

Asbestosis y mesotelioma pleural maligno

Rufino Echegoyen Carmona^a, Rosa María Rivera Rosales^a

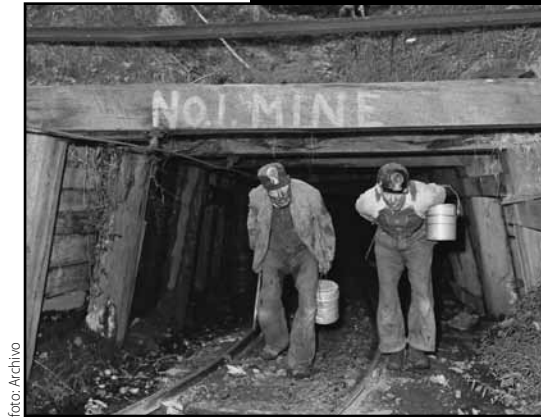


foto: Archivo

Resumen

Trabajo de revisión sobre los aspectos clínicos de la asbestosis y el mesotelioma pleural en el contexto de una posible epidemia de mesotelioma pleural en los próximos 50 años. Estas enfermedades tienen como agente etiológico común a las fibras de asbesto. Se describe la historia del asbesto desde que los cipriotas lo usaron para hacer vestidos hace 5,000 años hasta su participación industrial en la década de 1870 y su prohibición al descubrirlo como causante de la asbestosis, el cáncer pulmonar y el mesotelioma pleural. Se describen las diferencias de la estructura, la química y las propiedades biológicas de los asbestos. En México se utiliza el crisotilo en un 90% para fabricar productos de fibrocemento destinados a la construcción y componentes destinados a piezas de rozamiento, de calefacción y textiles. Se analizan los aspectos clínicos, radiológicos, histológicos y funcionales de la asbestosis y el mesotelioma pleural, así como su tratamiento y prevención. Se refieren los diagnósticos diferenciales de estas enfermedades con otros padecimientos respiratorios. El periodo de latencia tanto de la asbestosis como del meso-

teloma pleural varía de 20 a 40 años, por lo cual nos enfrentamos en México a una epidemia de mesotelioma pleural en los próximos 50 años. La única prevención efectiva de la asbestosis y el mesotelioma pleural maligno es la prohibición de las industrias que utilizan el asbesto.

Palabras clave: *Crisotilo, fibrosis, inmunohistoquímica, metástasis, epidemia, prevención.*

Asbestosis and malignant pleural mesothelioma

Abstract

Review article considering clinical issues of asbestosis and pleural mesothelioma in the context of a potential pleural mesothelioma outbreak in Mexico in the next 50 years. The common etiologic agent of asbestosis and pleural mesothelioma are asbestos fibers. The history of asbestos dates from 5 000 years ago when Cypriots used it to make their garments, until its industrial usage in the 1870s and its prohibition in some countries after finding its direct relationship with asbestosis, lung cancer, and pleural mesothelioma. The main structural characteristics, chemical profile, and biological properties of asbestos are described here. In Mexico, chrysotile, or white asbestos, is used in 90% of the production of fibercements for the building industry, as well as in components of friction pieces, heating and textile industries. This article analyses the clinical, radiological, histological, and functional issues of as-

^aServicio de Neumología Oncológica. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". Secretaría de Salud. México DF.

Correo electrónico: rufino.echegoyen@gmail.com

Recibido: 29-agosto-2012. Aceptado:03-octubre-2012.

bestosis and pleural mesothelioma; as well as their treatment and prevention. The differential diagnoses for this disease in relation to other respiratory illnesses are described. Since the latent period for both asbestosis and pleural mesothelioma is between 20 and 40 years, an outbreak of pleural mesothelioma can be expected in Mexico in the next 50 years. The only effective way to prevent asbestosis and malignant pleural mesothelioma is banning asbestos-related industries.

Key words: *Chrysotile, fibrosis, immunohistochemistry, metastasis, outbreak, prevention.*

La asbestosis y el mesotelioma pleural tienen como agente etiopatogénico al asbesto, cuyas fibras se dividen en: serpentinas, como el crisotilo, y anfíboles, como la crocidolita.

GENERALIDADES

Asbestosis

Es una fibrosis pulmonar difusa producida por la inhalación de fibras de asbesto. Todos los tipos de asbesto están implicados en este padecimiento en mayor o menor grado y la respuesta está en relación directa con la concentración de las fibras dentro del pulmón y lo extenso de la fibrosis. Tiene un periodo de latencia de 15 años o más desde la primera exposición hasta el diagnóstico, sin embargo puede ser menor en función de una elevada exposición.

Mesotelioma

Es una neoplasia producida por fibras de asbesto en el mesotelio de la cavidad pleural, peritoneal, pericárdica y de la albugínea del testículo. El más frecuente es el mesotelioma pleural, que se presenta inicialmente como pequeños nódulos de color grisáceo en la superficie de la pleura parietal o visceral; al progresar engrosa y forma una verdadera coraza al pulmón. Puede extenderse al pericardio, al diafragma, a los nodos mediastinales y a la pared torácica llegando a invadir los tejidos blandos de tórax.

Por consiguiente, la asbestosis y el mesotelioma

maligno pleural tienen como agente etiopatogénico al asbesto^{1,2}.

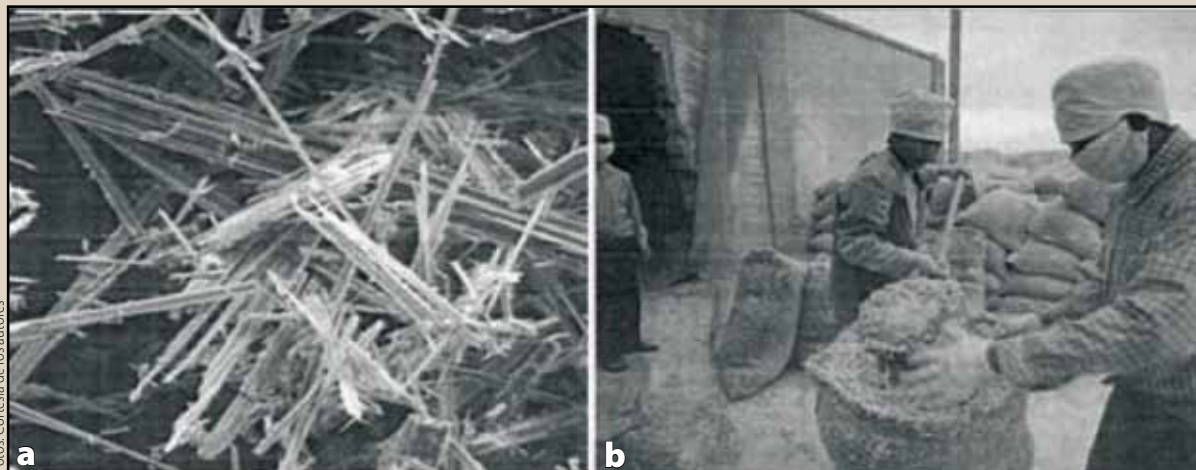
Antecedentes históricos

El asbesto fue utilizado por los cipriotas desde hace 5,000 años para manufacturar vestidos. Los griegos lo utilizaron en las mechas de alumbramiento y los romanos en los vestidos de cremación. Entre los años de 1870 a 1898 diferentes países iniciaron su uso a escala industrial y se llegó a observar que los cardadores de asbesto y los maquiladores de telas padecían enfermedades broncopulmonares. En 1917 se describieron las alteraciones radiológicas que produce la inhalación de asbesto y en 1927 se introdujo el término de asbestosis pulmonar. En los años cuarenta se reportaron 33 casos de mesotelioma pleural difuso en minas del área de Sudáfrica y en 1949 se pensó en la asociación de cáncer pulmonar y asbestosis. El diagnóstico entre asbestosis, cáncer pulmonar y mesotelioma permaneció controversial hasta los años setenta, cuando fue posible diferenciarlos mediante estudios de inmunohistoquímica y el uso del microscopio electrónico³.

Asbesto o amianto

Es el nombre genérico de una variedad de minerales de silicatos de hierro, sodio, magnesio y calcio que se encuentran en forma de fibras. Todos en menor o mayor grado tienen una elevada resistencia a la tensión, al calor y a las sustancias químicas. Los minerales de asbesto se dividen en 2 grupos: a) serpentinas (fibras curvadas), como el crisotilo o asbesto blanco comercializado en el mundo en un 95% de los asbestos, entre otros usos sirve para fabricar productos de fibrocemento destinados a la construcción, y b) los anfíboles (fibras rectas) que comprenden la amosita o asbesto café, la crocidolita o asbesto azul. Otros anfíboles son la tremolita, la actinolita y la anfíbolita. Las fibras de asbesto se diferencian en la estructura, la arquitectura química y las propiedades biológicas⁴.

El crisotilo es un silicato de magnesio cuyas fibras, microscópicamente, semejan un tubo, tienen una textura más suave, son curvadas, de una aérea gruesa en su sección transversal y una carga positiva en su superficie. Son relativamente inestables



Fotos: Cortesía de los autores

Figura 1. a) Imagen macroscópica de las fibras de asbesto. **b)** Condiciones de contaminación ambiental y sin protección adecuada en la que laboran los trabajadores del asbesto.

Tabla 1. Parámetros del tamaño de las fibras del mesotelioma

	Pulmón	Pleura
Longitud en milimicras	4.9	2.3
Diámetro en milimicras	0.13	0.06
Mayores a 4 milimicras	42.0	16.06
Mayores a 8 milimicras	15.0	2.0

en el pulmón, después de ser inhaladas sus fragmentos son más solubles y fácilmente fagocitados por los macrófagos, y se eliminan fácilmente por la mucosa ciliar o los vasos linfáticos. En el humano desaparecen en unas semanas a pocos meses pero algunas localizadas en el tejido fibroso persisten más tiempo. Las fibras de anfíboles son delgadas, más largas, de estructura rígida, recta como agujas y son biopersistentes. Se consideran más dañinas que las del crisotilo. Su persistencia en el pulmón determina su patogenicidad. Las fibras que permanecen en el pulmón, especialmente los anfíboles se llegan a recubrir con ferritina para formar los cuerpos ferruginosos de asbesto. Se ha observado que las fibras más activas del asbesto se acumulan dentro del tejido pleural después de invadir las vías aéreas broncoalveolares. Los anfíboles son empleados menos que el crisotilo, pero esto varía de país a país (**figuras 1a y 1b**).

En los Estados Unidos de América el anfíbole más utilizado fue la amosita, mientras en Inglaterra y Australia fue la crocidolita^{4,5}.

Sebastien et al., con ayuda del microscopio electrónico, estudiaron histológicamente el comportamiento de estas fibras en 112 muestras de tejido pulmonar obtenido en 29 autopsias de trabajadores de molinos de asbesto, textiles, construcción de barcos, de vidrio y de calentadores. En sus estudios histológicos, las fibras de asbesto se encontraron aisladas en el tejido pulmonar y pleural; parecían partículas individuales que permitieron ser contadas y medidas.

En la **tabla 1** podemos observar parámetros del tamaño de las fibras en el parénquima pulmonar y en la pleura.

La concentración de las fibras fue de 420 por $10^5/\text{cm}^3$ de tejido fijado. Pudieron observar que las fibras eran más grandes y más gruesas en el pulmón

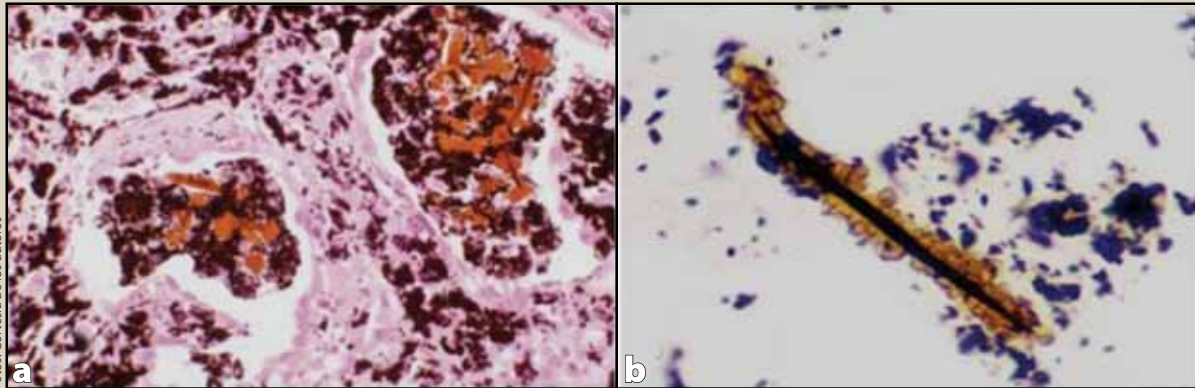


Figura 2. a) Preparación histológica donde se observan los cuerpos de asbesto como bastones fusiformes de color café dorado en el tejido pulmonar. b) Cuerpos de asbesto. Consisten de una fibra central revestida de proteínas que contienen hierro. Se producen cuando los macrófagos intentan fagocitar las fibras de asbesto. El hierro proviene de ferritina.

que en la pleura. Las fibras más dañinas son las que miden más de 8 milimicras de longitud y 0.25 de diámetro.

También se ha reportado que las fibras de anfíboles son más potentes para inducir asbestosis, cáncer pulmonar y mesotelioma en relación a las fibras de crisotilo. La presencia de asbesto en órganos no linfoides sugiere que algunas fibras son transportadas por la corriente sanguínea⁶.

Actualmente no es frecuente la asbestosis acelerada en los países industrializados porque en ellos se han tomado medidas preventivas, mientras que en los países subdesarrollados aún se observa asbestosis⁷.

ASBESTOSIS

Es una neumoconiosis producida por la inhalación de fibras de asbesto que determinan fibrosis pulmonar difusa, engrosamientos pleurales, bronquiectasias, quistes subpleurales y cuerpos de asbesto en el parénquima pulmonar, en el tejido fibroso o en la pleura^{1,2}.

Cambios anatómicos

Las lesiones son más graves en los lóbulos inferiores y en la periferia del pulmón. La fibrosis es lineal o en áreas irregulares, el tejido es de color gris y se

encuentra acentuado en los tabiques secundarios, se observan adherencias pleurales y pulmón en panal de abejas, donde los quistes son subpleurales. En las áreas fibróticas se producen bronquiectasias por tracción¹.

Hallazgos histopatológicos

La asbestosis tiene un patrón histológico de fibrosis intersticial al que se agrega la presencia de cuerpos de asbesto. Ambos componentes deben estar presentes:

- a) *Fibrosis intersticial.* En los periodos iniciales del padecimiento hay poca inflamación y el proceso fibroso se limita a las paredes alveolares que rodean los bronquiolos. De esta posición centroacinar se extiende la fibrosis hasta los bronquiolos adyacentes. Se dice que la fibrosis se localiza alrededor de las paredes bronquiolares. Por su parte, la imagen en panal de abejas se observa en los casos avanzados.
- b) *Cuerpos de asbesto.* El segundo hallazgo microscópico es encontrar los cuerpos de asbesto, que son estructuras delgadas, como tubos con el centro traslúcido, de color café amarillento. Están formados por hierro cubierto por un mucosacárido-proteína. Estos cuerpos se encuentran



Fotos: Cortesía de los autores

Figura 3. a) Radiografía posteroanterior de tórax donde se observa fibrosis pulmonar bilateral extensa y cardiomegalia. **b)** Corte tomográfico donde puede apreciarse fibrosis, pequeños quistes subpleurales y engrosamiento pleural a nivel del seno costodiafragmático posterior de ambos pulmones.

en el tejido fibroso, pero también pueden observarse en los espacios alveolares o en el citoplasma de las células multinucleares. Habitualmente se pueden identificar con una tinción de hematoxilina-eosina. Dos o más cuerpos de asbesto por centímetro cuadrado en un corte de 5 micras son indicativos de asbestosis. En ocasiones las fibras pueden ser observadas en un lavado broncoalveolar utilizando un microscopio de luz, o mediante el microscopio electrónico (**figuras 2a y 2b**).

La biopsia pulmonar generalmente no se lleva a cabo, sólo puede aceptarse cuando se requiere confirmar los datos clínicos y radiológicos para determinar o excluir el diagnóstico de cáncer o mesotelioma, o porque es necesario diferenciarla de otra enfermedad intersticial difusa pulmonar^{1,5}.

El problema del diagnóstico es la discrepancia entre los hallazgos radiológicos y los resultados histopatológicos. La identificación de los cuerpos de asbesto hace la diferencia^{3,5,8}.

Cuadro clínico

El diagnóstico de asbestosis se fundamenta en: a) antecedentes de exposición al asbesto como en los mineros, los trabajadores de la molienda del asbesto, de los astilleros, de los ductos de calor, los electricis-

tas, de quienes laboran en la fabricación de ladrillos térmicos, en los hornos, en la industria de la construcción, en los trabajadores que utilizan el asfalto o los muebles que contienen asbesto etc., b) es más frecuente en el sexo masculino, en edades mayores a los 60 años, c) el cuadro clínico presenta tos seca, disnea progresiva, dolor, cianosis, dedos en palillo de tambor, estertores finos en las bases pulmonares y adelgazamiento, d) los datos radiográficos de fibrosis pulmonar, con ligero engrosamiento pleural, bronquiectasias y pequeños quistes subpleurales, e) disminución en los resultados de las pruebas funcionales respiratorias, con volúmenes disminuidos y obstrucción al flujo aéreo e hipoxemia, f) en casos graves existe una relación directa entre la exposición elevada y un tiempo de latencia clínica corta, g) la biopsia pulmonar puede aceptarse cuando el diagnóstico requiere ser preciso, ya que los datos anteriores son suficientes para orientar el diagnóstico a una neumoconiosis por asbesto^{1,3}.

Imagenología

En la radiografía simple de tórax se observa: tórax en tonel, imágenes reticulares y lineales en las bases pulmonares, cardiomegalia, en ocasiones ligero engrosamiento pleural o fibrosis pleural difusa (**figura 3a**).

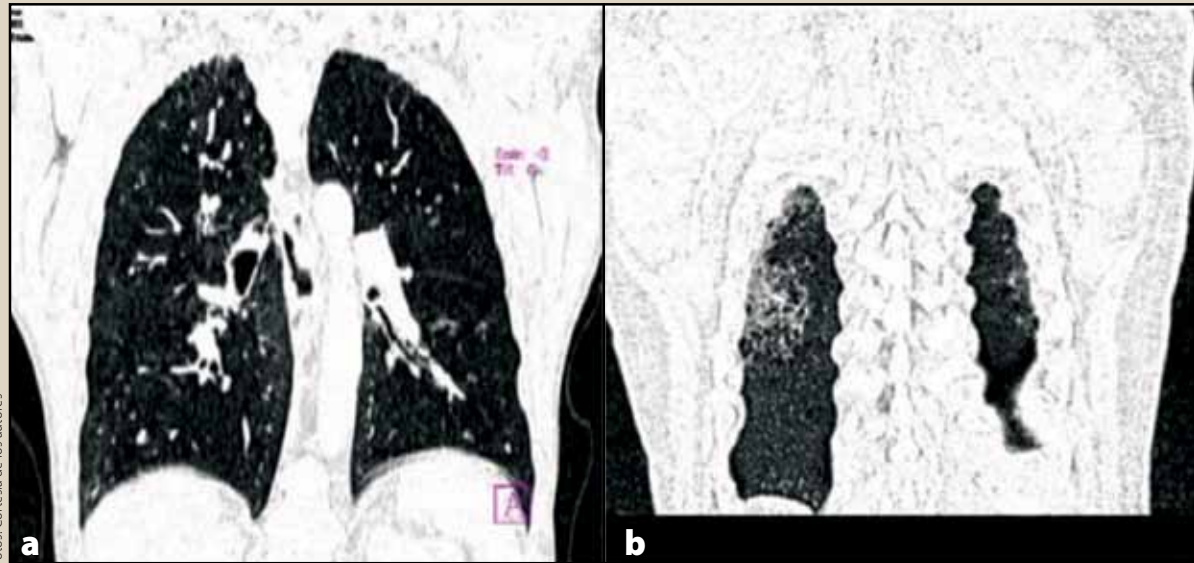


Figura 4. a) Corte tomográfico frontal donde se observan nódulos uniformemente distribuidos en ambos campos pulmonares, las lesiones endobronquiales y los engrosamientos pleurales en ambos vértices pulmonares en un paciente con asbestosis pulmonar. **b)** Corte tomográfico frontal a nivel de la canaladura costovertebral, se observa fibrosis pulmonar, engrosamiento pleural y quistes pulmonares subpleurales.

La tomografía computada y la tomografía de alta resolución son más sensibles y específicas en los hallazgos pulmonares y pleurales. En la tomografía computada de alta resolución se observa engrosamiento pleural e intercisural, imagen en panel de abejas, en algunos sitios, sobredistensión pulmonar y quistes subpleurales (**figuras 3b, 4a y 4b**).

El diagnóstico radiológico de asbestosis es difícil porque hay que diferenciarlo de la fibrosis intersticial pulmonar, de la neumonía intersticial difusa o de la fibrosis pulmonar idiopática^{1,5,8}.

Pruebas funcionales respiratorias

La espirometría muestra disminución del funcionamiento pulmonar, habitualmente la capacidad pulmonar está disminuida, el volumen espiratorio en el primer segundo y el flujo espiratorio medio también se encuentran disminuidos, además se observa incremento del volumen residual. La gasometría muestra hipoxemia, disminución de la difusión del CO₂ y en ocasiones hipercapnia.

Diagnóstico diferencial con otras enfermedades

1. *Asbestosis y fibrosis pulmonar idiopática.* a) La fibrosis en la asbestosis se acompaña de poca inflamación, la cual es más marcada en la fibrosis pulmonar idiopática, b) en un tiempo corto de evolución, los focos fibrosos que caracterizan a la fibrosis pulmonar idiopática son poco frecuentes en la asbestosis, c) la asbestosis se acompaña casi siempre de fibrosis en la pleura visceral, lo que es raro en la fibrosis pulmonar idiopática.
2. *Asbestosis y neumoconiosis por otros polvos.* En estos padecimientos el diagnóstico diferencial es difícil porque en las 2 enfermedades se encuentra la inhalación de polvos y la fibrosis, que en ambos es centroacinar, por lo que los antecedentes ocupacionales son muy importantes.
3. *Asbestosis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.* Igual que en el caso anterior, los antecedentes son muy importantes, en la primera el trabajo con el asbesto y en la segunda el antecedente de tabaquismo crónico. En ambas, la fibrosis también es centroacinar.

4. *Asbestosis y neumonitis por hipersensibilidad.*

Esta es una enfermedad crónica que tiene como antecedente la convivencia en un ambiente con sustancias habitualmente proteicas que determinan hipersensibilidad progresiva a estas sustancias y el cuadro clínico se caracteriza por tos, expectoración mucosa, febrícula, disnea progresiva y ataque al estado general. En las radiografías aparecen opacidades en vidrio despulido, imágenes en panal de abejas, zonas de enfisema pulmonar, pequeños quistes de paredes delgadas con fibrosis intersticial y bronquiolar^{1,3,5,9}.

Tratamiento

La asbestosis es una enfermedad incurable, irreversible, incapacitante y a menudo mortal en un tiempo más o menos corto posterior al diagnóstico. El tratamiento comprende mucolíticos, broncodilatadores, antibióticos para las infecciones respiratorias agregadas y oxigenoterapia en caso necesario. La administración de mucolíticos mejora la tos y facilita la expulsión del asbesto de las vías respiratorias, los broncodilatadores reducen la obstrucción al flujo de aire con alivio sintomático de la disnea, los antibióticos variados se administran en los casos de infecciones respiratorias agregadas, y el oxígeno se vuelve indispensable en los casos avanzados de insuficiencia respiratoria.

Los broncodilatadores se administran por inhalación o por vía oral. Se prefiere por inhalación porque actúan de forma directa, rápida y permiten utilizar dosis más bajas. Son broncodilatadores beta-2-adrenérgicos de acción rápida el salbutamol, la terbutalina o el fenoterol; los de acción prolongada como el salmeterol o el formoterol son útiles para el control de los síntomas persistentes. Los broncodilatadores anticolinérgicos como el bromuro de ipratropium tienen una acción más lenta que los beta-2-adrenérgicos. Las metilxantinas como la teofilina son de acción broncodilatadora menos intensa que los beta-2-adrenérgicos. El ipratropio, además de ser un broncodilatador, tiene una acción vasodilatadora pulmonar, aumenta el gasto cardíaco y la perfusión del miocardio isquémico, lo cual puede ser útil en el manejo del paciente con *cor pulmonale* o insuficiencia cardíaca. La teofilina

En México se usa el crisotilo en un 90% para fabricar productos de fibrocemento, calefacción, piezas de rozamiento y textiles.

de liberación lenta se administra una o dos veces al día, es útil para tratar los síntomas permanentes y nocturnos.

Es conveniente la aplicación anual de vacunas polivalentes contra la influenza, y la vacuna contra el neumococo, que debe repetirse cada 5 años. Está indicado restringir la exposición a sustancias irritantes y dejar de fumar.

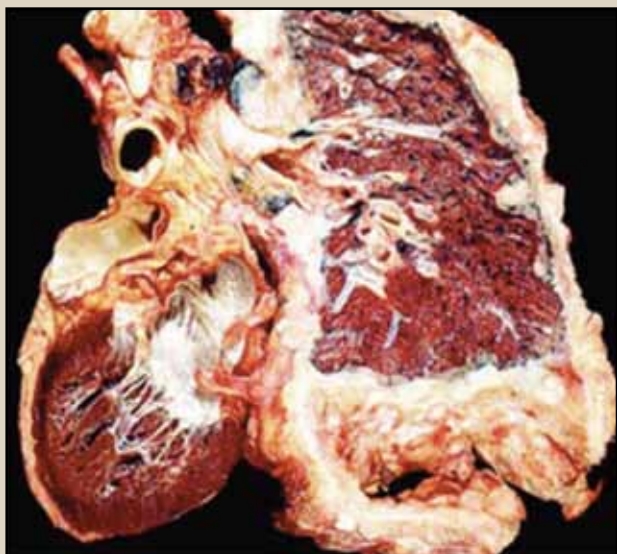
Sin embargo, la enfermedad continúa avanzando incluso después de cesar la exposición al polvo^{5,9,10}.

Prevención

La asbestosis es una enfermedad progresiva para la cual no se cuenta con un tratamiento curativo, las medidas señaladas antes mejoran los síntomas y permiten una mejor calidad de vida. Es conveniente el uso de campanas, extractores o colectores que contribuyan a ventilar y mejorar el ambiente de trabajo, así como utilizar máscaras y otros elementos de protección. El trabajador debe lavarse las manos con frecuencia, bañarse y cambiarse de ropa al acabar la jornada. La ropa utilizada en el trabajo debe quedarse en el sitio de trabajo. La asbestosis puede manifestarse hasta 20 o más años después del inicio de la exposición. En fin, es un problema importante de medicina del trabajo¹⁰.

MESOTELIOMA PLEURAL

El mesotelioma pleural maligno es un tumor agresivo resistente al tratamiento cuya incidencia se ha incrementado en todos los países. En el mesotelioma el asbesto tiene una relación causal semejante al tabaco para el cáncer pulmonar. El incremento mundial del mesotelioma se debe a la demanda de asbestos después de la segunda guerra mundial, en relación a la industrialización de los países, lo que explica el incremento de la incidencia del mesotelioma pleural en ellos, y más tarde la transferencia de este padecimiento a los países subdesarrollados.



Fotos: Cortesía de los autores

Figura 5. Preparación anatómica donde se observa el pulmón encarcelado por el mesotelioma, penetra el parénquima pulmonar, invade el mediastino, el pericardio y el diafragma.

El futuro del mesotelioma está íntimamente ligado al uso del asbesto en el mundo^{2,4,7,11,12}.

Etiopatogenia

Se han propuesto 4 posibles patogenias para explicar cómo las fibras de asbesto pueden producir mesotelioma:

- Por irritación pleural. Se ha demostrado que la longitud y el grosor de las fibras de asbesto permiten llegar hasta el alveolo pulmonar, penetrar e irritar la pleura repetidamente, y producir inflamación. Este proceso puede llegar a formar placas, engrosamiento, derrames y finalmente mesotelioma.
- Interfiriendo con la mitosis. Las fibras de asbesto son capaces de interferir con el proceso de mitosis, con lo que llegan a producir aneuploidía y otras formas de daño cromosómico que caracteriza al mesotelioma.
- El asbesto induce en las células un daño mediado por reacciones oxidativas relacionadas con el hierro, que inducen daño en el ácido desoxirribonucleico (DNA) y rupturas de su cadena.

- La fosforilación de las citoquinas que actúan sobre los factores de crecimiento inducen la multiplicación de las células mesoteliales.

El análisis citogenético convencional muestra que la mayor parte de los mesoteliomas tiene un cariotipo anormal, frecuentemente con aneuploide extenso y rearrreglos estructurales. La pérdida del cromosoma 22 es el cambio más común, pero se han observado cambios estructurales de otros genes.

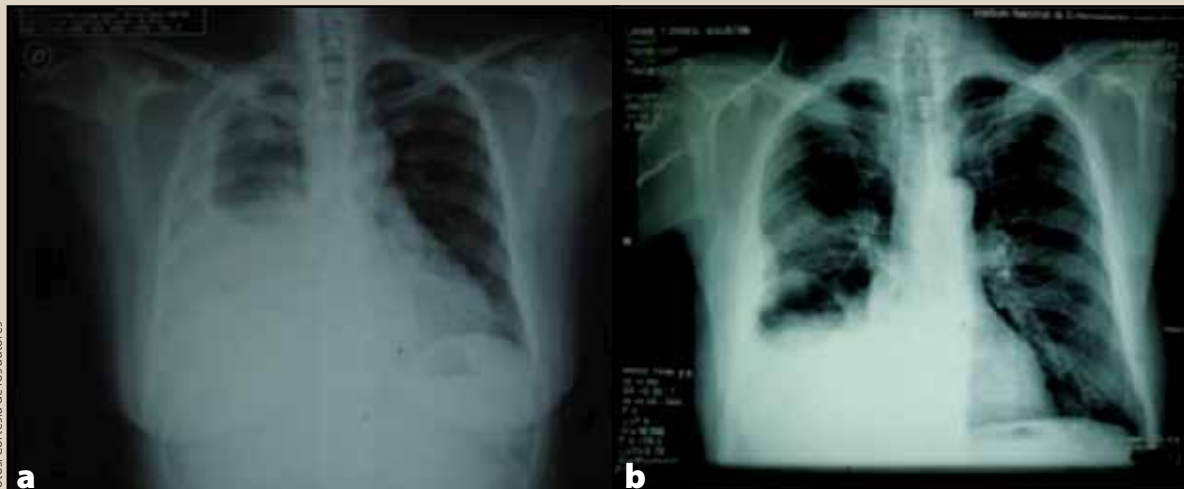
Los virus polioma del mono SV40 son un grupo de virus con una pequeña cadena de DNA que bloquea los genes supresores tumorales y es un potente virus de las células de los humanos. Contaminó la vacuna Salk de la polio que se aplicó ampliamente entre los años de 1950 a 1960. Se observó frecuentemente en pacientes con mesotelioma, sin embargo, a la fecha no se ha precisado con evidencia que el virus SV40 origine el mesotelioma. El asbesto es el agente más importante^{4,9}.

Hallazgos histopatológicos

El estudio histológico de las lesiones permite diferenciar el mesotelioma de una paquipleuritis de otra etiología, de un sarcoma o del adenocarcinoma pulmonar con el cual se confundía anteriormente. El mesotelioma forma estructuras papilares que hacen difícil distinguirlo de un adenocarcinoma en una tinción con hematoxilina-eosina. Los estudios de inmunohistoquímica permiten precisar el diagnóstico. Los adenocarcinomas se distinguen porque se tiñen con el antígeno carcinoembrionario y el mucocarmín. De los sarcomas se distinguen porque los mesoteliomas se tiñen con el azul anciano y son positivos a la tinción de las citoqueratinas. Posteriormente insistiremos en la diferenciación inmunohistoquímica del mesotelioma¹²⁻¹⁴.

Cuadro clínico

Se caracteriza porque el paciente acude a consulta por dolor torácico, derrame pleural o disnea. Estos síntomas se presentan juntos en el 90 % de los casos. La disnea es producida por el derrame o el engrosamiento pleural, menos ocasiones por tumores pleuropulmonares. El engrosamiento pleural encarcela al pulmón, lo infiltra y se extiende



Fotos: Cortesía de los autores

Figura 6. a) Radiografía de tórax con derrame pleural derecho y engrosamiento pleural. **b)** Mesotelioma pleural que muestra una tumoración en la base pulmonar derecha, en el diafragma, en la pleura mediastinal y en la pleura costal, e infiltración del pulmón derecho.

a otros órganos del tórax, en ocasiones invade los tejidos blandos (**figura 5**).

Como síntomas agregados tenemos: fatiga, fiebre, diaforesis, palidez, mal estado general y pérdida de peso. En periodos más avanzados de la neoplasia, se producen compresiones de órganos intratorácicos, con disfonía, disfagia, síndrome de vena cava superior y dolor irradiado al brazo correspondiente. Las metástasis se observan en los nodos mediastinales, mamarios, supraclaviculares y en órganos distantes. Es más frecuente en el hombre que la mujer, tiene un periodo de latencia de 15 a 40 años desde la primera exposición a las manifestaciones clínicas, es progresivo y la supervivencia se estima de 9 a 12 meses después del diagnóstico^{2,16,17}.

Imagenología

La radiografía simple de tórax muestra derrames pleurales, engrosamiento e irregularidades de la pleura parietal o masas pleurales (**figuras 6a y 6b**).

La tomografía computada de tórax precisa la invasión al pericardio, al diafragma, a los nodos mediastinales, invade las costillas y puede progresar hacia los planos blandos del tórax (**figuras 7a y 7b**).

La PET (tomografía con emisión de positrones) se utiliza como un examen para identificar la extensión a ganglios linfáticos u órganos extratorácicos^{5,8}.

Exámenes de laboratorio

Sin ser específicas de malignidad, se puede encontrar anemia, trombocitosis, elevación de las gammaglobulinas e hipoalbuminemia.

Pruebas funcionales respiratorias

La espirometría y la pletismografía confirman el diagnóstico de patrón restrictivo secundario al engrosamiento pleural que restringe la distensibilidad pulmonar e incrementa la retracción elástica pulmonar con disminución de la capacidad vital y del flujo del aire en el primer segundo y alargamiento del flujo máximo espiratorio. La gasometría muestra hipoxemia que da por resultado una insuficiencia respiratoria restrictiva, obstructiva y oxigenadora. En estadios avanzados se presenta hipercapnia, cuyo control requiere el uso de respiradores.

Diagnóstico

El diagnóstico preciso de mesotelioma pleural maligno se hace con un estudio inmunohistoquímico efectuado en el líquido pleural o en biopsias obtenidas mediante: a) toracocentesis para estudio citológico del líquido pleural, donde se observan células malignas en el 33% de los casos, b) biopsia por aspiración con aguja de Abrams o con trucut, que proporciona de 30 a 50% de resultados positivos, c)

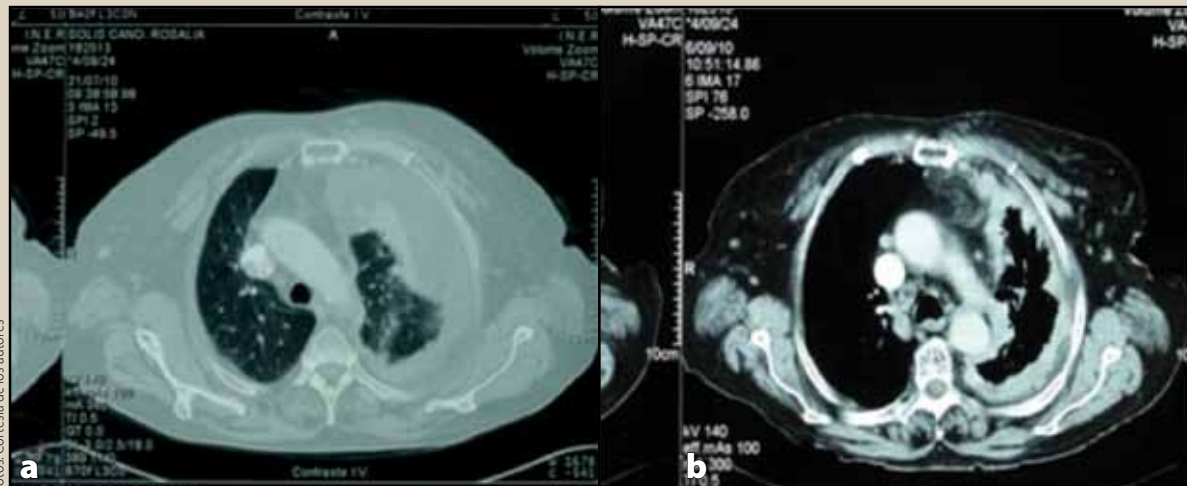


Figura 7. a) Corte tomográfico que permite observar el mesotelioma pleural izquierdo formando una coraza al pulmón y desviando el mediastino a la derecha. También puede observarse engrosamiento pleural izquierdo. **b)** Corte tomográfico que muestra cómo el mesotelioma pleural forma una coraza al pulmón e infiltra los órganos mediastinales.

toracoscopía, que visualiza las lesiones pleurales y pulmonares y ofrece un 98 % de diagnósticos, d) lo mismo sucede empleando las minitoracotomías, e) la broncoscopia permite observar lesiones endobronquiales cuando el tumor ha invadido el parénquima pulmonar y las vías aéreas, f) la mediastinoscopia localiza metástasis en los nodos mediastinales¹³⁻¹⁵.

Tipos histológicos del mesotelioma pleural maligno

Histologicamente hay 3 tipos de mesoteliomas (**figuras 8a y 8b**):

1. El mesotelioma epitelioide que es el más frecuente y del que existen 3 variedades: el tubular, el papilar y el sólido.
2. El mesotelioma sarcomatoide.
3. El mesotelioma mixto.

Los estudios con inmunohistoquímica permiten diferenciar los mesoteliomas pleurales malignos de otros tumores como el adenocarcinoma pulmonar, el sarcoma etc. (**figura 9**).

Los mesoteliomas epitelioides dan reacción positiva a la calretinina, citoqueratina 5/6, HBME-1, y mesotelina. Por el contrario, el adenocarcinoma pulmonar da positivos CEA, TTF-1, Ber-EP4.

El mesotelioma sarcomatoso tiene queratina positiva con extensos depósitos de colágena, si ésta predomina se llama desmoplástico.

Cuando la inmunohistoquímica se encuentra dudosa el estudio de inmunohistoquímica con microscopia electrónica ayuda a distinguirlos.

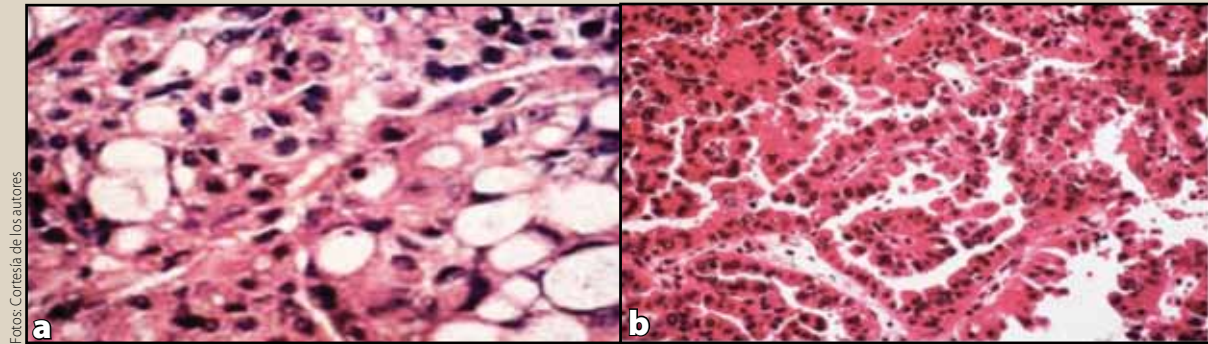
La SMRP (Serum Mesothelin-Related Protein) es una proteína de superficie, circulante de mesotelina, que tiene importancia en la adhesión de las células mesoteliales. Se encontró elevada en el 84% de los pacientes con mesotelioma y sólo en 2% con otra patología pleural o pulmonar. Por lo que puede ser un elemento útil en el diagnóstico del mesotelioma^{13,14,18}.

Clasificación

En 1994 el International Mesothelioma Interest Group elaboró un sistema para la estadificación del mesotelioma, basado en el Sistema Internacional de Estadificación TNM para el cáncer pulmonar. Es de poca utilidad para el manejo médico de la enfermedad pero importante en las decisiones quirúrgicas¹⁹.

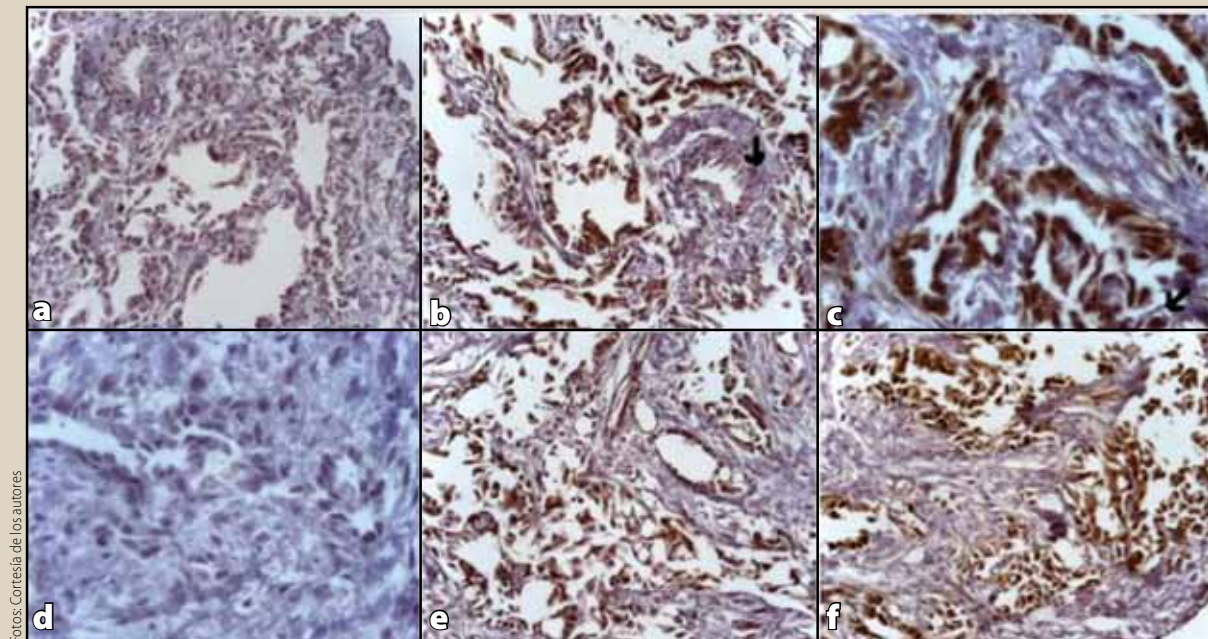
Tratamiento

Ningún tratamiento ha probado ser curativo. Reducen el tumor, mejoran el dolor, la disnea y el estado



Fotos: Cortesía de los autores

Figura 8. a) Histología: constituido por tejido fibroso duro, donde se distinguen formaciones mesoteliales de aspecto tubular o papilar. **b)** La forma difusa tiende a mostrar estructuras tubulares revestidas de células mesoteliales.



Fotos: Cortesía de los autores

Figura 9. Panel de reacciones de IHQ necesarias para el diagnóstico de mesotelioma. Las figuras **a** y **b** corresponden al marcador BerEP-4 negativo, ya que es un marcador específico de adenocarcinoma. Las figuras **c** y **d** corresponden al marcador HMBE-1, y **e** y **f** corresponden a la calretinina; los cuatro son positivos y específicos en más del 99% de los mesoteliomas.

general. El tratamiento utiliza la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía, en forma independiente o combinada, acuerdo con lo avanzado del padecimiento, la edad y el estado general del paciente.

- **Quimioterapia.** Se utilizan diferentes esquemas terapéuticos y el platino es el medicamento de base, asociado al pemetrexed, la gemcitabina, la doxorubicina o la vinorelbina.

- **Cirugía.** Puede ser paliativa como la pleurodesis indicada en los derrames pleurales, la pleurectomía que comprende la resección de la pleura parietal y visceral con objeto disminuir la masa tumoral, mejorar el dolor y la disnea. La pleuroneumonectomía, que es una opción con fines curativos; sin embargo, debe tenerse en cuenta la posibilidad de recurrencias locales y metastásicas.



Foto: Archivo

Asbestosis: fibrosis pulmonar difusa con engrosamiento pleural, quistes subpleurales, bronquiectasias y cuerpos de asbesto. Los cuerpos de asbesto están formados por hierro cubierto por un mucosacarido-proteína.

El diagnóstico de la enfermedad se toman en cuenta antecedentes laborales, insuficiencia respiratoria progresiva e imagen radiográfica de fibrosis intersticial difusa.

Mesotelioma pleural: cáncer pleuropulmonar progresivo, el periodo de latencia de 20 a 40 años y tiene una sobrevida de 9 a 12 meses al diagnóstico, el cual requiere de un estudio inmunohistológico de las biopsias tumorales. Su tratamiento es multimodal: quimioterapia, radioterapia y cirugía.

La única prevención de la asbestosis y el mesotelioma es prohibir las industrias relacionadas con el asbesto.

- **Radioterapia.** Su uso es limitado, teniendo en cuenta la naturaleza difusa del tumor. Está indicada para paliar el dolor o disminuir la invasión tumoral en el sitio donde se hizo una toracocentesis, se colocó una sonda de drenaje o una minitoracotomía. La radiación extensa no ha sido exitosa.
- **Tratamiento multimodal.** Comprende la resección quirúrgica, la quimioterapia adyuvante y la radioterapia; ofrece cierta supervivencia mayor, pero no escapa a las recurrencias locales²⁰⁻²².

Pronóstico

Depende la intensidad de la sintomatología, el tamaño del tumor, la presencia de metástasis, la edad, el estado general del paciente, la leucocitosis, la pérdida de peso, la deshidrogenasa láctica mayor de 500 UI/l. Es más grave el mesotelioma sarcomatoide o mixto que el epitelial: Se ha calculado que la supervivencia media de vida va de 4 a 18 meses a partir del diagnóstico^{3,9,10,23}.

Prevención

Teniendo en cuenta que el mesotelioma pleural maligno es irremediamente progresivo, el periodo de latencia es muy prolongado, el tratamiento es agresivo y sólo prolonga la vida, consideramos que no existe prevención. La única prevención efectiva es prohibir la extracción de este mineral y de las industrias relacionadas con el asbesto. Esta actitud ya la han tomado 40 países, incluida la totalidad de los Estados Miembros de la Unión Europea, los Estados Unidos y Canadá. Pero sucede que al prohibirlas en sus países las trasladan a los países subdesarrollados, pobres, que carecen de una legislación adecuada que proteja a los trabajadores¹⁰⁻¹².

La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) ha considerado al asbesto como cancerígeno desde 1977. El 5 de mayo del año 2006 la OMS concluyó que: a) todos los tipos de asbesto causan asbestosis, mesotelioma y cáncer pulmonar, b) no existe un nivel seguro de exposición al asbesto, c) existen sustitutos seguros, d) la exposición de los trabajadores y de otros usuarios de los productos que contienen asbesto es extremadamente difícil controlar^{10,23-25}.

En México el uso del crisotilo está muy extendido, aproximadamente el 90% de esta fibra mineral se usa para fabricar productos de fibrocemento destinados a la construcción y a fabricar componentes destinados a piezas de rozamiento (7%) y textiles.

CONCLUSIONES

Puede concluirse que el trabajador con exposición intensa al asbesto, como sucede en las minas y en la molienda de este mineral, o en la fabricación de materiales que le contengan, en poco tiempo desarrolla asbestosis y si la exposición se prolonga aunque sea a una concentración relativamente menor como sucede en los trabajadores de las industrias de la construcción, de aislantes, de hornos, la automotriz, de astilleros, etc., ocasiona mesotelioma.

Si tenemos en cuenta que el periodo de latencia del mesotelioma es de entre 20 y 40 años, en México tendremos un incremento del mesotelioma en los próximos 50 años debido a que los casos actuales probablemente tengan su origen en los años de 1961 a 1980, que corresponden al periodo de mayor instalación de industrias del asbesto en México, y las que están funcionando actualmente prolongarán la frecuencia del mesotelioma por varias decenas de años más^{11,16,17,25,26}.

La única prevención real para la asbestosis pleuropulmonar y el mesotelioma pleural maligno es legislar y prohibir las industrias relacionadas con el asbesto. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kishimoto T, Kato K, Arakawa H, et al. Clinical, radiological and pathological investigation of asbestosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8:899-912.
2. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet*. 2005;366:397-408.
3. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al. Pathology of asbestosis. An update of the diagnostic criteria. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;(134):462-80.
4. Godleski JG. Role of asbestos in etiology of malignant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin*. 2004;(14):479-87.
5. Roach HD, Davies GF, Attanoos R, et al. Asbestos: When the Dust Settles –An Imaging Review of Asbestos-- related Disease. *RadioGraphics*. 2002;22:S167-S184.
6. Sebastien P, Janson X, Gaudichet A, et al. Asbestos retention in human respiratory tissues: comparative measurements in lung parenchyma and in parietal pleura. *IARC Sci Publ*. 1980;30:237-46.
7. Zellos L, Christiani DC. Epidemiology, biologic behavior, and natural history of mesothelioma. *Thorac Surg Clin*. 2004;(14):469-77.
8. Wang ZF, Reddy GP, Gotway MB, et al. Malignant Pleural Mesothelioma: Evaluation with CT, MR Imaging, and PET: *RadioGraphics*. 2004;24:105-19.
9. Orpella X, Ramírez L, Schlaghecke. Enfermedades relacionadas con los asbestos. *MMC*. 2007;14(10):610-6.
10. WHO. Resolution Concerning Asbestos. In: Ninety-fifth International Labour Conference, Geneva, 31 May-16 June 2006. Report of the Committee on Safety and Health. Geneva, International Labour Conference. Annex 20/69.
11. Kukreja J, Jaklitsch MT, Wiener DC, et al. Malignant pleural mesothelioma: overview of the North American and European experience. *Thorac Surg Clin*. 2004;(14):435-45.
12. Aguilar-Madrid L, Juárez PC, Markowitz S, et al. Globalization and the transfer of hazardous industry: asbestos in Mexico, 1979-2000. *Int J Occup Environ Health*. 2003;9:272-9.
13. Bates SE. Clinical applications of serum tumor markers. *Ann Intern Med*. 1991;115(8):623-38.
14. Lumb PD, Suvarna SK. Metastasis in pleural mesothelioma. Immunohistochemical markers for disseminated disease. *Histopathology*. 2004;44:345-52.
15. Corson JM. Pathology of mesothelioma. *Thorac Surg Clin*. 2004;(14):447-60.
16. Méndez VM, López RP, Campos PG, et al. Pleural mesothelioma in paraoccupational environmental and occupational patients exposed to asbestos. *Rev Med Inst Mex Seg Soc*. 2010;48 (4):361-6.
17. Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, et al. Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol* . 2009;27:2081-90.
18. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med*. 2005;1591-603.
19. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest*. 1995;108:1122-8.
20. Ellis P, Davies AM, Evans WK, et al. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol*. 2006;1:591-601.
21. Vogelzang NJ. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Lancet*. 2008;371:1640-2.
22. Garland L, Flores R, Tsao A. Individualizing mesothelioma treatment: small steps into a brighter future. *Clin Lung Cancer*. 2010;11(6):371-3.
23. International Agency for Research on Cancer, Lyon. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. 1977:14.
24. Aguilar-Madrid G, Robles-Pérez E, Juárez Pérez C, et al. Estudio de casos y controles de Mesotelioma maligno Pleural en trabajadores con Seguridad Social en México. *American Journal of Industrial Medicine*. 2009.
25. WHO. Summary consensus report of WHO workshop on mechanisms of fibre carcinogenesis and assessment of chrysotile asbestos substitutes. World Health Organization, Lyon, France. Geneva. 2005, 8-12 November.