

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL ASBESTO

Pietro Comba, Amerigo Zona

Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Enfermedades relacionadas con el asbesto incluyen asbestosis, placas pleurales, engrosamientos pleurales y varias neoplasias.

Asbestosis

La asbestosis se define como la fibrosis intersticial difusa de los pulmones, como consecuencia de la exposición a fibras de asbesto, a menudo asociados con placas pleurales. El diagnóstico de asbestosis, de acuerdo con la *American Thoracic Society* (2004) se basa en los siguientes criterios:

1. demostración histopatológica o de imágenes de alteraciones estructurales compatibles con la enfermedad relacionada con el asbesto;
2. exposición al asbesto previa demostrada mediante los datos de anamnesis ocupacional o ambiental, o mediante marcadores específicos como las placas pleurales o engrosamientos;
3. exclusión de otras causas;
4. deterioro documentado de la función pulmonar. En algunos casos, la fibrosis moderada puede estar presente junto con insuficiencia respiratoria importante. Algunos estudios de cohortes han mostrado la asbestosis como causa del 12-20%, o más, de las defunciones observadas (Lemen, 2005).

Los síntomas de la asbestosis incluyen tos, disnea y sonido de crepitación base del pulmón. Las alteraciones funcionales respiratorias incluyen alteraciones del intercambio de gases hemáticos y la aparición de trastornos constrictivos. La asbestosis se asocia generalmente con la exposición elevada al asbesto. La tomografía computarizada es especialmente adecuada para detectar signos radiológicos de las lesiones del parénquima, con especial referencia a las lesiones tempranas no detectables por rayos X. La asbestosis es una enfermedad progresiva, incluso en ausencia de nuevas exposiciones. Pacientes con asbestosis presentan un mayor riesgo de cáncer de pulmón y mesotelioma. Existe un consenso general sobre la idea de que la asbestosis está correlacionada de manera lineal con la exposición acumulativa, y, dado que las concentraciones bajas no determinan los signos radiológicos, hay hipótesis de un modelo de umbral.

Placas pleurales

Las placas pleurales son bilaterales, marcadas, placas frecuentemente calcificadas, generalmente localizadas en la pleura parietal, y poco a poco se desarrollan en engrosamientos más amplios (se vea más adelante). El tiempo de latencia de las placas pleurales puede ser de varias décadas desde el inicio de la exposición. Las placas pleurales se pueden observar en grandes proporciones (incluso más del 50%) en sus progresiones pueden provocar un deterioro restrictivo de la función pulmonar. Según cuanto reportado por Hillerdal (2001), por lo general

las placas no causan daño, pero, ya que están asociadas con la exposición al asbesto, ellas son predictores de riesgo de asbestosis, cáncer de pulmón y mesotelioma.

Engrosamientos pleurales difusos

Los engrosamientos pleurales difusos, o fibrosis de la pleura visceral, es un recubrimiento fibroso que puede penetrar, en algunos casos, en el parénquima pulmonar, con su septos fibrosos. Los engrosamientos pleurales se han reportado en 2-7% de los sujetos expuestos al asbesto después de 15-20 años, y en etapas avanzadas pueden causar la calcificación pleural. Los síntomas incluyen dolor torácico, disnea y alteración funcional respiratoria restrictiva (Miles *et al.*, 2008).

Neoplasias relacionadas con el asbesto

En mayo de 2009, la International Agency for Research on Cancer (IARC, Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer) revisó la evidencia científica sobre la carcinogenicidad del asbesto, llegando a las siguientes conclusiones: existe suficiente evidencia de una asociación causal entre la exposición al asbesto y el mesotelioma de la pleura, peritoneo, pericardio y túnica vaginal del testículo, y del carcinoma de pulmón, laringe y ovario. Además, existe evidencia limitada de una asociación con el cáncer de la faringe, el estómago y el cáncer colorectal (IARC, 2012).

Mesotelioma

Según Park *et al.* (2011), el número total de casos de mesotelioma registrados en los 56 países que cuentan con un sistema de registro, es de alrededor de 174.000 en el período 1994-2008. Como se muestra en Tossavainen (2004) y Park (2011), el uso del asbesto mostró un pico en los años setenta en la mayoría de países europeos, y posteriormente disminuyó. Los actuales patrones de producción y uso del asbesto a nivel global son discutidos por Marsili y Comba (2013). Después de la observación temprana por Newhouse (1969), Newhouse y Berry (1979) y Seidman *et al.* (1979), y un gran número de estudios posteriores, se demostró claramente que el riesgo de mesotelioma es una función de la exposición al asbesto acumulativa y de la carga de fibra del pulmón (para una revisión reciente se vea Pinto *et al.* 2013). No se conoce umbral como se muestra por Iwatsubo *et al.* (1998), la relación dosis-respuesta se observa en los niveles de exposición bajo como 0,5 ff/mL/año; el mismo estudio mostró que el riesgo asociado con la exposición continua es mayor que el riesgo asociado con la exposición intermitente.

Enfoques de modelización para el riesgo de mesotelioma han demostrado consistentemente que la aparición de la enfermedad: a) es una función lineal de la exposición acumulativa (como ya se mencionó); b) depende del tipo de fibra; c) es proporcional a la tercera-cuarta potencia de la latencia (Peto *et al.*, 1985; HEI, 1991); pues, hay un consenso general de que el tiempo le da más peso a las primeras exposiciones.

El tiempo de latencia del mesotelioma fue investigado por Irving Selikoff en un estudio de cohorte de trabajadores en el sector de aislamiento (Ribak *et al.*, 1988); en ese estudio el tiempo medio de latencia era alrededor de 34 años. Estudios posteriores demostraron que los tiempos de latencia observados más cortos son de cerca de 15 años, y los más largos pueden acercarse a 60-70 años (Lamphear & Buncher, 1992; Bianchi *et al.*, 1997; Neumann *et al.*, 2001; Leight *et al.*,

2002). El tiempo de latencia promedio reportado por el Registro Nacional Mesotelioma de Italia es de 46 años (INAIL, 2012).

Una posible reducción del riesgo después de la cesación de la exposición, sugerida por algunos estudios epidemiológicos con seguimiento a largo plazo (Berry *et al.*, 2004; Barone Adesi, 2008) podría explicarse por la depuración de fibra de asbesto (Musk *et al.*, 2002; Berry *et al.*, 2009). La cuestión todavía se debate (Pinto *et al.*, 2013).

Como se discutió ampliamente por la IARC (2012), los mecanismos patogénicos subyacentes a la carcinogenicidad del asbesto incluyen:

- *dimensiones de la fibra*: mayor riesgo de las fibras más largas y más delgadas;
- *química de la superficie*: mayor riesgo asociado con la liberación de radicales libres;
- *biopersistencia*: mayor riesgo de anfíboles que el crisotilo;
- *genotoxicidad*: la inducción de lesión directa del ADN a través de especies reactivas del oxígeno, la interferencia con el aparato mitótico, la inducción de alteraciones cromosómicas.
- *inflamación persistente*, la activación macrofágica, la estimulación de la proliferación y la supervivencia celular, la activación de vías de transducción de señales, las alteraciones epigenéticas.

Por lo tanto, el asbesto se puede definir como un carcinógeno completo, que contribuye a ambas etapas tempranas y tardías de la carcinogénesis.

Cáncer de pulmón relacionado con el asbesto

El cáncer de pulmón es una enfermedad caracterizada por la etiología multifactorial, y el factor de riesgo principal es el humo de cigarrillo. Una proporción variable de casos de cáncer de pulmón se puede atribuir a la exposición al asbesto en el trabajo en las diferentes poblaciones. Según una estimación reciente (Mc Cormack *et al.*, 2012) el 4% de los casos de cáncer de pulmón masculinos en los países industrializados puede atribuirse al asbesto, lo que correspondería – de manera indicativa – a dos casos de cáncer de pulmón relacionado con el asbesto para cada caso de mesotelioma pleural.

Existe una relación dosis-respuesta bien comprobada entre el asbesto y el cáncer del pulmón. Según Hodgson y Darnton (2000), existe un riesgo adicional del 5% por f/mL/año en la cohorte expuesta a anfíboles y 0,1-0,5% Ø por f/mL/año para las cohortes expuestas al crisotilo (una cohorte con exposiciones mixtas muestra riesgos adicionales de menos de 1%). No se conoce un umbral. Todos los histotipos de cáncer del pulmón se pueden observar entre los sujetos expuestos al asbesto; los tiempos de latencia son, en general, de 15 a 20 años (Rom, 1998; Shottenfeld & Fraumeni 1996).

Los sujetos con asbestosis tienen un aumento del riesgo de cáncer del pulmón, pero se ha demostrado que un aumento de la incidencia de cáncer se produce en sujetos expuestos al asbesto también en ausencia de la asbestosis (Weiss, 1993, Wilkinson *et al.*, 1995).

El riesgo de cáncer del pulmón asociado a la exposición conjunta al asbesto y el humo del cigarrillo supera el riesgo de que se podría predecir si estos determinantes de la enfermedad estaban operando de forma independiente (Saracci, 1977; Hammond *et al.*, 1979; Doll & Peto 1985).

Las exposiciones al asbesto pueden inducir cáncer del pulmón de todos modos, incluso en ausencia de humo de cigarrillo. La presencia conjunta de los dos factores de riesgo determina un número de casos adicionales superior a los números correspondientes resultantes de cada exposición considerada en sí misma. La interacción es probablemente intermedia entre un aditivo y un modelo multiplicativo. Los mecanismos hipotéticos subyacentes incluyen un deterioro del aclaramiento de la fibra del pulmón, un papel “portador” de las fibras con respecto

a los productos químicos cancerígenos y un papel catalítico de las fibras en la generación de compuestos intermedios reactivos.

Referencias bibliográficas

- Barone Adesi F, Ferrante D, Bertolotti M, *et al.* Long-term mortality from pleural and peritoneal cancer after exposure to asbestos. Possible role of asbestos clearance. *International Journal of Cancer* 2008;123:912-16.
- Berry G, de Klerk NH, Reid A, *et al.* Malignant pleural and peritoneal mesothelioma in former miners and millers of crocidolite at Wittenoon, Western Australia. *Occupational and Environmental Medicine* 2004;61:14.
- Berry G, Pooley F, Gibbs A, *et al.* Lung fiber burden in the Nottingham gas mask cohort. *Inhalation Toxicology* 2009;21:168-172.
- Bianchi C, Giarelli L, Grandi G *et al.* Latency periods in asbestos-related mesothelioma of pleura. *European Journal of Cancer Prevention* 1997;6:162-6.
- Doll R, Peto J. *Effects on health of exposure to asbestos*. London: HMSO, for Health and Safety Commission; 1985.
- Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. 1979. *Annals of New York Academy of Science* 330:473-90.
- HEI (Health Effects Institute). *Special report asbestos in public and commercial buildings: a literature review and synthesis of current knowledge*. Boston, MA: Health Effects Institute; 1991.
- Hillerdal G. *Radiological changes as markers of environmental exposure and environmental risk of lung cancer and mesothelioma*. Asbestos Health Conference, May 24-25, Oakland, CA. Washington, DC: US Environmental Protection Agency; 2001.
- Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Annals of Occupational Hygiene* 2000;44:565-601.
- IARC. *Metals, arsenic, dusts and fibres*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012. (Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans vol. 100C).
- INAIL. *Il Registro Nazionale dei Mesoteliomi. IV Rapporto*. Roma: Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro; 2012.
- Iwatsubo Y, Pairon JC, Boutin C, *et al.* Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. *American Journal of Epidemiology* 1998;148:133-42.
- Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *JOM* 1992;34:718-21.
- Leigh J, Davidson P, Hendrie L, *et al.* Malignant mesothelioma in Australia, 1945-2000. *American Journal of Industrial Medicine* 2002;41:188-201.
- Lemen R.A. Asbestos-related disease risks still exist. *Eur J Oncol* 2005;10:9-30.
- Marsili D, Comba P. Commentary. Asbestos case and its current implications for global health. *Ann Ist Super Sanità* 2013;49:249-51.
- Mc Cormack V, Peto J, Byrnes G, *et al.* Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality. *Br J Cancer* 2012;106(3):575-84.
- Miles SE, Sandrini A, Johnson AR, Yates DH. Clinical consequences of asbestos-related diffuse pleural thickening: A review. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2008;3-20.
- Musk AW, de Klerk NH, Olsen NJ, *et al.* Mortality in miners and millers of crocidolite in Western Australia: follow-up to 1999. *Annals of Occupational Hygiene* 2002;46:90-2.

- Neumann V, Günther S, Müller KM, Fischer M. Malignant mesothelioma – German mesothelioma register 1987-1999. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 2001;74:383-95.
- Newhouse ML, Berry G. Patterns of mortality in asbestos factory workers in London. *Annals New York Academy of Sciences* 1979;330:53-60.
- Newhouse ML. A study of the mortality of workers in an asbestos factory. *British Journal of Industrial Medicine* 1969;26:294-301.
- Park EK, Takahashi K, Hoshuyama T, *et al.* Global magnitude of reported and unreported mesothelioma. *Environmental Health Perspectives* 2011;119:514-8.
- Peto J, Doll R, Hermon C, *et al.* Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Annals of Occupational Hygiene* 1985;29(3):305-55.
- Pinto C, Novello S, Torri V, *et al.* Second Italian Consensus Conference on malignant pleural mesothelioma: state of the art recommendations. *Cancer Treatment Reviews* 2013;39:328-39.
- Ribak J, Lilis R, Suzuki Y, *et al.* Malignant mesothelioma in a cohort of asbestos insulation workers: clinical presentation, diagnosis, and causes of death. *British Journal of Industrial Medicine* 1988;45:182-7.
- Rom WN (Ed.). *Environmental & occupational medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.
- Saracci R. Asbestos and lung cancer: an analysis of the epidemiological evidence on the asbestos – smoking interaction. *International Journal of Cancer* 1977;20:323-31.
- Schottenfeld D, Fraumeni JF (Ed.). *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996.
- Seidman H, Selikoff IJ, Hammond EC. Short-term asbestos work exposure ad long-term observation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1979;330:61-89.
- Tossavainen A. Global use of asbestos and the incidence of mesothelioma. *International Journal of Occupational and Environmental Health*. 2004;10:22-5.
- Weiss W. Asbestos related pleural plaques and lung cancer. *Chest* 1993;103(6):1854-9.
- Wilkinson P, *et al.* Is lung cancer associated with asbestos exposure when there are no small opacities on the chest radiograph? *Lancet* 1995;345:1074-8.