

MÁSTER EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD:
FARMACOLOGÍA, NEUROBIOLOGÍA Y NUTRI.

CURSO 2011/2012

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

DIEZ AÑOS DE MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO
(2000-2010) EN EL ÁREA ASISTENCIAL DE PALENCIA:
BÚSQUEDA DE FACTORES PRONÓSTICOS EN EL
ANÁLISIS DEL LÍQUIDO PLEURAL.

Autor: Y. Bombín Molinero

Tutor: Dr. J.M. Eiros Bouza

INDICE

Contenido	Pág
PORTADA.....	1
INDICE.....	2
RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN.....	6
Objetivos.....	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
RESULTADOS.....	10
CONCLUSIONES.....	14
DISCUSIÓN.....	15
BIBLIOGRAFÍA.....	17
ANEXOS.....	21
AGRADECIMIENTOS.....	30

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El mesotelioma pleural maligno es un tumor agresivo para el que no existe un tratamiento satisfactorio disponible hasta la fecha. La identificación de factores pronósticos es particularmente importante. Este artículo trata de determinar las posibles implicaciones de las características del líquido pleural en el pronóstico de este tumor.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de mesotelioma pleural maligno y determinar el valor pronóstico de los parámetros de líquido pleural en la supervivencia de esos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron revisados y analizados todos los pacientes con diagnóstico histológico o citológico confirmado de MPM entre enero de 2000 y enero de 2010 en nuestra institución. Los registros médicos de todos los pacientes con análisis del líquido pleural fueron incluidos en el estudio. Se realizó una revisión retrospectiva de los siguientes factores: edad, sexo, historia diurética anterior, procedimiento de

diagnóstico, los valores de glucosa en el líquido pleural, los niveles totales de leucocitos, la proporción en líquido pleural de la lactato deshidrogenasa sérica (LDH) , la relación de proteínas totales entre el líquido pleural y el suero. Los sueros fueron analizados mediante recuento celular manual en cámara hematocimétrica Fuchs-Rosenthal y examen citológico al microscopio tras extensión en un porta del sedimento y tinción con panóptico rápido. Para el estudio de pruebas bioquímicas se siguió la siguiente metodología e instrumentación: Sensor potenciométrico para determinación de pH en analizador Gasómetro GEM y espectrofotometría para determinación de pruebas bioquímicas (Analizador Dimension) y el inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) para determinación de marcadores tumorales (Analizador Architect i4000).

RESULTADOS

Fueron incluidos en el estudio 22 pacientes con diagnóstico definitivo de MPM entre los años 2000 y 2010. El 77,3% (17) fueron varones. La edad media al diagnóstico fue de 71,55 DE 9,42 años. La supervivencia en días desde el momento de la toma de la muestra fue 71,55 DE 9,42 días. Todos los derrames fueron exudados según los criterios de Light. En 15 pacientes (68,2%) se

había medido el pH, en 11 pacientes (73,3%) el pH fue normal ($> \text{ó} = 7,3$) y en el 26,7% (4) fue bajo ($<7,3$), después de haber sido descartado en estos la existencia de la enfermedad reumatoide, lupus eritematoso sistémico, la tuberculosis y la ruptura del esófago. Se analizaron asimismo el cociente LDH pleura/suero, los niveles de glucosa en el líquido pleural, el cociente proteínas pleura/suero y las cifras de leucocitos pleurales. La aplicación del test de Kaplan-Meier para cada uno de ellos no demostró que ninguno de los valores analizados fueran predictores significativos de la supervivencia, mostrando una tendencia a la significación el cociente LDH pleura/suero ($p 0,069$).

CONCLUSIONES

En nuestra serie, ninguno de los valores bioquímicos y hematológicos estudiados mostró en líquido pleural comportarse como factor predictor de pronóstico en el MPM, apreciándose una tendencia a la significación estadística entre el cociente LDH pleura/suero y la supervivencia.

INTRODUCCIÓN

La descripción de casos de mesotelioma pleural comenzó a incrementarse cuantitativamente a partir de las primeras décadas del siglo XX. Entre los factores de riesgo que se vinculan al MPM los estudios epidemiológicos lo han relacionado principalmente con el contacto con amianto o asbesto, un material ya conocido por los egipcios, pero manufacturado en forma creciente sólo desde finales del siglo XIX. La exposición al amianto puede ser ocupacional, doméstica o ambiental. La ocupacional es la principal fuente de exposición y se da en personas que están expuestas en el ámbito laboral, en actividades desarrolladas en los sectores de la construcción, mantenimiento y restauración de edificios. En la exposición doméstica el amianto llega al hogar por vía indirecta y se da en los familiares de esos trabajadores, cuando entran en contacto con las fibras que quedan en la ropa de trabajo. La exposición ambiental afecta a las personas que residen cerca de un punto de emisión de amianto e inhalan el polvo de amianto disperso en el aire. Esta situación se puede dar en los países donde el subsuelo es rico en este mineral, y en los países en donde se explota. España no posee minas de amianto, por lo que la utilización de este mineral se ha realizado en función de las

importaciones efectuadas. En un estudio en Barcelona y Cádiz (Agudo y cols, 2000) se calculó que el 62% de los casos se pueden atribuir a exposición laboral a asbesto, mientras era probable que otro porcentaje considerable se podía atribuir a exposición ambiental al asbesto. Teniendo en cuenta que las mayores cantidades importadas de este material se llevaron a cabo durante la década de 1970 y que el período de latencia entre el contacto con amianto y el desarrollo de mesotelioma suele encontrarse entre 20 y 40 años, es probable que la incidencia de mesotelioma pleural aumente en los próximos años en nuestro país. Hasta la actualidad, son escasas las publicaciones españolas referentes a series de este tipo de tumor.

El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas, radiológicas, epidemiológicas, el método diagnóstico y la evolución de los pacientes con mesotelioma pleural estudiados en nuestro hospital durante 10 años, así como tratar de encontrar alguna característica extraída del análisis del líquido pleural que se comporte como factor predictor pronóstico, modificador de supervivencia en estos enfermos con supervivencias globales muy cortas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron revisados y analizados todos los pacientes con diagnóstico histológico o citológico confirmado de que MPM entre enero de 2000 y enero de 2010 ambos incluidos en nuestra institución, el Complejo Asistencial de Palencia. Los registros médicos de todos los pacientes con análisis del líquido pleural fueron incluidos en el estudio. En la recogida de datos se utilizó la historia clínica antigua del paciente, solicitándose su préstamo, previa autorización, al servicio de Archivo Clínico del C.A.P. Se realizó una revisión retrospectiva de los siguientes factores: edad de diagnóstico, sexo, historia diurética anterior, procedimiento de diagnóstico, los valores de glucosa en el líquido pleural, los niveles totales de leucocitos, la proporción de líquido pleural de la lactato deshidrogenasa sérica (LDH) , la relación de líquido pleural a la proteína total en suero.

Los sueros fueron analizados según recuento celular manual en cámara hematocimétrica Fuchs-Rosenthal y examen citológico al microscopio tras extensión en un porta del sedimento y tinción con panóptico rápido.

Para el estudio de pruebas bioquímicas se siguió la siguiente metodología e instrumentación: Sensor potenciométrico para

determinación de pH en analizador; Gasómetro GEM (siguiendo las normas ISO 15189) y la espectrofotometría para determinación de pruebas bioquímicas (Analizador Dimension) .

Se realizó el análisis estadístico utilizando el sistema SPSS versión 15.0 para Windows y se aplicó el test de Kaplan-Meier.

La observación de cada paciente se inicia al diagnóstico (tiempo = 0) y continua hasta la muerte. El seguimiento viene definido por una fecha de inicio (en nuestro estudio: el día en el que obtenemos el resultado citopatológico) y una fecha de cierre (en nuestro estudio: fecha de certificación legal de exitus) que determinan el tiempo de seguimiento. El tiempo de supervivencia se define como el tiempo transcurrido desde el acontecimiento o estado inicial hasta el estado final. En nuestro estudio todos los pacientes fallecieron a causa del MPM que es lo que se define como evento para evitar sesgo de información.

RESULTADOS

Fueron incluidos en el estudio 22 pacientes con diagnóstico definitivo de MPM entre los años 2000 y 2010. La edad media al diagnóstico fue de 71,55 DE 9,42 años (53-85). El 77,3% (17) fueron varones y el 22,7% (5) fueron mujeres. La supervivencia en días desde el momento de la toma de la muestra fue 122 días DE 21,2 días.

En la anamnesis reglada, en 13 casos (59,1%) se logró encontrar una exposición a asbesto y en 9 casos (40,9%) no.

El servicio en el que se llevó a cabo el diagnóstico fue: 20 pacientes en Neumología (90,9%) y 2 en Radiología (9,1%).

La forma de obtención de la muestra diagnóstica fue: en 17 casos (77,3%) la biopsia pleural cerrada, en 3 (13,6%) B.A.G (biopsia con aguja gruesa) y en 2 (9,1%) mediante toracoscopia.

Doce pacientes presentaban cuadro constitucional manifestado como pérdida de peso previa (54,5%) y 10 (45,5%) no. El estado general de los pacientes al diagnóstico graduado según la escala E.C.O.G (*Eastern Cooperative Oncology Group, escala WHO o Hubrod score*) fue el siguiente: 0 (3 pacientes, 13,6%), 1 (2 pacientes, 9,1%), 2 (5 pacientes, 22,7%), 3 (9 pacientes, 40,9%), 4

(3 pacientes, 13,6%). estadio al diagnóstico: 11 localmente avanzado (50%), 11 metástasis (50%) correspondientes en la escala T.N.M: T2 (1 paciente, 4,5%), T3 (9 pacientes, 40,9%)y T4 (12 pacientes, 54,5%).

En la analítica sérica general, encontramos que 4 pacientes tenían una hemoglobina <12 al diagnóstico (18,2%), y 18 >12 (81,8%).

Siete pacientes (31,8%) presentaban >350000plaquetas/mm³ (trombocitosis). El valor de la LDH en 5 pacientes (22,7%) era >333 UI/L [105-333]. Y respecto a las cifras de leucocitos totales: 22 pacientes (100%) presentaban >16000 leucocitosx10⁹/L [5-10x10⁹/L]

Las alteraciones radiológicas presentes al diagnóstico fueron: en 19 casos (86,4%) derrame pleural, en 2 pacientes (9,1%) el engrosamiento pleural y en uno (4,5%) la carcinomatosis.

El estudio histopatológico mostró: 8 M. Epitelioides (36,4%), 1 M. Bifásico (4,5%), 1 M. Desmoplásico (4,5%), 1 M. Fusocelular (4,5%), 11 no fueron especificados (50%).

Quince eran fumadores o exfumadores (68,2%) y 7(31,8%) no.

En cuanto a los tratamiento que se les aplicaron: a 11 (50%) se les dio quimioterapia y a 11 (50%) no; a 2 (9,1%) se les dio radioterapia

y a 20 (90,9%) no; y a 3 (13,6%) se les practicó cirugía y a 19 (86,4%) no.

Todos los derrames fueron exudados según los criterios de Light. En 15 pacientes (68,2%) se había medido el pH, en 11 pacientes (73,3%) el pH fue normal ($\geq 7,3$) y en el 26,7% (4) fue bajo ($< 7,3$), después de haber sido descartado en estos la existencia de la enfermedad reumatoide, lupus eritematoso sistémico, la tuberculosis y la ruptura del esófago. Se analizaron asimismo el cociente LDH pleura/suero, los niveles de glucosa en el líquido pleural, el cociente proteínas pleura/suero y las cifras de leucocitos pleurales. La aplicación del test de Kaplan-Meier para cada uno de ellos no demostró que ninguno de los valores analizados fueran predictores significativos de la supervivencia, mostrando una tendencia a la significación el cociente LDH pleura/suero ($p 0,069$).

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad al diagnóstico	22	53	85	71,55	9,420
CELULAS	18	330,00	2370,00	1139,0000	564,07144
ADA	18	6,20	46,70	23,9111	11,53812
Cociente glucosa	19	,31	1,26	,8658	,24545
GLUCOSA LP	19	38,00	168,00	99,7368	33,34640
GLUCOSA SUERO	22	72,00	246,00	126,1364	49,55353
HB al diagnóstico	22	9,5	17,5	13,891	2,2562
LDH	22	98	547	255,00	124,579
LDHpleural	19	89,00	2149,00	712,6316	505,50945
LEUCOCITOS	21	5920	24000	10986,19	4380,645
LINFOCITOS	15	20,00	95,00	52,4000	21,44694
pH	15	6,99	7,51	7,3289	,15173
PMN	17	2,00	45,00	11,4118	14,30934
PROTEINAS LP	19	2,80	5,80	4,2053	,75827
PROTEINAS SUERO	18	4,50	8,40	6,3500	1,07935
PLAQUETAS	22	152000	632000	314772,73	137244,978
N válido (según lista)	10				



CONCLUSIONES

El Mesotelioma Pleural Maligno es un tumor muy agresivo, con una supervivencia global corta y más frecuente en varones de edad media y en una alta proporción de los casos se encuentra exposición muchos años antes a la fibra de amianto. La mayoría de los pacientes, al diagnóstico se encuentran con estado general deteriorado y el tumor se halla al menos localmente avanzado lo que condiciona que las posibilidades terapéuticas sean escasas y el pronóstico, el señalado.

La mayoría de los tumores son de histología epitelioide, que clásicamente se ha asociado a peor pronóstico.

En el análisis del líquido pleural no se ha encontrado ninguna característica que se comporte como factor pronóstico predictor de supervivencia, encontrándose solamente una tendencia a la significación estadística con el ratio LDH pleura/suero.

DISCUSIÓN (comparación con otros estudios)

La baja supervivencia global de los pacientes afectados por el Mesotelioma Pleural Maligno, ha hecho incansable la búsqueda de algún característica anatomoclínica con la que poder establecer predicciones pronosticas acerca de la supervivencia de estos pacientes. Algunos estudios (Pleural Fluid Findings as Prognostic Factors for Malignant Pleural Mesothlioma, T. Efeoglu et col., 2008) establecían una relación directamente proporcional y estadísticamente significativa entre las cifras elevadas de leucocitos en líquido pleural y la supervivencia., mostrando una relación inversamente proporcional entre la intensidad de la inflamación y la supervivencia. Esto ocurría también al analizar la relación LDH líquido pleural /suero. En nuestra cohorte, ambos análisis no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Otro estudio (Pleural Fluid analysis in malignant mesothelioma. Prognostic implications. A. Gottehrer et col, Chest, 1991) relativo a una cohorte de 26 pacientes encontró diferencias estadísticamente significativas entre las supervivencias de los pacientes que presentaban un pH en su líquido pleural $>$ ó igual a 7,3, respecto a aquellos con un pH $<$ de 7,3, pero sin embargo entre nuestros pacientes no representaba un factor predictor pronóstico de

supervivencia tras el análisis estadístico. Similares resultados a estos se obtuvieron del estudio Mesotelioma Pleural Maligno en los Hospitales Públicos de la Comunidad de Madrid. (V Dominguez Rojas et col, 2009).

El escaso tamaño muestral viene en parte justificado por la baja incidencia del proceso.



BIBLIOGRAFIA

1. Segarra F. Asbestosis, talcosis y otras silicatosis. Libro enfermedades broncopulmonares de origen ocupacional. Editorial Labor S.A. Año1985, Pág. 293-363.
2. Reglamento sobre trabajos con riesgo por amianto. Art. 2ª Orden 31/10/84 del Ministerio de Trabajo y Seguridad Social.
3. Cvitanovic S, Znaor L, Konsa T, Ivancevic Z, Peric I, Erceg M et al. Malignant and non-malignant asbestos-related pleural and lung disease: 10-year follow-up study. Croat Med J 2003; 44: 618-625.
4. Rigarti C, Aldieri E, Bergandi L, Tomatis M, Fenoglio I, Costamagna C et al. Long and short fiber amosite asbestos alters at a different extent the red ox metabolism in human lung epithelial cells. Toxicol Appl Pharmacol 2003; 193: 106-115.
5. Begin R, Cantin A, Mosse G. Recent advances in the pathogenesis and clinical assessment of mineral dust pneumoconiosis: asbestosis silicosis and coal pneumoconiosis. Eur Respir J 1989; 2: 988.

6. Begin R, Dufresne A, Plante F, Masse S. Asbestos related disorders. *Can Res J* 1994; 1: 167-196.
7. Perhns RC, Scheule RK, Hamilton R, Gomes G, Freidman G, Holian A. Human alveolar macrophage cytokine release in response to in vitro and in vivo asbestos exposure. *Exp Lung Res* 1993; 19: 55-65.
8. Rom WN, Travis WD, Brody AR. Celular an molecular basis of the asbestos-related diseases. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 408.
10. Lohani M, Dopp E, Becker HH, Seth K, Schiffmann D, Rahman Q. Smoking enhances asbestos-induced genotoxicity, relative involvement of chromosome 1: a study using multicolour FISH with tandem labelling. *Toxicol Lett* 2002; 136: 55-63.
11. Turner-Warwick M, Parkes WR. Circulating rheumatoid and antinuclear factors in asbestos workers. *Br Med J* 1965; 1: 886.
12. Carbone M, Fisher S, Powers A, Pass HI, Rizzo P. New molecular and epidemiological issues in mesothelioma: role of SV40. *J Cell Physiol* 1999; 180: 167-172.

13. Murthy SS, Testa JR. Asbestos, chromosomal deletions, and tumor suppressor gene alterations in human malignant mesothelioma. *J Cell Physiol* 1999; 180: 150-157.
14. Turner-Warwick M, Parkes WR: Circulating rheumatoid and antinuclear factors in asbestos workers. *Br Med J* 1965;1:886.
15. Carbone M, Fisher S, Powers A, Pass HI, Rizzo P. New molecular and epidemiological issues in mesothelioma: role of SV40. *J Cell Physiol* 1999;180:167-72.
16. Murthy SS, Testa JR. Asbestos, chromosomal deletions, and tumorsuppressor gene alterations in human malignant mesothelioma. *J Cell Physiol* 1999;180:150-7.
17. Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002;29:2-17.
18. Jones RN, Hughes JM, Weill H. Asbestos exposure, asbestosis and asbestos- attributable lung cancer. *Thorax* 1996; 51 (Suppl 2):9S-15S.
19. A. Gottehrer, D.A. Taryle, C.E. Reed, S.A. Sahn. Pleural fluid analysis in malignant mesothelioma. Prognostic implications. *Chest*1991;100;1003-1006

20. Tanseli Efeoglu Gonlugur and Ugur Gonlugur. Pleural Fluid Findings as Prognostic Factors for Malignant Pleural Mesothelioma. Journal of Clinical laboratory Analysis 22:334-336 (2008)



ANEXOS

Anexo 1: material de laboratorio:



Fig 1 Analizador Architect i4000



Fig 2 Cámara de recuento hemocitométrica de Fuchs-Rosenthal



Fig3 Sensor potenciométrico para determinación del pH

Anexo 2: Tablas de resultados:

Tablas pH liquido pleural

Resumen del procesamiento de los casos

pH <0> 7,3	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
pH<7,3	4	4	0	,0%
pH=0>7,3	10	10	0	,0%
	6	6	0	,0%
Global	20	20	0	,0%

Tabla de supervivencia

pH <0> 7,3	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
			Estimación	Error típico		
pH<7,3	1	Exitus	,750	,217	1	3
	2	Exitus	,500	,250	2	2
	3	Exitus	,250	,217	3	1
	4	Exitus	,000	,000	4	0
pH=0>7,3	1	Exitus	,900	,095	1	9
	2	Exitus	,800	,126	2	8
	3	Exitus	,700	,145	3	7
	4	Exitus	,600	,155	4	6
	5	Exitus	,500	,158	5	5
	6	Exitus	,400	,155	6	4
	7	Exitus	,300	,145	7	3
	8	Exitus	,200	,126	8	2
	9	Exitus	,100	,095	9	1
	10	Exitus	,000	,000	10	0
	1	Exitus	,833	,152	1	5
	2	Exitus	,667	,192	2	4
	3	Exitus	,500	,204	3	3
	4	Exitus	,333	,192	4	2
	5	Exitus	,167	,152	5	1
	6	Exitus	,000	,000	6	0

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

pH <0> 7,3	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
pH<7,3	228,500	121,822	,000	467,272	52,000	27,557	,000	106,011
pH=0>7,3	118,500	37,629	44,747	192,253	56,000	30,042	,000	114,882
Global	138,350	41,758	56,503	220,197	52,000	12,298	27,895	76,105

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,938	2	,380

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de pH <0> 7,3.

Tablas LDH liquido pleural/suero

Resumen del procesamiento de los casos

Cociente LDH p/s <o> 1	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Cociente LDH p/s <1	2	2	0	,0%
Cociente LDH p/s =o> 1	16	16	0	,0%
	2	2	0	,0%
Global	20	20	0	,0%

Tabla de supervivencia

Cociente LDH p/s <o> 1	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
			Estimación	Error típico		
Cociente LDH p/s <1	1	Exitus	,500	,354	1	1
	2	Exitus	,000	,000	2	0
Cociente LDH p/s =o> 1	1	Exitus	,938	,061	1	15
	2	Exitus	,875	,083	2	14
	3	Exitus	,813	,098	3	13
	4	Exitus	,750	,108	4	12
	5	Exitus	,688	,116	5	11
	6	Exitus	,625	,121	6	10
	7	Exitus	,563	,124	7	9
	8	Exitus	,500	,125	8	8
	9	Exitus	,438	,124	9	7
	10	Exitus	,375	,121	10	6
	11	Exitus	,313	,116	11	5
	12	Exitus	,250	,108	12	4
	13	Exitus	,188	,098	13	3
	14	Exitus	,125	,083	14	2
	15	Exitus	,063	,061	15	1
	16	Exitus	,000	,000	16	0
	1	Exitus	,500	,354	1	1
	2	Exitus	,000	,000	2	0

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Cociente LDH p/s <o> 1	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Cociente LDH p/s <1	367,500	297,500	,000	950,600	70,000	.	.	.
Cociente LDH p/s <1	27,500	2,500	22,600	32,400	25,000	.	.	.
Cociente LDH p/s =o> 1	123,563	38,325	48,445	198,680	52,000	11,000	30,440	73,560
Global	138,350	41,758	56,503	220,197	52,000	12,298	27,895	76,105

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,337	2	,069

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Cociente LDH p/s <o> 1.

Tablas Glucosa liquido pleural

Resumen del procesamiento de los casos

Glucosa <o> 60	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Glucosa <60	1	1	0	,0%
Glucosa =o>60	17	17	0	,0%
	2	2	0	,0%
Global	20	20	0	,0%

Tabla de supervivencia

Glucosa <o> 60	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
			Estimación	Error típico		
Glucosa <60	1	Exitus	,000	,000	1	0
Glucosa =o>60	1	Exitus	,941	,057	1	16
	2	Exitus	,882	,078	2	15
	3	Exitus	,824	,092	3	14
	4	Exitus	,765	,103	4	13
	5	Exitus	,706	,111	5	12
	6	Exitus	.	.	6	11
	7	Exitus	,588	,119	7	10
	8	Exitus	,529	,121	8	9
	9	Exitus	,471	,121	9	8
	10	Exitus	,412	,119	10	7
	11	Exitus	,353	,116	11	6
	12	Exitus	,294	,111	12	5
	13	Exitus	,235	,103	13	4
	14	Exitus	,176	,092	14	3
	15	Exitus	,118	,078	15	2
	16	Exitus	,059	,057	16	1
	17	Exitus	,000	,000	17	0
	1	Exitus	,500	,354	1	1
	2	Exitus	,000	,000	2	0

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Glucosa <o> 60	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Glucosa <60	367,500	297,500	,000	950,600	70,000	.	.	.
Glucosa <60	110,000	,000	110,000	110,000	110,000	.	.	.
Glucosa =o>60	113,059	36,828	40,875	185,243	45,000	15,092	15,420	74,580
Global	138,350	41,758	56,503	220,197	52,000	12,298	27,895	76,105

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,387	2	,303

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Glucosa <o> 60.

Tablas Proteínas líquido pleural/suero

Resumen del procesamiento de los casos

Cociente proteínas p/s <o> 0,7	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Cociente proteínas p/s <0,7	10	10	0	,0%
Cociente proteínas p/s =o>0,7	6	6	0	,0%
	4	4	0	,0%
Global	20	20	0	,0%

Tabla de supervivencia

Cociente proteínas p/s <o> 0,7	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
			Estimación	Error típico		
Cociente proteínas p/s <0,7	1	Exitus	,900	,095	1	9
	2	Exitus	,800	,126	2	8
	3	Exitus	,700	,145	3	7
	4	Exitus	,600	,155	4	6
	5	Exitus	,500	,158	5	5
	6	Exitus	,400	,155	6	4
	7	Exitus	,300	,145	7	3
	8	Exitus	,200	,126	8	2
	9	Exitus	,100	,095	9	1
	10	Exitus	,000	,000	10	0
Cociente proteínas p/s =o>0,7	1	Exitus	,833	,152	1	5
	2	Exitus	,667	,192	2	4
	3	Exitus	.	.	3	3
	4	Exitus	,333	,192	4	2
	5	Exitus	,167	,152	5	1
	6	Exitus	,000	,000	6	0
	1	Exitus	,750	,217	1	3
	2	Exitus	,500	,250	2	2
	3	Exitus	,250	,217	3	1
	4	Exitus	,000	,000	4	0

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Cociente proteínas p/s <o> 0,7	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Cociente proteínas p/s <0,7	272,250	150,875	,000	567,966	70,000	173,000	,000	409,080
Cociente proteínas p/s <0,7	133,800	54,300	27,373	240,227	52,000	8,696	34,955	69,045
Cociente proteínas p/s =o>0,7	56,667	20,129	17,214	96,120	30,000	2,887	24,342	35,658
Global	138,350	41,758	56,503	220,197	52,000	12,298	27,895	76,105

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,118	2	,210

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Cociente proteínas p/s <o> 0,7.

Tablas recuento leucocitos pleurales

Resumen del procesamiento de los casos

Cifra de leucocitos pleura <o> 700	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Leuc en pleura <700	4	4	0	,0%
Leuc en pleura =o>700	13	13	0	,0%
	3	3	0	,0%
Global	20	20	0	,0%

Tabla de supervivencia

Cifra de leucocitos pleura <o> 700	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
			Estimación	Error típico		
Leuc en pleura <700	1	Exitus	,750	,217	1	3
	2	Exitus	,500	,250	2	2
	3	Exitus	,250	,217	3	1
	4	Exitus	,000	,000	4	0
Leuc en pleura =o>700	1	Exitus	,923	,074	1	12
	2	Exitus	,846	,100	2	11
	3	Exitus	,769	,117	3	10
	4	Exitus	,692	,128	4	9
	5	Exitus	,615	,135	5	8
	6	Exitus	,538	,138	6	7
	7	Exitus	,462	,138	7	6
	8	Exitus	,385	,135	8	5
	9	Exitus	,308	,128	9	4
	10	Exitus	,231	,117	10	3
	11	Exitus	,154	,100	11	2
	12	Exitus	,077	,074	12	1
	13	Exitus	,000	,000	13	0
	1	Exitus	,667	,272	1	2
	2	Exitus	,333	,272	2	1
	3	Exitus	,000	,000	3	0

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Cifra de leucocitos pleura <o> 700	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Leuc en pleura <700	247,000	209,815	,000	658,237	70,000	52,256	,000	172,421
Leuc en pleura <700	74,000	37,619	,267	147,733	30,000	15,500	,000	60,380
Leuc en pleura =o>700	133,077	45,936	43,043	223,111	52,000	28,160	,000	107,193
Global	138,350	41,758	56,503	220,197	52,000	12,298	27,895	76,105

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,218	2	,544

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Cifra de leucocitos pleura <o> 700.

Anexo 3: ECOG score

- **ECOG 0:** El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
- **ECOG 1:** El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
- **ECOG 2:** El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
- **ECOG 3:** El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
- **ECOG 4:** El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria,

como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.

- **ECOG 5:** Paciente fallecido.

Anexo 4: Escala TNM:

1. Tumor primario (T)

TX El tumor primario no puede ser evaluado

T0 No hay evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma in situ (cáncer inicial que no se ha diseminado a tejidos vecinos)

T1, T2, T3, T4 Tamaño y/o extensión del tumor primario

2. Ganglios linfáticos regionales (N)

NX No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0 No existe complicación de ganglios linfáticos regionales (no se encontró cáncer allí)

N1, N2, N3 Complicación de ganglios linfáticos regionales (número y/o extensión de diseminación)

3. Metástasis distante (M)

MX No es posible evaluar una metástasis distante

M0 No existe metástasis distante (el cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo)

M1 Metástasis distante (el cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo).

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de fin de Máster, es el objetivo final de un curso de “aprender a pensar” y por ello quisiera agradecer a todos los profesores y colaboradores del mismo, a la ayuda prestada por mi tutor, el Dr. J.M Eiros Bouza y especialmente al profesor Dr. A. Velasco Martín, por su dedicación incansable.

Asimismo me gustaría agradecer al Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Río Carrión de Palencia, por su colaboración en la recogida de datos, en especial a la Dra. F. García Codesal, al Servicio de Anatomía Patológica y al Dr. J.I. Martín Serradilla.

A todos ellos muchísimas gracias, sin vosotros no hubiese sido posible.

Valladolid, a 3 de Septiembre de 2012