

# La relación entre el mesotelioma maligno y la exposición al asbesto

## *Relationship between mesothelioma and asbestos exposure*



«Se describe una actualización del vínculo entre la exposición a los asbestos y sustancias similares con el riesgo de mesotelioma maligno, en términos epidemiológicos, fisiopatológicos y de la medicina del trabajo, a partir de las conclusiones de la Segunda Conferencia Italiana de Consenso sobre Mesotelioma.»

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

**Corrado Magnani**

University of Eastern Piedmont, Novara, Italia

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 + Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor, autoevaluación.

Novara, Italia (especial para SIIC)

**SIIC: La prevalencia de mesotelioma maligno ha experimentado una tendencia creciente en las últimas décadas. ¿Cuáles son las principales razones de esta variación en la epidemiología?**

CM: La epidemiología del mesotelioma maligno se relaciona estrechamente con la exposición al asbesto: hemos observado cambios acentuados en la incidencia de mesotelioma maligno tanto en el tiempo (con una tendencia paralela a la de la utilización de asbesto) como en términos geográficos, con picos de incidencia en las comunidades que experimentan exposición a esta sustancia.

**El asbesto se utiliza en diversas industrias; se reconoce este producto como un importante factor de riesgo de mesotelioma maligno. ¿Podría describir brevemente las características de la exposición al asbesto?**

Para empezar, recordemos que la palabra asbesto agrupa diversos minerales fibrosos, de los cuales cuatro tipos se emplean a nivel industrial: la crisolita, la crocidolita, la amosita y, en forma muy limitada, la tremolita. La crocidolita, la amosita y la tremolita pertenecen al grupo de los anfíboles.

Los asbestos se han utilizado en forma generalizada en la industria. En un artículo citado en la Segunda Conferencia Italiana de Consenso sobre Mesotelioma, en relación con los efectos carcinógenos de la exposición a los asbestos, se han señalado alrededor de tres mil usos diferentes. Sin embargo, esta gran cantidad puede agruparse en un número mucho más reducido de categorías. Los asbestos fueron utilizados (en numerosos países, aún se emplean) especialmente, pero no de modo exclusivo, en protección contra el fuego, en forma de vestimenta; para aislamiento térmico de calderas, agua caliente, conductos de vapor y estructuras similares; como protección contra el fuego de estructuras de acero, muy a menudo mediante fibras aerosolizadas de asbesto; en la producción de frenos y embragues; como cementos de re-

fuerzo y resinas (sobre todo en los asbestos cementados, pero también para reforzar materiales elaborados con resinas), y como relleno de pinturas, yesos, etcétera. Existen otros usos posibles, pero los mencionados son los más comunes. Además, debemos recordar que la vena del mineral de asbesto (serpentina) se utiliza también como balasto de caminos y vías férreas, dado que es un material fuerte y de bajo costo. La producción de asbestos cementados ha sido la industria que ha utilizado la mayor proporción de asbestos; el tipo de asbesto empleado depende del producto: en nuestra experiencia, los anfíboles constituían hasta el 30% de los asbestos utilizados en los acueductos de alta presión y, en general, los asbestos representan cerca del 10% del peso seco de los materiales cementados.

En la actualidad, sólo se extrae y se utiliza crisolita. El uso industrial de anfíboles está prohibido en todas partes, según mis conocimientos, pero aún permanecen en viejos barcos y plantas industriales y representan un verdadero peligro, en particular durante el mantenimiento o el decomisado. Además, estos productos son una fuente importante de contaminación ambiental por asbestos y el decomisado es muy costoso. Por lo tanto, es común el vertido ilegal de materiales antiguos con alto contenido de asbestos, en especial en los países con recursos económicos limitados. Estos conceptos se aplican también para los asbestos cementados, muy comunes en entornos urbanos o agrícolas y considerados una fuente relevante de contaminación por asbestos.

La información epidemiológica de los estudios actuales aún demuestra un acentuado incremento del riesgo de mesotelioma maligno para los sujetos expuestos en períodos recientes, lo que confirma la dificultad de mantener la exposición bajo control. Los reclamos acerca del uso seguro de los asbestos se contraponen con la observación del mayor riesgo de mesotelioma maligno tras la exposición ambiental a estas sustancias y la imposibilidad de decomisado correcto de la totalidad o la mayoría de estos productos, con especial énfasis en los asbestos cementados. No existen alternativas a la prohibición de estas sustancias para la prevención exitosa de los trabajadores y la población general. La prohibición de los asbestos es la única medida eficaz para prevenir el mesotelioma maligno.

**¿Pueden los asbestos naturales y los minerales similares al asbesto asociarse con el mesotelioma maligno en los seres humanos?**

Se ha confirmado que la inhalación de las fibras de asbestos y de algunos minerales similares al asbesto (como

la erionita, una fibra mineral natural) se asocia con riesgo de cáncer en los seres humanos. El mesotelioma maligno recibe en la actualidad una gran atención, pero no representa la única neoplasia vinculada con los asbestos: el cáncer de pulmón se correlaciona en forma indudable con la exposición a estas sustancias y el número de casos de la enfermedad atribuible a los asbestos es al menos tan grande como la cantidad de casos de mesotelioma maligno. Otras neoplasias vinculadas en forma indiscutible con la exposición al asbesto incluyen el cáncer de laringe y el cáncer de ovario. Se describe una probable asociación de la exposición con neoplasias gástricas e intestinales (monografía 100C de la *International Agency for Research on Cancer* [IARC]).

En algunos estudios se ha observado la aparición de mesotelioma maligno tras la exposición a materiales similares al asbesto que se encuentran presentes en el medio ambiente (Capadocia, en Turquía; Libby, en los Estados Unidos; Biancavilla, en Italia).

***Se ha identificado la biopersistencia y la depuración de distintas fibras de asbestos. ¿Cree que esas diferencias pueden desempeñar un papel en la aparición de mesotelioma maligno?***

Los anfíboles tienen una mayor persistencia pulmonar en los seres humanos, debido a su prolongada durabilidad. La crisolita se elimina de forma mucho más rápida. Estos tipos de fibra tienen diferente potencial carcinogénico para el mesotelioma maligno, el cual es muy superior para los anfíboles y más reducido para la crisolita. De todos modos, el riesgo de mesotelioma maligno se incrementa también en aquellos trabajadores expuestos sólo a la crisolita y probablemente también en la población general expuesta a nivel ambiental. La IARC considera todas las formas de asbestos como carcinógenos para los seres humanos.

***Tanto las fibras minerales artificiales como los nanomateriales con alta relación de aspecto comparten algunas similitudes con los asbestos. De acuerdo con sus conocimientos, ¿estas sustancias se vinculan con el mesotelioma maligno?***

Las fibras minerales artificiales (vidrio, fibra de vidrio) tienen algunas propiedades dimensionales semejantes a las de los asbestos y, por lo tanto, pueden considerarse como asbestiformes. Sin embargo, en general no se asocian con riesgo de carcinogénesis. Los efectos de las fibras minerales artificiales más modernas (basadas en el carbono o en cerámica) no han sido estudiadas de forma suficiente para definir su potencial carcinógeno.

Se han elaborado y producido varios tipos de fibras minerales artificiales como sustitutos de los asbestos. Tras la exposición a las fibras de cerámica, se ha informado mesotelioma maligno en animales de laboratorio, aunque esta asociación no se describió en estudios epidemiológicos. La incidencia de mesotelioma maligno se incrementó en ratas después de la administración por vía peritoneal de fibras minerales. No se ha descrito la aparición de mesotelioma maligno tras la exposición a la fibra de vidrio, tanto en animales como en estudios epidemiológicos.

En ensayos experimentales con animales se demostró la aparición de mesotelioma maligno tras la exposición en el aire a hebras de titanato de potasio y tras la inyección intrapleural de hebras de carburo de silicio.

En relación con los nanomateriales con alta relación de aspecto, se ha informado similitud entre los asbestos y los nanotúbulos de carbono, pero los datos de los estudios experimentales son contradictorios.

***¿Cuáles son los principales mecanismos de la carcinogénesis de los asbestos?***

Los efectos tóxicos de las fibras de asbestos se relacionan con sus dimensiones y con las propiedades de su superficie. Se ha demostrado tempranamente, en estudios experimentales, que las fibras de más de 5 µm de longitud y con menos de 0.1 µm de grosor tienen el mayor potencial para provocar mesotelioma maligno; de acuerdo con los primeros estudios de Stanton, las medidas relevantes eran una longitud mayor de 8 µm y un diámetro inferior a 0.25 µm. Sin embargo, se han observado fibras muy cortas en muestras pulmonares y pleurales, por lo que no puede excluirse la participación de las fibras menores de 5 µm.

La actividad de la superficie de las fibras depende de la estructura cristalina, la composición química, el origen del mineral y los contaminantes iónicos metálicos mal coordinados. Los iones de hierro constituyen un componente catalítico para la generación de radicales libres y especies reactivas del oxígeno (ROS).

Los macrófagos alveolares pueden fagocitar las fibras menores de 14 a 25 µm (equivalente al diámetro de los macrófagos), pero son dañados por las fibras de mayor longitud (fagocitosis frustrada), con eventual muerte celular y liberación de citoquinas proinflamatorias y ROS. La activación de los macrófagos alveolares desencadena la liberación continua de ROS y de especies reactivas del nitrógeno (RNS), que provocan mutaciones y ruptura y oxidación de las cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN). Las fibras de asbesto interfieren en forma mecánica con el huso mitótico, lo que causa aneuploidía y poliploidía. La inflamación persistente y el estrés oxidativo crónico se han asociado con la activación de señales de transducción intracelular, inhibición de la apoptosis y estimulación de la proliferación celular. Las ROS y las RNS provocan también lesión tisular y alteraciones genéticas.

En forma global, los procesos y anomalías que favorecen la aparición del mesotelioma maligno tras las interacciones entre las fibras de asbesto y los macrófagos y otras células blanco se resume del siguiente modo: microambiente con inflamación persistente y estrés oxidativo crónico; alteraciones genotóxicas directas e indirectas; anomalías cromosómicas y epigenéticas. Estas alteraciones motivan activación de vías de regulación del ciclo celular, inactivación de genes oncosupresores, resistencia a la apoptosis, inestabilidad adquirida del genoma y neoangiogénesis.

***En algunos estudios se ha sugerido que ciertos factores ambientales (virus, radiación) e individuales se relacionan con el mesotelioma maligno. ¿Cuál es la relevancia epidemiológica de estas variables?***

En los estudios de cohortes con sujetos expuestos a dióxido de torio o bajo tratamiento radiante se demostró un mayor riesgo de mesotelioma maligno, tanto pleural como peritoneal, en forma dependiente de la región corporal tratada. La exposición a la radiación ionizante o al dióxido de torio explica una mínima proporción (1.7% a 4.7%) de los casos de mesotelioma maligno que se registran anualmente en Italia.

En relación con los virus, las investigaciones recientes ya no fundamentan la hipótesis de una asociación causal con la infección por el virus SV40.

***¿Podría describir la vigilancia epidemiológica del mesotelioma maligno en Italia?***

En Italia se encuentra activo un sistema de vigilancia epidemiológica y de registro de los casos de mesotelioma maligno. La notificación de la enfermedad es obligatoria. La vigilancia se organiza en unidades regionales opera-

tivas (destinadas al registro de los casos de mesotelioma maligno y de la información acerca de la exposición) y en el Registro Nacional de Mesotelioma (ReNaM), cuyo objetivo es la coordinación y el análisis de los datos. El ReNaM se localiza en *L'Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro e le Malattie Professionali* (INAIL). El cuarto informe ha sido publicado y se encuentra disponible de forma gratuita; presenta, en especial, datos por cada región y tipo de exposición [<http://www.ispesl.it/renam/Report.asp>]. Los resultados específicos también se presentaron en la bibliografía científica.

Un elemento relevante de la organización de la vigilancia epidemiológica del mesotelioma maligno es la necesidad de recolectar información precisa sobre la exposición. Los procedimientos del ReNaM incluyen las entrevistas personales como la principal fuente de datos; por consiguiente, la notificación temprana de los casos es de gran importancia.

***Los principales determinantes de la supervivencia en los pacientes con mesotelioma maligno son el tipo histológico y el estadio al momento del diagnóstico. ¿Qué estrategias podrían mejorar la baja tasa de supervivencia de estos enfermos?***

Mi competencia se relaciona más con el campo de la epidemiología que con el área clínica. Entonces, responderé sólo en términos generales y les sugiero referirse al informe completo de la Segunda Conferencia Italiana de Consenso sobre Mesotelioma (Pinto et al. *Cancer Treat Rev* 39:328-39, 2013). En síntesis, el esquema actual de quimioterapia consiste en protocolos que incluyen derivados del platino junto con pemetrexed o raltitrexed (4 a 6 ciclos), que se indican en la forma más temprana posible a partir del diagnóstico. La asociación de gemcitabina y carboplatino también se ha asociado con resultados similares, pero no se dispone de estudios aleatorizados y controlados de comparación con el pemetrexed.

En relación con la cirugía, se encuentra en revisión la indicación de pleuroneumonectomía, debido a sus efectos adversos y a los resultados limitados. La asociación de quimioterapia, cirugía y radioterapia (tratamiento trimodal) requiere la evaluación por un equipo multidisciplinario. De todos modos, el pronóstico es malo, independientemente de la terapia.

La investigación actual y reciente se dirige a la evaluación de tratamientos moleculares dirigidos. Sin embargo, los resultados son limitados. Muchos fármacos que demuestran actividad en modelos preclínicos no son activos en pacientes con mesotelioma maligno. Entre los ejemplos recientes se citan los inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, como el gefitinib o el erlotinib, y el inhibidor del factor de crecimiento derivado de plaquetas imatinib.

***La dosis acumulativa podría ser un parámetro inadecuado sólo debería emplearse cuando los datos sobre la dosis y el tiempo no están disponibles. ¿Cuál es su opinión?***

El mesotelioma maligno es dependiente de la dosis,

esto quiere decir que la incidencia se incrementa con el aumento de la dosis. La separación de los dos componentes de la dosis (intensidad y duración) brinda información adicional, pero agrega complejidad al análisis estadístico, dado que la intensidad varía con el tiempo. La dosis acumulativa fue concebida en toxicología como una síntesis de la exposición a un tóxico y se considera una medida estandarizada de esa exposición. Resulta particularmente apropiada para aquellas sustancias que se acumulan en el organismo con depuración lenta, como ocurre con los asbestos. La opinión contra el uso de las dosis acumulativas se originó en uno de los miembros de nuestro comité, pero el resto de los expertos no coincidió. En general, la dosis acumulativa es el parámetro convencional para cuantificar la exposición y se utiliza en la mayoría de los estudios con datos confiables acerca de su intensidad y duración.

***La pesquisa de cáncer de pulmón en sujetos fumadores mediante tomografía computarizada (TC) ha obtenido resultados promisorios. ¿Considera que esto podría extrapolarse a la exposición a los asbestos? ¿Por qué?***

Nuestro equipo de investigadores y otros grupos en Italia hemos remitido en forma conjunta un proyecto de investigación al Consejo Nacional de Investigación Médica para evaluar la TC y los indicadores bioquímicos para la detección temprana del cáncer de pulmón en trabajadores expuestos al asbesto. Creemos que esta técnica ofrecerá una adecuada anticipación del diagnóstico y una mejoría en la tasa de mortalidad. En relación con el mesotelioma, debe equilibrarse la aplicación de las técnicas de diagnóstico precoz (que son factibles) con la capacidad de curación, que es aún muy limitada.

***Como conclusión, ¿cuáles son sus principales recomendaciones para la práctica clínica?***

Siempre debe sospecharse exposición a los asbestos en los casos de mesotelioma maligno. La exposición ocupacional es la más probable, pero la exposición de otro origen debe investigarse de forma exhaustiva, en especial cuando el contacto laboral con estas sustancias es improbable. Es importante considerar la contribución de productos asbestiformes o de otros materiales fibrosos.

El control seguro de la exposición a los asbestos es aún muy difícil (y eventualmente imposible) en el entorno laboral; esta estrategia fracasa de forma inevitable ante el uso de estos productos y, en especial, ante la utilización de los asbestos cementados, que constituyen la modalidad más común.

La prevención es la mejor herramienta contra el mesotelioma maligno, ya que poco puede hacerse en relación con el diagnóstico y el tratamiento. Se destaca que la prevención significa la prohibición del uso de asbestos, la cual representa la única garantía contra esta sustancia que permanece en el ambiente y expone no sólo a los trabajadores, sino a la población general. Este concepto se aplica a todos los tipos de asbestos.

**Cómo citar este artículo**

Magnani C. La relación entre el mesotelioma maligno y la exposición al asbesto. *Salud i Ciencia* 20(6):643-5, Jun 2014.

**How to cite this article**

Magnani C. Relationship between mesothelioma and asbestos exposure. *Salud i Ciencia* 20(6): 643-5, Jun 2014.