CEA, CA-125
Cáncer de pulmón de célula pequeña	NSE, ACTH, ADH
Carcinoma medular de tiroides	Calcitonina
Mieloma	Inmunoglobulinas, β -2-microglobulina
Linfomas	LDH, β -2-microglobulina
Enfermedad de Hodking	Ferritina, cobre, zinc

4.4. Biomarcadores en el aire exhalado para la detección de cáncer de pulmón

4.4.1. Definición de aire exhalado

Es una mezcla compleja de compuestos orgánicos volátiles y no volátiles que se producen cuando el aire ambiental inhalado se expulsa de los pulmones a través de los bronquios, tráquea y cavidades nasales y orales. La composición del aliento está determinada casi exclusivamente por la composición del gas inhalado, aunque varía de unas personas a otras como resultado de la fisiología pulmonar. El aire ambiental cambia cuando es inhalado, convirtiéndose mayormente en dióxido de carbono y también el ponerse en contacto con gotas de mucosa oral o nasal del revestimiento epitelial. Aparte del dióxido de carbono, los componentes principales del aire exhalado son el vapor de agua, hidrógeno, amoníaco, monóxido de carbono y metano, estos tres últimos es una concentración del rango de partes por millón. El aliento contiene también contiene compuestos orgánicos volátiles como cetona, metanol y etanol. ²⁴

4.4.2. Compuestos orgánicos volátiles

Los compuestos orgánicos volátiles COV, son continuamente generados por el cuerpo humano y particularmente emitidos vía aire exhalado. Teóricamente los COV se producen en distintas partes del cuerpo, entran en el flujo sanguíneo y se transportan a través del cuerpo. Estos compuestos se transfieren de la sangre a los alveolos y finalmente exhalados en el aliento.

Algunos factores pueden influir en la composición del aliento humano, como la condición física, la existencia de diversas patologías, el estado de salud en general, la ingesta de alimentos y medicamentos, los factores ambientales y determinados estilos de vida.

Los compuestos orgánicos volátiles pueden ser distribuidos en tres grandes grupos

- ✓ Compuestos orgánicos volátiles de origen sistémico.
- ✓ Compuestos orgánicos volátiles de origen extra-sistémico.
- ✓ Compuestos sulfurados volátiles

4.4.2.1 Compuestos orgánicos volátiles de origen sistémico

Se incluyen todos los CO que circulan en sangre y que poseen la capacidad de salir al exterior, ya sea a través de los alvéolos pulmonares o mediante excreción a través de las glándulas salivales. El aire que es exhalado a partir de los alvéolos pulmonares generalmente incluye diversos tipos de compuestos químicos orgánicos (hidrocarbonatos, alcoholes, cetonas, aldehídos, ésteres, alcanos, etc.) e inorgánicos (óxido nítrico, oxígeno molecular, dióxido de carbono, etc.).

El aire proveniente de los pulmones puede contener compuestos volátiles asociados a patologías, pudiendo llegar a ser considerados biomarcadores. Su identificación y medición pueden ser útiles para la obtención de un diagnóstico precoz (tabla 8).²⁵

Tabla 8 Componentes simples del metabolismo ²⁵	
Componente	Origen metabólico
Acetaldehído	Metabolismo del etanol
Acetona	Descarboxilación de acetoacetato y acetil-CoA
Etano, etileno, pentano	Perioxidación lipídica
Hidrógeno, metano	Flora intestinal

4.4.2.1. Compuestos orgánicos volátiles de origen extra-sistémico

En este grupo están incluidos los COV que se incorporan en el aire de origen sistémico/pulmonar. el aire proveniente de los alvéolos pulmonares puede recibir aportaciones de otras fuentes de compuestos orgánicos volátiles antes de salir por la boca o por la nariz. Por lo general están relacionados con procesos de necrosis y putrefacción. Su origen es variado y puede incluir órganos o regiones distintas que comunican de algún modo con el trayecto de la respiración.

Los COV extra-sistémicos más comunes son los fenoles indol y escatol, las proteínas putresina y cadaverina, y el hidrocarburo metano. Estos COV son productos habituales de la acción de bacterias putrefactivas sobre los compuestos proteicos propios del organismo humano, originados por procesos de reducción, desaminación o descarboxilación.

4.4.2.3. Compuestos sulfurados volátiles

Son aquellos que contienen azufre en su composición. Se encuentran principalmente en los casos de halitosis. Los más frecuentes son el sulfuro de hidrógeno, metilmercaptano y el dimetilsulfuro.

Estas sustancias se forman a partir de la putrefacción de materia orgánica o de la degradación de compuestos proteicos, durante la metabolización de los aminoácidos metionina y cisteína. La principal fuente intraoral de estos compuestos proviene de las actividades putrefactivas de bacterias presentes en la saliva, encía, dorso de la lengua y mucosas. ²⁵

4.4.3. Análisis del aire exhalado

El análisis de aliento es un método no invasivo e indoloro. Sin embargo, el muestreo es el punto crítico durante el análisis del aliento, ya que se necesitan procedimientos estandarizados y personal calificado. Ofrece la ventaja de evitar los riesgos e incomodidades de los métodos de diagnóstico invasivo,

además, de que, por posibilitar el diagnóstico temprano, viabiliza su utilización para el tamizaje selectivo en las poblaciones de riesgo.

En el caso del cáncer de pulmón, se produce un desbalance metabólico y se ha reportado la presencia en sus alientos de metabolitos volátiles específicos que sirven de marcadores y posibilitan su diagnóstico precoz.

El empleo de la cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas ha permitido el análisis cualitativo y cuantitativo de la composición del aliento de pacientes sanos y enfermos, haciendo la posible identificación de los metabolitos volátiles marcadores en etapas tempranas.²⁶

4.4.3.1. Muestreo

La recolección de muestras gaseosas es una de las etapas importantes en el análisis de aliento. Diferentes fenómenos como, emisión de contaminantes, pérdidas e interacciones irreversibles entre los distintos constituyentes de la muestra pueden modificar la composición de la misma.

Las bolsas Tedlar son las más conocidas y comúnmente utilizadas para recolectar muestras gaseosas en general, y aire exhalado en particular. Son las más adecuadas para el análisis de COV en niveles de ppb o ppt. La bolsa tiene un septum para poder introducir una jeringa muestreadora de gases o una fibra de microextracción en fase sólida (SPME).

Antes de la recolección, las bolsas deben ser limpiadas para eliminar cualquier contaminante residual mediante el llenado con nitrógeno y se deben calentar a 85° durante más de 8 horas.

La estabilidad de los analitos en las bolsas está fuertemente relacionada con el volumen de la muestra. Independientemente de la naturaleza química del compuesto, su recuperación es mejor cuando la bolsa está llena al 80% de su capacidad total. La evaluación de la temperatura y la humedad relativa de las bolsas son muy importantes para la extracción de COV empleando SPME. De

esta manera, se ha descrito que cuanto menor sea la humedad mayor será la absorción de los analitos por el recubrimiento de la fibra. ²⁷ (figura 11)



Figura 11 Muestreo del aliento ²⁸

4.4.3.2. Preconcentración de la muestra

La etapa de preconcentración puede llevarse a cabo mediante un proceso de absorción en trampas adsorbentes, interacciones químicas o mediante crioenfoque. Se basa en la adsorción de compuestos orgánicos a un material por exposición del mismo a la muestra. En caso de compuestos volátiles esta exposición se puede realizar en fase gas.

El dispositivo de fibra de SPME consiste en un soporte en el que se fija una jeringa hueca en cuyo interior se encuentra en la fibra. La función de la jeringa es traspasar un septum responsable de sellar la fase gaseosa donde se encuentra la muestra. Tras este paso, la fibra se expone a la muestra mediante

un mecanismo de muelle y se vuelve a introducir en la jeringa una vez finalizado el periodo de muestreo.

El portafibras consiste en un émbolo con un resorte, una carcasa de acero inoxidable y un medidor de profundidad ajustable. La fibra de sílice fundida está recubierta con una película relativamente delgada de fases poliméricas. Esta película actúa como una “esponja” concentrándose los analitos en su superficie.

La SPME en combinación con la cromatografía de gases (GC) es una técnica ampliamente utilizada en el análisis de compuestos orgánicos volátiles.²⁹ (figura 12)

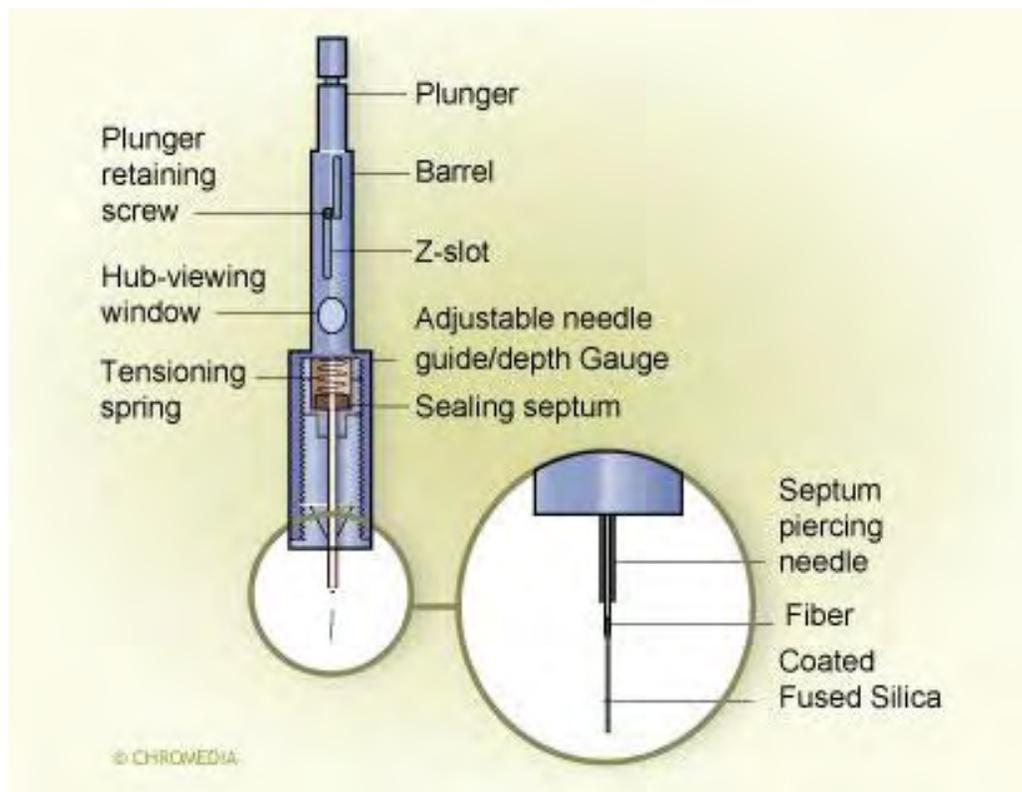


Figura 12 Partes de SPME³⁰

4.4.3.4. Cromatografía de gases

En cromatografía de gases, la técnica de inyección más utilizada es el método split-les, ya que dirige toda la muestra a la columna, lo que resulta más adecuado para el análisis de compuestos muy volátiles. La muestra se inyecta en la fase móvil, la cual es un gas inerte. En esta fase, los distintos componentes de la muestra pasan a través de la fase estacionaria que se encuentra fijada en una columna. Las más empleadas son las columnas capilares. La columna se encuentra dentro de un horno con temperatura programada. La migración de cada componente será función de su distribución entre la fase móvil y la fase estacionaria. Cada soluto presente en la muestra tiene diferente afinidad hacia la fase estacionaria, lo que permite su separación: los componentes fuertemente retenidos por esta fase se moverán lentamente en la fase móvil, mientras que los débilmente retenidos lo harán rápidamente. Como consecuencia de esta diferencia de movilidad, los diversos componentes de la muestra se separan en bandas que pueden analizarse tanto cuantitativa como cualitativamente mediante el empleo de detectores seleccionados. (figura 23)

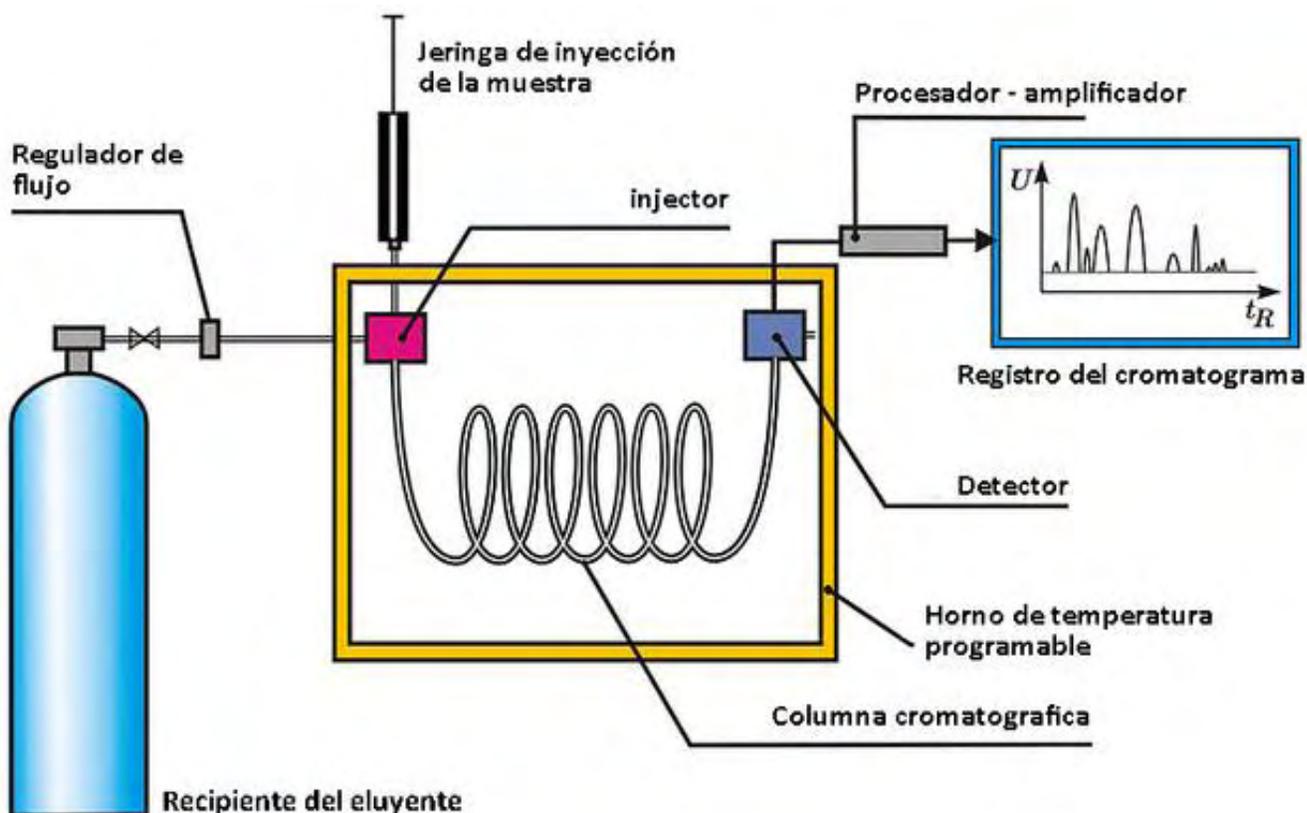


Figura 13 Cromatografía de gases³¹

4.4.3.4. Espectrometría de masas

La espectrometría de masas (MS) es una de las técnicas analíticas más completas que existen. Cuenta con una gran sensibilidad; ya que se detectan concentraciones del orden de ppm o ppb y en casos muy específicos se puede llegar hasta ppt ya que proporciona información estructural sobre la molécula analizada.

Dentro del espectrómetro de masas, se procede a la ionización de la muestra mediante diferentes métodos. El sistema de ionización más frecuente es el de impacto electrónico que bombardea las moléculas con electrones de una cierta energía capaces de provocar la emisión estimulada de un electrón de las

moléculas y así ionizarlas. El espectrómetro de masas puede almacenarse en el ordenador para proceder a su identificación. ^{29,32} (figura 14)

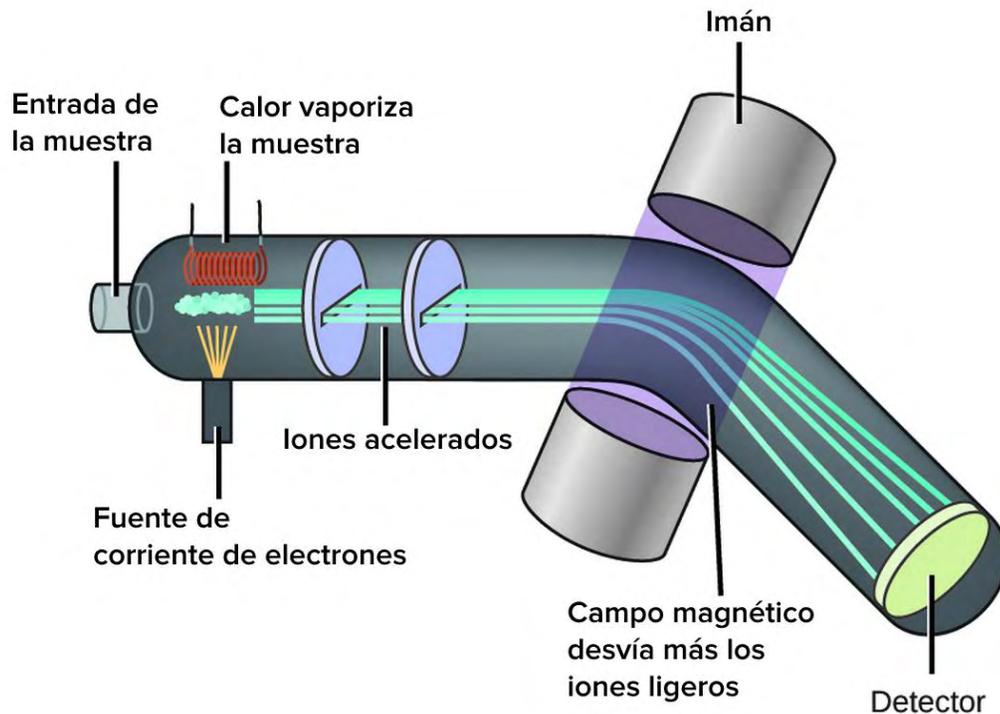


Figura 14 Diagrama de espectrometría de masas ³³

4.4.3.5. Análisis digital ponderado (WDA)

WDA es un método matemático para el desarrollo de un algoritmo de diagnóstico que se genera de una puntuación a la función discriminadora. Cada variable de diagnóstico que se emplea en el algoritmo tiene tres parámetros:

Signo: este puede ser positivo (+1) o negativo (-1). Si el signo es positivo indica que la enfermedad es menos probable. Por el contrario, si su signo es negativo indica que la enfermedad es más probable.

Peso: este valor indica la contribución relativa de cada variable de diagnóstico para la función discriminadora, es decir, mayor peso, mayor es su importancia.

Valor de corte: esto determina si es o no una variable de diagnóstico. Contribuye a la puntuación de la función discriminadora. La contribución de una variable de diagnóstico (peso) se añadirá a la puntuación de la función discriminadora solo si dicho valor es superior al valor de corte.

Cuando se emplea para predecir la presencia de una enfermedad en un paciente en particular. La función discriminante se determina como la suma de los pesos de todas las variables predictivas que excedieron sus valores de corte.³⁴

4.4.4. Biomarcadores para cáncer de pulmón

La revisión proporciona una visión general de los COV que se consideran biomarcadores del cáncer de pulmón en el análisis de aliento. Los diferentes grupos de investigación utilizan diversos tipos de métodos de muestreo y detección de identificar los biomarcadores. La ausencia de un procedimiento estándar para el análisis de aliento es la razón principal de los diferentes resultados obtenidos. Ningún estudio considera una sola sustancia suficiente para diagnosticar el cáncer de pulmón (tabla 9).³⁵

Tabla 9 Diversos biomarcadores identificados		
Autor	Año	Biomarcador
Bajtarevic	2009	Isopreno, acetona, metanol
Buszewski	2012	Butanal, 2-butanona, acetato de etilo, etilcenceno, 2-propanol
Chen	2007	Estireno, decano, isopreno, benceno, undecano, 1-hexeno, hexanal, heptanal
Fu	2014	2-butanona, 2-hidroxiacetaldehido, 4-hidroxiexanal
Handa	2014	n-dodecano, hexana, ciclohexanona, heptanal,
Kischkel	2010	Sulfuro de dimetilo
Ligor	2015	Butano, 2-metil-butano, octano 4-metil, propano, 2-pentanona
Phillips	2003	Butano, 3 metil tridecano, 7 metil tridecano, heptano, pentano
Poli	2010	Nonanal, hexanal, octanal, heptanal, butanal, pentanal
Rudnika	2011	Isopopil alcohol, estireno, disulfuro de carbono, etilbenceno
Ulanowska	2011	Etanol, acetona, butano, sulfuro de dimetilo, isopreno, propanal, 1 propanol

En la Tabla 10 se presentan los compuestos que han sido identificados por lo menos dos autores y se ordenan en ocurrencia del 5 al 2.

Tabla 10 Ocurrencia de los compuestos identificados. ³⁵

Ocurrencia	Nombres
5	2-butanona, metil etil cetona
	1-propanol, n-propanol
4	Isopreno, 2-metil-1, 3-butadieno
	Etilbencina
	Estireno, etenilbenceno
	Hexanal
3	Acetona, propanonal
	2-pentatona, metil propil cetona
	2-propanol, alcohol isopropilico, isopropanol
	Decano
	Benceno
	Heptanal
	Butano
	Propanal
	n-pentano
	2
Undecano	
Benceno propilo	
Ciclopentano de metilo	
3-hidroxi-2-butanona	
Pentanal	
Octanal	
Nonanal	
Sulfuro de dimetilo	
Propano	

Diferentes estudios de investigación revelaron que los COV fueron predominantemente alcanos (por ejemplo, pentano, butano, propano) y derivados del benceno (por ejemplo, etil-propilbenceno).³⁶

El nivel de tabaquismo puede ser un factor de influencia importante, ya que el humo contiene cantidades abundantes de COV y está asociado con alteraciones en la composición del aire exhalado. Algunos de los compuestos encontrados en pacientes con hábito de fumar son: tolueno, benceno, acetonitrilo, furano 2-metil furano y el nonanal. Estos compuestos fueron encontrados en grupos de pacientes ex fumadores y fumadores actualmente, para lo cual no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, lo que lleva a pensar que la aparición de los compuestos se ve influenciado por la cualidad de fumador, pero es independiente de la cantidad de tabaco consumido.³⁷

Las condiciones ambientales, la dieta y fumar son algunas fuentes de estos biomarcadores. La revisión bibliográfica demuestra que son 6 biomarcadores en el aire exhalado que se pueden utilizar para distinguir pacientes con cáncer de pulmón.^{35, 38, 39, 40} (tabla 11)

Tabla 11 Biomarcadores más comunes en pacientes con cáncer de pulmón	
Nombre	Formula
2-butanona	C ₄ H ₈ O
1-propanol	C ₃ H ₈ O
Isopreno	C ₅ H ₈ O
Etilbenceno	C ₈ H ₁₀
Estireno	C ₈ H ₈
Hexanal	C ₆ H ₁₂ O

Fuente directa

La 2-butanona es un líquido incoloro de un olor dulce pero penetrante. Se produce en grandes cantidades para su uso en pinturas, adhesivos y otros acabados porque se evapora rápidamente y se disuelve en muchas sustancias. Las emisiones de los tubos de escape de los vehículos y camiones liberan 2-butanona al aire. Se utiliza en industrias como fábricas de zapatos, plantas de impresión, fábricas de plástico y fábricas de artículos deportivos. ⁴¹

El 1-propanol es un líquido transparente e incoloro con olor a humedad. Se utiliza como disolvente en la industria farmacéutica, y de resinas y ésteres de celulosa. Se forma en pequeñas cantidades en muchos procesos de fermentación y pequeñas cantidades se producen por la flora intestinal. También lo podemos encontrar en la fabricación de cosméticos, preparados para piel y cabello, productos farmacéuticos, perfumes, formulaciones de laca, anticongelantes, jabones, limpiadores de ventanas, acetona y otros productos químicos. ⁴²

Isopreno es un pentahidrocarbano y se encuentra en ciertas plantas o se obtiene por destilación de caucho o gutapercha. En plantas, es elemental en la formación de los isoprenoides, vitaminas solubles en grasas, carotenoides y pigmentos relacionados. ⁴³

El etilbenceno es un líquido transparente e incoloro con un olor similar al petróleo. Se utiliza como disolvente y para hacer otros productos químicos. La exposición humana a etilbenceno se produce principalmente por inhalación y éste es retenido en el pulmón. En la industria se utiliza en los adhesivos y selladores químicos, productos químicos de laboratorio, envasado de alimentos, pinturas y recubrimientos. ⁴⁴

El estireno es un líquido incoloro, tóxico con un fuerte olor aromático. Se encuentra en las bebidas alcohólicas, arándano, uvas, vinagre, perejil, el whisky, el cacao, café, té y cacahuates. Los bajos niveles de estireno se producen naturalmente en las plantas, así como una variedad de alimentos,

tales como frutas, vegetales, bebidas y carnes. En la industria se usa en la producción de poliestireno de plásticos y resinas. ⁴⁵

El hexanal es un líquido transparente e incoloro con un olor acre. Es un aldehído que se encuentra en los biofluidos humanos. Se utiliza en la manufactura de saborizantes y fragancias sintéticas. ⁴⁶

Bousamra et al. mencionan que el aumento de las concentraciones de 2-butanona, 3 hidroxí-2-butanona, 2 hidroxíacetaldéhido y 4-hidroxíhexanal en el aliento exhalado se pueden utilizar para hacer el diagnóstico de cáncer de pulmón para diferenciarlo de la enfermedad benigna. ⁴⁷

Poli et al. demostraron que los niveles de COV, a excepción de isopreno, no se vieron afectados un mes después de la resección quirúrgica del tumor. Después de tres años, varios compuestos aumentaron (por ejemplo, pentano) o disminuyeron (por ejemplo, isopreno) en comparación con el valor inicial. ⁴⁸

CONCLUSIONES.

El análisis del aliento puede ser un método de diagnóstico importante en las enfermedades pulmonares, ya que lo que espiramos es una fuente de información acerca de algunos procesos bioquímicos de nuestro cuerpo, además que al ser un análisis no invasivo, se pueden obtener varias muestras sin necesidad de lastimar al paciente.

Los biomarcadores nos ofrecen una alternativa de diagnóstico precoz, conocimiento de la patogénesis de algunas enfermedades y evaluación del tratamiento.

Hay que tener en cuenta que los compuestos orgánicos no sólo tienen un origen sistémico, también pueden ser exógenos, procedentes del aire ambiental. Diferenciar los compuestos de procedencia endógena de los de procedencia exógena es fundamental para este tipo de estudio, en los cuales el muestreo y el tratamiento de la muestra previa al análisis es de gran importancia.

Los 6 biomarcadores con más potencial de desarrollar cáncer de pulmón se pueden encontrar en la industria, esto puede llevar a concluir que existen grupos con mayor riesgo de exposición a estos compuestos, como lo pueden ser las personas que trabajan directamente con ellos. No obstante, la población restante no está exenta de respirar dichos compuestos, ya que se pueden encontrar en el aire, al ser desprendidos por productos de uso común como pueden ser pinturas, maquillaje, alimentos envasados y humo de cigarro entre otros.

Al odontólogo le compete ayudar al paciente, realizando una buena historia clínica y revisión por aparatos y sistemas para así realizar una carta de interconsulta con el médico especialista, si existe sospecha de un proceso de tipo tumoral para su diagnóstico oportuno.

Referencias Bibliográficas.

1. Marbot R. Martín I. Análisis del aliento: un método promisorio para el diagnóstico del cáncer y factores desencadenantes. Rev. Ciencias Biológicas 2008; 39: 9-15
2. Tortora GJ., Derrickson B. Anatomía y Fisiología. 13° ed. España. Editorial Médica Panamericana. 2014.
3. Figura 2
Fuente:https://www.google.com.mx/search?q=aparato+respiratorio&safe=active&espv=2&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjtl_j9sNbSAhVM9GMKHc6ECocQ_AUIBigB&biw=1242&bih=602#imgdii=6_BqFRQ_xuxSNM:&imgcr=-0ui-z9mt47QWM:
4. Grossman S. Mattson C. Porth. Fisiopatología. Alteraciones de la salud. Conceptos básicos. 9° edición. España. Editorial Lippincott. 2014.
5. Figura 6
Fuente:https://www.google.com.mx/search?q=aparato+respiratorio&safe=active&espv=2&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjtl_j9sNbSAhVM9GMKHc6ECocQ_AUIBigB&biw=1242&bih=602#safe=active&tbn=isch&q=ventilacion+pulmonar+inspiracion+y+espiracion*&imgdii=9NjAO1gnlepMLM:&imgcr=N6U4I0GS7A-jGM:
6. WF Ganong. Fisiología Médica. 23° edición. Madrid. Editorial McGraw-Hill. 2013.
7. Figura 7
Fuente:https://www.google.com.mx/search?q=aparato+respiratorio&safe=active&espv=2&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjtl_j9sNbSAhVM9GMKHc6ECocQ_AUIBigB&biw=1242&bih=602#safe=active&tbn=isch&q=ventilacion+pulmonar+inspiracion+y+espiracion*&imgdii=9NjAO1gnlepMLM:&imgcr=N6U4I0GS7A-jGM:

8. Sociedad Española de Oncología Médica
<http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla> (Acceso en febrero 2017).
9. Instituto Nacional del Cáncer
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
(acceso en febrero 2107).
10. Organización Mundial de la Salud
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/> (acceso en febrero 217).
11. Moctezuma CR, Patiño M. Cáncer de pulmón. Rev. Anales de Radiología México 2009; 1: 33-45.
12. Figura 8
Fuente:<http://reidhospital3.adam.com/content.aspx?productId=618&pid=5&gid=000122>
13. Figura 9
Fuente:<http://reidhospital3.adam.com/content.aspx?productId=618&pid=5&gid=000123>
14. Figura 10
Fuente:<http://reidhospital3.adam.com/content.aspx?productId=618&pid=5&gid=000124>
15. Instituto Nacional de Cáncer <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>
16. Martínez P, Zenobi R, Kohler M. Analysis of the exhalome. A diagnostics tool of the future. Rev CHEST 2013; 144 (3):746-749.
17. González C, Bruno G, Salariato O, Álvarez C. Actualización de la estadificación del cáncer de pulmón. Rev. Argentina de Radiología. 2012; 76 (4):324-330.
18. Sociedad Americana del cáncer
<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcitico/tratamiento.html>

19. Arango SS. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. Rev. Fac. Nac. Salud Pública 2011; 30 (1): 75-82
20. <http://www.mapfre.com/mapfrere/docs/html/revistas/trebol/n60/es/articulo1.html>
21. Anguiano GA. Biomarcadores moleculares: la nueva herramienta en la biotecnología médica y ambiental. Rev. Entretexos 2013: 50-59.
22. Cruz PA, Villegas VE, Ramírez SR. Fundamento biológico y aplicación clínica de los marcadores tumorales séricos. Rev. Cienc. Salud 2010; 6 (2): 85-98.
23. Contreras NA. Lugo G. Martínez JU. Introducción a los marcadores tumorales séricos. Rev. Medigraphic 2013; 13 (3): 111-121.
24. Rodas LC. Identificación de compuestos orgánicos volátiles en aire respirado mediante microextracción en fase sólida y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Universidad de Oviedo 2015.
25. Instituto del Aliento <http://www.institutodelaliento.com/biblioteca-medica-halitosis/los-compuestos-del-mal-olor/> (acceso en febrero 2107)
26. Hayes SA, Haefliger S, Harris B. Exhaled breath condensate for lung cancer protein analysis: a review of methods and biomarkers. Journal of Breath Research 2016; 10: 01-23
27. Bajtarevic A. Ager C. Pienz M. Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath. Rev Bio Med Central 2009; 9:348.
28. Figura 11
Fuente: https://www.google.com.mx/search?q=cancer+de+pulmon&safe=active&espv=2&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjWiWwysjSAhUN9GMKHYvXBuYQ_AUIBigB&biw=1242&bih=602#safe=active&tbm=isch&q=bolsas+tedlar+*&imgc=Tlk-oxSbwUukKM:
29. Borré JA, Duran CM, Guerrero G. Mecanismos y procedimientos aplicados al análisis del aliento para diagnóstico de diferentes

enfermedades utilizando métodos multisensoriales. Rev. de la Facultad de Ciencias Básicas 2106; 14 (1): 99-111.

30. Figura 12

Fuente:https://www.google.com.mx/search?q=SPME&safe=active&espv=2&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiqgb-lo9rSAhVI54MKHd-3CPEQ_AUIBigB&biw=1242&bih=602#imgrc=Il_pxpeRx6aYfM:

31. Figura 13

Fuente:<https://www.google.com.mx/search?q=SPME&safe=active&espv=2&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiqgb-lo9rSAhVI54MKHM>

32. Stashenko E, Martínez JR. Algunos consejos útiles para el análisis cromatográfico de compuestos orgánicos volátiles. Rev. Scientia Chromatographica 2011; 3(3): 199-211.

33. Figura 14

Fuente:https://www.google.com.mx/search?q=espectrometria+de+masas&safe=active&espv=2&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjDt6-CgOTSAhVB4WMKHTPzDDEQ_AUIBigB&biw=1517&bih=735#imgrc=FmDAzeZuE6AiYM

34. Phillips M, Altorki N, Austin J. Detection of lung cancer using weighted digital analysis of breath biomarkers. Rev. Clin Chim Acta 2008; 393 (2): 76-84.

35. Saalberg Y, Wolff M. VOC breath biomarkers in lung cancer. Rev. Clinica Chimica Acta 2016: 5-9

36. Van de Kant, L Sande. Clinical use of exhaled volatile organic compounds in pulmonary diseases: a systematic review. Rev. Respiratory Research 2012; 13:117

37. Jareño JJ, Muñoz MA, Carrillo B. Estudio de compuestos orgánicos volátiles en aire exhalado en una población clínicamente sana: efecto

- del tabaquismo. Rev. Archivos de Bronconeumología 2014; 49 (11); 457-461.
38. Li M, Yang D, Brock G. Breath carbonyl compounds as biomarkers of lung cancer. Rev. Lung Cancer 2015; 90: 92-97
 39. Buszewski, Grzywinski. Detection of volatile organic compounds as biomarkers in breath analysis by different analytical techniques. Rev. Future Science 2013; 5 (18); 2287- 2306
 40. Filipiak W, Ruzsanyi V, Mochalski P. Dependence of exhaled breath composition on exogenous factors, smoking habits and exposure to air pollutants. Journal Breath Res 2013; 6(3). D1
 41. https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs29.html
 42. Centro Nacional de Información de Biotecnología. Base de datos PubChem Compuesto; CID = 1031, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1031> (visitada Mar. 7, 2017)
 43. Centro Nacional de Información de Biotecnología. Base de datos PubChem Compuesto; CID = 6557, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6557> (visitada Mar. 7, 2017).
 44. Centro Nacional de Información de Biotecnología. Base de datos PubChem Compuesto; CID = 7500, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7500> (visitada Mar. 7, 2017).
 45. Centro Nacional de Información de Biotecnología. Base de datos PubChem Compuesto; CID = 7501, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7501> (visitada Mar. 7, 2017).
 46. Centro Nacional de Información de Biotecnología. Base de datos PubChem Compuesto; CID = 6184,

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6184> (visitada Mar. 7, 2017).

47. Bousamra M et al. Quantitative analysis of exhaled carbonyl compounds distinguishes benign from malignant pulmonary disease. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014; 148:1074-81
48. Poli D, Carbohnani P. Exhaled volatile organic compounds in patients with non-small cell lung cancer: cross sectional and nested short-term follow-up study. *Respiratory Research* 2010; 6:71.