



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



ARTÍCULO ORIGINAL

Mesotelioma pleural maligno avanzado, experiencia asistencial en 42 pacientes

Vera Eunice Robles-Pérez^{1,*}, Jeannette Liliana Córdova-López², Ricardo López-Rodríguez³, Francisco Javier Meza-Vargas³, Víctor Hugo Ramos-Cano³ y Eurídice Robles-Pérez³

¹Hospital Regional 1.º de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado; ²Hospital Pediátrico Azcapotzalco, Secretaría de Salud de la Ciudad de México; ³Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud. Ciudad de México, México

Recibido el 7 de noviembre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017
Disponible en Internet el 06 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Mesotelioma maligno;
Factor de riesgo;
Mortalidad

KEY WORDS

Malignant
Mesothelioma;
Risk factors;

Resumen El mesotelioma pleural maligno es una neoplasia rara, de difícil diagnóstico y pobre pronóstico. Para determinar los factores pronósticos de supervivencia en pacientes con esta enfermedad en fases avanzadas (estadio III y IV), se evaluaron los expedientes de 42 pacientes con este diagnóstico y se analizaron estadísticamente los factores conocidos como de mal pronóstico para la supervivencia. La edad > 60 años y los niveles de albúmina sérica < 3.5 g/dl fueron altamente significativos, con $p < 0.001$. La presencia de fiebre, disnea, pérdida de peso > 10% y plaquetas > 400,000 plt/ μ l fueron muy significativos, con $p < 0.01$ y finalmente la *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Scale of Performance Status (ECOG-PS)* 3 o 4, la presencia de dolor torácico y la tos fueron significativos, con $p < 0.05$. Contrariamente a lo reportado en la literatura, en nuestra población el género masculino, la exposición conocida a asbestos, el tabaquismo, la diabetes, la leucocitosis, la anemia, la deshidrogenasa láctica (LDH) en líquido pleural > 500 UI/l, la presencia de engrosamiento pleural nodular en los estudios de imagen, la presencia de derrame pleural > 60%, la invasión mediastinal, el sitio de presentación, la estirpe bifásica o sarcomatosa y los modos de tratamiento no mostraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia de los pacientes. La media de supervivencia fue de 8.1 meses con valores desde 30 días a un año y cuatro meses. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare neoplasm, difficult for diagnosis and poor prognosis. To determine the prognostic factors for survival in patients with this disease in advanced stages (Stage III and IV), we evaluated clinical records from 42 patients with MPM and statistical analysis was done to evaluate poor prognosis survival factors reported by other authors. Age > 60 years, and levels of serum albumin < 3.5 g/dl were highly significant with $p < 0.001$. The presence of fever, dyspnea, weight loss > 10%, platelets > 400,000 platelet/ μ l,

*E-mail para correspondencia: roblesvera@yahoo.com (V.E. Robles-Pérez)

Mortality

were very significant at $p < 0.01$, and finally, the Eastern Cooperative Oncology Group Scale of Performance Status 3-4, the presence of chest pain and cough were significant with $p < 0.05$. Different to what was reported, in our patients male gender, known exposure to asbestos, smoking, diabetes, leukocytosis, anemia, lactate dehydrogenase in pleural fluid > 500 IU/L, the presence of nodular pleural thickening in imaging studies, the presence of pleural effusion $> 60\%$, mediastinal invasion, left/right side, cell type biphasic or sarcomatous and any modality of treatment showed no significant differences in survival outcome. The median survival was 8.1 months with values from 30 days to 1 year 4 months.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El mesotelioma pleural maligno puede definirse como una neoplasia derivada de las células mesoteliales, específicamente de la superficie mesodérmica de la cavidad celómica embrionaria que, posteriormente, dará lugar a la pleura, al pericardio, al peritoneo y a la túnica *vaginalis* del testículo¹. Existe un consenso general, basado en numerosos estudios, que considera a este tumor como originado por la reacción inflamatoria a un cuerpo extraño que se produce por el depósito de fibras de asbesto o amianto², un grupo de minerales fibrosos metamórficos de cadena doble que muestran gran flexibilidad y resistencia a la temperatura por lo que han sido usados en una gran cantidad de productos³⁻⁷.

La Organización Mundial de la Salud ha declarado a todos los tipos de asbesto como cancerígenos. La Unión Europea ha prohibido desde el 2005 el uso de todos los tipos de asbesto y a esta iniciativa se han sumado varios países, hasta un total de poco más de medio centenar^{3,5,8-10}.

El asbesto, conocido desde 1960 como agente causante del mesotelioma pleural (de acuerdo con la Agencia de Protección Ambiental de EE.UU.) comprende seis tipos de minerales, todos cancerígenos. Se sabe que la exposición al asbesto conlleva severas implicaciones para la salud. Desde el 2005, el Convenio de Rotterdam incluye todos los tipos de asbesto del grupo de los anfíboles en su anexo III, sin embargo, la inclusión del crisotilo ha sido más controvertida y aún no se ha llevado a cabo⁵⁻⁷.

En México, donde 21 viviendas de cada 100 tienen techo de lámina metálica, cartón o asbesto, y una de cada 100 tiene paredes de lámina de cartón, asbesto, carrizo, bambú o palma, aún no existen leyes que prohíban el uso de asbesto, en especial del crisotilo. En este país se presentan confirmados 500 casos de mesotelioma pleural maligno al año desde el 2010, aunque esta cifra puede estar subestimada de forma importante, ya que en la mayoría de los casos se confunde con cáncer pulmonar¹¹⁻¹³.

El potencial cancerígeno del asbesto se relaciona con su tamaño, tipo y, probablemente, con la cantidad de fibras depositadas: aquellas menores de $5 \mu\text{m}$ pueden ser eliminadas por los macrófagos alveolares o transportadas por el epitelio mucociliar a la tráquea; mientras que las fibras más largas, que no pueden ser eliminadas, se acumulan y provocan fibrosis, placas pleurales, derrame pleural o mesotelioma¹⁴; con respecto al tipo de asbesto, los anfíboles parecen ser mucho más agresivos que el crisotilo y, finalmente, el riesgo de presentar mesotelioma pleural maligno parece mucho mayor en las personas expuestas laboralmente a este mineral que en las personas que han sufrido exposición incidental. El tiempo que transcurre desde la exposición hasta la presentación clínica del mesotelioma pleural maligno es largo y suele haber una latencia de hasta 30 años^{3-8,14,15}.

Otra causa demostrada de mesotelioma pleural maligno es la erionita, término que se corresponde con tres minerales del grupo de las zeolitas tabulares: erionita cálcica, erionita potásica y erionita sódica⁸. La tasa inusualmente alta de casos de mesotelioma pleural maligno en Tuzköy, un municipio de la provincia de Nevşehir, en Turquía, se asocia a estas zeolitas¹⁶. En el caso de México, en la población de Tierra Blanca de Abajo, San Miguel de Allende, Guanajuato, estudios realizados en el Centro de Geociencias de la Universidad Nacional Autónoma de México también han demostrado la asociación de la erionita y el mesotelioma pleural maligno¹⁷.

Otros factores etiológicos pueden ser: la contaminación ambiental libre de asbesto, la presencia de oncogenes virales (poliomavirus ADN vacuolado del simio No. 40) y anomalías cromosómicas o radiaciones ionizantes^{2,14}. Esta neoplasia es más frecuente en hombres en relación 3.6 a 115 y afecta a personas entre la 5.^a y la 6.^a década de la vida².

El cuadro clínico característico comprende cuatro manifestaciones principales: dolor torácico, disnea, tos y pérdida de peso^{2,14}. El dolor característico se presenta en el tórax pero también puede presentarse en el abdomen superior, región escapular y hombro debido a implantes en la pleura diafragmática; la intensidad del dolor es directamente proporcional a la extensión e infiltración tumoral a la pared torácica, es sordo, difuso y se presenta en el 80% de los casos¹⁴. La disnea se presenta en el 60% de los pacientes generalmente es secundaria a derrame pleural y/o atrapamiento pulmonar, lo que ocasiona disminución del parénquima pulmonar funcional y, por consiguiente, disminución de la superficie efectiva para intercambio gaseoso por invasión tumoral⁴. La pérdida de peso es sostenida y sin pérdida de apetito, con disminución de hasta el 24% del peso corporal en un mes; este dato se halla presente en dos terceras partes de los pacientes¹⁴. La tos característica es no productiva y en decúbito, está presente en el 27 al 29% de los pacientes^{14,18}. Estos síntomas y el antecedente de exposición de riesgo hacen sospechar el diagnóstico, si bien la confirmación debe ser histopatológica. Algunos estudios de imagen son imprescindibles para la estadificación y enfoque diagnóstico y terapéutico:

En la telerradiografía de tórax se puede observar la presencia de derrame pleural, desplazamiento ipsilateral del mediastino o reacción perióstica costal, sin embargo, este dato más específico, y por lo tanto altamente sospechoso, lo constituye el engrosamiento pleural difuso con imágenes nodulares¹⁴. La tomografía axial computarizada contrastada con cortes de espesor fino es el estándar de oro por imagen para estadificación del mesotelioma pleural maligno. Con esta se determinan alteraciones pleurales, extensión tumoral e invasión del mediastino. Los hallazgos incluyen: derrame pleural, disminución del volumen pulmonar, invasión de la pared torácica, afectación costal, obliteración de planos

grasos, engrosamiento pericárdico nodular y extensión directa a partes blandas. Es importante mencionar que el parénquima pulmonar habitualmente no muestra masas. Con una sensibilidad del 90%, tiene como desventaja ser poco sensible para valorar la afectación ganglionar en el mediastino^{14,16,18}. La imagen por resonancia magnética nuclear es ligeramente superior a la tomografía para valorar la morfología y extensión del mesotelioma pleural maligno a la pared torácica, la extensión transdiafragmática y el estudio contrastado con gadolinio evalúa la perfusión, vascularización y angiopermeabilidad del tumor; es importante destacar que este estudio no detecta de forma confiable la presencia de metástasis a distancia^{14,16}. La tomografía por emisión de positrones puede usarse en la estadificación preoperatoria, sin embargo, su papel principal se encuentra en la valoración de la respuesta al tratamiento, la aparición de recidivas y la detección de metástasis a distancia; no obstante, su sensibilidad y especificidad son bajas (E:92%, S:75%) utilizando como punto de corte el SUV (*Standard Uptake Value*) > 2.0 para detectar enfermedad N2 y pueden observarse falsos positivos en la pleuritis tuberculosa, el empiema o en pacientes con historia de pleurodesis previa^{18,19}.

La citología de líquido pleural no suele ser suficiente para el diagnóstico porque, por un lado, no siempre se obtiene celularidad, y por otro, cuando se consigue, las células pueden confundirse con las procedentes de otros tumores malignos como el adenocarcinoma o el sarcoma. Como inconveniente, este método plantea problemas de diferenciación diagnóstica entre hiperplasia mesotelial benigna y maligna, y no puede demostrar el carácter invasivo del tumor que se considera esencial para el diagnóstico definitivo^{2,14}. El análisis del líquido pleural puede ser de mucha ayuda cuando se encuentran niveles de ácido hialurónico por encima de 100 µg/ml, lo que es altamente sospechoso de mesotelioma pleural maligno¹⁴.

El diagnóstico definitivo de mesotelioma debe ser realizado por el estudio histopatológico de tejido tumoral obtenido por biopsia; esta se puede obtener mediante punción o cirugía.

La biopsia por punción con aguja «a ciegas», esto es, sin el uso de técnicas de imagen en tiempo real, proporciona resultados poco satisfactorios, ya que combina lo pequeño de la muestra obtenida por este sistema con la falta de control en cuanto a la localización exacta del lugar de extracción, por lo que prácticamente no se utiliza; en su lugar, la punción guiada por tomografía actualmente se realiza con un índice de efectividad diagnóstica del 75% cuando la muestra es mayor de 10 mm^{2,14}. Por otro lado, la aproximación diagnóstica mediante biopsia obtenida por cirugía puede ser llevada a cabo mediante tres métodos principales: toracoscopia médica, cirugía toracoscópica asistida por vídeo y toracotomía¹⁴. Si bien la toracoscopia médica se puede realizar con analgesia y sedación en la sala de broncoscopia, su efectividad diagnóstica en el mesotelioma con componente sarcomatoso es subóptima, por lo que en estos casos es mejor la obtención de muestras por cualquiera de los otros dos métodos quirúrgicos mencionados, siendo la cirugía toracoscópica asistida por vídeo la técnica de elección. En ella se aúnan el hecho de ser un procedimiento de mínima invasión y la capacidad de estadificar mejor el tumor, principalmente en el área mediastínica, e incluso la posibilidad de realizar procedimientos de pleurectomía y decorticación. Sin

embargo, no siempre se encuentra disponible en todos los centros^{20,21}.

El diagnóstico histopatológico de mesotelioma pleural maligno suele ser difícil e incluso imposible al examen por microscopia óptica, como sucede con la variedad desmoplásica del mesotelioma sarcomatoso, indistinguible del tejido pleural reactivo benigno. En todos los casos se requiere de técnicas especiales de tinción por inmunohistoquímica para su diferenciación de neoplasias muy similares a la microscopia²²⁻²⁶. La diferenciación entre el mesotelioma pleural maligno de estirpe epiteloide y el adenocarcinoma (pulmonar) alude a la presencia de marcadores epiteliales para el primero, en especial la calretinina, y la ausencia de marcadores propios de los adenocarcinomas. Un mesotelioma nunca será positivo para el CD¹⁵, para el factor de transcripción tiroidea tipo 1 ni para el marcador de receptor de estrógenos; los dos primeros expresados en el adenocarcinoma pulmonar y el tercero en el adenocarcinoma mamario²²⁻²⁶. En relación al mesotelioma pleural maligno sarcomatoide y los carcinomas escamosos o de células transicionales, la inmunohistoquímica se basa en la falta de expresión de marcadores para carcinoma, en especial de p63; aunado a la positividad para el antígeno del tumor de Wilms; es importante considerar que el marcador citoqueratina 5/6, útil para diferenciar al mesotelioma del adenocarcinoma, no sirve para la diferenciación con el carcinoma escamoso ni de células transicionales, ya que también lo expresan²⁷⁻²⁹. El tejido mesotelial reactivo es casi indistinguible del mesotelioma pleural maligno, por lo que también son necesarias las técnicas de inmunohistoquímica. Los marcadores para desmoplasia se emplean para diferenciarlos, ya que marcan positivo en la reactividad mesotelial. Por otro lado, la proteína de unión al ARN del factor de crecimiento análogo a la insulina II está presente en el mesotelioma pleural maligno y no marca para el tejido mesotelial reactivo^{30,31} (Tabla 1).

Los sistemas de estadificación propuestos en las décadas anteriores tienden a clasificar más en detalle los tumores en estado avanzado y se basan frecuentemente en las experiencias personales de los investigadores. El método más antiguo de estadificación del mesotelioma pleural maligno fue propuesto por Erick Butss en 1976 con la escala que lleva su nombre¹⁸. Posteriormente, en el Brigham and Women's Hospital en la Universidad de Harvard, David Sugarbaker realizó una nueva escala utilizando enfoques clínicos y radiológicos. Más tarde, en 1995 el International Mesothelioma Interest Group (IMIG) introdujo un sistema de estadificación que fue aceptado en 2002 por la Union Internationale Contre le Cancer (UICC)^{2,18} y el American Joint Committee on Cancer (AJCC). El nuevo sistema de estadificación tiene en consideración los factores T (tumor), N (ganglio linfático) y M (metástasis). Este es un sistema de clasificación complejo diseñado originalmente para pacientes valorados en cirugía. A causa de la presentación difusa del tumor, aun con las técnicas de imagen disponible hoy día existen frecuentemente dificultades para clasificar los factores T y N^{19,32}.

El tratamiento es controvertido, con supervivencia de alrededor de 16 a 24 meses como promedio. Durante los primeros años de este siglo, cada uno de los centros especializados ofrecían opciones diversas y algoritmos distintos con opciones que abarcan la quimioterapia, la radioterapia, la inmunoterapia o combinaciones de la misma en el abordaje médico, y la pleurectomía/decorticación y la neumo-

Tabla 1. Inmunohistoquímica diferencial del mesotelioma

Mesotelioma epiteloide vs. adenocarcinoma					
Anticuerpo	Diana	Mesotelioma epiteloide		Adenocarcinoma	
		Tinción	Positividad (%)	Tinción	Positividad (%)
Mesotelioma					
Calretinina	Núcleo	+	80-100	-	≈ 5
	Citoplasma	+	80-100	-	5-10
Citoqueratina 5/6	Citoplasma	+	60-100	-	2-10
Antígeno tumoral de Wilms 1	Núcleo	+	43-93	-	0
Antígeno epitelial de membrana	Membrana	+	60-100	-	≈ 5
	Citoplasma	-	10-15	+	70-100
Podoplanina	Membrana	+	80-100	-	7
Adenocarcinoma pulmonar					
Antígeno carcinoembrionario monoclonal	Citoplasma	-	≈ 0	+	50-90
CD 15	Membrana	-	0	+	50-70
Ber-EP4	Membrana	-	20	+	95-100
Factor 1 de transcripción tiroidea	Citoplasma	-	0	+	70-85
Grupo sanguíneo 8 de Lewis*	Focal	-	7	+	90-100
B72.3	Citoplasma	-	< 1	+	70-85
Carcinoma mamario					
ER	Núcleo	-	0	+	≈ 70
Mesotelioma sarcomatoide vs. carcinoma escamoso y de células transicionales					
Anticuerpo	Diana	Mesotelioma sarcomatoide		Carcinoma escamoso y de células transicionales	
		Tinción	Positividad (%)	Tinción	Positividad (%)
Mesotelioma					
Calretinina	Núcleo	+	80-100	-	≈ 5
	Citoplasma	+	80-100	-	5-40
Citoqueratina 5/6	Citoplasma	+	60-100	+	100
Antígeno tumoral de Wilms 1	Núcleo	+	43-93	-	0
Carcinoma de células escamosas					
P63	Núcleo	-	0	+	≈ 100
Ber-EP4	Citoplasma	-	20	+	80-100
MOC 31	Membrana	-	2-10	+	97-100
Mesotelioma vs. proliferación mesotelial reactiva					
Anticuerpo		Proliferación mesotelial		Mesotelioma	
		Tinción	Positividad (%)	Tinción	Positividad (%)
Desmina		+	85	-	10
Antígeno epitelial de membrana		-	20	+ (Épit)	80 (Épit)
p53		-	0	+,- (Sarc)	45 (Sarc)
Transportador de glucosa 1		-	3	+	67
Proteína de unión al ARN del factor de crecimiento análogo a la insulina II		-	0	+	73

t EG. Revisión Mesotelioma Pleural Maligno. Pneu.

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer México 2017

nectomía extrapleural como alternativas quirúrgicas; pero aún sin un estándar de tratamiento internacional. En el año 2009, la European Respiratory Society (ERS) y en el 2010 la European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) determinaron

que la cirugía radical solo se puede realizar como parte de ensayos clínicos, reservando el uso de la decorticación y la pleurectomía a la paliación del derrame; mientras que la quimioterapia y la radioterapia deben ajustarse a las caracte-

terísticas de cada paciente. En el 2013, la European Society for Medical Oncology y en 2015 la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), partiendo de los resultados de los escasos ensayos clínicos, sugirieron que los estadios I a III de mesotelioma pleural maligno epitelial con N1 y sin contraindicación para cirugía pueden (con o sin quimioterapia preoperatoria) someterse a neumonectomía extrapleural, disección ganglionar de al menos tres estaciones y resección ipsilateral de diafragma y pericardio. Los pacientes con N0 podrían someterse a pleurectomía y decorticación. Para las etapas III con N2 o histológicamente mixtas, solo deben realizarse procedimientos oncológicos quirúrgicos en el contexto de ensayos clínicos o en centros con experiencia en este tumor. Finalmente, si no es posible resecar completamente el tumor, el proceso quirúrgico debe abortarse y la paliación consistirá en citorreducción segura y, en su caso, pleurodesis^{20,21}. Los pacientes con etapas clínicas IV, de tipo histológico sarcomatoso, tanto clínicamente inoperable como durante el posoperatorio, pueden beneficiarse de la quimioterapia, dejando la radioterapia solo como tratamiento adyuvante en el posoperatorio de una cirugía de resección exitosa^{20,21}. Las medidas de soporte y paliación como única intervención médica generalmente se recomiendan en la etapa IV, cuando las condiciones del paciente son precarias o bien cuando no hay aceptación voluntaria de tratamiento alguno^{20,21}.

En este trabajo presentamos la experiencia de siete años en el manejo del mesotelioma pleural maligno; analizamos los factores reportados como de mal pronóstico para la supervivencia de los pacientes en cualquier etapa y los contrastamos con lo observado en nuestro grupo de pacientes en etapas avanzadas. Partimos de la hipótesis de que la supervivencia en los pacientes con mesotelioma pleural maligno en etapas III y IV será afectada por los mismos factores de riesgo que los reportados a nivel mundial.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo transversal de los pacientes con diagnóstico de mesotelioma pleural maligno en el periodo de tiempo comprendido desde abril del 2008 hasta diciembre del 2015 en el Hospital Juárez de México. Se evaluaron aquellas variables que, de acuerdo a la literatura, fueron consideradas como factores pronósticos en un estudio longitudinal retrospectivo.

Población

Se encontraron un total de 76 expedientes con el diagnóstico de registro de mesotelioma pleural maligno: 49 (64.5%) correspondieron a hombres y 27 a mujeres (35.5%). De los 76, siete tuvieron errores en el registro del diagnóstico y 13 no tenían el informe histopatológico ni estadificación y no hubo posibilidad de obtenerlos, quedando 56 expedientes con el diagnóstico certero de mesotelioma pleural maligno. De estos, ocho tenían el expediente incompleto y seis más no tenían seguimiento o no fueron considerados como adecuados al estudio; por lo que quedaron 42 expedientes que cumplían los criterios de inclusión, de los cuales 29 (69.1%) correspondían hombres y los 13 restantes (30.9%) a mujeres. Se revisa-

ron los expedientes y la información se recabó en hojas de recolección de datos. Este material fue analizado por medio del programa informático *Statistical Package for the Social Sciences* 24.0. Las variables fueron agrupadas en aspectos demográficos, antecedentes, presentación clínica, estudios de laboratorio, de imagen, diagnóstico y tratamiento; sumando un total de 27. El análisis de supervivencia utilizó el método de Kaplan-Meier y el análisis univariante para cada uno de estos aspectos determinó su significación estadística, considerando como tal un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Supervivencia

La vida media de nuestra población fue de 8.1 meses, con un mínimo de 30 días y un máximo de un año y cuatro meses; el test de Shapiro-Wilk con una $W > p$ ($0.96 > 0.16$) demostró que los datos seguían una distribución normal.

Variables demográficas

Treinta y siete pacientes provenían de la Corona Regional del centro de México (Ciudad de México, Estado de México, Hidalgo, Morelos, Puebla y Tlaxcala), dos de Chiapas y Veracruz y tres de Querétaro; ninguno de nuestros casos provino de Guanajuato. La media de edad de nuestros pacientes fue de 62.4 años, con un valor mínimo de 38 y máximo de 85 años; la distribución de los datos se corroboró como normalizada con un valor W de 0.98 y p de 0.64 en el test de Shapiro-Wilk. Como factor pronóstico en la supervivencia se tomó un punto de corte de 60 años; con una distribución del 59.52% por arriba y el restante, 40.48%, por debajo de dicho valor. Los pacientes mayores de 59 años tuvieron una vida media de 6 meses frente a 11.4 meses en los menores de 60. El porcentaje de pacientes vivos a un año del grupo de mayor edad fue del 0%.

La edad fue el factor más significativo como factor pronóstico en nuestro grupo ($p < 0.0001$). Con una incidencia de 2.23:1 a favor del sexo masculino, el género no mostró diferencias en cuanto a la media de supervivencia, con 8.2 meses para cada sexo; si bien al año, el 21.4% de los hombres permanecían vivos en contraste con el 8.3% de las mujeres, estadísticamente no hubo diferencias significativas en cuanto al pronóstico de los pacientes.

Antecedentes

Solo 12 pacientes (28.57%) reconocieron tener antecedentes de exposición al asbesto y la supervivencia de este grupo de pacientes tampoco fue muy distinta de aquellos que no reconocieron la exposición al amianto (7.8 vs. 8.5); en nuestro grupo no fue un factor significativo que afectara la supervivencia. Antecedentes de consumo de tabaco: se presentaron en 17 pacientes (40.5%), con una media de 13.3 paquetes/año (mín.: 3, máx.: 23). Con punto de corte para los 42 pacientes de > 10 paquetes/año, se analizó el tabaquismo como factor de mal pronóstico, hallándose una diferencia de poco más de un mes en la supervivencia a favor de

los pacientes sin antecedentes de tabaquismo o con menos de 10 paquetes/año; este factor no fue significativamente diferente en la supervivencia de los pacientes de nuestra población. La incidencia de diabetes *mellitus* en nuestra población fue del 28.6%, sin embargo, no hubo diferencia significativa en la supervivencia de los pacientes con o sin esta enfermedad.

Presentación clínica

El grado de estado funcional desarrollado por el ECOG al momento del diagnóstico fue diferente para cada uno de los grados funcionales, siendo el que más tiempo de supervivencia presentó el grado 1, con 11.3 meses (mín.: 3.5, máx.: 16), y el que menos lo hizo fue el grado 3, con 5.9 meses (mín.: 1, máx.: 13). En su conjunto, aquellos pacientes que no fueron capaces de ser responsables de todos sus cuidados (grados 3 y 4) tuvieron un pronóstico significativamente más precario que aquellos que al menos podían hacerlo (grados 0 a 2), con supervivencia de 6.5 y 10.2 meses respectivamente. Definido como dolor torácico presente para efectos del estudio, consideramos a los pacientes en quienes este síntoma se presentaba localizado al hemitórax al menos durante tres o más horas de forma diaria y abarcaba desde el dolor sordo hasta el incapacitante; en casos más graves, el dolor era incapacitante y presente de forma constante, tan solo aliviado de forma parcial por analgésicos potentes. Los pacientes con dolor torácico representaron el 78.6% de nuestra población y tuvieron una supervivencia de 7.3 meses vs 11.3 de aquellos pacientes que no presentaban dolor. El dolor se mostró como un síntoma que afectaba significativamente el pronóstico.

La presencia de episodios de al menos una hora al día de temperatura corporal mayor de 38.4 °C se documentó en ocho pacientes (22.2%), se logró descartar razonablemente otras causas de este signo y en seis pacientes (75% del grupo con fiebre) se observó un patrón casi exclusivamente nocturno; en los ocho pacientes, la temperatura superior a 38.4 °C se acompañó de escalofríos y sudoración. Veintiocho pacientes no presentaron fiebre y en seis no fue documentada ni la presencia ni la falta de este signo de forma objetiva. La ausencia de este signo prácticamente duplicó la supervivencia (8.5 vs. 4.3 meses) y fue un factor pronóstico significativo.

Más del 90% de los pacientes presentaron disnea y su ausencia, como en el caso de la fiebre, duplicó la supervivencia, con una media de 7.5 meses para el grupo libre del síntoma y 14.8 para el que sí lo presentó.

La tos seca, persistente y que frecuentemente ameritó tratamiento con antitusígenos desde el momento del diagnóstico también fue un factor significativo de mal pronóstico; este factor estuvo presente en el 83.3% de los pacientes.

La pérdida de peso se presentó en 40 pacientes (95%), el promedio fue del 13.9% de pérdida de peso en el mes anterior al diagnóstico; en conjunto, 35 pacientes presentaron una pérdida de peso mayor o igual al 10%, con una media de 15.0% de pérdida de peso frente al 4.2% de peso perdido en los otros siete pacientes. Con una diferencia de casi cinco meses en la supervivencia, la pérdida de peso fue un factor considerado como significativamente de mal pronóstico.

Estudios de laboratorio

El número de leucocitos al momento del diagnóstico o, en el caso de algún proceso infeccioso demostrado, en el momento en el que el proceso infeccioso remitió, fue de 10.65 x 10³ leu/μl en promedio; de ellos, 14 pacientes (33.3%) mostraron leucocitosis con un promedio de 16.48 x 10³ leu/μl (mín.: 10.4 x 10³ leu/μl, máx.: 21.4 x 10³ leu/μl) y esto fue un factor significativo de peor pronóstico para la supervivencia.

La media del recuento de plaquetas fue de 308 x 10³ plt/μl; cinco pacientes (11.9%) mostraron trombocitopenia (media: 110 x 10³ plt/μl), 25 pacientes (59.5%), un recuento normal de plaquetas (media: 259 x 10³ plt/μl) y, finalmente, 12 pacientes (28.6%) cursaron con trombocitosis (media: 499 x 10³ plt/μl, mín.: 441 x 10³ plt/μl, máx.: 535 x 10³ plt/μl), siendo este último grupo el que mostró una diferencia significativa en cuanto a la supervivencia (5 vs. 9.4 meses) entre los grupos con trombocitopenia o recuentos normales; por lo que en nuestra población, la trombocitosis se presentó como un factor de mal pronóstico para la supervivencia. En ningún caso se logró identificar la causa de estas alteraciones plaquetarias.

El promedio de hemoglobina en nuestra población al momento del diagnóstico fue de 11.3 g/dl (mín.: 8.8 g/dl, máx.: 13.7 g/dl); 34 pacientes con una cifra menor de 13.0 g/dl (media: 10.9 g/dl), mientras que ocho pacientes tenían cifras de hemoglobina normales, con una media de 13.25 g/dl. No hubo diferencias significativas entre estos dos grupos en cuanto a supervivencia, por lo que en nuestra población el nivel de hemoglobina no afectó al pronóstico.

Los valores de LDH en líquido pleural en nuestra población variaron entre 265 UI/l y 1,954 UI/l, con una media de 1,009 UI/l. Asignado como punto de corte > 500 UI/l, el valor promedio de los pacientes con los niveles bajos fue de 312.5 UI/l, mientras que el grupo de valores altos tuvo una media de 1,407 UI/l. Con diferencias de alrededor de 2.5 meses en la supervivencia, no resultaron significativas en cuanto a su valor pronóstico.

Los niveles normales de albúmina se asociaron de forma significativa con niveles de supervivencia de más del doble que aquellos pacientes con hipoalbuminemia (9.8 vs. 4.5 meses). El promedio de albúmina sérica en nuestra población fue de 3.7 g/dl (mín.: 1.7 g/dl, máx.: 5.7 g/dl), con un promedio de 2.6 g/dl para el grupo con albúmina baja y 4.2 g/dl para aquel con albúmina adecuada.

Estudios de imagen

Salvo tres pacientes, el engrosamiento pleural con patrón nodular fue una constante que pudo apreciarse en la tomografía de tórax y en una gran mayoría desde la placa simple sin poder establecerse una relación entre su presencia y el pronóstico. El derrame pleural se presentó en 37 pacientes (88%), sin embargo, fue masivo (> 60% de, al menos, un hemitórax) en 13 pacientes (30.9%); en 20 pacientes (47.6%) fue necesaria la pleurodesis, que se realizó con yodopovidona en la cama del paciente o en el transoperatorio de una biopsia. Los resultados en la supervivencia fueron idénticos para el grupo con derrame pleural masivo y aquellos que no lo presentaron, con 8.2 meses. La invasión mediastinal

se estableció en 39 pacientes (92.8%), sin que fuera posible determinar una diferencia en cuanto al pronóstico. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la afectación o al lado del mesotelioma pleural maligno, aunque sí existió una clara tendencia a desarrollarlo más del lado derecho, correspondiendo al 65.8% de los pacientes con mesotelioma pleural maligno unilateral.

Diagnóstico

En el 100% de los casos se realizó estudio radiológico simple y tomográfico de tórax.

El diagnóstico se confirmó histológicamente mediante biopsia a cielo abierto en 18 pacientes (42.9%) o guiada por tomografía en los restantes 24 pacientes (57.1%): Cabe mencionar que en cuatro casos (9.5%) la biopsia a cielo abierto se realizó posteriormente a un informe de material insuficiente para diagnóstico mediante biopsia guiada por tomografía; siendo los principales indicadores

para decidir estos procedimientos el espesor de la pleura, el sitio de localización y el estado general del paciente. En nuestro universo de pacientes, ninguno presentó etapas clínicas I o II, por lo que se estudió el impacto pronóstico en los pacientes en las dos etapas más avanzadas del mesotelioma pleural maligno; siete pacientes (16.7%) en etapa clínica III con una supervivencia media de 8.1 meses no mostraron diferencias significativas con los 35 pacientes (83.3%) en etapa clínica IV y una supervivencia de 8.2 meses.

En cuanto a la estirpe histológica, el mesotelioma pleural maligno epitelioide fue el más común, con 23 pacientes (54.8%); seguido por el sarcomatoide en 10 pacientes (23.8%) y el mixto en nueve (21.4%). Ni el tipo epitelial ni el tipo sarcomatoso mostraron diferencias en la supervivencia de nuestra población, con una media de 8 y 7 meses de supervivencia para las estirpes epitelial y sarcomatosa respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2. Estirpe y estadificación para tratamiento en los pacientes del estudio

Estadificación					Puntuación en la escala ECOG-PS		Histología		
T	N	M	Etapas	Pacientes (%)	0-2	3-4	Epitelioide	Sarcomatoso	Mixto
							No (% de la etapa)	No (% de la etapa)	No (% de la etapa)
3	2	0	III	7 (16.7%)	4 (57.1%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)
2	0	1	IV	1 (2.4%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	1	1		2 (4.8%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)
	2	1		2 (4.8%)	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
3	2	1	IV	6 (14.3%)	3 (50%)	3 (50%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0 (0%)
	3	0		5 (11.9%)	2 (40%)	3 (60%)	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)
		1		7 (16.7%)	2 (28.6%)	5 (71.4%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	3 (42.9%)
4	2	0	IV	6 (14.3%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0 (0%)
		1		3 (7.1%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	3	0		2 (4.8%)	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
		1		1 (2.4%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Total estadio					Total ECOG-PS		Total estirpe		
I	II	III	IV		PS 0 a 2	PS 3 a 4	Epitelioide	Sarcomatoso	Mixto
0 (0%)	0 (0%)	7 (16.7%)	35 (83.3%)		19 (45.2%)	23 (54.8%)	23 (54.8%)	10 (23.8%)	9 (21.4%)

Tratamiento antitumoral

El tratamiento antitumoral quirúrgico se contraindicó en todos los pacientes en etapa IV. De los siete en etapa III (todos en T3 N2 M0), el tratamiento quirúrgico también se contraindicó en aquellos con mesotelioma sarcomatoso. De los cuatro pacientes con mesotelioma epiteloide o mixto, la etapa ganglionar N2 presente en todos ellos contraindicó el tratamiento quirúrgico antitumoral con pleurectomía y decorticación, por lo que fue considerada la posibilidad de neumonectomía extrapleural, contraindicándose en los dos pacientes con mesotelioma mixto por los malos resultados espirométricos.

Los dos pacientes con mesotelioma epiteloide etapa T3 N2 M0 fueron llevados a exploración quirúrgica con objeto de realizar neumonectomía extrapleural, evidenciando en la exploración inicial la imposibilidad de resección completa, por lo que se abortó el procedimiento inicial y se realizó pleurodesis y reducción de carga tumoral en la medida en la que esta fue segura.

Como una consecuencia lógica, si se considera la radioterapia antitumoral como tratamiento adyuvante en el posoperatorio de cualquiera de los dos procedimientos específicos para esta entidad, ningún paciente fue candidato a radioterapia antitumoral.

De los 35 pacientes en estadio IV, 20 pasaron a cuidados paliativos por una puntuación en la ECOG-PS de 3 o 4; los quince restantes, con puntuaciones de ECOG-PS de 0 a 2, fueron valorados para observación o para el inicio de quimioterapia, administrándose en ocho casos. En cuanto a los pacientes en etapa III de estirpe sarcomatosa (tres pacientes) o mixta (dos pacientes con contraindicación médica para cirugía), ninguno fue sometido a quimioterapia antitumoral, ya sea porque se mantuvieron en observación (dos pacientes) o porque se les dejó en cuidados paliativos (tres pacientes). Los dos pacientes sometidos a exploración quirúrgica recibieron quimioterapia. El esquema quimioterapéutico administrado en todos los casos se basó en una combinación de pemetrexed y sales platinadas.

Tratamiento de los síntomas y paliativo

En los pacientes que presentaron disnea secundaria a derrame pleural se realizó drenaje y/o pleurodesis con yodopovidona, ya sea en el momento de la toma de biopsia a cielo abierto o posteriormente al diagnóstico mediante la colocación de sonda de drenaje pleural en la cama del paciente. Asimismo, la disnea no asociada a derrame pleural se trató con oxígeno suplementario mediante puntas nasales o mascarilla en sus diferentes variantes. Para el tratamiento de la tos, cuando esta fue disneizante y cianozante, se recurrió al uso de benzonatato; sin embargo, también se utilizó dextrometorfano, codeína y dexametasona. El dolor torácico respondió generalmente a analgésicos combinados pero en etapas más avanzadas se recurrió a parches de liberación de fentanilo o bien, cuando se asoció con la disnea, a morfina. Los suplementos alimenticios no lograron frenar la pérdida de peso, sin embargo, sí hicieron que esta fuera menos pronunciada. Las náuseas secundarias al proceso neoplásico o a la quimioterapia fueron tratadas con metoclopramida y ondansetrón. Ningún paciente recibió radioterapia paliativa. Los pacientes

que, por derrame pleural, requirieron pleurodesis (30.9%), si bien no tuvieron un incremento significativo en la supervivencia, sí refirieron mejoría clínica y de su calidad de vida.

Factores pronósticos del tratamiento

Es de especial importancia señalar que ningún tipo de tratamiento fue superior a otro en cuanto a la supervivencia de los pacientes. La quimioterapia inicial no aunada a cirugía tuvo una supervivencia de 7.5 meses, el tratamiento paliativo, de 8.8 meses y la observación, de 7.4 meses.

Mortalidad

La supervivencia de nuestros pacientes fue de 8.1 meses, con un rango de entre 1 y 16 meses. Los factores que afectaron la supervivencia en nuestra población, por orden de importancia fueron: la edad y la albúmina sérica ($p < 0.001$) (Figuras 1 y 2); los niveles de plaquetas, la presencia de fiebre, la pérdida de peso y la disnea ($p < 0.01$); y el recuento de leucocitos, la puntuación en la ECOG-PS, el dolor torácico y la tos ($p < 0.05$) (Tabla 3).

Los factores que no tuvieron peso en cuanto al pronóstico de nuestra población fueron: el género, la exposición a asbestos, el tabaquismo, la diabetes, las concentraciones de hemoglobina, la LDH en líquido pleural, la presencia de nódulos pleurales o invasión mediastinal, la bilateralidad o

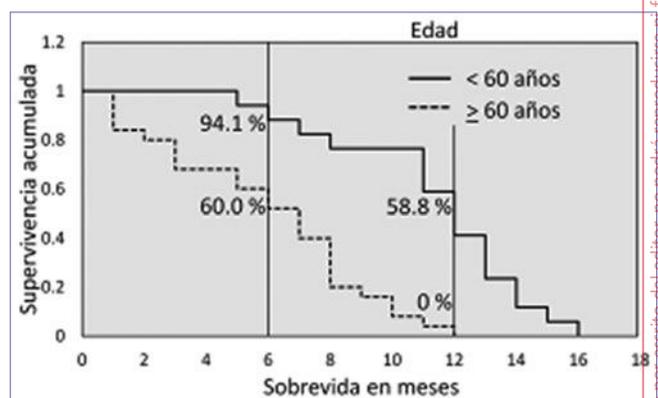


Figura 1. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para la edad ($p < 0.001$).

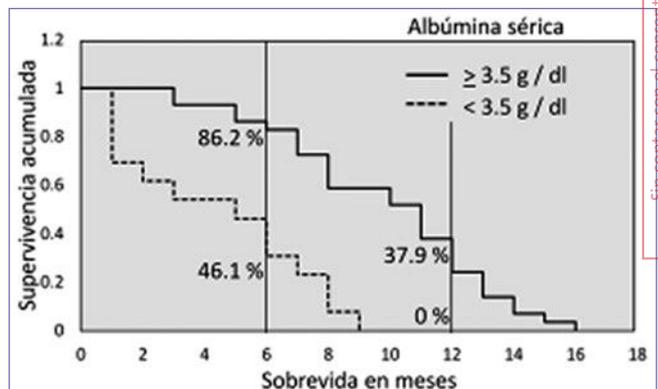


Figura 2. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para los niveles de albúmina sérica ($p < 0.001$).

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer México 2017

el lado, la etapa, la estirpe y las diferentes modalidades de tratamiento.

DISCUSIÓN

Presentamos nuestra experiencia en el tratamiento del mesotelioma pleural maligno con una serie de tamaño similar a la de otros autores; sin embargo, nuestra población se caracterizó por agrupar pacientes en etapas III y IV predominantemente de raza indoamericana.

La distribución de nuestro grupo en cuanto al género y la edad promedio fueron similares a lo reportado en la lite-

ratura. Si bien la edad superior a 60 años fue un factor de riesgo de mal pronóstico significativo, en nuestro estudio, el género masculino no lo fue.

Otro aspecto que llama la atención de nuestro estudio fue la pequeña cantidad de pacientes que reportaron haber trabajado con asbesto o haber estado expuestos a él, lo que difiere de toda la literatura existente. Las causas pueden ser multifactoriales, pero el tiempo de latencia tan elevado, la falta de conocimiento de las sustancias que se manejan en el trabajo y el marcado uso de amianto en estructuras tan difundidas como láminas de asbesto en los techos de las viviendas podrían contribuir a explicar esta aparente falta de exposición.

Tabla 3. Análisis estadístico de las variables estudiadas

	n (%)	x (mín.-máx)	DE	Vivos 6 m	Vivos 12 m	p
Edad	42	62.4 (38-85)	1.4			
≥ 60 años	25 (59.52%)	6 (1-12)	3.4	52%	0%	0.0001
< 60 años	17 (40.48%)	11.4 (5-16)	3.1	88.2%	41.2%	
Género						
Masculino	29 (69.05%)	8.2 (1-16)	4.5	64.3%	21.4%	0.6291
Femenino	13 (30.95%)	8.2 (1-13)	3.5	83.3%	8.3%	
Exposición a asbestos						
Presente	12 (28.57%)	7.8 (1-16)	5.4	58.3%	33.3%	0.453
Ausente	30 (71.43%)	8.3 (1-14)	3.7	70%	10%	
Tabaquismo						
≥ 10 paquetes/año	12 (28.57%)	7.3 (1-15)	4.9	63.6%	27.3%	0.9361
< 10 paquetes/año	30 (71.43%)	8.5 (1-16)	3.9	69%	10.3%	
Diabetes						
Presente	12 (28.57%)	7.4 (1-15)	4.6	58.3%	25%	0.7959
Ausente	30 (71.43%)	8.5 (1-16)	4.1	70%	13.3%	
ECOG-PS						
3-4	23 (54.76%)	6.5 (1-13)	4.2	47.8%	8.7%	0.0145
0-2	19 (45.24%)	10.2 (5-16)	3.3	89.5%	26.3%	
Dolor torácico						
Presente	33 (78.57%)	7.3 (1-15)	4	57.6%	9.1%	0.0327
Ausente	9 (21.43%)	11.3 (7-16)	3.3	100%	44.4%	
Fiebre						
Presente	8 (22.22%)	4.3 (1-9)	3.2	37.5%	0%	0.0052
Ausente	28 (77.78%)	8.5 (1-15)	3.8	67.9%	17.9%	
Disnea						
Presente	38 (90.48%)	7.5 (1-13)	3.8	63.2%	7.9%	0.006
Ausente	4 (9.52%)	14.8 (14-16)	1	100%	100%	
Tos						
Presente	36 (85.71%)	7.5 (1-14)	4	61.1%	13.9%	0.0425
Ausente	6 (14.29%)	12.2 (8-16)	3	100%	33.3%	
Pérdida de peso						
≥ 10% de peso	35 (83.33%)	7.4 (1-13)	3.9	64.3%	0%	0.0059

(Continúa)

Tabla 3. Análisis estadístico de las variables estudiadas (continuación)

	n (%)	x (mín.-máx)	DE	Vivos 6 m	Vivos 12 m	p
< 10% del peso	7 (16.67%)	12 (6-16)	3.8	100%	66.7%	
Leucocitos						
≥ 10,000 leu/ μ l	14 (33.33%)	6 (1-12)	3.6	50%	0%	0.0134
< 10,000 leu/ μ l	28 (66.67%)	9.3 (1-16)	4.1	75%	25%	
Plaquetas						
≥ 400,000 plt/ μ l	12 (28.57%)	5 (1-10)	3.3	41.7%	0%	0.0012
< 400,000 plt/ μ l	30 (71.43%)	9.4 (1-16)	3.9	76.7%	23.3%	
Hemoglobina						
< 13 mg/dl	34 (80.95%)	7.7 (1-16)	4.1	64.7%	11.8%	0.2979
≥ 13 mg/dl	8 (19.05%)	10 (3-15)	4.2	75%	37.5%	
LDH en líquido pleural						
> 500 UI/l	28 (66.67%)	7.3 (1-15)	4.1	64.3%	14.3%	0.1283
≤ 500 UI/l	14 (33.33%)	9.9 (3-16)	3.9	71.4%	21.4%	
Albúmina sérica						
< 3.5 g/dl	13 (30.95%)	4.5 (1-9)	3.1	30.8%	0%	0.0001
≥ 3.5 g/dl	29 (69.05%)	9.8 (3-16)	3.5	82.8%	24.1%	
Nodulación pleural						
Presente	39 (92.86%)	7.8 (1-16)	4.1	64.1%	12.8%	0.2176
Ausente	3 (7.14%)	12.7 (11-14)	1.5	100%	66.7%	
Derrame pleural						
≥ 60%	13 (30.95%)	8.2 (1-14)	4	69.2%	15.4%	0.8432
< 60%	29 (69.05%)	8.2 (1-16)	4.3	65.5%	17.2%	
Invasión mediastinal						
Presente	39 (92.86%)	8.2 (1-16)	4.1	69.2%	15.4%	0.9971
Ausente	3 (7.14%)	7.3 (3-14)	5.9	33.3%	33.3%	
Bilateralidad						
Bilateral	4 (9.52%)	10 (1-14)	6.1	75%	50%	0.3377
Unilateral	38 (90.48%)	8 (1-16)	4	65.8%	13.2%	
Hemitórax afectado						
Derecho	25 (65.79%)	7.6 (1-16)	4.1	60%	8%	0.5827
Izquierdo	13 (34.21%)	8.8 (3-15)	3.8	76.9%	23.1%	
Etapas						
IV	35 (83.33%)	8.2 (1-16)	4.5	62.9%	20%	0.4702
III	7 (16.67%)	8.1 (6-12)	2	85.7%	0%	
Estirpe no epitelial						
No epitelial	19 (45.24%)	8.4 (1-16)	4.9	63.2%	21.1%	0.3316
Epitelial	23 (54.76%)	8 (1-13)	3.7	69.6%	13%	
Estirpe sarcomatosa						
Sarcomatoso	10 (23.81%)	7 (1-15)	5.2	50%	20%	0.7862
No sarcomatoso	32 (76.19%)	8.5 (1-16)	3.8	71.9%	15.6%	
QT vs. otros						
QT sola	8 (20%)	7.5 (5-12)	2.3	62.5%	0%	0.2548
No QT	32 (80%)	8.4 (1-16)	4.7	65.6%	21.9%	

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer México 2017

(Continúa)

Tabla 3. Análisis estadístico de las variables estudiadas (continuación)

	n (%)	x (mín.-máx)	DE	Vivos 6 m	Vivos 12 m	p
PAL vs. otros						
PAL	23 (54.76%)	8.8 (1-16)	4.9	65.2%	30.4%	0.0937
No Paliativos	19 (45.24%)	7.4 (1-12)	3.2	68.4%	0%	
QT vs. OB						
QT	8 (47.06%)	7.5 (5-12)	2.3	62.5%	0%	0.8139
OB	9 (52.94%)	7.4 (1-12)	4.2	55.6%	0%	

El tabaquismo y la diabetes, en concordancia con otros estudios, tampoco parecen influir en la supervivencia de los pacientes con mesotelioma pleural maligno. La sincronidad de mesotelioma y cáncer de pulmón no pudo ser determinada en nuestra población, ya que ningún paciente presentó ambas enfermedades.

En otros estudios, la escala funcional ECOG-PS mostró ser un índice de valor pronóstico y los grados 0, 1 y 2 se asociaron a supervivencias más altas. Esto concuerda con nuestros resultados.

El cuadro clínico de nuestros pacientes fue similar al descrito en publicaciones previas, sin embargo, la disnea y la tos se presentaron en nueve y ocho de cada 10 pacientes respectivamente, unas cifras mucho mayores que las reportadas en la literatura y que no pueden ser explicadas por la presencia de infecciones, estadio clínico o comorbilidades al momento del diagnóstico. La pérdida de peso al momento del diagnóstico también fue diferente en nuestra población, ya que el 80% de los pacientes perdieron el 10% de su peso en tres meses, frente a un 25% reportado en la literatura. La fiebre mostró valores similares a los publicados por otros autores. El cuadro clínico del paciente fue fundamental en el pronóstico y se relacionó de forma significativa con su pronóstico.

Los resultados en los exámenes de laboratorio esencialmente mostraron ser, al igual que en otros estudios, de importancia pronóstica: Sin embargo, llama la atención que los niveles de hemoglobina y LDH en el líquido pleural no se relacionaran con la supervivencia, probablemente por el número de individuos en uno de los grupos resultantes de la división de la población de acuerdo al punto de corte o bien por lo avanzado de la enfermedad. Un último factor que no ha sido pronóstico o no se ha investigado en los pacientes con mesotelioma pleural maligno lo constituye la albúmina sérica, que para nuestra población sí fue un factor significativo.

El hemitórax afectado o la presencia de afectación bilateral, el derrame pleural masivo y la invasión a mediastino no tuvieron impacto en la supervivencia como podría esperarse, probablemente debido a lo avanzado de la enfermedad en los pacientes, lo que hacía que la presencia de este factor se encontrara presente en la gran mayoría de ellos, lo cual disminuía la potencia de la comparación estadística de los grupos resultantes, así como a la falta de contraste con pacientes en estadios más tempranos de la enfermedad.

Como un hallazgo que difiere de lo reportado en otros estudios, en nuestra población el tipo de mesotelioma pleural maligno y el tipo de tratamiento no tuvo ningún impacto en la supervivencia. Esta inusual situación podría deberse a que todos los pacientes se encontraban en grados avanzados (3 y 4).

La supervivencia de los pacientes fue menor a la publicada en general para el mesotelioma pleural maligno; sin embargo, sí se correspondió con la esperada para los estadios III y IV, por lo que creemos que la supervivencia de los pacientes de nuestro grupo se adecuó a la esperada para estadios avanzados.

CONCLUSIONES

El mesotelioma pleural maligno es una enfermedad agresiva que en nuestro medio se diagnostica de manera tardía, tiene pobre respuesta al tratamiento y mal pronóstico, especialmente en estadios tardíos. En los casos estudiados, la supervivencia máxima observada fue de 16 meses. Los tres factores que más influyen en el pronóstico del paciente son edad superior a 60 años, presentación clínica y presencia de anomalías en los exámenes de laboratorio. En etapas tardías, en nuestra población, la estirpe y el tipo de tratamiento no tuvieron ningún impacto sobre la supervivencia de los pacientes, lo que hace necesario contar con estudios con muestras más grandes y con estadios más tempranos que corroboren esta observación.

BIBLIOGRAFÍA

- Inai K. Pathology of mesothelioma. *Environ Health Prev Med* 2008;13:60-4.
- Mott FE. Mesothelioma: A review. *Ochsner J*. 2012;12:70-9.
- Ruff K. Caterbow A. Chrysotile and the Rotterdam Convention. ROCA position paper COP 7. Federal Ministry of Environment, Nature Conservation, Construction and Nuclear Safety of Germany, and the German Federal Environment Agency. Genève, 2015.
- Sanabria FJ. El amianto crisotilo y el Convenio de Rotterdam. Ministerio de Exteriores, Director General de Naciones Unidas y Derechos Humanos. Calle Serrano Galvache 26. 28033 - Madrid 27/04/2015.
- Organización Mundial de la Salud. Departamento de Salud Pública Medio Ambiente y Determinantes Sociales de la Salud. Publicaciones Asbesto crisotilo. 2015.
- No se incluirá el crisotilo en el Convenio de Rotterdam. *Acta del simposio mundial del asbesto*. *Am J Ind Med*. 2008;7(2):2.
- RC-3/3 Inclusion of chrysotile asbestos in Annex III to the convention. Report of the Conference of the Parties to the Rotterdam Convention on the Prior Informed Consent Procedure for Certain Hazardous Chemicals and Pesticides in International Trade on the work of its third meeting. UNEP-FAO-RC-COP.3-RC-3-3. Geneva 9-13 oct 2006 p 26.
- International Chrysotile Association. Rotterdam Convention. COP7 meeting - 2015. Disponible en: http://www.chrysotileassociation.com/data/rotterdam_2015.pdf.
- (SAFework) Organización Mundial de la Salud. Departamento de salud pública y medio ambiente. Organización Internacional del Trabajo.

- Programa de seguridad y salud en el trabajo y medio ambiente. Esquema para la elaboración de programas nacionales de eliminación de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Ginebra, 2007.
10. Convenio de Rotterdam. Responsabilidad compartida. Overview. Secretaría del Convenio de Rotterdam Servicio de Protección Vegetal Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) Ginebra, Suiza.
 11. García-López MP, Barrera-Rodríguez R. Mesotelioma maligno: descripción clínica y radiológica de 45 casos con y sin exposición a asbestos. *Salud Publica Mex.* 2000;42:511-19.
 12. Villalba Caloca J, Martínez Heredero R. Frecuencia del mesotelioma maligno. Revisión clínica. Experiencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias durante 1998-2002. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2003;16(3):150-7.
 13. Rodríguez Panadero F. Diagnóstico y tratamiento del mesotelioma pleural maligno. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(4):177-84.
 14. Escribano Dueñas AM, Vaquero Barrios JM. Mesotelioma pleural maligno. En: Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. Neumosur ebook Disponible en: <http://www.neumosur.net/files/EB04-53%20mesotelioma.pdf>
 15. Delgermaa V, Takahashi K, Park EK, Le GV, Hara T, Sorahan T. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. *Bull World Health Organ.* 2011;89(10):716-24, 724A-724C.
 16. Koyuncu A, Koksall D, Ozmen O, et al. Prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: A retrospective study of 60 Turkish patients. *J Cancer Res Ther.* 2015;11(1):216-22.
 17. Echegoyen R, Rivera RM. Asbestosis y mesotelioma pleural maligno. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM.* 2013;56(2):5-17.
 18. Porpodis K, Zarogoulidis P, Boutsikou E, et al. Malignant pleural mesothelioma: current and future perspectives. *J Thorac Dis.* 2013;5(Suppl. 4):S397-S406.
 19. Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, Panicek DM, Caravelli JF, Eisen C. Staging of Malignant Pleural Mesothelioma: Comparison of CT and MR Imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172(4):1039-47.
 20. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Respir J.* 2010;35:479-95.
 21. Pun YW. Neoplasias respiratorias de origen ocupacional. Mesotelioma pleural. Aspectos médicos y quirúrgicos. *Rev Patol Respir.* 2005;8(2):196-8.
 22. Barrera Cabañeros S. Técnicas de Histoquímica e Inmunohistoquímica en Patología Neuromuscular: utilidad diagnóstica. Instituto de Investigación Biomédica de Vigo. Servicio de Anatomía Patológica y Neuropatología. Hospital Meixoeiro Complejo Hospitalario Universitario de Vigo - CHUVI. Disponible en: https://www.seap.es/documents/228448/526861/01_Barrera.pdf
 23. García Prats MD. Correlación morfológica e inmunohistoquímica de los mesoteliomas malignos pleurales. Diagnóstico diferencial con otros tumores malignos pleurales. Tesis Doctoral para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid. Febrero de 1993.
 24. Capdevila Puerta A. Mesoteliomas malignos pleurales. Revisión de los últimos 11 años. XXV Congreso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y División Española de la International Academy of Pathology. Zaragoza. Mayo 2011. Disponible en: http://www.seapcongresos.com/2011/SEAP/19_mayo_jueves/1.2/14.30/Ana_Capdevila.pdf
 25. Ina K. Pathology of mesothelioma. *Environ Health Prev Med.* 2008;13:60-4.
 26. Husain A, Colby T, Ordóñez N, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2012. Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:647-67.
 27. Latza U, Niedobitek G, Schwarting R, Nekarda H, Stein H. Ber-EP4: new monoclonal antibody which distinguishes epithelia from mesothelium. *J Clin Pathol.* 1990;43:213-9.
 28. Vaquero M. Manual de Calidad de Manual de Calidad de Inmunohistoquímica en Anatomía Patológica. Hospital Donostia. Osakidetza. 2007.
 29. Fuertes L, Santonja C, Kutzner H, Requena L. Inmunohistoquímica en dermatopatología: revisión de los anticuerpos utilizados con mayor frecuencia (parte II). *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(3):181-203.
 30. Fuertes L, Santonja C, Kutzner H, Requena L. Inmunohistoquímica en dermatopatología: revisión de los anticuerpos utilizados con mayor frecuencia (parte I). *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(2):99-127.
 31. Moreno de la Santa P, Butchart GE. Mesotelioma Pleural Maligno. *Pneuma.* 2006;2(1):41-50.
 32. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual* 7th ed. American Joint Committee on Cancer. Pleural Mesothelioma Staging Form. Springer-Verlag, New York, NY. Seventh Edition, 2010;271-8.