

Evaluación del papel de MAPK en el carcinoma epitelial de ovario: fundamentos racionales para una nueva estrategia terapéutica

R. González Manzano

Unidad de Carcinegénesis. Fundación para la Investigación Médica Aplicada (FIMA). Pamplona.

FUNDAMENTO

El cáncer de ovario constituye en la actualidad la causa de muerte más importante por cáncer ginecológico en las mujeres españolas. Desafortunadamente, se sabe muy poco acerca de los mecanismos moleculares que afectan a la regulación del crecimiento del epitelio ovárico y conducen a la transformación y capacidad metastásica de estos tumores.

Las MAPKs (*"mitogen-activated protein kinase"*) son proteínas quinasas que forman parte de importantes vías de señalización que regulan los procesos de crecimiento, diferenciación y apoptosis celular. Existen tres principales subfamilias de MAPKs. De todas ellas, la vía de ERK (*"extracellular-regulated kinase"*) es clave en la proliferación celular, ya que la mayoría de los factores de crecimiento y proto-oncogenes más importantes trasducen sus señales de crecimiento y diferenciación a través de ella. De hecho, la alteración de los niveles de expresión o activación de ERK se ha asociado al desarrollo de diversos tumores. El desarrollo de inhibidores farmacológicos de uso clínico específicos para ERK ha abierto la posibilidad de utilizar el bloqueo de esta vía como terapia para impedir el crecimiento de los tumores.

El verdadero papel que juega ERK en el carcinoma epitelial de ovario es mayormente desconocido. Del mismo modo, tampoco se ha caracterizado anteriormente la eficacia antineoplásica de inhibidores de ERK en el cáncer epitelial de ovario.

Los principales objetivos de este trabajo se han resumido en dos:

- Estudiar la expresión y grado de activación (fosforilación) de MAPK en muestras clínicas de pacientes con carcinoma epitelial de ovario
- Estudiar *in vitro* la eficacia antineoplásica de CI 1040, un inhibidor farmacológico de ERK, en un panel de líneas celulares humanas de carcinoma de ovario. Se ha medido su eficacia en solitario o en combinación con agentes citotóxicos clásicos como el taxol y cisplatino en busca de algún posible efecto sinérgico.

MATERIAL Y MÉTODOS

En cumplimiento del primer objetivo se realizó estudio inmunohistoquímico con anticuerpos frente a ERK activado y EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) en muestras de 90 tumores de ovario suministrados por el Servicio de Anatomía Patológica de la Clínica Universitaria de Navarra. En total se ha contado con: 76 carcinomas (51 serosos, 8 mucino-

sos, 11 endometrioides, 4 de células claras y 2 mixtos) y 14 borderlines (6 serosos, 6 mucinosos, 1 endometriode y 1 de células claras). El índice de proliferación celular se determinó con inmunohistoquímica (ki67). Se correlacionaron los resultados con los datos histológicos, estadio y pronóstico obtenidos en las bases de datos del Servicio de Ginecología de la Clínica Universitaria de Navarra.

Para desarrollar el segundo objetivo, de un panel de 10 líneas celulares de humanas de carcinoma de ovario, se seleccionaron cuatro líneas con distintos niveles basales de ERK activado (A547, SKOV3, CaOV3, UCI 107). Como inhibidor farmacológico de ERK se utilizó CI1040, inhibidor de MEK1/MEK2, quinasa que fosforila y por lo tanto activa a ERK. Tras el tratamiento con dicho inhibidor solo o combinado con taxol o cisplatino, se realizaron estudios de supervivencia celular (MTT), análisis de proteínas por *Western blot* y análisis de apoptosis y ciclo celular mediante citometría de flujo.

RESULTADOS

Objetivo 1. El 66,6% de los tumores muestran activación de ERK 1/2 y el 34,4% sobreexpresión de EGFR. La activación de ERK se observa con más frecuencia en los tumores "borderline" (92,8%) que en los carcinomas (61,8%) ($p=0,033$). La sobreexpresión de EGFR es significativamente mayor en los carcinomas (39,6%) que en los "borderline" (1,2%) ($p<0,005$). Los casos ERK1/2 se correlacionan con estadios avanzados (III-IV) ($p<0,005$). No se observó relación ninguna con la supervivencia.

Objetivo 2. Tras el tratamiento con CI1040 y realizar los análisis de supervivencia celular por MTT (IC_{50} entre 0,13 y 5 μ M), se comprobó que aquellas líneas celulares con una baja expresión basal de ERK activado son más sensibles a la acción del fármaco. Los estudios de apoptosis y ciclo celular mostraron que este efecto antiproliferativo de CI1040 se debe exclusivamente a una parada del ciclo celular en la fase G0/G1, ya que no es capaz de activar la apoptosis. Posteriormente se trataron las células con distintas combinaciones de CI1040 y taxol o cisplatino. Los estudios por MTT mostraron que la combinación de estos fármacos no mejora en ningún caso la capacidad citotóxica que poseen en solitario, e incluso en varias líneas celulares estas combinaciones promueven un aumento de la supervivencia celular. Estudios posteriores demostraron que este aumento en la supervivencia tras la combinación de CI1040 y cisplatino se debe a que CI1040 inhibe la apoptosis inducida por cisplatino y a que ini-

cia una recuperación hacia perfiles más normales de ciclo celular.

CONCLUSIONES

De nuestros resultados se puede concluir que la activación de ERK y la sobreexpresión de EGFR se observan con frecuencia en los tumores ováricos, siendo la activación de ERK más frecuente en tumores en estadios avanzados y la sobreexpresión de EGFR más frecuente en tumores con mayor agresividad. Estos datos sugieren la intervención de estos factores en la progresión tumoral. Sin embargo, en esta serie, EGFR y ERK

no tienen valor como indicadores de pronóstico. Estos resultados indican un posible papel importante de las alteraciones de la vía de las MAPK en la patogenia del carcinoma de ovario.

Si bien el fármaco Cl1040 es capaz por si solo de detener el crecimiento de líneas celulares de carcinoma de ovario, los datos obtenidos en este estudio no aconsejan el uso de terapias combinadas entre los quimioterápicos cisplatino y taxol (utilizados en la clínica del tratamiento de carcinoma de ovario) e inhibidores farmacológicos de la vía de ERK.

Terapia celular mediante células madre adultas en modelos experimentales de enfermedad de Parkinson

R. Luquin

Servicio de Neurología. Clínica Universitaria. Pamplona.

La terapia celular se perfila como una buena alternativa de tratamiento para los pacientes con enfermedad de Parkinson. Sin embargo, aunque teóricamente esta opción de tratamiento podría ser el tratamiento perfecto existen serias limitaciones en el momento actual para que esta opción de tratamiento pueda convertirse en una realidad. La principales limitaciones de la terapia celular en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson radican en que todavía no se conoce el tipo de célula que debe implantarse, es decir desconocemos qué células tienen mayor posibilidad de sobrevivir a largo plazo y restaurar los circuitos neuronales dañados. Aunque a nivel experimental existe una gran variedad de células que han logrado revertir los déficits motores inducidos por la denervación nigroestriada, en pacientes con enfermedad de Parkinson las células derivadas del mesencéfalo ventral han demostrado ser las más eficaces, con mejorías clínicas que se han mantenido más de 10 años. Si embargo, los problemas ético legales derivados de la utilización de tejidos embrionarios humanos junto a los malos resultados publicados en las 2 series americanas cuestionan seriamente la utilización de esta fuente donante en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson. Por ello, la búsqueda de células con capacidad de crecer en el laboratorio en grandes cantidades con capacidad de sintetizar dopamina y preferentemente derivadas del mismo sujeto para evitar el rechazo inmunológico resulta un objetivo primordial en el desarrollo de la terapia celular como alternativa de tratamiento para la enfermedad de Parkinson. Nuestro grupo publicó en 1999 que el implante de agregados celulares de cuerpo carotídeo revierte el parkinsonismo inducido por la

neurotoxina MPTP en monos. Posteriormente hemos podido comprobar que este tipo de implante mejora básicamente los síntomas parkinsonianos derivados de una denervación dopamínérgica parcial. Por ello, consideramos de gran interés identificar los tipos celulares que existen en el cuerpo carotídeo e intentar expandir *in vitro* aquellas células con potencial neurogénico con la finalidad de que pueden ser utilizadas como células donantes en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

En la primera parte del estudio hemos caracterizado mediante técnicas de inmunocitoquímica y en secciones tisulares de cuerpo carotídeo de rata los principales tipos celulares que contiene el cuerpo carotídeo de la rata. Hemos identificado dos tipos celulares diferentes: tipo I además de tirosina hidroxilasa (TH) marcador de células con capacidad de sintetizar dopamina, expresan una gran variedad de factores neurotróficos como GDNF, BDNF, NGF, TGF α , IGF-I, CNTF, bFGF y EGF. Además estas células expresan marcadores de células neurales progenitoras como PSA-NCAM. Las células tipo II mostraron una inmunorreactividad positiva para GFAP y para el marcador de célula neural inmadura nestina.

En la segunda parte del estudio hemos realizado cultivos primarios de cuerpo carotídeo de rata, obteniéndose una población homogénea de células que tienen la capacidad de proliferar indefinidamente y que expresan marcadores típicos de células tipo I y tipo II, indicando la posibilidad de que estas células que crecen en cultivo correspondan a un tercera población celular que en determinadas condiciones de origen a las células tipo I o tipo II.

Análisis de la proteína de unión al RNA aCP-4 como potencial marcador de detección precoz del cáncer de pulmón

R. Pío, M. I. Zudaire, I. Pino, Z. Castaño, A. Lavín, N. Rey, D. Ajona, J. J. García López, A. Campo, S. Fernández González, J. M. López Picazo, L. Montuenga

Unidad de Carcinegénesis. Fundación para la Investigación Médica Aplicada (FIMA). Pamplona.

FUNDAMENTO

En los países desarrollados, el cáncer de pulmón es una de las neoplasias con mayor incidencia y la que lleva asociada un mayor índice de mortalidad. Esto hace que sea uno de los problemas de salud pública más importantes, siendo necesario el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y de diagnóstico basadas en los conocimientos a nivel molecular de la enfermedad. Una proteína posiblemente implicada en el desarrollo del cáncer de pulmón es aCP-4, cuyo gen se encuentra localizado en la región cromosómica 3p21.3, la más comúnmente alterada en este tipo de cáncer. En líneas tumorales de pulmón, la expresión de aCP-4 está regulada por p53, uno de los principales genes supresores de tumores, y su sobreexpresión es capaz de inducir apoptosis y parada del ciclo celular. Debido tanto a su localización cromosómica como a su posible función, este trabajo ha tenido como objetivo la caracterización de la expresión de aCP-4 en cáncer de pulmón y la puesta a punto de herramientas para su detección en muestras biológicas de pacientes afectados por esta neoplasia.

MATERIALES Y MÉTODOS

El trabajo se llevó a cabo con líneas celulares de cáncer de pulmón y con muestras clínicas procedentes de pacientes diagnosticados en estadios tempranos. Las técnicas de análisis que se utilizaron fueron la RT-PCR convencional, la RT-PCR a tiempo real, el *Northern blot*, el *Western blot* y la inmunocitoquímica. Además, en las líneas celulares se determinó la presencia de mutaciones en el gen de aCP-4. Mediante FISH se analizó la pérdida de heterocigosis, tanto en las líneas celulares como en las muestras clínicas. Finalmente, se puso a punto la técnica FICTION para lavados broncoalveolares, en la que se utilizaron las alteraciones de aCP-4 como marcador genotípico.

RESULTADOS

Los mRNA de aCP-4 y de su forma de *splicing* aCP-4a se expresaron en todas las líneas celulares, siendo

los niveles de aCP-4a menores que los de aCP-4. Además, se observó una relación distinta entre ambas formas dependiendo de la línea celular, lo que sugiere una regulación postranscripcional del mRNA que determina la proporción del *splicing* alternativo. En cuanto a la proteína, el estudio dio lugar a unos resultados muy interesantes. En epitelio pulmonar normal, tanto aCP-4 como aCP-4a se expresaban en el citoplasma de las células bronquiales. Sin embargo, el 67% de los tumores no mostraba expresión de aCP-4, mientras que el 100% de ellos mantenía la expresión de aCP-4a. Además, existía una correlación entre la ausencia de aCP-4 y un alto grado de proliferación del tumor, determinado por la expresión de Ki67. Por otro lado, no existían mutaciones en la región codificante del gen, pero sí pérdida de heterocigosis en un tercio de los tumores analizados. Esta pérdida correlacionó con la falta de expresión de la proteína. Finalmente, pusimos a punto la técnica FICTION para lavados broncoalveolares en la que combinamos la detección fenotípica de proteínas como hnRNP A1 con la detección genotípica del gen de aCP-4, junto con otras sondas localizadas también en el cromosoma 3.

CONCLUSIÓN

En este trabajo se ha demostrado que aCP-4 es una proteína alterada en cáncer de pulmón. Su expresión se ve ya reducida en las lesiones preneoplásicas y esta reducción se correlaciona con un aumento en la capacidad proliferativa de la célula maligna. Lo que sugiere que esta proteína podría regular el potencial proliferativo celular mediante su capacidad para modificar el procesamiento del RNA. En cuanto a la utilidad diagnóstica de aCP-4, hemos puesto a punto la técnica FICTION que combina la detección de alteraciones fenotípicas con la detección de alteraciones genotípicas en aCP-4. Esta técnica nos ha permitido identificar células tumorales en fluidos biológicos como los lavados broncoalveolares. Estos datos tienen un gran interés y justifican posteriores estudios en los que se evalúe en mayor profundidad esta utilidad.

Caracterización molecular de neuroblastomas mediante CGH, FISH y PCR: hacia una nueva clasificación genética de los neuroblastomas

J. I. Encio

Departamento Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra. Pamplona.

FUNDAMENTO

El neuroblastoma es un tumor embrionario de origen neuroectodérmico, derivado de las células de la cresta neural que se dirigen hacia la médula adrenal y el sistema nervioso simpático. Es el tumor extracranial sólido maligno más frecuente durante los dos primeros años de vida. Aproximadamente el 96% de los neuroblastomas se dan en la primera década de vida, y el 3,5% en la segunda década. La localización se da en médula adrenal (40%), seguida por los ganglios del sistema simpático del abdomen (25%), tórax (15%), cuello (5%) y pelvis (5%).

La participación del gen MYCN, mediante amplificación génica, y la del cromosoma 1p, mediante pérdida de material genético, en la génesis del neuroblastoma está bien documentada. La amplificación de MYCN se da en un 25% de neuroblastomas primarios mientras que la delección de 1p, se presenta en un 30-40% de los casos y, de hecho, ambos marcadores asociados confieren mal pronóstico clínico. La delección en 11q (30-50% de neuroblastomas), es incluso más frecuente que la delección de 1p, siendo 11q23 el locus más afectado. La pérdida de heterocigosisidad (LOH) en 14q también se da en un 25% de neuroblastomas, habiéndose establecido una correlación positiva entre delecciones de 11q y 14q y negativa respecto a amplificación de MYCN y delección de 1p, lo que sugiere que estos cambios genéticos pueden caracterizar dos subgrupos distintos de neuroblastomas. Aunque en menor proporción que los anteriores, 10q parece estar también implicado en la génesis de estos tumores. En 10q existen tres genes, PTEN, DMBT1 y MGMT, que sufren alteraciones en gliomas, entre otros tumores.

Para contribuir al diagnóstico molecular del neuroblastoma, formar subgrupos de pacientes e instaurar terapias particulares de subgrupo a fecha de hoy interesa especialmente definir si el tumor presenta o no amplificación de MYCN y delecciones en 1p. Además, la información de 11q y 14q sería deseable. Hasta ahora estas determinaciones se realizan habitualmente mediante PCR y/o FISH que supone bastante trabajo. Por ello nos planteamos analizar la posible existencia de nuevas lesiones genéticas prevalentes en neuroblastoma que permitan subdividir la entidad en grupos diferentes en cuanto a su etiología genética y evaluar la posibilidad de determinar las lesiones genéticas más típicas del neuroblastoma por otras técnicas como la hibridación genómica comparativa (CGH).

OBJETIVOS

Global. Analizar las diferentes alteraciones genéticas que se presentan en una gran serie de neuroblastomas mediante CGH, FISH y técnicas basadas en PCR,

a fin de determinar los loci genéticos que sufren amplificación o delección en el genoma tumoral.

PARCIALES DE VALOR DIAGNÓSTICO

Estudio comparativo de sensibilidad de detección de lesiones características en neuroblastoma, como son amplificación de MYCN y delecciones en 1p, 11q y 14q. Comparación de técnicas de PCR y FISH frente a la técnica de CGH, como posible técnica de diagnóstico molecular integral en neuroblastoma.

Investigación de posibles pérdidas homocigóticas en loci del cromosoma 10q, como DMBT1, PTEN y MGMT, así como estudio íntegro de pérdidas de heterocigosidad (LOH) en 10q. Posible nuevo marcador en neuroblastoma.

RESULTADOS

Se han analizado por PCR diferencial posibles las delecciones homocigóticas del cromosoma 10q a nivel de los genes PTEN y DMBT1. El análisis se ha llevado a cabo sobre DNA extraído de 45 tumores neuroblásticos y 12 líneas celulares de neuroblastoma. Se han detectado 2 tumores primarios de 41 (5%) con delecciones homocigóticas de PTEN y 3 de 41 (7%) con delecciones homocigóticas de DMBT1. Además 2 de las 12 líneas celulares de neuroblastoma presentaron delecciones homocigóticas en el STS g14 de DMBT1. También se han realizado estudios de expresión de PTEN y DMBT1 en las líneas celulares mediante RT-PCR. Todas las líneas analizadas expresaban PTEN, pero observamos pérdida de expresión de DMBT1 en dos de ellas: MC-IXC y MHH-NB-11. El tratamiento de estas líneas con 5-aza-2'-deoxicitidina, un agente demetilante, restauró la expresión de DMBT1 en la línea celular MC-IXC.

El estudio de las posibles pérdidas de heterocigosidad (LOH) y presencia de inestabilidad de microsatélite (MI) se ha llevado a cabo sobre los genes PTEN, DMBT1, MGMT y MXII, todos ellos localizados en el cromosoma 10q. Este estudio se ha realizado sobre DNA obtenido de 21 pares sangre/tumor provenientes de 21 pacientes con neuroblastoma. Para ello se analizaron 6 microsatélites mediante PCR, observándose LOH hasta en un 18% de los tumores y MI hasta en un 14% de los mismos, dependiendo del microsatélite analizado. Asimismo se han realizado estudios sobre el grado de metilación del promotor de los genes PTEN, MGMT, MXII y FGFR2 mediante MSP (Methylation Specific PCR) en 41 tumores neuroblásticos y 12 líneas celulares de neuroblastoma. Sólo se detectó hipermetilación del gen MGMT (en un 7% de los tumores primarios y un 2% de las líneas celulares).

El estudio de CGH para determinar las regiones cromosómicas que sufren pérdida o ganancia de material genético se ha llevado a cabo sobre 26 tumores

neuroblásticos y 12 líneas celulares de neuroblastoma. Las alteraciones más frecuentemente observadas fueron:

- Pérdidas. En las muestras tumorales se observaron pérdidas del cromosoma 11 en 6 de los casos (23%) y de los cromosomas 3 y 19 en el 15% de los casos. También se detectaron delecciones, aunque con menor frecuencia, en 1p, 6, 8p, 10, 13, 14q, 15q, 16, 17, 20 y 21. En las líneas celulares se detectaron pérdidas del cromosoma 22 en el 82% de las mismas y del cromosoma 19 en un 73%. Seis líneas presentaron pérdidas en 9q, y el 45% de las líneas en los cromosomas 11 y 16. Otras pérdidas menos frecuentes se observaron en los cromosomas 2, 3p, 4p, 5, 7q, 9p, 10q, 13, 14, 15, 17q, 18, 20p y 21.
- Ganancias. En las muestras tumorales las ganancias del cromosoma 17 (34% de los casos) y del cromosoma 7 (33% de los casos) fueron las más frecuentes. En un 27% de los casos se detectó ganancia de la región terminal de 2p, región en la que se encuentra el locus MYCN (2p24.1). También se observaron ganancias del locus MYC (8q24.12-q24.13) en tres casos. Otras ganancias menos frecuentes se observaron en los cromosomas 1, 6, 12, 13, 15, 18, 20, 22q. La frecuencia de ganancias de regiones de los cromosomas 3, 5, 11, 12, 14 y 20 fue menor. Entre las líneas celulares 8 (73%) presentaron ganancias de la región terminal del cromosoma 2p; seis líneas (55%), en 17q y 13q; y cuatro líneas (36%) en 1q. Otras ganancias menos frecuentes se observaron en los cromosomas 1, 6, 7, 8, 9p, 12, 15q, 20q y 22q.
- Amplificaciones. Se observó amplificación de MYCN en 3 de los 26 tumores estudiados; un único tumor presentó amplificación de las regiones 7q31-qter y 17q12-qter simultáneamente y por último uno de los tumores analizados mostró amplificación del cromosoma 17q. Seis líneas celulares mostraron amplificación de la región en la que se sitúa MYCN (2q24), y dos de ellas presentaron además amplificación de la región terminal de 17q. Asimismo, SK-N-MC presentó amplificación de una región que comprende el gen MYC (8q24.12-q24.13).

La fracción de daño genómico en tumores neuroblásticos se determinó por AP-PCR (*arbitrarily primed*

PCR), sin que pudiera detectarse entre dicha fracción y el diagnóstico (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma o ganglioneuroma), localización tumoral, índice de proliferación celular o delecciones en 1p. Sin embargo, sí se asoció una mayor fracción de daño genómico con la amplificación de MYCN, lo que sugiere que MYCN podría contribuir a la inestabilidad genómica de los neuroblastomas.

CONCLUSIONES

- Parece que PTEN y DMBT1 contribuyen al desarrollo de una pequeña fracción de neuroblastomas.
- La hipermetilación del promotor podría ser la causa del silenciamiento de expresión que DMBT1 sufre en algunos neuroblastomas.
- La pérdida de heterocigosidad y la inestabilidad de microsatélites parecen contribuir al desarrollo de un porcentaje pequeño de tumores neuroblásticos.
- La hipermethylación del promotor del gen MGMT podría estar implicada en la génesis de una pequeña fracción de tumores neuroblásticos.
- La realización de la técnica de CGH nos ha permitido comprobar que las delecciones de los cromosomas 1p y 11q, así como la amplificación de MYCN, son frecuentes en los tumores neuroblásticos. En lo que se refiere al estudio del cromosoma 10q, se observó pérdida de 10q24.1-qter en las líneas SK-N-MC y MC-IXC. Este resultado coincide con el obtenido previamente mediante PCR diferencial. Sin embargo, los resultados obtenidos en el caso de los tumores primarios difieren respecto a los observados en los experimentos de PCR diferencial, probablemente debido a que no fueron siempre los mismos tumores los que pudieron ser estudiados mediante ambas técnicas. Por todo ello, la CGH podría ser una herramienta útil en el diagnóstico y caracterización molecular de este tipo de tumores.
- MYCN podría contribuir de alguna manera a la inestabilidad genómica de los neuroblastomas, según hemos demostrado mediante AP-PCR

Examen médico para la prevención de la muerte súbita cardiovascular en el deportista joven (EPP)

B. Erice¹, J. Ibáñez², C. Romero³, M. Andériz⁴

1. Centro de Salud de Huarte-Pamplona. Navarra.
2. Centro de Estudios. Investigación y Medicina del Deporte del Gobierno de Navarra. Pamplona.
3. Cardiología infantil. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.
4. Departamento Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra. Pamplona.

FUNDAMENTO

Es bien conocido que el ejercicio físico, practicado regularmente, previene la aparición de enfermedades crónicas propias de la edad adulta, como la diabetes, la obesidad, hipertensión arterial, etc.; ésta es la razón por la que en las últimas décadas, las autoridades sanitarias han impulsado la promoción del ejercicio físico, ya desde la niñez. Sin embargo, este ejercicio realizado intensamente, o de modo competitivo, aumenta, a corto plazo, el riesgo de padecer una muerte súbita cardiovascular (MSC). En los jóvenes, las causas de estas MSC son enfermedades cardiovasculares subyacentes, de origen genético o hereditario, que, generalmente, no habían sido diagnosticadas. Efectivamente, casi el 50% de estos fallecimientos, en los EEUU, están relacionados con la miocardiopatía hipertrófica (MCH), enfermedad de transmisión genética, con herencia autosómica dominante.

Diferentes asociaciones científicas, como la Sociedad Europea de Cardiología, Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Americana del Corazón, Comité Olímpico Internacional, coinciden en señalar que la mayoría de estas patologías cardiovasculares se podrían descartar o diagnosticar con una evaluación médica previa a la práctica de los deportes competitivos. Sin embargo, se ha comprobado que la sensibilidad de los exámenes habitualmente utilizados: historia clínica y exploración física para detectar estas personas con riesgo es de sólo el 3%. Esto ha sido el origen de un debate sobre cómo tiene que ser el EPP y en concreto qué métodos de diagnóstico se deben utilizar.

En España no se ha publicado, por el momento, ningún trabajo que estudie la prevalencia en la población infantil de estas enfermedades cardiovasculares implicadas en la MSC del joven deportista. Por ello, se planteó el objetivo de estudiar esta prevalencia en nuestro ámbito de trabajo, y en segundo lugar valorar la utilidad de un examen previo a la participación (EPP) deportiva que incluyera además de la historia clínica y exploración física, un electrocardiograma (ECG) en reposo.

SUJETOS

Se seleccionaron todos los jóvenes de 12 a 19 años de la zona básica de salud donde trabajamos habitualmente. Se envió carta a domicilio informando sobre el proyecto y métodos de la evaluación, a los 518 individuos censados; acudieron 471 (90,9%). Ninguno de los

518 refirió patología cardiovascular; 246 eran varones y 225 mujeres. Edad media: $15,5 \pm 2,4$ años.

MÉTODOS

Se analizó su historia deportiva: práctica de deporte y exámenes médicos específicos realizados a los deportistas. Se realizó un EPP como el que propone la Sociedad Americana del Corazón (1996), que incluye una historia clínica, una exploración física y se realizó además un ECG basal en 12 derivaciones (Tabla 1). Cuando algún componente del examen fue anómalo se practicó una ecocardiografía (ECO) y, eventualmente, otros exámenes complementarios.

RESULTADOS

De los 471 jóvenes que acudieron al examen, practicaban deporte de competición 182, y sólo 93 (un 51,1%) habían realizado un examen cardiovascular enfocado a la práctica deportiva. Ninguno refirió haber padecido enfermedad cardiovascular alguna.

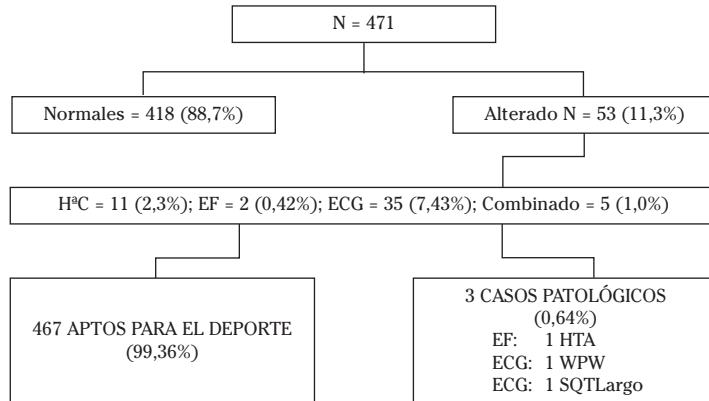
Presentaron alguna alteración en el EPP inicial, 53 jóvenes (11,3%) (Fig. 1). El mayor porcentaje de resultados alterados lo dio el ECG con 40 casos (35 exclusivamente por ECG + 5 combinados). Todas las ECO fueron normales. Se realizaron otros estudios como test de esfuerzo, estudio electrofisiológico, Holter de 24 horas, y un estudio de HTA. Resultaron finalmente tres individuos con alteraciones incompatibles con la práctica de deporte competitivo, al menos hasta su resolución (según los criterios de la 36^a Conferencia de Bethesda de 2005): uno con hipertensión arterial grave, esencial; uno con síndrome de Wolff-Parkinson-White, al que se le realizó ablación quirúrgica, y un síndrome de QT prolongado. La prevalencia de estas enfermedades son acordes con la de otros estudios publicados en otros países.

CONCLUSIONES

1. Un 38,6% de los jóvenes de nuestra zona básica de salud practicaba deporte de competición, y sólo la mitad habían realizado un EPP.
2. La prevalencia de enfermedades cardiovasculares incompatibles con la práctica de deporte competitivo fue de 0,64%.
3. El ECG fue la técnica más sensible para su detección (dos de los tres jóvenes se diagnosticaron gracias al ECG, la EF detectó uno y la HC ninguno); pero, adversamente, aportó un exceso de hallazgos falsos positivos.

Tabla 1. Modelo para el examen de preparticipación deportiva.

1º Historia familiar en 1^{er} grado*
- Muerte súbita prematura en menores de 50 años
- Incapacidad por enfermedad cardiovascular en menores de 50 años
- Presencia de:
• MCH (1/500)
• Síndrome de Marfan
• Síndrome de QT largo
• Cardiomiopatía dilatada
• Arritmias clínicamente importantes
2º Historia clínica personal*
- Historia previa de HTA
- Soplo cardíaco no estudiado
- Síncope o presíncope, no vasovagal
- Fatiga o disnea excesiva, repentina, o inexplicada asociada con el ejercicio
- Arritmias o palpitaciones con el esfuerzo físico
3º Exploración física*
- Soplo diastólico, soplo sistólico >II / VI, soplo que aumenta al ponerse de pie
- Auscultación en supino y de pie
- desdoblamiento fijo del 2º tono
- Palpación pulsos periféricos: presentes y simultáneos
- Presión arterial: P ≥ 99 para la talla y sexo
- Fenotipo Marfan
4º ECG basal en 12 derivaciones. Los criterios para un ECG positivo fueron tomados de Corrado y col 1998 Otros criterios de voltaje para HVI fueron tomados de Friedman 1989, Casale y col 1985 y la Asociación de N York del corazón 1995).
* Según criterios de la AHA (Sociedad Americana de Cardiología), Maron y col 1996.



HxC: historia clínica; EF: exploración física; ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial.

Figura 1. Resultados del examen cardiovascular realizado a 471 jóvenes de 12 a 19 años de edad.

Alteraciones cerebrales estructurales en adolescentes con primeros episodios de esquizofrenia o trastornos del humor con síntomas psicóticos

C. Soutullo, F. Ortúño, I. Landecho, M. Rapado

Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico diferencial de primeros episodios psicóticos en adolescentes es difícil, y con frecuencia se diagnostica de esquizofrenia a pacientes con trastornos del humor. Nuestro objetivo principal fue analizar las alteraciones estructurales mediante resonancia magnética cerebral en jóvenes con esquizofrenia, trastornos del humor con síntomas psicóticos y en un grupo control.

MÉTODO

Estudio prospectivo en el que se comparó un grupo de 13 adolescentes con esquizofrenia, 12 con un trastorno del humor con síntomas psicóticos y un grupo de 10 controles sanos. Para valorar las alteraciones cerebrales se empleó la resonancia magnética, con el procedimiento de morfometría basada en voxels.

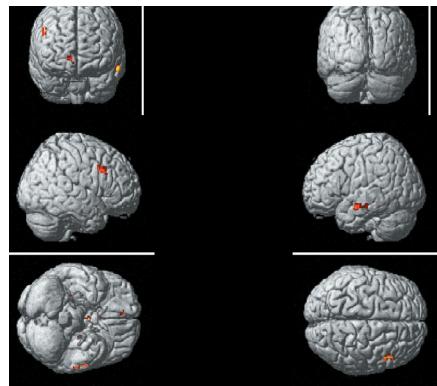
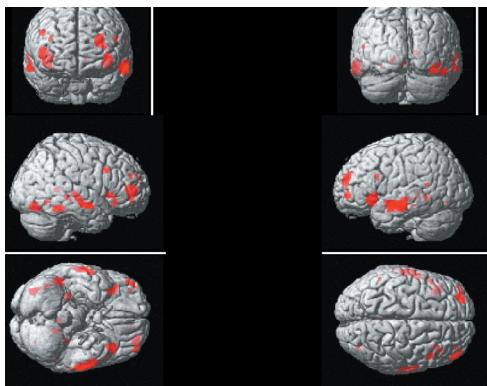
RESULTADOS

La edad media de los pacientes era de 15,8 años (12-25), 7 varones y 3 mujeres y los controles edad

media 18,5 (13-25), 18 varones y 6 mujeres. Los pacientes con esquizofrenia presentaban una reducción de la corteza insular, del giro prefrontal inferior y de la corteza temporal lateral bilateral, en comparación con los controles y con los pacientes con trastorno del humor. El grupo de pacientes con psicosis afectiva presentaba una reducción de la corteza prefrontal media, corteza subgenual derecha, complejo amigdalohipocampal izquierdo y giro temporal medio izquierdo en comparación con controles sanos.

DISCUSIÓN

En este grupo de pacientes jóvenes con esquizofrenia y trastornos del humor con síntomas psicóticos se muestran diferencias estructurales entre ambos grupos con la morfometría basada en voxels. Sin embargo, la principal limitación del estudio fue su tamaño muestral, por lo que es preciso otras investigaciones que confirmen nuestros resultados.



Pacientes

Controles

Influencia del dolor, del estado nutricional y del desarrollo de lesiones tras accidente en la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud en personas mayores en el ámbito de la atención primaria

M. Segui-Gómez

Universidad de Navarra. Facultad de Medicina. Salud Pública y Epidemiología. Pamplona.

FUNDAMENTOS

En la actualidad se está produciendo un profundo cambio de la estructura etaria de la población que comporta un incremento del colectivo de personas mayores. La posibilidad de un aumento de la extensión de la vida y el importante incremento de la población de edades avanzadas, impone la necesidad de preguntarse por la calidad de esos añadidos a la vida.

El dolor crónico es común en las personas ancianas. Se estima que entre el 25 y el 50% de los ancianos no institucionalizados sufren algún tipo de dolor crónico. Las consecuencias del mismo en las personas mayores son numerosas: depresión, ansiedad, alteraciones del sueño, incapacidad funcional... lo que puede finalmente condicionar un empeoramiento de la calidad de vida de la persona anciana.

Así mismo, las personas de edad avanzada constituyen un colectivo de riesgo para sufrir accidentes domésticos o de ocio.

Por otro lado, la malnutrición es un problema de salud habitual en la población de edad. La prevalencia de malnutrición en la población no institucionalizada se estima entre el 3 y el 7%, si bien asciende al 30-60% en residencias y al 70% en ancianos hospitalizados. Se piensa que a pesar de ser un problema común en ancianos, suele ser infradiagnosticado. Así mismo, condiciona un aumento de la morbi-mortalidad y en consecuencia un empeoramiento de la calidad de vida en las personas de edad.

En el presente estudio se valoró la existencia de una asociación entre la percepción de la calidad de vida y la presencia y el control del dolor, el estado nutricional y el desarrollo de lesiones en personas mayores en el ámbito de Atención Primaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional descriptivo transversal estratificado con población de edad igual o superior a 75 años no institucionalizada. Se realizó un muestreo aleatorizado simple a partir de listados ordenados alfabéticamente de las distintas unidades básicas de tres centros de salud.

Se definieron como criterios de exclusión: la presencia de deterioro cognitivo importante, la imposibilidad de localización, la negación a participar, la imposibilidad para la comunicación por sordera, disfasia u otras patologías y el traslado a otra área de salud.

Los datos fueron recogidos mediante entrevista personal a través de un cuestionario diseñado para este estudio. Se recogieron variables demográficas, variables relacionadas con la salud (medidas antropo-

métricas, hábitos tóxicos, patologías, medicación habitual...) Se evaluó el estado cognitivo (Pfeiffer), los síntomas depresivos (Yesavage), el estado funcional (Barthel), la situación socio-familiar (Apgar), el estado nutricional (MNA) y la calidad de vida (SF36). La evaluación del dolor se realizó mediante pregunta directa sobre la duración. La intensidad fue valorada con la Escala Visual Analógica (EVA), y el test de McGill abreviado.

A los sujetos pertenecientes a uno de los centros de salud se les realizó una analítica de sangre con parámetros nutricionales plasmáticos.

RESULTADOS

La muestra final fue de 433 sujetos. La edad media de la muestra fue de 80,86 años ($DT \pm 4,78$). El 66,3% de los sujetos eran mujeres (n=287) y el 33,7% hombres (n=146).

El 50,1% de los entrevistados presentaban dolor (n=217), de los que 166 (76,5%) eran mujeres. De la muestra con dolor, el 88,5% presentaban dolor de más de 6 meses de duración; el 65,9% manifestaban tener dolor diariamente, el 25,3% varias veces a la semana y el 8,8% ocasionalmente. La media de la intensidad del dolor, medida mediante EVA fue de 5,22 ($DE=2,42$), y la puntuación media del McGill fue de 9,33 ($DE=6,47$). El 36,4 y el 48,4% de la muestra de sujetos con dolor tomaban medicación analgésica prescrita y no prescrita respectivamente, pero el 34,6% referían continuar con dolor a pesar de dicha medicación.

Según el MNA, el 0,5% de los sujetos participantes (n=2) estaban desnutridos mientras que el 30,5% de los ancianos (n=132) estaban en riesgo de malnutrición. El 68,6% (n=297) presentaban un estado nutricional satisfactorio. No se encontró relación entre el MNA y ninguno de los parámetros nutricionales plasmáticos (Correlación de Spearman) ($p>0,05$) lo que puede deberse a un problema de tamaño muestral (n=65), o a que los pacientes en riesgo de malnutrición según el MNA, no hayan desarrollado todavía alteraciones en los parámetros nutricionales plasmáticos. Mediante comparación de medias y proporciones se observó que los pacientes con estado nutricional alterado tenían mayor edad, menor nivel educativo y eran predominantemente mujeres, puntuaban más en el EVA, necesitaban más frecuentemente dieta blanda, requerían mayor ayuda para alimentarse y en este grupo de pacientes existía una mayor proporción de sujetos con depresión leve o establecida, con algún grado de dependencia y con situaciones socio-familiares disfuncionales ($p<0,005$).

Únicamente 8 personas de las 433 entrevistadas refirieron haber sufrido una caída en los 15 días previos a la entrevista. Por este motivo, resultó imposible analizar si la calidad de vida empeoraba tras haber sufrido lesiones por un accidente.

Al realizar comparación de medias para todos los ítems del cuestionario de calidad de vida SF-36 entre los grupos con dolor y sin dolor por un lado, y con estado nutricional satisfactorio o alterado (riesgo nutricional y desnutrición) por otro, se objetivó que los pacientes con dolor o con peor estado nutricional tienen peor percepción de su calidad de vida ($p<0,05$) (Tabla 1). En los pacientes con dolor crónico, y considerando como punto de corte para la comparación de medias la mediana para el EVA y Mc Guill, se comprobó que los pacientes con dolor más intenso o con mayor puntuación en el Mc Guill referían una peor calidad de vida ($p<0,05$).

El 45,49% de los sujetos de la muestra presentaban algún tipo de dependencia en las actividades de la vida diaria. Mediante un modelo de regresión multivariante logística en el caso de la nutrición y lineal para el dolor, se observó que el grado de dependencia (medido por el test de Barthel) es un factor que influye significativamente de modo independiente a otros factores, en el desarrollo de estados de nutrición alterados (OR:0,7 IC95%: 0,59 a 0,82) y en la intensidad del dolor crónico ($-0,22$ IC95%: -0,43 a -0,01).

Aunque se contaba con un amplio tamaño muestral, el hecho de que el diseño del estudio fuera observacional descriptivo transversal supuso una limitación a la hora de establecer inferencias causales entre la presencia de dolor, el estado nutricional y la calidad de vida autopercibida.

Por otro lado, cabe destacar que aunque existen estudios publicados en relación a la valoración del dolor, al estado nutricional y su relación con la calidad de vida autopercibida en ancianos, son pocos los estudios realizados con población de edad no institucionalizada. El hecho de poder obtener conclusiones en este ámbito supone un avance a la hora de poder planificar futuras intervenciones que pudieran mejorar la calidad de vida de las personas mayores que viven en la comunidad.

CONCLUSIONES

Tanto el dolor crónico como la desnutrición son alteraciones prevalentes en la población anciana y factores determinantes de la calidad de vida en este grupo.

Este hecho condiciona la necesidad de incluir la valoración de la presencia de dolor y del estado nutricional en la valoración geriátrica integral.

La intervención sobre dichos factores conllevaría a optimizar el uso de los recursos socio-sanitarios en orden a mejorar la calidad de vida de las personas mayores.

Tabla 1. Diferencia de medias en los ítems del cuestionario de calidad de vida SF36 en función de la presencia de dolor y del estado nutricional.

CUESTIONARIO SF36	SIN DOLOR Media (DT)	CON DOLOR Media (DT)	P	ESTADO NUTRICIONAL NORMAL Media (DT)	ESTADO NUTRICIONAL ALTERADO Media (DT)	P
DOLOR CORPORAL	80,87 (\pm 24,28)	63,78 (\pm 27,56)	0,000*	79,06 (\pm 24,24)	66,28 (\pm 29,44)	0,000*
SALUD GENERAL	90,62 (\pm 25,55)	79,15 (\pm 34,27)	0,000*	68,91 (\pm 15,68)	55,53 (\pm 19,44)	0,000*
SALUD MENTAL	95,22 (\pm 10,89)	54,88 (\pm 21,92)	0,000*	78,97 (\pm 17,69)	67,49 (\pm 22,49)	0,000*
FUNCIÓN FÍSICA	70,50 (\pm 16,55)	58,94 (\pm 17,53)	0,000*	79,68 (\pm 20,93)	56,04 (\pm 32,50)	0,000*
ROL EMOCIONAL	77,61 (\pm 20,03)	64,19 (\pm 23,95)	0,000*	94,27 (\pm 20,71)	85,32 (\pm 32,57)	0,000*
ROL FÍSICO	94,39 (\pm 17,24)	90,61 (\pm 20,35)	0,038*	88,47 (\pm 27,33)	77,42 (\pm 35,60)	0,000*
FUNCIÓN SOCIAL	95,37 (\pm 19,53)	87,71 (\pm 29,44)	0,002*	95,75 (\pm 12,97)	85,35 (\pm 26,70)	0,000*
VITALIDAD	80,61 (\pm 17,23)	70,23 (\pm 21,27)	0,000*	76,11 (\pm 20,52)	59,55 (\pm 24,28)	0,000*

p: grado de significación para la diferencia de medias.

DT: desviación típica.

¿Son los cánceres de intervalo diferentes desde el punto de vista radiológico y patológico de los detectados en un programa de screening? Implicaciones prácticas PDPCM de Navarra 1990-2000

M. Mellado¹, A. Osa¹, A. Murillo¹, A. Barcos¹, M. Ederra¹, J. M. Martínez-Peña²

1. Programa de Prevención de Cáncer de Mama. Instituto de Salud Pública. Pamplona.
2. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Navarra. Pamplona.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer y la principal causa de muerte por cáncer entre las europeas. La detección precoz, realizada a través de programas de screening poblacionales, ha demostrado que es posible reducir su mortalidad y que además los tratamientos locales realizados sean menos agresivos. Para que un screening consiga su objetivo de disminuir la mortalidad por cáncer de mama es necesario que la mayoría de tumores se diagnostiquen y traten en los estadios iniciales, cuando la enfermedad es aún curable.

Hoy en día la mamografía continúa siendo la técnica de elección para el cribado del cáncer de mama. Como resultado de esta prueba de screening se consiguen detectar la mayoría de tumores que aparecen en la población sometida a estudio. Estos tumores detectados en el momento del cribado o cánceres detectados por el screening, generalmente se diagnostican en un estadio precoz o preclínico. Sin embargo, en la población sometida al cribado también aparecen algunos tumores de mama que se hacen clínicamente evidentes después de una mamografía normal y se denominan cánceres de intervalo.

Los cánceres de intervalo se definen como aquellos carcinomas de mama que aparecen después de una mamografía de screening considerada negativa y antes de que la mujer sea citada para su siguiente revisión programada. Los factores que influyen en su aparición son diversos: crecimiento tumoral acelerado, error de diagnóstico, ausencia de signos radiológicos del cáncer en la mamografía y sobre todo el tiempo que transcurre entre dos mamografías consecutivas o intervalo de cribado. El registro de los cánceres de intervalo es parte integral del control de calidad de un Programa de Screening y es necesario para calcular la sensibilidad de la mamografía. La Guía Europea sobre control de Calidad en Mamografía de Screening de 2001 recomienda su análisis tanto con fines de control de calidad como docentes. Una alta proporción de estos tumores podría comprometer la efectividad del programa para reducir la mortalidad.

El porqué unos cánceres mamarios son detectados en la mamografía de forma precoz y otros debutan como tumores palpables tras una exploración normal nos lleva a pensar que existen diferencias entre ambos grupos en su presentación radiológica y patológica.

La hipótesis de nuestro trabajo es que los cánceres de intervalo serán diferentes desde el punto de

vista radiológico y anatomo-patológico de los cánceres detectados en el screening.

Este proyecto tiene como objetivos: valorar las posibles diferencias radio-patológicas entre cánceres detectados y cánceres de intervalo, clasificar los cánceres de intervalo registrados en nuestro programa siguiendo las recomendaciones de la Guía Europea de Control de Calidad en mamografía de screening, proponer un sistema de revisión de casos que nos permita mejorar nuestro aprendizaje, seleccionar casos que tengan interés docente y sugerir medidas prácticas que puedan contribuir a disminuir la tasa de cánceres de intervalo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión retrospectiva de los cánceres registrados en el Programa de Prevención de Cáncer de Mama de Navarra entre los años 1990 y 2000. Hemos recogido los datos radiológicos y anatomo-patológicos de 1.136 cánceres detectados en el screening y de 253 cánceres de intervalo. La revisión la ha llevado a cabo un radiólogo con una experiencia de 4 años de dedicación exclusiva a screening de cáncer de mama y que desconocía los casos del estudio.

En todos los casos se han revisado las mamografías del cribado anterior al debut del cáncer valorando si en ese momento previo existían o no anomalías en la localización donde finalmente se desarrolló el tumor. En primer lugar de forma ciega, es decir, sin el conocimiento de la localización del cáncer ni de su presentación radiológica y posteriormente la revisión ha sido retrospectiva, comparando con las mamografías del diagnóstico. Registramos los hallazgos radiológicos en las mamografías de screening previo (mamografía normal o con hallazgos benignos, signos mínimos y sospecha de cáncer) y en las obtenidas en el momento del diagnóstico (lesión mamográfica, patrón de densidad glandular, dificultad de detección y de diagnóstico, tamaño radiológico de la lesión, hallazgos en ecografía, etc.). De la anatomía patológica del tumor se ha considerado el tipo y grado histológico, tamaño tumoral, presencia de ganglios axilares metastásicos y marcadores tumorales. Se ha registrado también la edad de la mujer al diagnóstico, sus antecedentes familiares de cáncer de mama, el estado menopáusico, etc.

Hemos clasificado los cánceres de intervalo en categorías según lo propuesto por la Guía Europea de Control de Calidad en mamografía de Screening (Fig. 1).

Cáncer de intervalo	Mamografía de cribado	Mamografía de diagnóstico
Verdadero	Negativa	Positiva
Oculto	Negativa	Negativa
Falso negativo	Positiva	Positiva
Signos mínimos	Signos mínimos	Signos mínimos o positiva
Inclasificable	Positiva, negativa o no disponible	No disponible o no realizada

Figura 1. Clasificación de cánceres de intervalo.

Los contrastes entre proporciones se efectuaron mediante la prueba χ^2 y se ha considerado significativa una $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

La clasificación en categorías de los cánceres de intervalo ha sido la siguiente: 50,2% intervalo verdadero; 10,6% falso negativo; 13,1% signos mínimos; 13,1% ocultos y el resto inclasificables. En la tabla 1 se presentan las diferencias observadas entre cánceres detectados y cánceres de intervalo.

Existen diferencias significativas en cuanto al debut de un cáncer de mama como tumor detectado o como cáncer de intervalo dependiendo del estado menopáusico o no de la mujer (Prueba $\chi^2 = 71,50$; $p=0,000002$). Los patrones de mama de elevada densidad han sido estadísticamente más frecuentes entre los cánceres de intervalo (Prueba $\chi^2 = 14,69$; $p=0,00012$). No hemos observado diferencias significativas según la localización del tumor en la mama. La presencia de "signos mínimos" en las mamografías del cribado anterior ha sido más frecuente en los tumores detectados que en los cánceres de intervalo. Por el contrario las lesiones "sospechosas", que no fueron interpretadas correctamente en el screening previo, fueron infrecuentes en los tumores detectados; en los cánceres de intervalo han representado al 10,6% de los casos. En cuanto a las lesiones radiológicas, los cánceres de intervalo no suelen manifestarse con microcalcificaciones y las imágenes de densidad de contornos imprecisos fueron más habituales que en los tumores detectados. La mayoría de tumores detectados infiltrantes (77,9%), han sido de tamaño inferior a 2 cm. En los Cánceres de Intervalo únicamente alcanzaron el 47,7% de los casos. Según el tipo histológico, el cáncer infiltrante de tipo lobular no ha sido más frecuente entre los cánceres de intervalo; en ambos grupos lo más habitual fue el carcinoma ductal infiltrante. Los cánceres de alto grado histológico son estadísticamente más frecuentes entre los cánceres de intervalo, y las diferencias son más acusadas si se trata de un intervalo verdadero. La afectación axilar al diagnóstico ha sido también mayor en cánceres de intervalo que en tumores detectados.

CONCLUSIONES

1. Los cánceres de intervalo son en muchos aspectos diferentes de los cánceres detectados por el scre-

ening. Aparecen en mujeres más jóvenes, premenopáusicas y con patrón de densidad glandular muy denso. Son además tumores más difíciles de detectar debido a una mayor frecuencia de lesiones de aspecto más indeterminado. Debutan con un tamaño mayor que los cánceres detectados y con más frecuencia son de alto grado histológico y ya han metastatizado a la axila en el momento del diagnóstico.

2. Los porcentajes observados en las distintas categorías de cánceres de intervalo son comparables a los comunicados por otros autores.
3. La revisión de tumores (tanto de cánceres detectados como de intervalo) es necesaria para el Control de Calidad del Programa y muy útil como herramienta de aprendizaje para el radiólogo.
4. Como medidas prácticas para optimizar la detección del cáncer de mama y disminuir el número de cánceres de intervalo recomendamos la realización de mamografías de elevada calidad técnica, la disposición de unas condiciones de lectura adecuadas y la comparación de la mamografía actual con las exploraciones anteriores para poder valorar anomalías sutiles.
5. Si la paciente acude con clínica sospechosa, el manejo debe ser independiente de los hallazgos de la mamografía en el caso de que ésta sea normal.
6. Gracias a la revisión de los cánceres registrados en el programa se ha podido realizar una selección de aquellos que por su interés docente pueden utilizarse en talleres de entrenamiento de radiólogos.
7. Finalmente, queremos destacar la importancia de adquirir experiencia en casos reales mediante la revisión de casos de archivo (tumores detectados y cánceres de intervalo) y el intercambio de experiencias con otros Programas.

Agradecimientos

A Cristina Pardo por su importante colaboración en la realización de este trabajo y a todo el personal de la Sección de Detección Precoz de Cáncer de Mama

Tabla 1. Diferencias entre cánceres detectados y cánceres de intervalo.

	Cánceres Detectados n	%	Cánceres de Intervalo n	%
Estado postmenopáusico	809	71,2	110	56,5
Antecedentes familiares	221	19,5	59	23,3
Patrón de densidad				
- grasa	209	18,5	27	10,9
- densidad moderada	784	69,3	173	69,75
- muy densa	138	12,2	48	19,35
Localización en la mama				
- CSE	419	37,4	63	32,1
- UCS	173	15,4	31	15,8
- UCE	124	11	27	13,7
- CSI	90	8	21	10,7
- RETROAREOLAR	79	7	25	12,7
Screening previo retrospectivo				
- normal	535	72,8	169	73,8
- signos mínimos	166	22,3	32	13,9
- "sospecha de cáncer"	41	5,5	27	10,6
Lesión radiológica diagnóstico				
5A o 5B	408	36,1	55	24
5D	73	6,5	50	21,8
5E	56	4,9	20	8,7
5C	111	9,8	4	1,7
4D	164	14,5	8	3,5
4E	109	9,6	9	3,9
4G	57	5,1	21	9,1
4B	53	4,9	14	6,1
Tamaño tumoral (infiltrantes)				
≤5mm	65	7,5	2	0,9
6-10 mm	245	28,1	18	8
11-20 mm	370	42,4	87	38,8
21-50 mm	174	20	105	46,9
≥50 mm	18	2,1	12	5,4
Tipo histológico				
CDI	754	66,4	194	77,6
CID	234	20,6	12	4,8
CLI	93	8,2	24	9,6
Cáncer Infiltrante*	39	3,4	13	5,2
Otros	16		7	
Grado histológico				
I	328	28,9	46	18,2
II	396	34,9	85	33,6
III	242	21,3	100	39,5
Desconocido	170		22	
Adenopatías axilares				
Positivo	267	23,5	122	48,2
Negativo	704		115	
Desconocido	165		16	

CSE: cuadrante supero externo; UCS: unión de cuadrantes superiores; UCE: unión de cuadrantes externos; CSI: cuadrante supero interno.

5 A 6 5B: nódulos radiológicamente agresivos; 5 D: neodensidad de alta sospecha; 5E: densidad asimétrica con microcalcificaciones de alta sospecha; 5C: microcalcificaciones de alta sospecha; 4D: microcalcificaciones de morfología indeterminada; 4E: distorsión sin microcalcificaciones; 4G: densidad asimétrica que por su morfología o evolución requiere estudio; 4B: nódulo denso o de contorno irregular.

CDI: Carcinoma Ductal Infiltrante; CID: Carcinoma Intraductal; CLI: Carcinoma Lobulillar Infiltrante.

Cáncer Infiltrante*: Cáncer Infiltrante sin especificar ductal o lobulillar.

