



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

**FRECUENCIA DEL MESOTELIOMA MALIGNO SIN
ANTECEDENTES DE EXPOSICIÓN A ASBESTO EN EL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DE ENERO DE 1999 A
DICIEMBRE DEL 2009**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA

P R E S E N T A:

Dr. Francisco Reyes Domínguez

TUTOR DE TESIS:
Dr. Alejandro Hernández Solís



México, DF., 30 Julio de 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ASESOR DE TESIS:

Hernández Solís Alejandro
Investigador en Ciencias Médicas B
Dirección de Investigación
Hospital General de México O. D.

ASESORES DE INVESTIGACION:

Cicero Sabido Raúl
Investigador
Profesor Titular Definitivo
SNI II y C.C.I.N.S – C

MTRO. Arturo Reding Bernal
Investigador tipo A
Dirección de Investigación
Hospital General de México, O.D.

Pérez Romo Alfredo
Jefe de Servicio de Neumología
Profesor Titular del Curso de Especialización de Neumología

DEDICATORIA

Agradezco a mi esposa e hija quienes han soportado mi ausencia, brindándome apoyo incondicional para mi formación profesional.

A mi madre por su amor incondicional, ayuda personal y profesional.

Al Doctor Hernández por la realización y tutoría de este trabajo.

A todos mis profesores por su experiencia y conocimientos compartidos.

INDICE

Resumen	5
Antecedentes	7
Planteamiento de Problema	13
Justificación	14
Hipótesis	15
Objetivos	16
Objetivo General	16
Objetivos Particulares	16
Material y Métodos	17
Resultados	20
Tablas	24
Graficas	30
Discusión	33
Conclusión	37
Bibliografía	38
Anexos	42

FRECUENCIA DEL MESOTELIOMA MALIGNO SIN ANTECEDENTES DE EXPOSICIÓN A ASBESTO EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DE ENERO DE 1999 A DICIEMBRE DEL 2009

Resumen estructurado

El Mesotelioma Maligno (M.M.) es un tumor raro generalmente de mal pronóstico relacionado con el contacto asbesto, sin embargo existen numerosos casos sin este antecedente. **Objetivo.** Describir la frecuencia, las características clínicas e histológicas de pacientes con diagnóstico de M.M y cuantificar el riesgo de exposición a asbesto asociado a MM en el lapso 1999-2009. **Sitio.** Servicio de Neumología de un Hospital de tercer nivel con facilidades de enseñanza e investigación. **Material y métodos.** Por la rareza del M.M. se diseñó un estudio retrospectivo de casos-contróles pareado 1:1-3 para género y edad (± 5 años) analizando los expedientes clínicos de casos diagnosticados con M.M. registrando exposición a asbesto, consumo de tabaco, aspiración de humo de leña e historia familiar de cáncer. Se empleó regresión logística condicionada para calcular OR ajustadas y se seleccionaron variables de acuerdo al programa *stepwise backward* con criterio $p < 0.10$. **Resultados.** Se estudiaron 191 casos, 130 controles y 61 con mesotelioma maligno demostrado por histología, 41 masculinos y 20 femeninos edad promedio 54 \pm 14 años, rango 35 a 82 año; el más frecuente fue epitelial 56 casos, (91.8%), tres sarcomatosos, uno desmoplásico y uno bifásico; solo 8 (14.3%) epiteliales tuvieron antecedentes de exposición laboral a asbesto. La mayor frecuencia, 16 casos, estuvo entre los 51 a 60 años. También se reunió la información de 130 controles pareados por género y edad promedio 55 \pm 14 rango 35 a 89 de pacientes sin patología

neoplásica que asistieron al mismo servicio de neumología. La exposición a asbesto se encontró en (8/61)13.1% de los casos con M.M. y en (7/130) 5.39% de los controles. En el análisis de regresión, la exposición a asbesto tiene un riesgo de 2.65 (IC 95%) de presentar M.M. mayor que los no expuestos.

Conclusiones. Los resultados muestran que 86.8% de los casos con M.M. no tuvieron exposición a asbesto, lo que sugiere que hay otros factores de riesgo implicados en la génesis de esta neoplasia que parece haber aumentado en la población mexicana, es importante ampliar la investigación de posibles factores causales en los no expuestos al asbesto.

Palabras clave: Mesotelioma Maligno, asbesto, tipos histológicos

ANTECEDENTES

Antes de 1950, el Mesotelioma Maligno (M.M.) era una patología tan poco frecuente que algunos patólogos dudaban de su existencia. Sin embargo, el creciente uso del asbesto después de la Segunda Guerra Mundial llevó a la descripción de una relación causal entre la exposición al asbesto y el desarrollo de M.M. La primera descripción histológica fue realizada por E. Wagner en 1870, y no fue sino hasta 1960 cuando J.C. Wagner y colaboradores establecieron un vínculo entre el M.M. y la exposición a asbesto. Así, describieron una enfermedad con un largo periodo de latencia, que afectaba fundamentalmente a mineros y trabajadores de molinos expuestos a crocidolita.¹

En México es difícil conocer la incidencia real del M.M. debido a que esta patología no es reconocida como enfermedad laboral y tan sólo se han notificado 66 casos de asbestosis entre 1995 y 1998. El M.M. es principalmente una enfermedad de adultos, generalmente se presenta entre la quinta y la séptima décadas de la vida y el 70-80% de los casos ocurre en hombres.²

El M.M. es un cáncer agresivo y altamente letal siendo más frecuente en la pleura. Se origina de las células del revestimiento (mesotelio) de la pleura y cavidad peritoneal, así como el pericardio y la túnica vaginal. Su distribución puede ser uni- o multifocal y con participación de las células de revestimiento de una manera continua.^{3,4}

La literatura reporta que aproximadamente el 80% de los M.M. son asociados con la exposición a asbesto, y alrededor del 5-10% de los trabajadores de asbesto desarrollan M.M.⁵ Otro agente causal demostrado en estudios experimentales es la

erionita. Se ha observado que el 20% de los ratones inyectados con altas dosis de crocidolita desarrollaron M.M. en comparación al 100% de los ratones inyectados con erionita.⁶

Algunos agentes biológicos como vacunas contaminadas por el virus Sv40 de los simios se consideran como factor para M.M. Aproximadamente el 6% y 50% de casos de M.M. en E.U.A. contenía Sv40.^{7,8} El polimorfismo genético es otra línea de investigación en relación a M.M, así como las supresiones de regiones específicas en el brazo corto (p) de los cromosomas 1, 3 y 9, y en el brazo largo (q) de los cromosomas 6, 13 y 15 se observaron en repetidas ocasiones del cromosoma 22 en estos tumores.⁹ Algunos M.M se han relacionado con exposición a la radiación, sin embargo, estos casos son raros. Por último, se ha descrito una serie de casos aislados asociados a grupos de trabajadores agrícolas y otras actividades exóticas.⁵

Las características clínicas de presentación son dolor torácico (70%), disnea (25%) o ambos y hasta un tercio de los pacientes presentan disnea debido a derrame pleural importante, sin presencia de dolor torácico.¹⁰ La tos ocurre en el 20% de los casos. El M.M. se debe sospechar en cualquier individuo con un derrame pleural sin explicación asociado con dolor de la pared torácica.¹¹

Los síntomas constitucionales tales como pérdida de peso, astenia, adinamia y locales como disfonía y síndrome de vena cava superior pueden estar presentes, pero generalmente aparecen durante el transcurso de la enfermedad asociándose a un mal pronóstico y una pobre sobrevida.^{12,13}

En los estudios de imagen, la radiografía de tórax convencional muestra derrame pleural o una tumoración basal pleural, el derrame pleural es unilateral, a menudo

con desplazamiento mediastinal contralateral.¹⁴ El 70% de los pacientes presentan lesiones del lado derecho, en el lóbulo inferior. En ocasiones se puede presentar como una masa pleural o engrosamiento pleural difuso con la participación de las fisuras interlobares en la ausencia de derrame pleural. Puede asociarse con ensanchamiento mediastinal, por compromiso linfático, o bien, por invasión tumoral directa. Sólo el 20% de los casos presentan signos de asbestosis (fibrosis intersticial bibasal), aunque muchos tienen evidencia de placas pleurales y / o calcificaciones.¹⁵ La tomografía axial computada permite ver toda la superficie de la pleura y el diafragma y las superficies pleurales, así como la evaluación de los ganglios linfáticos mediastinales. Como protocolo de estudio y búsqueda de metástasis se debe incluir el hígado y glándulas suprarrenales.¹⁶

Desde el punto de vista histológico, el M.M. se clasifica en 4 tipos:

Epitelioide, que abarca el 50-60% de los casos (tubular, papilar, sólido epitelioide) y en general es el de mejor pronóstico y expectativa de vida. Sarcomatoide que ocurre entre el 7 al 20% de los casos. Mixto o bifásico que ocurre en el 20 a 30% de los casos y el Desmoplasmático o poco diferenciado.¹⁷

El M.M. se debe diferenciar del adenocarcinoma metastásico en los siguientes aspectos:

Propiedad	Mesotelioma	Adenocarcinoma
Glucógeno en el citoplasma	Abundante	Poco
Tinción con mucicarmina	Negativo	Positivo
Producción de ácido hialurónico	20% lo producen	No hay
Citoqueratina 5/6, calretinina	Positivas	Negativas
CEA*	Negativo	Positivo
*CEA: antígeno carcinoembrionario		

En 1976 Butchart propuso la siguiente clasificación de los estadios del M.M. basada en principios quirúrgicos torácicos y datos clínicos.

- Estadio I: tumor confinado al interior de la "cápsula" de la pleura parietal (afectando solo al pulmón ipsilateral, la pleura pericárdica y el diafragma).
- Estadio II: tumor que invade la pared torácica, mediastino o linfonodos.
- Estadio III: que penetra el diafragma afectando al peritoneo correspondiente a la pleura opuesta.
- Estadio IV: con diseminación sanguínea y metástasis a distancia.¹⁸

El diagnóstico rápido y preciso del M.M. es de suma importancia para el inicio del tratamiento y razones médico-legales. El problema diagnóstico más frecuente es la diferenciación con el adenocarcinoma, una distinción que es particularmente difícil de hacer cuando el tumor ha invadido la pleura.¹⁹ El diagnóstico definitivo es por el estudio histopatológico aunado a la inmunohistoquímica. A pesar de que los estudios de imagen son de suma utilidad, el diagnóstico basado exclusivamente en

el cuadro clínico o una imagen radiológica suelen ser insuficientes, dejando un número importante de pacientes sin un diagnóstico certero²⁰

Tradicionalmente, la biopsia pleural se realiza en presencia de un derrame pleural se puede realizar con agujas tipo Abrams o Cope, con una sensibilidad del 21% al 43% para la detección de M.M.²¹ En pacientes en quienes la citología ó biopsia por aspiración con aguja es negativa, el médico a menudo efectúa una toracoscopia con una sensibilidad mayor del 90% para la detección de M.M. ya que permite realizar una biopsia pleural dirigida. La toracotomía abierta es el último recurso para el diagnóstico, tiene la ventaja que se puede obtener suficiente tejido para el estudio histológico y poder realizar tinciones especiales de inmunohistoquímica.²²

El tratamiento debe cubrir las siguientes áreas: Cuidados paliativos, cirugía, radiación, quimioterapia y manejo combinado.²³ La terapia paliativa se centra en dos síntomas, la disnea y el dolor torácico. La radiación ha demostrado beneficios paliativos en la reducción del dolor y la disnea, la pleurodesis en reducir los síntomas asociados derrame pleural y la quimioterapia ha demostrado beneficio paliativo en términos de calidad de vida y sintomático.²³⁻²⁵ El tratamiento consiste en la resección en bloque de la pleura visceral y parietal, el pericardio y diafragma ipsilateral con una tasa de éxito dependiente de la experiencia del cirujano.^{23,26} No existe actualmente un solo medicamento o terapia de combinación que pueda ser considerado como tratamiento estándar para el M.M. En cuanto a quimioterapia existe la monoterapia o combinaciones, con tasas de respuesta entre 0% y 45% respectivamente²⁷. Con los tratamientos de combinación con cisplatino/pemetrexed se sugiere una sobrevida mayor, pero teniendo una mayor

toxicidad que se reduce por la con administración de vitamina B₁₂ y ácido fólico y el cisplatino + gemcitabina^{23,28}.

El pronóstico es sombrío. La supervivencia oscila de 6 a 18 meses. Los factores de mejor pronóstico son: edad menor de 55 años, ausencia de dolor torácico en el momento de la presentación clínica, síntomas durante más de 6 meses en el momento del diagnóstico, Karnofsky elevado y el tipo histológico epitelial. La trombocitosis, fiebre de origen desconocido, tipo histológico sarcomatoso o mixto y edad mayor de 65 años conllevan a un peor pronóstico.^{2,15}

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál será la frecuencia de M. M en el Hospital General de México?

¿Cuál será la frecuencia de M.M en hombres comparado con mujeres?

¿Cuál será la frecuencia de M.M. en pacientes sin exposición a asbesto en Hospital General de México?

¿Cuáles serán lo factores de riesgo más frecuentes para padecer M.M. en el Hospital General de México?

¿Cuál será la estirpe histológica de M.M más frecuente?

¿Cuál será los signos y síntomas más frecuente en los pacientes con M.M?

JUSTIFICACIÓN

El Mesotelioma maligno es una neoplasia muy poco frecuente, en Estados Unidos se detectan aproximadamente 2,200 casos nuevos anuales. A nivel mundial se describe que la etiología principal es la exposición a polvo de asbesto, ya sea en minería, en la fabricación de frenos de automóviles, en astilleros navales, como materiales de construcción y otros. Se reporta en la literatura que aproximadamente el 80% de los M.M. son asociados con la exposición a asbesto, y alrededor del 5% de los trabajadores de asbesto desarrollan M.M.

En México es difícil conocer la incidencia real del M.M, ya que actualmente no es una patología reconocida como enfermedad laboral.

En el Hospital General de México se ha registrado un incremento en este tipo de neoplasia y se ha observado casos no relacionados con exposición a asbesto. Por lo que la importancia de este estudio es conocer los posibles factores de riesgo asociados a esta enfermedad y determinar si el asbesto es un factor predisponente en la génesis de esta enfermedad en una población Mexicana.

HIPOTESIS.

1. La frecuencia de M.M en el Hospital General de México es mayor a lo publicado en la literatura internacional.
2. La frecuencia de M. M es similar en ambos géneros masculino y femenino
3. El M.M es mas frecuente en pacientes sin antecedente de exposición a asbesto
4. Los factores de riesgo más frecuentes para M.M son la exposición a humo de leña, antecedentes de cáncer, desnutrición, edad, asbesto, lugar de residencia
5. La estirpe histológica más frecuente de M.M es el Mesotelioma Epitelial
6. Los signos y síntomas más frecuentes de M.M. son las disnea, dolor torácico, pérdida de peso, fiebre,

OBJETIVOS

General.

Describir la frecuencia, las características clínicas e histológicas en pacientes con diagnóstico de Mesotelioma Maligno y cuantificar el riesgo de exposición a asbesto en el Hospital General de México de enero de 1999 a diciembre del 2009.

Específicos.

Describir la frecuencia de M.M. en el Hospital General de México

Describir la frecuencia de M.M en ambos género masculino y femenino, así como determinar el grupo de edad más afectado

Conocer factores de riesgo para M.M diferentes de la exposición a asbesto

Conocer la frecuencia de las estirpes histológicas de M.M

Conocer los signos y síntomas más frecuentes en el M.M

Tipo y diseño de estudio

Retrospectivo y prospectivo, observacional, casos y controles pareado 1:3.

Población.

Todos los pacientes con diagnóstico Histopatológico de M.M. hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital General de México durante el periodo de estudio.

Tamaño de muestra.

Muestreo no probabilístico. Por conveniencia.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico histológico de M.M. en el servicio de Neumología ingresados en el periodo de estudio.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con diagnóstico de M.M. que no hayan tenido seguimiento.
- Pacientes que se descarto diagnóstico M.M.

Criterios de eliminación.

- Expedientes con información incompleta.

Variables.

- Demográficas. Género, edad.

Factores de riesgo de M.M. sintomatología (Dolor torácico, Tos, Disnea, Pérdida de peso, Fiebre, Astenia/adinamia), signos (derrame pleural, tumoración) localización anatómica y radiográfica. Reporte histopatológico (M. Epiteloide, M Sarcomatoide, M. Desmoplasmatico, M. Bifásico)

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VALORES DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE
Género	Características fenotípicas	0=Mujer 1=Hombre	Dicotómica
Edad	Número de años cumplidos	0-100	Dimensional
Factor de riesgo y genéticos	Exposición a sustancias, materiales o antecedentes familiares	0=Asbesto 1=Tabaquismo 2=Hereditario 3=agricultores 4=Otro	Nominal
Síntoma	Manifestación subjetiva por el paciente	0=Asintomático 1=Dolor torácico 2=Tos 3=Disnea 4=Pérdida de peso 5=Fiebre 6=Astenia/adinamia	Dicotómica
Localización	Sitio anatómico	1=Unilateral 2=Bilateral 3=H derecho 4=H izquierdo 5=Mediastinal	Nominal
Imagen radiológica	Forma y presentación	1=Localizada 2=Nodular 3=Derrame pleural 4=Imagen mixta 5=Extensión extrapulmonar	Dicotómica
Estadificación	Grado de afección de MM por Butchart	Clasificación 1=I 2=II 3=III 4=IV	
Estirpe anatomopatológica	Grado de diferenciación histológica	1=Epiteloide 2=Sarcomatoide 3=Desmoplasmático 4=Indiferenciado	

Material y Metodología

Por la rareza del M.M. se diseñó un estudio retrospectivo y prospectivo de casos- controles pareado 1:1-3 para género y edad (\pm 5 años) analizando los expedientes clínicos de casos diagnosticados con M.M. registrando exposición a asbesto, consumo de tabaco, aspiración de humo de leña e historia familiar de cáncer. Se empleó regresión logística condicionada para calcular razón de momios(RM u OR) ajustada. Se aplicó prueba de X^2 de Pearson para el análisis de 2 o más grupos y dos o más variables. Se revisaron los expedientes del archivo clínico y de la unidad de patología que contenían los diagnósticos de M.M, ingresados en el Hospital General de México dentro del periodo comprendido entre el 1 de enero de 1999 y 31 diciembre del 2009. Se realizó una hoja de recolección de datos en donde se incluyeron las siguientes variables: Edad, sexo, exposición a humo de leña, exposición a asbesto, ocupación laboral, tabaquismo, antecedentes familiares de neoplasia, estudio anatomopatológico, estadio de la enfermedad (Butchart). Los datos clínicos que incluidos fueron dolor torácico, tos, disnea, baja de peso, astenia adinamia y derrame pleural.

Se obtuvo una muestra de 191 pacientes de los cuales 61 casos presentaban una comprobación histológica y estudios de inmunohistoquímica para M.M.

Resultados

Del total de nuestra población se estudiaron 191 pacientes, de los cuales 61/191(31.9%) casos correspondieron a M.M y el grupo control con 130/191 (68.1%). Del grupo de M.M 41/61 (67.2%) fueron del género masculino y 20/61 (32.8%) al género femenino. Cuyos rangos de edad oscilaron entre (30 a 88 años de edad) con edad promedio de 54 ± 14 . Se calculó el riesgo estimado a partir del *odds ratio* o razón de momios (OR) en las mujeres y hombres con diagnóstico de M.M y Controles, un total de 61 casos vs 130 controles, se encontró OR de 1.20 con IC95% 0.631 a 52.281, sin encontrar riesgo para padecer M.M en cuanto al sexo, se realizó prueba de X^2 de Pearson con valor de 0.310, con grado de libertad (gl) de uno y $p= 0.0.578$ (**Tabla 1**).

De los 61 casos de pacientes con M.M la mayor incidencia por grupo de edad fue de los 51 a 60 años con 17/61 pacientes (27.9%), seguido del grupo de 61 a 70 con 15/61 casos (24.6%) y 41 a 50 años con 13/61 casos (21.33%). (**Tabla2/Gráfica 1**).

De las 61 casos de M.M, 8 (13.1%) hombres, tuvieron antecedente de exposición de asbesto, mientras sólo 7 (5.4%) del grupo control, por lo que la estimación de riesgo de M.M (OR) en aquellas pacientes con exposición a asbesto 2.5 (IC95% 0.915 a 7.68). Prueba de X^2 de Pearson con valor de 3.42, con gl de uno y $p= 0.064$.(**Tabla 3**) [**Grafica No 2**].

El tabaquismo estaba presente en 20/61 (32.8%) pacientes, 18 (29.5%) eran del sexo masculino y 2 (3.3%) del sexo femenino. En comparación a 103/130 (79.2%) (Tabla 8) Determinándose un OR de 0.128 con (IC 95% 0.06-0.25) sin observar alguna asociación del tabaquismo como riesgo para M.M, prueba de X^2 Pearson valor 39.06 con gl de uno y p: 0.065 (**Tabla 4**) [**Grafica No 2**].

Contaban con el antecedentes de neoplasias familiares solo en 7/61 (11.5%) casos (3 cáncer de mama, 4 cáncer cérvico uterino) en comparación a 14/130 (10.8%) controles (Tabla 11). Determinándose un OR de 1.07 con (IC 95% 0.41-2.8) sin demostrar que el antecedente de Neoplasia se asocia como riesgo para M.M y prueba de X^2 Pearson valor 0.21 con un gl 1 y p: 0.88 (Tabla 9 y 10). (**Tabla 5**) [**Grafica No 2**].

Solo 12/61 (19.8%) de nuestros pacientes contaban con el antecedente de exposición a humo de leña en comparación a 30/130 (23.1%) controles (tabla 14). Determinándose un OR de 0.81 con (IC 95% 0.38-1.7) que no mostró alguna asociación de riesgo, con prueba de X^2 Pearson valor 0.28 con gl 1 y p: 0.59 (**Tabla 6**). [**Grafica No 2**].

La desnutrición estuvo presente en 25 (41%) pacientes de los 61 casos de M.M. En comparación con 30 (23.1%) de 130 controles (tabla 17). Determinándose un OR de 2.31 con (IC 95% 1.20-4.44) demostrando una asociación de riesgo para M.M y prueba de X^2 Pearson valor 6.49 con un gl 1 y p: 0.01. (**Tabla 7**).

De nuestra población estudiada los principales síntomas referidos de los 61 casos con M. M. fueron el dolor torácico presentándose en el 100% de los pacientes, seguido de pérdida de peso en 56 casos (91.8%), disnea 53 (86.9%), astenia/adinamia en 51 (83.6%) pacientes y tos en 37 casos (60.7%).) **[Tabla 8/Grafica No 3]**. Su área de residencia 41 casos (67.2%) 29 del sexo masculino y 14 del sexo femenino era en área Metropolitana, 20 (32.8%) 15 del sexo masculino y 5 del sexo femenino provenían de medio rural.

La imagen radiológica que predominó fue la de derrame pleural en el 55 (90.1%) de los casos 37 (60.6%) fueron del sexo masculino y en 18 (29.5%) del sexo femenino, la presencia de una masa localizada se presentó en el 12 (19.6%) de los casos, de los cuales 7 (11.5%) correspondieron al sexo masculino y 5 (8.2%) al femenino, la imagen nodular se observó en el 11(18.1%), el sexo masculino presentó 9 (14.8%) casos y el femenino únicamente 2 (3.3%) pacientes, la imagen mixta se presentó en la mayoría de los casos con el 91.8%, el sexo masculino 39 (63.9%) y sexo femenino 17 (27.9%) de los pacientes con M. M. (**Tabla 9/Grafica No. 4**)

La localización de las imágenes del M.M., se presentó unilateral en 46 pacientes (75.4%), con predominio del sexo masculino con 31 (50.8%) casos de estos el hemitorax más afectado fue del lado derecho con 21 casos y 10 en el hemitorax izquierdo. 15 (24.5%) pacientes correspondieron al sexo femenino, 11 casos del lado derecho y 4 del izquierdo, la imagen bilateral se observó en 13 casos

(21.3%), la imagen mediastinal se presento únicamente en 3 (4.8%) pacientes.

(Tabla 10/Grafica No. 5)

Respecto a la Estadificación Butchart de M. M. predomino el estadio III con 32 casos (52.4%), 21 del sexo masculino y 11 del femenino, seguido del estadio IV con 22 pacientes (36.1%) predomino el sexo masculino, del estadio II se observo en el 7 (11.5%) y en el estadio I no se observo ningún paciente de nuestra serie.

(Tabla 11/grafica No. 6)

En nuestra casuística se obtuvo el diagnóstico histológico obteniendo material por medio de biopsia pleural con técnica cerrada que se realizo con aguja de Abrams y biopsia quirúrgica debiendo realizarse mediante toracoscopia o por toracotomía.

El estudio de las biopsias plurales obtenidas mostró que la estirpe histológica que predomino fue el Epiteloide con en 56 casos (91.8%) de los cuales 39 (63.9%) correspondieron al sexo masculino y 17 (27.9%) del sexo femenino, la estirpe que le siguió fue Sarcomatoide en 3 casos (5.0%), 3 del sexo masculino y el Desmoplasico solo en 1 paciente del sexo masculino (1.6%) y el Bifásico solo en 1 paciente del sexo femenino (1.6%).**[Tabla 12]**

Tablas.

Tabla No. 1. Riesgo de acuerdo al sexo.

		Dx Mesotelioma Maligno		controles		Total de Pacientes
		casos	Porcentaje	casos	Porcentaje	
Sexo	Hombre	41	67.2%	82	63.1%	123
	Mujer	20	32.8%	48	36.9%	68
Total		61	100%	130	100%	191

OR 1.2 (IC95% 0.631 a 2.28)

X²Pearson= 0.310

****p=0.578**

Tabla No 2. Grupo de edades de estudio de M. M.

Grupo de Edad/años	Sexo		Total	Porcentaje
	Masculino	Femenino		
20 a 30	0	1	1	1.7%
31 a 40	4	3	7	11.5%
41 a 50	7	6	13	21.3%
51 a60	11	6	17	27.9%
61 a 70	13	2	15	24.6%
71 a 80	5	1	6	9.8%
81 a 90	1	1	2	3.2%
total	41	20	61	100%

Tabla No 3. Riesgo a exposición por asbesto

		Dx Mesotelioma Maligno		Controles	Total
		Casos		Casos	
Asbesto	Expuestos	8		7	15
	No expuestos	53		123	176
Total		61		130	191
Porcentaje		31.9%		68.1	
OR 2.6 (IC95% 0.915 a 7.688) X²Pearson= 3.40 **p=0.64					

Tabla No 4. Riesgo por tabaquismo.

		Dx Mesotelioma Maligno		Controles		Total de Pacientes
		Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje	
Tabaco	Expuestos	20	32.8%	103	79.2%	123
	No expuestos	41	67.2%	27	20.8%	68
Total		61	100%	130	100%	191
OR 0.128 (IC95% 0.65 a 0.253) X²Pearson= 39.062 **p=0.000						

Tabla 5: Riesgo a antecedentes familiares Neoplásicos

		Dx Mesotelioma Maligno		Controles		Total de Pacientes
		Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje	
Cáncer	Expuestos	7	11.5%	14	10.8%	15
	No expuestos	54	88.5%	116	89.2%	176
Total		61	100%	130	100%	191

OR 0.816 (IC95% 0.385 a 1.731)
X²Pearson= 0.021
****p=0.884**

Tabla No 6: Riegos por exposición humo de leña

		Dx Mesotelioma Maligno		Controles		Total de Pacientes
		Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje	
Humo de Leña	Expuestos	12	19.7%	30	23.1%	42
	No expuestos	49	80.3%	100	76.9%	149
Total		61	100%	130	100%	191

OR 0.816 (IC95% 0.385 a 1.731)
X²Pearson= 0.281
****p=0.596**

Tabla No 7. Desnutrición como riesgo.

		Dx Mesotelioma Maligno		Controles		Total de Pacientes
		casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje	
Desnutrición	Si	25	41%	30	23.1%	55
	No	36	59%	100	76.9%	136
Total		61	100%	130	100%	191
OR 2.31 (IC95% 1.204 a 4.449) X²Pearson= 6.493 **p=0.011						

Tabla No. 8.

Sintomatología Frecuentes en pacientes con M. M.				
	Masculino	Femenino	Total	Porcentaje
Dolor Torácico	41	20	61	100%
Pérdida de Peso	38	18	56	91.8%
Disnea	37	16	53	86.9%
Astenia, Adinamia	31	20	51	83.6%
Tos	25	12	37	60.7%
Fiebre	7	5	12	19.7%
Asintomático	0	0	0	0%

Tabla No. 9.

Hallazgos Radiológicas de M.M.						
	Masculino	Porcentaje	Femenino	Porcentaje	Total	Porcentaje
Masa localizada	7	11.5%	5	8.2%	12	19.7%
Imagen Nodular Periférica	9	14.8%	2	3.3%	11	18.1%
Derrame Pleural	37	60.6%	18	29.5%	55	90.1%
Imagen Mixta	39	63.9%	17	27.9%	56	91.8%

Tabla No. 10.

Imágenes de localización de M. M.						
	Masculino	Porcentaje	Femenino	Porcentaje	Total	Porcentaje
Masa unilateral	31	50.8%	15	24.6%	46	75.4%
Masa bilateral	8	13.1%	5	8.2%	13	21.3%
Derecho	21	34.4%	11	18.0%	32	52.4%
Izquierdo	10	16.4%	4	6.5%	14	22.9%
Mediastinal	2	3.2%	1	1.6%	3	4.8%

Tabla No. 11.

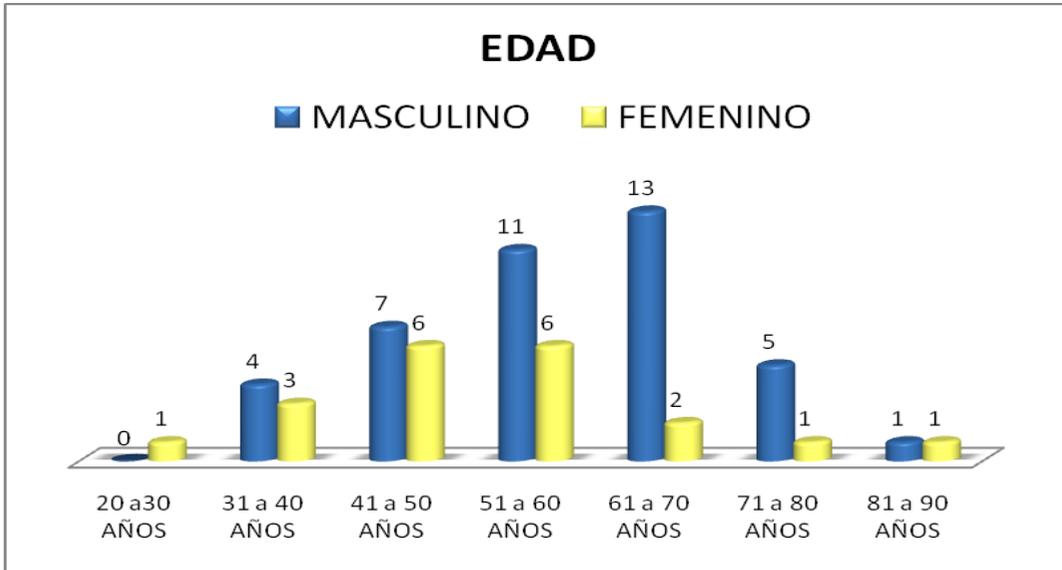
Estadificación de acuerdo clasificación Butchart de M.M						
Estadio	Masculino	Porcentaje	Femenino	Porcentaje	Total	Porcentaje
I	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
II	4	6.5%	3	5.0%	7	11.5%
III	21	34.4%	11	18.0%	32	52.4%
IV	16	26.0%	6	10%	22	36.1%
Total	41	---	20	---	61	100%

Tabla No. 12

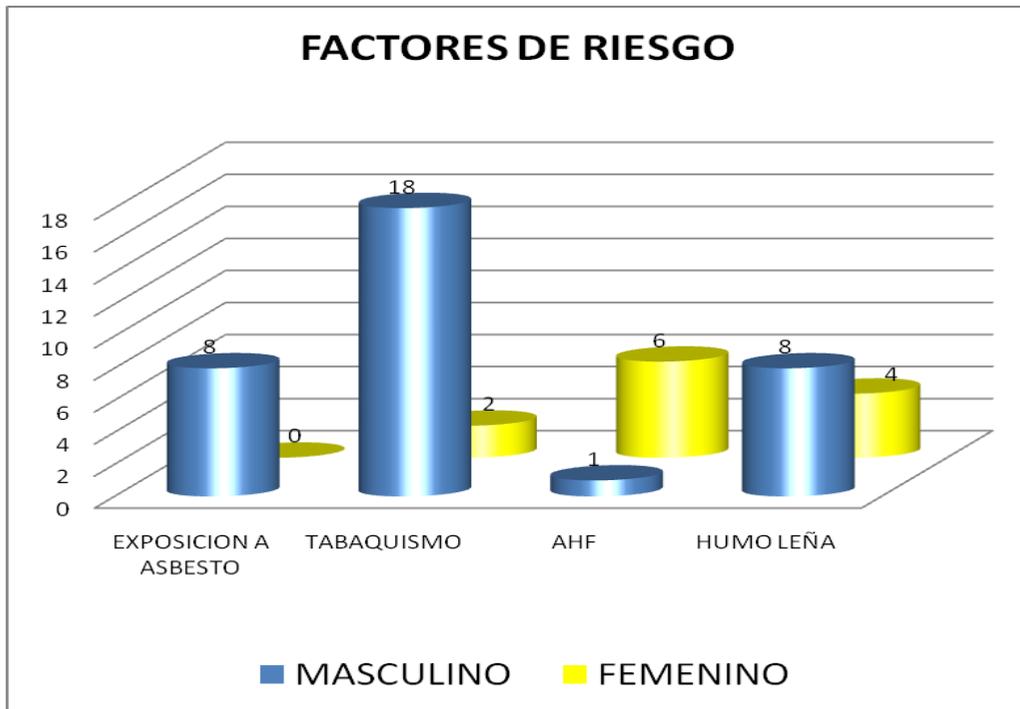
Diagnóstico Histopatológico por Biopsia de Pleura de M. M						
	Masculino	Porcentaje	Femenino	Porcentaje	Total	Porcentaje
Epiteloides	39	63.9%	17	27.9%	56	91.8%
Sarcomatoso	3	5.0%	0	0.0%	3	5.0%
Desmoplasmático	1	1.6%	0	0.0%	1	1.6%
Bifásico	1	1.6%	0	0.0%	1	1.6%

GRAFICAS

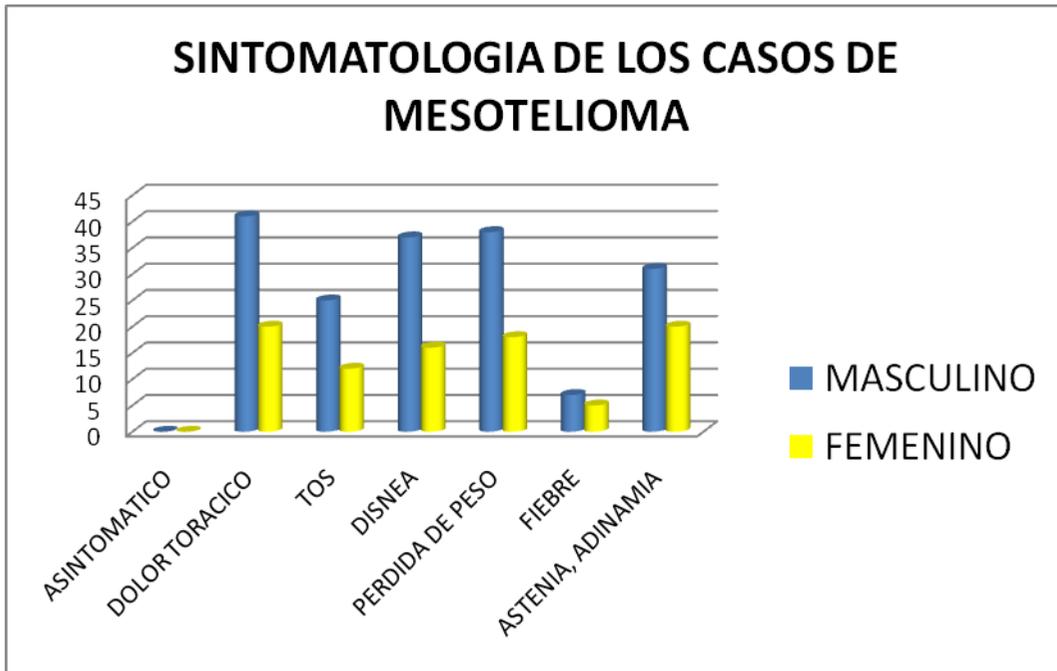
Grafica No. 1: Relación de población de estudio M.M



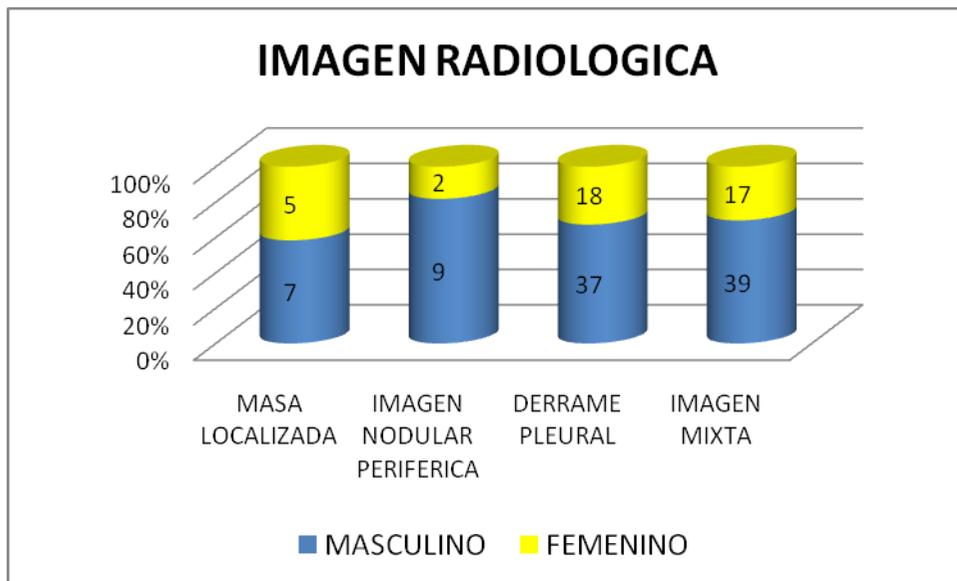
Grafica No 2.



Grafica No 3.



Grafica No 4.



Grafica No 5

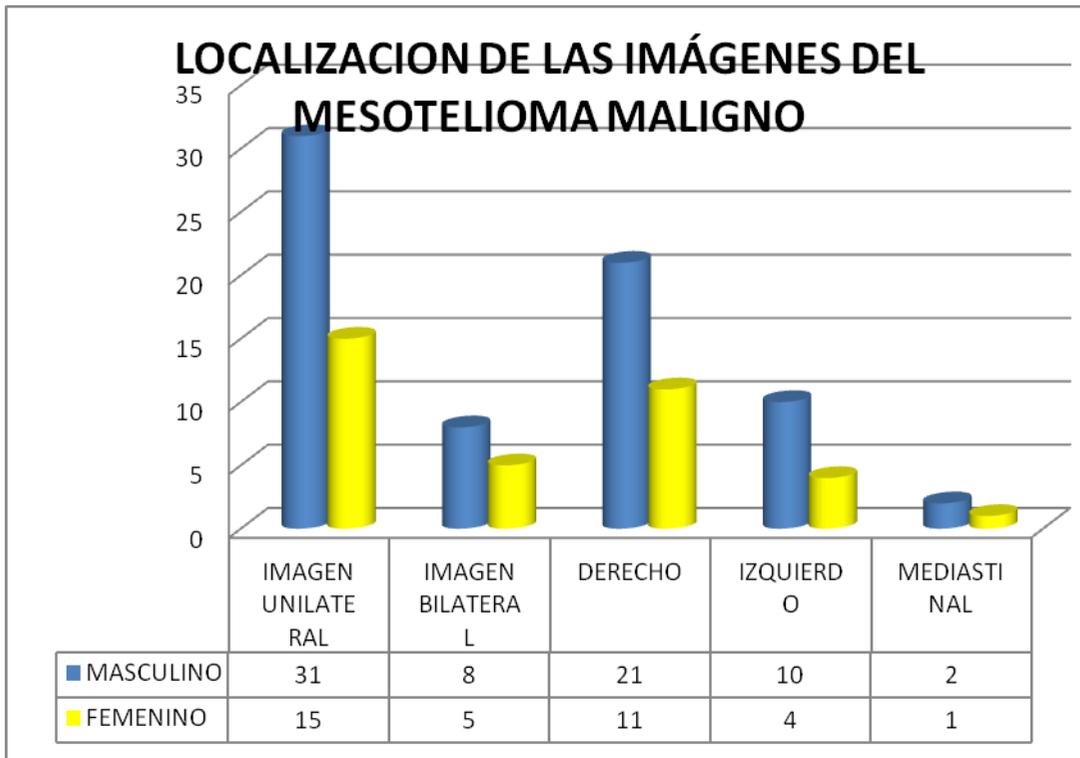
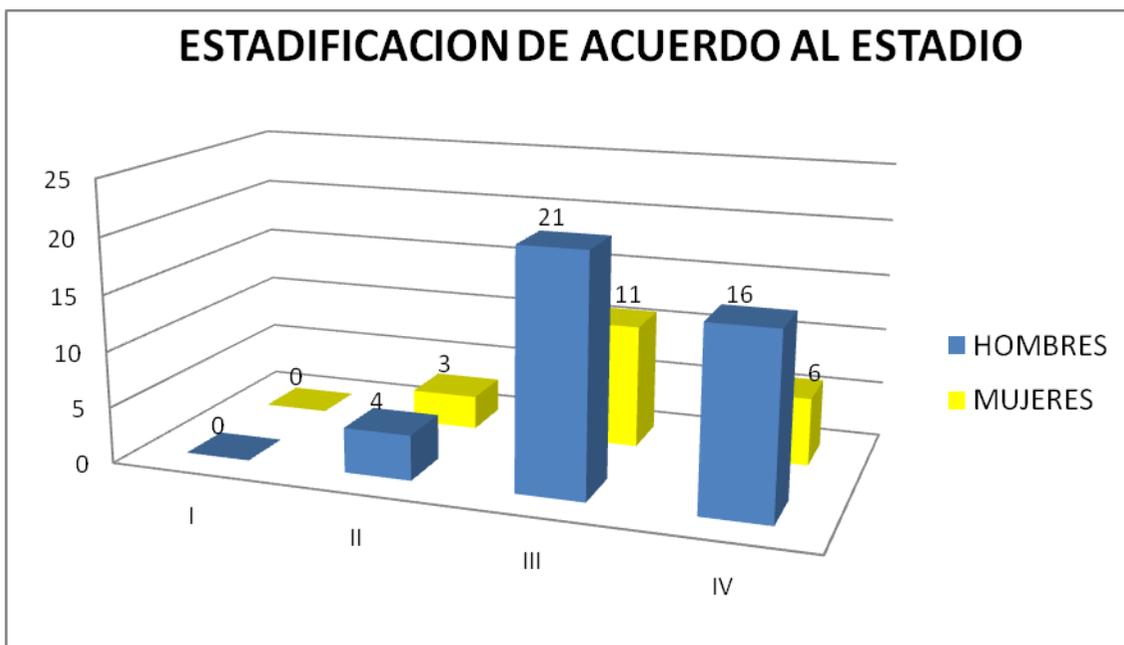


Tabla No. 6. Clasificación Butchart



Discusión

El Mesotelioma Maligno (M.M) es neoplasia altamente agresiva y letal, el cual se ha asociado hasta un 5-10% de las personas expuestas al asbesto principalmente, sin embargo se han mostrado la existencia de otros factores de riesgo sin relación al asbesto^{1,3}. Este estudio tuvo como propósito principal conocer la asociación causal de exposición a asbesto y Mesotelioma Maligno en nuestra población, así como conocer la asociación de otros factores de riesgo diferentes al asbesto posiblemente implicado en esta neoplasia.

Se estudiaron 191 casos de pacientes que ingresaron al Hospital General de México, del año 1999 al 2009, encontrando solo 61/191(31.9%) pacientes con diagnóstico de M.M.

En la distribución general de acuerdo al grupo de edades y sexo la literatura refiere ser más frecuente en hombres de un 70-80%, con mayor afectación de grupo de edad entre la quinta y séptima década de la vida^{1 2,17,18}, En este estudio el M.M. correspondió una prevalencia al sexo masculino con el 67.2%, siendo más frecuente en la quinta y sexta década de la vida, con lo que respecta al sexo femenino se encontró en el 32.8% de esta serie, se encontró más frecuente en la cuarta y sexta década de la vida. Con OR 1.2 (IC 0.31- a 2.281) sin demostrar el sexo como significancia estadística. Solo llama la atención que la relación de acuerdo al género correspondió aproximadamente de 2:1 respectivamente

Mostrando un incremento en género femenino de acuerdo a los reportes publicados.

La población del área Metropolitana fue la más afectada con un 67.2% a diferencia de la población rural con el 32.8%, en ambos grupos el género masculino predominó, lo que indica la importancia del área de residencia para desarrollar M.M. De la literatura de revisión no se encontró la relación del área de procedencia por lo que podemos tener en cuenta estos datos.

La exposición al asbesto es el principal factor de riesgo para el desarrollo del M.M. La primera asociación entre asbesto y cáncer fue establecida posterior a la Segunda Guerra Mundial, apareciendo hasta 1960 datos que relacionaban con el M. M^{2,5}. En nuestra serie estudiada se encontró 8/61 pacientes con este antecedente, Con OR 2.6 (IC 0.915 a 7.688) demostrando 2.6 veces de riesgo por la exposición a asbesto.

La exposición con tabaquismos se ha asociado a cáncer pulmonar con un alto riesgo para desarrollarlo siendo más susceptible las mujeres. Se ha realizado estudios sobre el riesgo de exposición de humo de leña para cáncer por las sustancias que se encuentran en la combustión de esta. En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México se realizó un estudio sobre el riesgo por el humo de leña encontrando un riesgo relativo para cáncer pulmonar. Sin embargo el tipo de muestra es pequeño. Por lo que no contamos con estudios con

significancia estadística. En nuestro estudio solo 20/61 pacientes contaba con exposición a tabaquismo con OR 0.128 (IC 0.065 a 0.253) sin demostrar un riesgo para M.M. Al igual que el antecedente familiar de Cáncer suele ser un riesgo importante para Cáncer pulmonar, en nuestro estudio solo 7/61 pacientes contaban con este antecedente con OR 0.816 (IC 0.385 a 1.731) sin demostrar un riesgo para M.M. Así como la exposición de humo de leña que en nuestro estudio hubo 12/61 casos. Con un OR 0.816 (IC 0.385 a 1.731) que no relévelo relevancia estadística.

Se observó una relación importante con el estado nutricional OR 2.31 (IC 1.2 a 4.44); sin embargo, este se asoció más al estado avanzado de la enfermedad. Dado a la etapa en que se encontraban nuestros pacientes (estadio III y IV) en el momento del diagnóstico.

La presentación clínica del M.M reportada en la literatura es dolor torácico, disnea asociada frecuentemente a derrame pleural, astenia adinamia, pérdida de peso, fiebre, tos, estos 4 últimos usualmente se asocian a enfermedad avanzada^{2,17,18}. En nuestro estudio la presentación clínica referida en los 61 casos del M.M, el síntoma predominante en todos los pacientes en orden de frecuencia fue el dolor torácico, seguido pérdida de peso, astenia y adinamia, disnea todos con un porcentaje mayor 80%, la tos y fiebre fue en menor proporción. Coincidiendo con los reportes en las diferentes series.

Los hallazgos radiológicos se encontraron como imagen Mixta compuesta por derrame pleural y lesión unilateral con afección del hemitorax derecho. Y en menor proporción en forma bilateral. La estirpe histológica más frecuente fue el M Epiteloide, en segundo lugar fue Sarcomatoide, con igualdad Desmoplásico y Bifásico. Siendo similares a la literatura descrita. En cuanto a la estadificación de la enfermedad según Butchar los pacientes se encontraban en estadio III y IV en el momento del diagnóstico dejándolos fuera de tratamiento quirúrgico.

Sabemos que el riesgo que existe en los pacientes con antecedente expuestos a asbesto para desarrollar M.M. es alto, sin embargo en nuestro estudio no tuvo significancia estadística, lo que sugiere la existencia de otros factores asociados, entre los que se destaca el papel concedido agentes biológicos como al virus simio SV-40 como cofactor en la patogénesis tras comprobarse la expresión de secuencia viral en modelos animales. Algunas anormalidades cromosómicas como deleciones de las regiones 1q, 3p, 9p y 6q del cromosoma 22 han sido también citadas en la patogenia del M.M, en menor proporción en antecedente radioterapia previa, lesiones post-tuberculosas, se asociado a grupos agrícolas, industriales y actividades exótica sin especificar agente.

Conclusiones

El Mesotelioma Maligno en una casuística de 10 años (1999-2009) sugiere un incremento de las neoplasias de tórax, así como la afección en el género femenino en el Hospital General de México.

De los 61 casos ninguno fue asintomático, el dolor torácico y el derrame pleural fue el motivo de ingreso, con predominio del hemitorax derecho. El género más afectado fue el masculino, en sujetos con residencia en el área metropolitana que predominó en la quinta década de la vida. El diagnóstico definitivo fue realizado por toma de biopsia pleural y estudio de inmunohistoquímica. La mayoría de los casos se encontraba en etapa avanzada con una estadificación de Butchart, III y IV: tumor que invade diafragma, pleura opuesta, peritoneal y metástasis, por lo que se encontraban fuera de tratamiento quirúrgico radical. La estirpe histológica predominante fue epiteloide.

Los resultados obtenidos en esta serie muestran que el 86.9% de los pacientes no tuvieron exposición a asbesto con OR 2.65, por lo que es necesario buscar nuevos factores de riesgos tales como factores genéticos, estado laboral, origen, raza, agentes biológicos en la génesis de esta enfermedad. Ya que en México la exposición a asbesto es menos frecuente.

ANEXOS



Fig. 1 Mujer de 56 años.
Radiografía
Muestra engrosamiento pleural de M.M



Fig. 2 TAC de tórax muestra tumoración a nivel pleural en hemitorax Izq. Dx M.M

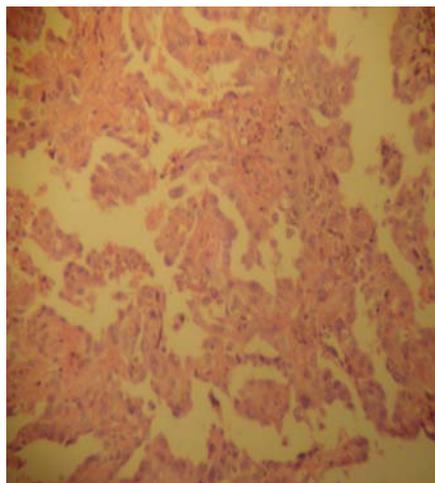


Fig. 3 Imagen histológica de pleural compatible a M. Epitelial.

REFERENCIAS

1. Alastair J Moore, Robert J Parker and John Wiggins, Malignant mesothelioma, Orphanet Journal of Rare Diseases 2008, 3:34.
2. Ma. del Pilar García-López, M.C., Raúl Barrera-Rodríguez, M.C., Mesotelioma maligno: descripción clínica y radiológica de 45 casos con y sin exposición a asbestos, salud pública de méxico / vol.42, no.6, noviembre-diciembre de 2000.
3. Donatella Ugolini, Monica Neri, Marcello Ceppi, Alfredo Cesario et al. Genetic susceptibility to malignant mesothelioma and exposure to asbestos: The influence of the familial factor, Mutation Research 658 (2008) 162–171.
4. Michele Carbone, Robert A. Kratzke, and Joseph R. Testa, The Pathogenesis of Mesothelioma, Seminars in Oncology, Vol 29, No 1 (February), 2002: pp 2-17.
5. Michele Carbone, MD, PhD, and Carlos W.M. Bedrossian, MD, PhD (Hon), FIAC, The pathogenesis of mesothelioma, Seminars in Diagnostic Pathology (2006) 23, 56-60.
6. Saffiotti U: Mesothelioma carcinogenesis: in vivo models, in Pass HI, Vogelzang NJ, Carbone M (eds): Malignant Mesothelioma. New York, NY, Springer, 2005, pp 60-86.
7. Testa JR, Carbone M, Hirvonen A, et al. A multi-institutional study confirms the presence and expression of simian virus 40 in human malignant mesotheliomas. Cancer Res 1998; 58: 4505–09.

8. Carbone M, Rdzanek MA, Rudzinski JJ, et al: Cancer Res 65:10120-10121, 2005.
9. Monica Neri *, Donatella Ugolini, Irma Dianzani, Federica Gemignani , Stefano Landi , et al. Genetic susceptibility to malignant pleural mesothelioma and other asbestos-associated diseases, Mutation Research 659 (2008) 126–136.
10. Wiggins J: BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 2007, 62(Suppl 2):ii1-ii19.
11. Stewart DJ, Edwards JG, Smythe WR, Waller DA, O'Byrne KJ: Malignant pleural mesothelioma – an update. *Int J Occup Environ Health* 2004, 10:26-39.
12. Bruce W S Robinson, Arthur W Musk, Richard A Lake, Malignant mesothelioma, www.thelancet.com Vol 366 July 30, 2005.
13. Yates DH, Corrin B, Stidolph PN, Browne K: Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases. *Thorax* 1997, 52:507-512.
14. Rabinowitz JG. Imaging in mesothelioma. In: Robinson BWS, Chahinian AP, eds. *Mesothelioma*. London: Martin Dunitz, 2002: 201–08.
15. Daniel H. Serman, Leslie A. Litzky, Steven M Albelda "Pulmonary Diseases and Disorders Fishman " Malignant Mesothelioma and Other Primary Pleural Tumors, McGrawHill, 4th Ed. Tomo II pag 1535- 1552.
16. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. Malignant pleural, mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics* 2004; 24: 105–19.

17. Edited by William D. Travis, Elizabeth Brambilla, H. Konrad Müller-Hermelink and Curtis C. Harris, Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart., March 12-16, 2003
18. Jaime Villalba Caloca, Rafael Martínez Heredero, Frecuencia del mesotelioma maligno. Revisión clínica, Rev Inst Nal Enf Resp Mex Vol. 16, No. 3 Julio - septiembre 2003
19. Bruce W.S. Robinson, M.D., and Richard A. Lake, Ph.D. Advances in Malignant Mesothelioma, N Engl J Med 2005;353:1591-603.
20. Sophie D. West, MBChB, MRCP, Y.C. Gary Lee, MBChB, PhD, FCCP, FRACP, Management of Malignant Pleural Mesothelioma, Clin Chest Med 27 (2006) 335 – 354
21. Rosie F. Adams, Winifred Gray, Robert J. O. Davies and Fergus V. Gleeson, Percutaneous Imagen-Guided Cutting Needle Biopsy of the Pleura in the Diagnosis of Malignant Mesothelioma, Chest 2001;120;1798-1802
22. Jaume Ferrer, MD; Juan Roldán, MD; Joan Teixidor, MD; Esther Pallisa, MD; Ignasi Gich, MD; and Ferran Morell, MD, Predictors of Pleural Malignancy in Patients With Pleural Effusion Undergoing Thoracoscopy, CHEST 2005; 127:1017–1022
23. Massimo Pistolesi and James Rusthoven, Malignant Pleural Mesothelioma: Update, Current Management, and Newer Therapeutic Strategies, Chest 2004;126;1318-1329

24. Ball DL, Cruickshank DG. The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: review of a 5-year experience, with special reference to radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1990;13:4– 9.
25. Lee YC, Light RW. Management of malignant pleural effusions. *Respirology* 2004;9:148 – 56.
26. Serge van Ruth, Paul Baas and Frans A. N. Zoetmulder, Surgical Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma * : A Review, *Chest* 2003;123;551-561.
27. Green J, Dundar Y, Dodd S, Dickson R, Walley T: Pemetrexed disodium in combination with cisplatin versus other cytotoxic agents or supportive care for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005574.
28. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003, 21:2636-2644