



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
T.S.U. CITOTECNOLOGÍA
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD



**FACTORES DE RIESGOS Y CAMBIOS MORFOLÓGICOS DE LAS LESIONES
DEL MESOTELIOMA MALIGNO EN INDIVIDUOS.**

AUTOR(ES):

Carta Rossana

Cordero Roimer

Oliveros Dariannis

Paez Kritzia

TUTORA:

Lcda. Yehiroy Castro

NAGUANAGUA, FEBRERO 2016



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
T.S.U. CITOTECNOLOGIA
METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN SALUD



CONSTANCIA DE APROBACIÓN

Los suscritos miembros del jurado designado para examinar el Informe
Monográfico titulado:

**FACTORES DE RIESGOS Y LOS CAMBIOS MORFOLÓGICOS DE LAS
LESIONES DEL MESOTELIOMA MALIGNO EN INDIVIDUOS.**

Presentado por los bachilleres:

CARTA ROSSANA

CORDERO ROIMER

OLIVEROS DARIANNIS

PÁEZ KRITZIA

Hacemos constar que hemos examinado y aprobado el mismo, y que aunque no nos hacemos responsables de su contenido, lo encontramos correcto en su calidad y forma de presentación.

Fecha: _____

Profesor

Profesor

Profesor



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
T.S.U. CITOTECNOLOGÍA
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD



CONSTANCIA DE ENTREGA

La presente es con la finalidad de hacer constar que el informe monográfico titulado:

**FACTORES DE RIESGO Y CAMBIOS MORFOLOGICOS DE LOS TUMORES
MALIGNOS (MESOTELIOMA) EN INDIVIDUOS ADULTOS**

Presentado por los bachilleres:

CARTA ROSSANA
CORDERO ROIMER
OLIVEROS DARIANNIS
PÁEZ KRITZIA

Fue leído y se considera apto para su presentación desde el punto de vista metodológico, por lo que tienen el derecho de hacer la presentación final de su INFORME MONOGRAFICO. Sin más que hacer referencia, se firma a petición de la parte interesada a los _____ días del mes de Junio del año 2016.

Nombre del tutor:

Lcda. Yehiroby Castro

Firma



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS



T.S.U.CITOTECNOLOGÍA
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

ÍNDICE GENERAL

	pág.
Portada.....	I
Constancia de aprobación.....	II
Constancia de entrega.....	III
Índice general.....	IV
Resumen.....	V
Abstract.....	VI
Introducción.....	7,8,9
Grado de incidencia que ocasiona la exposición del asbesto, el consumo del tabaco y otros factores descritos asociados a la aparición del mesote.....	10
▪ Asbesto.....	10,11,12,13
▪ Tabaco y otros factores.....	13,14,15
Situación actual del uso de asbesto en Venezuela.....	16,17,18,19
Características morfológicas en las células del mesotelioma y el uso de técnicas especiales de tinción aplicadas para su diagnóstico.....	20,21,22,23
Conclusiones.....	24,25
Referencias.....	26,27



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS



T.S.U.CITOTECNOLOGÍA
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

**FACTORES DE RIESGOS LOS CAMBIOS MORFOLÓGICOS DE LAS
LESIONES DEL MESOTELIOMA MALIGNO EN INDIVIDUOS.**

Autor(es):
Carta Rossana
Cordero Roimer
Oliveros Dariannis
Páez Kritzia
Tutora:
Lcda. Yehiroby Castro
Año: 2016

RESUMEN

El Mesotelioma es un tumor maligno que prolifera en las cavidades serosas, es de poca frecuencia donde se observan células mesoteliales con características de malignidad. Es causado por diversos factores, pero el principal factor es el asbesto un mineral peligroso por sus propiedades y resistencia eléctrica compuesto por distintos minerales de origen natural, estas fibras se introducen por la nariz, tráquea, y bronquios al ser inhalado y es eliminado por el sistema mucociliar produciendo así una obstrucción, causando una enfermedad llamada asbestosis que luego prolifera a Mesotelioma Maligno. Afecta directamente a trabajadores que manipulan este material, e indirectamente a familiares a través de la ropa del trabajador, para ello se han diseñado leyes donde se regulan la remoción, manejo y transporte de dicho material. En Venezuela los primeros descubrimientos de este material fueron en 1936 en la cuenca atmosférica de Tinaquillo Edo. Cojedes. Existen factores menos influyentes para la aparición de Mesotelioma Maligno como lo es el consumo de tabaco, pero hasta ahora no se ha encontrado antecedentes de que el hábito de fumar sea una causa potenciales. Sin embargo, tanto la exposición del asbesto más el consumo del tabaco aumenta el riesgo de proliferación de un Mesotelioma Maligno. La técnica para diagnosticar este tumor son citologías combinadas con técnicas de imagen y técnicas de inmunocitoquímica/histoquímica, donde dan a conocer datos y hallazgos más evidentes para un excelente diagnóstico y tratamiento.

Palabras claves: Mesotelioma Maligno, Mesotelioma Pleural, Mesotelioma Peritoneal, Asbesto, Células mesoteliales.

Línea de investigación: Toxicología Ocupacional.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS



T.S.U CITOTECNOLOGÍA
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

**FACTORES DE RIESGOS LOS CAMBIOS MORFOLÓGICOS DE LAS
LESIONES DEL MESOTELIOMA MALIGNO EN INDIVIDUOS.**

AUTHORS:

Carta Rossana
Cordero Roimer
Oliveros Dariannis
Páez Kritzia

TUTOR:

Lcda. Yehiroby Castro

YEAR: 2016

ABSTRACT

Mesothelioma is a malignant tumor that proliferates in serous cavities. It's an infrequently tumor of mesothelial cells where is observed features of malignancy. It's caused by several factors, but the main factor is asbestos mineral considered for the XX century the most dangerous for its properties and electrical resistance composed of different naturally occurring minerals, these fibers are inserted through the nose, trachea, and bronchus, when is inhaled and is eliminated by the mucociliary system thus causing an obstruction, causing a disease called asbestosis which then proliferates in Malignant Mesothelioma. Directly affects employees that manipulate this material, and indirectly to the family through the employee clothing, for this, is designed laws where removal, handling and transport of such material are regulated. These laws are reflected in the C.R.B.V Environmental Law, Law on Removal, handling and transport of hazardous waste. In Venezuela the first discoveries of this material was in 1936 in the airshed of Tinaquillo, Cojedes. There are less influential factors for the emergence of Malignant Mesothelioma as is the consumption of snuff but it hasn't been found that a history of cigarette smoking be a potential cause. Nevertheless asbestos exposure and the consumption of snuff increases the risk of proliferation of malignant mesothelioma. The technique to diagnose this tumor are cytologies combined with imaging techniques and immunocytochemistry / histochemistry, where yields data and findings more obvious for excellent diagnosis and treatment.

Keywords: Malignant Mesothelioma, Pleural Mesothelioma, Peritoneal Mesothelioma, Asbestos, mesothelial cells.

Research line: Occupational Toxicology.

INTRODUCCIÓN

El Mesotelioma Maligno (MM) es un tumor que deriva de la superficie mesodérmica de la cavidad celómica embrionaria, que posteriormente dará lugar a la pleura, al pericardio, al peritoneo y a la túnica vaginal del testículo. Este origen mesodérmico le confiere la potencialidad de desarrollar un componente epitelioide (67%) y otro sarcomatoso (7%)¹⁻², definidos así por Klemperer y Rabin en 1931³. A pesar de que la primera descripción histológica de éste tumor fue realizada por E. Wagner en 1870⁴, es Adami en 1908 quien describe y acuña el término Mesotelioma³, y el trabajo de Miller y Wynn también lo describe con este nombre ese mismo año⁵. Sin embargo, no fue sino hasta 1960 cuando J.C. Wagner y colaboradores establecieron una vinculación entre el MM y la exposición a asbesto; así, describieron una enfermedad con un largo periodo de latencia, que afectaba fundamentalmente a mineros y trabajadores de molinos expuestos a crocidolita⁴.

El MM es una neoplasia altamente agresiva que presenta un modelo de crecimiento particular, extendiéndose a lo largo de la superficie de la pleura, invadiendo tanto la capa visceral como la parietal con expansión a los pulmones y tejidos adyacentes. Este tipo de tumores son de mal pronóstico y tienen un periodo de latencia de aproximadamente 30 años⁶. A pesar de que se han descrito distintas localizaciones para el desarrollo del Mesotelioma la pleura es el sitio de presentación por excelencia (96%); la localización peritoneal ocurre en el 3% de los casos, la pericárdica apenas alcanza el 1%. Predominan en el sexo masculino (4:1) y su máxima incidencia es entre los 55 y 75 años. Casi todos los pacientes con Mesotelioma pleural presentan un derrame pleural ipsilateral, generalmente unilateral, exudativo y con frecuencia de tipo serohemorrágico que puede provocar disminución de tamaño de la cavidad torácica².

En su patogénesis el factor más claro resulta ser la exposición a las fibras de asbesto. Estas llegan al organismo por inhalación, se postula que la relación con el asbesto también está presente para el Mesotelioma Peritoneal y que las fibras de asbesto llegarían a estar en contacto con el peritoneo al ser transportada por el sistema linfático o tal vez durante el mecanismo de inhalación podrían ser desviadas al aparato digestivo. Otros factores considerados de riesgos para el desarrollo de Mesotelioma son los antecedentes de inflamación, antecedentes familiares, otras fibras minerales diferentes del amianto (Erionita, Zeolita), sustancias orgánicas (como el Poliuretano), realización de terapia radiante, sola o asociada a quimioterapia y probablemente con ciertos virus².

El diagnóstico del Mesotelioma Maligno presenta 3 importantes retos: es necesario distinguir entre hiperplasia mesotelial benigna y Mesotelioma, entre MM (con subtipos) y carcinoma metastásico, y también se requiere demostrar la invasión de estructuras vecinas a la pleura. Para diferenciar los dos primeros aspectos hay que basarse en un panel de anticuerpos monoclonales con adecuado estudio inmunohistoquímico y para el tercero hay que apoyarse en biopsias suficientemente amplias y profundas, y la toracoscopia es la

técnica de elección. La biopsia con aguja guiada con técnicas de imagen en tiempo real puede ser de gran ayuda cuando existe marcado engrosamiento nodular difuso y derrame pequeño o ausente. Dadas las dificultades de un diagnóstico precoz, es infrecuente que se consiga un tratamiento curativo mediante cirugía radical (pleuroneumectomía), por lo que en los últimos años está ganando adeptos la liberación de masa tumoral mediante pleurectomía/decorticación, con asociación de quimioterapia y radioterapia a las técnicas quirúrgicas (terapia multimodal)¹.

La citología del líquido pleural puede evidenciar la presencia de Mesotelioma, pero con frecuencia plantea problemas entre hiperplasia mesotelial benigna y maligna, y además es incapaz de demostrar el carácter invasivo del tumor (que actualmente se considera una característica esencial para el diagnóstico definitivo). No obstante, en algunos casos excepcionales se pueden combinar citología y técnicas de imagen para valorar la invasión extrapleural. Por otro lado, las técnicas inmunocitoquímicas/histoquímicas son siempre necesarias para establecer la distinción entre Mesotelioma y adenocarcinoma metastásico en la pleura¹.

El presente estudio tiene como objetivo general: estudiar los factores de riesgos y los cambios morfológicos de las lesiones del Mesotelioma Maligno en individuos. De tal manera se desprenden una serie de objetivos específicos para la realización del mismo; determinar el grado de incidencia que ocasiona la exposición del asbesto, el consumo del tabaco y otros factores descritos asociados a la aparición del Mesotelioma; investigar la situación actual del uso de asbesto en Venezuela, describir las características morfológicas en las células del Mesotelioma y el uso de técnicas especiales de tinción aplicadas para su diagnóstico.

Esta investigación está basada en documentos e investigaciones publicadas por lo cual es de tipo documental, de este modo se busca indagar e interpretar información en documentos ya publicados. La mayoría de las monografías realizadas por estudiantes de TSU en Citotecnología de la Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas de la Universidad de Carabobo son enfocadas en las líneas de investigación de VPH y análisis de Citologías Vaginales, claro está debido a la relevante incidencia de este virus en la actualidad. Sin embargo existe un vacío en estudios basados en diagnósticos por citología de líquidos corporales los cuales contribuyen junto a la Imagenología al diagnóstico diferencial de lesiones malignas en los órganos que se encuentran.

Por esta razón se elige una revisión bibliográfica sobre el Mesotelioma Maligno puesto que este tumor maligno se puede localizar con más frecuencia en pleura y peritoneo, y son las citologías de estos líquidos las que aportaran hallazgos relevantes que puedan contribuir en el diagnóstico o en la evolución de esta enfermedad. De igual forma esta investigación nos permite conocer a profundidad el origen, la incidencia e impacto sanitario a nivel mundial de esta enfermedad, estudiar los factores de riesgos y revisar la situación actual del país

con respecto al tema y de mayor interés aun, ver y analizar los cambios morfológicos que ocurren en las células de los líquidos positivos a malignidad; de manera tal que futuros estudios sobre esta línea puedan utilizar esta revisión como referencia y soporte bibliográfico.

GRADO DE INCIDENCIA QUE OCASIONA LA EXPOSICIÓN DEL ASBESTO, EL CONSUMO DEL TABACO Y OTROS FACTORES DESCRITOS ASOCIADOS A LA APARICIÓN DEL MESOTELIOMA.

-Asbesto:

El asbesto es una roca mineral extraída al igual que otros minerales, como el hierro y plomo. En su momento fue considerado el “mineral milagroso” del siglo XX siendo utilizado por sus propiedades de resistencia eléctrica, incombustibilidad, insolubilidad, termoaislantes entre otras y además de bajo costo. Sin embargo, debido al avance de la investigación médica se determinó que este material puede dar lugar a enfermedades. El riesgo para la salud viene dado por su naturaleza fibrosa cuando es triturado, ya que puede dividirse en millones de fibras extremadamente finas y microscópicas. Estas fibras pueden entrar al cuerpo humano a través de la piel, el tracto digestivo y el sistema respiratorio, siendo asociado directamente con afección de pulmones y pleura. Aspirar altos niveles de fibras de asbesto por largo tiempo puede producir lesiones permanentes que parecen cicatrices conocida como asbestosis. Por otra parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA), han determinado que el asbesto es un agente carcinógeno y su exposición puede causar Cáncer de Pulmón y Mesotelioma⁷.

La capacidad de las fibras de asbesto para producir una patología en el aparato respiratorio parece depender de su diámetro, longitud y el tiempo que permanezcan en los tejidos; las fibras de mayor diámetro se depositan en la nariz, tráquea y bronquios, siendo eliminadas por el sistema mucociliar. Por su configuración las fibras de crisólito, largas y enrolladas, son retenidas con más facilidad en los bronquios proximales, mientras que las fibras anfíboles (crocidolita), cortas y rígidas, alcanzan los espacios broncoalveolares. Las fibras retenidas, algunas son capturadas por macrófagos y transportadas a los ganglios linfáticos, bazo u otros tejidos, mientras que las mayores de 5 micras son fagocitadas por varios macrófagos. Si las células no pueden digerir las fibras, estas se recubren de un compuesto ferroproteico (cuerpos de asbesto), en un proceso que dura de meses a años, causando un tejido de cicatrices conocida como asbestosis, asociada esta a Mesotelioma pleural en un 25% de los casos⁷.

Los mecanismos de carcinogénesis no son totalmente conocidos, pero existen experiencias con animales que parecen implicar a los anfíboles, que provocan un bloqueo de la citocinesis (separación física del citoplasma en dos células hijas durante la división), provocando cambios en el genoma que llevarían a una transformación neoplásica y posterior progresión de las células tumorales. También se ha descrito la generación de daños en el ADN por acción de radicales hidroxilo con la mediación del hierro de la superficie de las fibras de amianto y el calcio intracelular, dicha acción oxidativa afectaría tanto el parénquima pulmonar como a las células mesoteliales pleurales⁷.

En el medio urbano en el que nos movemos, existen múltiples reservorios de asbesto en cementos y cañerías, suelos, uralita, aislantes, telas, talco, agua potable en zonas industriales, etc. La fuerza del asbesto y su resistencia a la combustión hacen que se emplee desde el 2500 a. C, sin embargo, no fue hasta 1.898-1.930 cuando se describió en trabajadores de asbestos la asbestosis: enfermedad intersticial pulmonar que tras grandes exposiciones al asbesto llega a ocasionar la fibrosis mortal en 10-15 años tras la exposición. En 1.930, se limitó el nivel de exposición a asbestos permisible. Por ello, la asbestosis desapareció y los trabajadores, expuestos a bajos niveles de asbesto sobrevivieron suficiente tiempo para desarrollar tumores. El primer caso de Mesotelioma en un trabajador expuesto al asbesto fue descrito en 1942 por Stout y Murray, pero la asociación asbesto-mesotelioma no fue aceptada por todos hasta 1960 cuando Wagner describió 47 casos en mineros surafricanos de crocidolita, 22 de los cuales sólo referían exposición mínima³.

El asbesto incluye 6 minerales de origen natural: crisótilo, crocidolita, amosita, antofilita, tremolita y actinolita. Existen dos grupos de fibras:

Fibra gruesa: de configuración serpentina (fibras serpentinadas). El único miembro de este grupo es el crisótilo (asbesto blanco), compuesto casi exclusivamente de magnesio y sílice.

Fibras finas (fibras anfíbolitas), todas ellas muy poco degradables, casi indestructibles, por lo que permanecen en el organismo de por vida. Incluyen:

- crocidolita (asbesto azul) y amosita, ricas en hierro.
- antofilita, rica en magnesio.
- tremolita y actinolita, ricas en calcio y magnesio³.

Ya en 1952 el gobierno surafricano se interesó por si todos los tipos de fibras de asbesto causaban el mismo tipo de enfermedades. Los primeros casos de mesotelioma pleural se describieron en 1956 en mineros expuestos a asbesto azul. El extenso estudio llevado a cabo desde entonces en Sudáfrica, único país del mundo en el que se extraen los tres tipos de asbesto, y casi el único productor mundial de crisótilo (96%), ha proporcionado los siguientes resultados:

1.- La crocidolita se asocia con muy elevada frecuencia a Mesotelioma pleural y peritoneales en mineros y personas que viven cerca de las minas. Son escasos los tumores descritos en mineros de amosita y es difícil descartar que hayan estado expuestos también a crocidolita. No se han descrito casos de Mesotelioma en mineros que han trabajado exclusivamente en minas de crisótilo³.

2.- Los pacientes con Mesotelioma referían exposiciones a la crocidolita tan cortas como tres meses y el intervalo desde la exposición hasta la aparición del tumor era muy prolongada. Posteriormente, las investigaciones en trabajadores de la industria productora del asbesto mostraron un riesgo elevado de Mesotelioma pleural y peritoneal y de adenocarcinoma de pulmón. En ambos ambientes se constató que la mayoría de los casos

de Mesotelioma aparecían en personas no directamente expuestas al asbesto, sobre todo familiares o vecinos. A este respecto se reconocen hoy tres tipos de exposición al asbesto:

-Exposición primaria, en trabajadores mineros y textiles. De ellos, el 8-13% desarrollarán Mesotelioma tras 15 años o más (pico máximo a los 20-45 años), tras la exposición. En los muy expuestos, son más frecuentes los Mesotelioma peritoneales en proporción 3: 2.

-Exposición secundaria, en trabajadores manufactureros.

-Exposición terciaria, en ellos aparecen la mayoría de los casos de Mesotelioma (33%), que son pleurales en proporción 5:2 respecto a los peritoneales, y en relación a un bajo nivel de exposición. Este grupo incluye a mujer e hijos de trabajadores expuestos al asbesto y a personas que viven cerca de minas o industrias de asbesto. En la familia, las fibras de asbesto son traídas por el trabajador de asbesto, y pasan al resto de los miembros a través de la ropa (por ejemplo en la lavadora). Desde 1972 se exige ducha y cambio de ropa en el trabajo. De los familiares que conviven con un trabajador del asbesto, un 33% tiene alteraciones radiológicas sugerentes de exposición al asbesto y un 1% desarrollan Mesotelioma pleural³.

Se puede resumir entonces que desde la década de los 50 del pasado siglo se conoce la asociación de este tumor con el asbesto, particularmente en sus formas de amianto azul (o crocidolita) y amianto blanco (crisótilo). En aproximadamente el 80% de los casos de Mesotelioma hay una relación causa-efecto con exposición laboral a asbesto, con un amplio espectro de profesiones implicadas, pero también hay que tener en cuenta la posible exposición ambiental, en general por vecindad con minas o fábricas donde se manipula el mineral o por contaminación a través de la ropa de trabajadores del asbesto. Se ha demostrado una relación dosis-respuesta entre exposición acumulada a asbesto (altos niveles de exposición, duración de la exposición, o ambos) y MM, y no hay ningún umbral por debajo del cual se descarte el riesgo de contraer la enfermedad¹.

El Mesotelioma puede aparecer en cualquiera de las estructuras de origen mesodérmico mencionadas anteriormente, pero la presentación más frecuente (en más del 90% de los casos) es la pleural. Aunque su incidencia es relativamente baja, y oscila entre los 7 casos por millón de habitantes/año en Japón y 140 en Australia, dependiendo fundamentalmente de la exposición a asbesto en décadas pasadas. En Europa se estima la incidencia en 20 casos por millón/año, con notable variación entre países (también en relación con la historia de exposición a asbesto en el pasado), pero en todo caso se prevé un aumento global, en función del largo período de latencia entre exposición y manifestación de la enfermedad, que se sitúa alrededor de los 40 años, con un amplio margen entre los valores extremos (hasta 75 años en la serie de Bianchi et al.). Basándose en el consumo de asbesto se ha estimado que el pico de máxima incidencia de Mesotelioma se registrará alrededor del año 2020 en Europa, con marcadas diferencias entre países¹.

La incidencia del MM en el ámbito mundial es variable. En Estados Unidos de América (EE.UU.) el número de muertes por MM llegó a un máximo de 3.060 casos en el año 2002,

después del cual se ha observado un descenso significativo^{8,9}. Por el contrario, en el Reino Unido (UK) esta neoplasia es la responsable de 2.700 a 3.000 muertes anuales, y se calcula que estas cifras continuarán aumentando hasta un máximo de 90.000 muertes en el año 2050, después de lo cual se predice una disminución de la incidencia, como resultado de la aplicación de medidas reguladoras en la exposición y el uso de asbesto^{10,11}. Los índices de mortalidad (IM) según la base de datos de la OMS indican que UK tiene la incidencia más alta (31,1 muertes/millón/año), pero en países como Croacia (IM = 8,8), Japón (4,8 (IM = 4,8) Argentina (IM = 2,5), Hungría (IM = 2,5) y Brasil (IM = 0,5) se observa una tendencia significativa de incremento¹².

En México es difícil conocer la incidencia real de MM dado que existe un sub registro de este tipo de neoplasias¹³. Aguilar y colaboradores refirieron que en el Seguro Social de México durante un período de 22 años (1979 a 2000) se registro 793 muertes por MM, siendo la mayor proporción de hombres (491 casos), respecto a las mujeres (302 casos) y con una edad promedio de $60,7 \pm 16$ años. Gavira y colaboradores, reportaron 52 casos que fueron compilados a partir de los registros clínicos de diferentes instituciones hospitalarias de México durante los años 1980-1985. En esta serie la proporción mayoritaria fue en hombres (2,5:1) y la edad promedio fue menor de 50 años.¹⁴

-Tabaco y otros factores de riesgo:

El tabaquismo en conjunto con la exposición al amianto se ha relacionado con un aumento del riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón pero no para el de Mesotelioma². La única vinculación encontrada entre Mesotelioma y tabaco fue descrita en pacientes que fumaron la marca de cigarrillos Kent entre los años 1952 y 1957. La causa fue el amianto que contenían los filtros de los cigarrillos¹⁵. Hay estudios en los que hasta un 10% de los fumadores desarrollan cáncer de pulmón, porcentaje que puede elevarse hasta un 30% entre los trabajadores expuestos al amianto. En la última revisión bibliográfica sobre asbestosis que cubre hasta mayo de 2010, todavía se sigue citando un trabajo de 1979 que establecía los siguientes riesgos relativos (RR):

- 1.- la exposición al amianto en no fumadores eleva hasta 6 veces el RR de cáncer de pulmón.
- 2.- el tabaquismo en ausencia de exposición al amianto eleva hasta 11 veces el RR de cáncer de pulmón.
- 3.- la combinación de tabaquismo y exposición al amianto eleva hasta 59 veces el RR de cáncer de pulmón¹⁶.

Usualmente esto no sucede con el MM o cáncer de pleura, que es un tumor maligno muy diferente. El Mesotelioma es **“el paradigma de cáncer ocupacional”**. Aunque se han descrito casos de origen ambiental, no ocupacional, en función del denominado “segundo nivel de riesgo”, si un paciente con Mesotelioma presenta antecedente laboral de

exposición al amianto, es la exposición ocupacional y no otra, aunque coexistan, la responsable de su cáncer, ya que la diferencia de dosis entre ambos tipos de exposición es de varios órdenes de magnitud. Como el tabaquismo incrementa el riesgo de cáncer de pulmón en el personal expuesto al amianto, se extendió a mediados del siglo pasado la falsa creencia de que el fumar aumentaba también el riesgo de Mesotelioma, pero no existe estudios científicos que apoye esta creencia.

Entre los años 1975 y 1980 se publicaron al menos 7 investigaciones relevantes que estudiaban el posible papel co-causal del tabaco y el amianto en el desarrollo del Mesotelioma. Ninguna de ellas encontró un efecto significativo del tabaquismo como factor de riesgo y en alguno de los estudios incluso la proporción de fumadores entre los pacientes con mesotelioma era inferior a la esperada. Este hallazgo puede explicarse por el hecho de que el Mesotelioma Maligno tiene un periodo de latencia más largo que el cáncer de pulmón y gran parte de los trabajadores expuestos al amianto que fuesen fumadores fallecerían por cáncer de pulmón antes de que desarrollasen un Mesotelioma. En la tesis doctoral del Dr. Antonio Agudo, sobre Mesotelioma y exposición al amianto, se puede leer textualmente: “el mesotelioma pleural no se asocia al hábito de fumar”. En la web del INSTITUTO NACIONAL del CANCER de los EEUU, entre los factores de riesgo de mesotelioma, también se dice que no guarda relación con el tabaquismo¹⁷.

En los raros casos de Mesotelioma sin exposición detectable al asbesto que representa aproximadamente un 10% de los casos, se han implicado otros factores tales como: minerales fibrosos diferentes del amianto (erionita, zeolita), sustancias orgánicas (como el poliuretano y dióxido de torio), antecedentes de inflamación (ej. Tuberculosis y empiema crónico, radiaciones ionizantes, realización de terapia radiante sola o asociada a quimioterapia (Ej. Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin), predisposición hereditaria y genética, y probablemente ciertos virus^{2,3,18}. La inhalación de humo de leña que se ha mencionado como carcinógeno que podría estar relacionado con el MM, aunque no existe evidencia patognomónica¹⁸.

Por otra parte, otro de los factores de riesgo son las Radiaciones ionizantes; se han descrito casos de Mesotelioma en técnicos de rayos X, y en pacientes sometidos años antes a radioterapia por carcinoma de mama o enfermedad de Hodgkin. En cuanto al dióxido de torio es un producto que se empleaba hace años como contraste radiológico que ya no se utiliza actualmente para este cometido. Existen múltiples minerales de estructura fibrosa que han sido hallados en el tejido pulmonar de trabajadores. Destaca la zeolita, un silicato fibroso que se encuentra en los depósitos de cenizas volcánicas. En personas que viven en algunas áreas de Turquía Central, donde las fibras de zeolita están presentes en las paredes de las casas y el suelo, la incidencia de Mesotelioma es la mayor del mundo (21 casos en 320 habitantes en 5 años). No hay claras evidencias que impliquen a otros minerales fibrosos naturales o a fibras minerales sintéticas en la

génesis de Mesotelioma, si bien son muchos los minerales fibrosos en estudio, entre ellos los barros absorbentes, en concreto la sepiolita y atapulgita, alguna de cuyas fibras son extraídas en minas españolas y han demostrado en animales causar Mesotelioma.

La predisposición hereditaria; es un punto actual de discusión y si existe predisposición hereditaria a la aparición de Mesotelioma en personas expuestas al asbesto. ¿Por qué unos trabajadores del asbesto desarrollan Mesotelioma y otros no?. Se han descrito un total de 8 agrupaciones familiares de Mesotelioma (diagnóstico de Mesotelioma en 2 ó más miembros de una misma familia). En todos los casos alguno de los miembros de la familia había estado expuesto, por lo cual parece claro que muchos de estos casos se debieron a exposición al asbesto en el ambiente familiar a partir de un caso de exposición ocupacional. Queda por dilucidar si en estas familias existe algún factor genético que predispone a la carcinogénesis por asbesto. Cabe señalar que en estudios con animales, sólo un 24% de las ratas expuestas a asbesto desarrollaron Mesotelioma o adenocarcinoma pulmonar a pesar de que se trataba de ratas endogámicas, de una raza que ha sido mantenida pura a lo largo de 25 años , por lo que su dotación genética debe ser casi idéntica³.

SITUACIÓN ACTUAL DEL USO DE ASBESTO EN VENEZUELA.

En nuestro país, las primeras exploraciones que se hicieron para determinar la existencia de asbesto o amianto se efectuaron en 1936 y condujeron al descubrimiento de la cuenca amiantífera de Tinaquillo, Estado Cojedes. Dichas exploraciones comprobaron la abundancia, buena calidad de la fibra y excelentes condiciones de explotabilidad comercial, cualidades éstas que atrajeron la atención de los inversionistas extranjeros dedicados a la explotación de este mineral. La producción venezolana de Asbesto comenzó en 1946, con la explotación de la mina El Tigre. El tipo de Asbesto que se produjo en el país era el denominado "crisotilo", variedad que constituía el 90% de la producción mundial. Aún cuando en Tinaquillo se explotaba la fibra cruda larga, las que predominaban era la corta y la mediana, de un cuarto y media pulgada de largo. La mayor parte de la producción se destinaba a la exportación y en el país se utilizaba aproximadamente el 30% de la producción. Una serie de cuerpos ultra básicos serpentinizados han sido delimitados y estudiados en Venezuela Septentrional, específicamente en Falcón, Yaracuy, Cojedes, Aragua y Nueva Esparta, tan sólo en el Estado Cojedes se han ubicado depósitos comerciales de Asbesto. Los depósitos se asocian con una gran intrusión tabular de peridotita ubicada a unos 12 Km al noreste de la ciudad de Tinaquillo, Distrito Falcón, Estado Cojedes. La peridotita está en contacto al sur con gneises hornabléndicos del Complejo El Tinaco, y hacia el norte y oeste en contacto de falla con filitas grafitosas y calizas de la Formación Las Mercedes. A lo largo de esta gran falla llamada Corrimiento de Manrique, se observan varias zonas en las cuales la peridotita ha sido en gran parte alterada a serpentinita con abundante mineralización de asbesto tipo crisotilo. Las principales áreas que mostraron mineralización de asbesto se localizan en los sitios denominados Montañita, El Tigre, Casupo, El Zamuro y las Mercedes. Como consecuencia de los estudios detallados efectuados por el Ministerio de Energía y Minas, se llegó a la conclusión de que las únicas áreas con posibles depósitos comerciales de asbesto son las del Tigre y Montañita. Los sondeos ejecutados en El Tigre descartaron sus posibilidades comerciales, debido al reducido tonelaje de la mena y a su baja calidad. Con relación a Montañita, se evaluaron cerca de 15x10 toneladas métricas de roca asbestífera. Se ha estimado que la mayoría de los mantos consisten en fibras de grado de trituración de 2 a 4 mm ⁽⁸⁾.

La producción venezolana de Asbesto comenzó con la apertura de la mina El Tigre, por parte de la Compañía C.A.M.A.T., la cual tuvo una producción acumulada de 1079 toneladas de fibra hasta el año de 1953 cuando cesó de operar. Posteriormente la empresa AMVECO reanudó la explotación de las minas, produciendo entre 1954 y 1961 un total de 32711 toneladas de mena, paralizando sus labores por problemas técnicos para el año 1961, Felice y sus colaboradores publican un trabajo de investigación cuya fuente de estudio fue la planta de separación y clasificación de fibras de asbesto ubicada en Tinaquillo, Estado Cojedes. El estudio ambiental realizado en dicha planta llevo a los autores a suponer que cuando esta se instaló no se tuvieron en consideración medidas de control sobre el polvo

que se producía en las diferentes operaciones. Del grupo de trabajadores expuesto, 71 en total, se seleccionaron 39 obreros para realizar un estudio clínico y radiológico. Se encontraron 9 casos que presentaron fibrosis pulmonar manifiesta y 8 casos sospechoso, con tendencia a desarrollar una asbestosis manifiesta en el futuro⁸.

El 27 de Abril de 1976, durante el primer mandato de Carlos Andrés Pérez, se promulgó el decreto presidencial N° 1.543, donde se ratificó el Comité Nacional de Neumoconiosis integrado por el Ministerio de Sanidad, Ministerio del Trabajo, Ministerio de Fomento y el Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. En el artículo N° 1 de dicho decreto se establece que son funciones del Comité:

1. La definición y caracterización del riesgo profesional de la neumoconiosis y otras afecciones respiratorias afines.
2. Establecer criterios diagnósticos que sirvan de doctrina para la solución arbitral en casos de duda o controversia sobre la materia.
3. Hacer los estudios y encuestas epidemiológicas nacionales en el campo de la Neumoconiosis y otros riesgos respiratorios de origen profesional, para diseñar y promover los mecanismos necesarios de información que garanticen una vigilancia epidemiológica eficiente y permanente en esta materia.
4. Asegurar la debida coordinación de los organismos competentes, proponer los sistemas estadísticos y examinar la legislación en materia de promoción, conservación, restitución y restauración de la salud.

En el año 1980, se publicó en la encuesta epidemiológica nacional de Neumoconiosis un estudio de “Asbesto Industrial en Venezuela”, en el cual se seleccionó un total de siete empresas que utilizaban asbesto como materia prima para la fabricación de bandas de freno y embragues, baldosas fibro-plásticas, materiales de fibrocemento para la industria de la construcción, hilados y materiales refractarios. En estas empresas, con un total de 1500 trabajadores, se estudiaron 253 obreros, escogidos al azar dentro del grupo de exposición media de cada centro de trabajo. Se diagnosticaron 14 trabajadores positivos de asbestosis y 53 sospechosos con diferentes tiempos de exposición, concluyendo que el incremento de la patología aumenta según el tiempo de exposición⁸.

Es a partir del año de 1990, cuando se establece, como régimen legal para la importación de asbestos, la Nota 3, que implica un Permiso de este Despacho para tal fin. Esta disposición fue considerada en el Decreto N° 827, publicado en la Gaceta Oficial de la República de Venezuela N° 4176 Extraordinario, de fecha 30 de marzo de 1990. Esta acción, sin constituir un éxito, en lo que a regulación del riesgo se refiere, sí se considera un paso importante en el control de este mineral. En el año 1994, El Ministerio de Salud publicó un informe con los datos recolectados a partir de la implementación de este permiso, en relación con: cantidad de mineral ingresada, empresas que lo utilizan, posibilidades de

sustitución, puertos de entrada, países de procedencia y actividades económicas en cuyos procesos industriales es utilizado, todo esto para el período 1990-1992.

En los últimos años, se llevaron cabo algunas acciones orientadas al diagnóstico de posibles enfermedades asociadas al asbesto y otras enfermedades respiratorias. En la consulta de enfermedades respiratorias ocupacionales del Ministerio de Salud, se recolectaron 108 casos de todo el país en el período 1991-1995 con posible enfermedad pulmonar ocupacional⁸.

En la República Bolivariana de Venezuela existe una serie de instrumentos legales que regulan la remoción, el manejo, el transporte y la disposición final de los materiales peligrosos, en particular de los asbestos. Entre dichos instrumentos, que conforman el marco jurídico aplicable a la gestión del asbesto en Venezuela, entre estos se pueden mencionar: La Constitución Bolivariana de Venezuela, la ley orgánica del ambiente, la ley orgánica de prevención, condiciones y medio ambiente de trabajo, la ley sobre desechos peligrosos, la ley penal del ambiente y las normas técnicas que regulan el manejo y la disposición de desechos y materiales peligrosos, entre otros⁸.

La nueva tendencia mundial se orienta hacia el interés y preocupación por proteger la salud de la población y el medio ambiente, por esta razón, en los últimos años las comunidades internacionales se han reunido con la finalidad de corregir y tomar acciones que apuntan a la disminución y a la producción y uso de asbesto. A pesar de que Venezuela es un estado miembro de la Organización Mundial del Trabajo (OIT), aún no ha ratificado el convenio sobre la utilización del asbesto en condiciones de seguridad adoptado en Ginebra por el consejo de administración de la OIT y que entro en vigencia en 1989, hasta el 2006 los países que han ratificado este convenio son: Alemania, Bélgica, Bolivia, Bosnia, Herzegovina, Brasil, Camerún, Canadá, Chile, Chipre, Colombia, Croacia, Ecuador, Eslovenia, España, Rusia, Finlandia, Guatemala, Japón, Yugoslava, Noruega, Países Bajos, Portugal, Serbia y Montenegro, Suecia, Suiza, Uganda, Uruguay y Zimbabwe⁸.

En el año 2001 se llevó a cabo la reunión latinoamericana del asbesto realizada en la ciudad de Buenos Aires, Argentina. Es importante destacar que estuvieron presente representante de los ministerios de salud y trabajo de los siguientes países: Argentina, Brasil, Coste Rica, Cuba, Chile, Ecuador, Nicaragua, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En ella se colocaron las siguientes conclusiones:

1. Trabajar integradamente en la región para lograr la sustitución del usos de los asbestos.
2. Recomendar a los gobiernos de la región asumir su responsabilidad y comprometerlos a continuar con el proceso hacia la prohibición del uso del asbesto, iniciado en el Cono Sur.

3. Instar a los gobiernos que aún no han hecho a refrendar el convenio de la OIT, como la primera manifestación de asumir la responsabilidad en el proceso de sustitución.
4. Solicitar a los organismos internacionales su apoyo técnico y financiero para el logro en cada país de la sustitución del asbesto por sustancias comprobadamente menos masivas.
5. Aprovechar todos los espacios de discusión para divulgar e informar sobre los riesgos de la exposición a los asbestos.
6. Alertar sobre la existencia de mecanismos de dobles estándares asociados a la transferencia de bienes, productos, insumos, tecnología y desechos sucios.
7. Recomendar a las comisiones parlamentarias que se incorporen en los tratados internacionales de congreso, la prohibición de los asbestos, al igual que la iniciativa presentada por Argentina en el seno del MERCOSUR.
8. Recomendar se extremen las medidas de protección de los expuestos a los asbestos en tanto se logra la prohibición y se sustituyen las fuentes de contaminación existentes.
9. Vigilar el riesgo y los factores de riesgos que en cada país condicionan la exposición de la población directa o indirectamente.
10. Instar a los gobiernos a construir redes de información y comunicación permanente, que permitan mantener actualizado el conocimiento de datos mínimos indispensables para facilitar la toma de decisiones de cada país de una visión regional.
11. Instar a los gobiernos a establecer vínculos con organizaciones sociales, sindicales, universitarias y otras que permitan viabilizar las acciones, transferir la información y potencializar la fortaleza de gestión l

En el 2004 la Asamblea Nacional de La República Bolivariana de Venezuela decreto la ley aprobatoria de “convenio de Rotterdam sobre el procedimiento de consentimiento fundamentado previo a ciertos plaguicidas y productos químicos peligrosos objeto de comercio internacional”, elaborado en Rotterdam el 10 de septiembre de 1998. Este convenio tiene como objetivo promover la responsabilidad compartida y los esfuerzos conjuntos sobre las partes en la esfera del comercio internacional de ciertos productos químicos peligrosos, a fin de proteger la salud humana y el medio ambiente frente a posibles daños y contribuir a su utilización ecológicamente racional, facilitando el intercambio de información acerca de su característica, estableciendo un proceso nacional de adopción de decisiones sobre su importancia y exportación y difundiendo esas decisiones a las partes⁸.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS EN LAS CÉLULAS DEL MESOTELIOMA Y EL USO DE TÉCNICAS ESPECIALES DE TINCIÓN APLICADAS PARA SU DIAGNÓSTICO.

Las células mesoteliales normales pueden descamar sueltas o en pequeñas agrupaciones cohesivas en una sola capa celular; solo rara vez toman grupos tridimensionales, el núcleo redondeado, la cromatina fina y se observa dos o tres nucléolos pequeños. A menudo, el núcleo es excéntrico, con frecuencia doble y a veces múltiple. El citoplasma suele ser abundante el doble o el triple que el núcleo y la periferia celular suele ser más plana que el centro¹⁹.

El diagnóstico de Mesotelioma se caracteriza por una alta celularidad y una combinación de células aisladas y en grupos celulares. Los grupos pueden ser bolas tridimensionales con estructura papilares, las células mantienen los caracteres de las células mesoteliales pero con ciertas desviaciones morfológicas, las células aisladas tienden a ser más grandes y regulares, los núcleos presentan una localización central o paracentral, la binucleación y la multinucleación son frecuentes así como los macronúcleolos. La cromatina es más gruesa distribuida más irregularmente que las células mesoteliales benignas, el citoplasma se presenta denso. El fondo puede contener linfocitos. El mesotelioma generalmente descama con gran cantidad de células redondas, desiguales, aisladas o en roseta. El contorno nuclear es neto y suele aparecer numerosas vacuolas gruesas. La malignidad de las células mesoteliales se plantea en base al tamaño nuclear grande, la forma regular, el contorno de la membrana nuclear reforzada irregular, el pleomorfismo, el hiper cromatismo nuclear por condensación de la cromatina. La disposición celular uniforme entre células, con grupos grandes de borde lisos. Citoplasma de densidad desiguales generalizada, vacuolas pequeñas. Y el núcleo es central¹⁹.

La citología del líquido pleural puede evidenciar la presencia de mesotelioma, pero con frecuencia plantea problemas entre hiperplasia mesotelial benigna y maligna, y además es incapaz de demostrar el carácter invasivo del tumor (que actualmente se considera una característica esencial para el diagnóstico definitivo). No obstante, en algunos casos excepcionales se pueden combinar citología y técnicas de imagen para valorar la invasión extrapleural. Sin embargo, las técnicas inmunocitoquímicas/histoquímicas son siempre necesarias para establecer la distinción entre mesotelioma y adenocarcinoma metastásico en la pleura, y para ello se requiere tejido obtenido mediante biopsia, o bloques celulares preparados mediante inclusión en parafina del botón celular tras centrifugado de un volumen suficiente de líquido pleural (>100ml)¹.

La combinación de todos los siguientes supuestos puede proporcionar con suficiente fiabilidad el diagnóstico de mesotelioma: *proliferación mesotelial atípica en el líquido pleural+estudios inmunohistoquímicos compatibles con mesotelioma en bloques*

celulares+engrosamiento pleural difuso con nodulaciones+ausencia de masas en el pulmón o en cualquier otro órgano que sugieran otro tumor primario¹.

A nivel mundial el diagnóstico clínico e histopatológico del Mesotelioma no es fácil. La similitud entre el Mesotelioma y el Adenocarcinoma primario del pulmón, o metastásico, es una situación que se ve en la práctica de la patología quirúrgica con cierta frecuencia y que se agrava por la presencia de una gran variedad de subtipos morfológicos en los Mesoteliomas, los clásicos que son el epiteliode, el bifásico, y el sarcomatoide, y diversas variantes de esta neoplasia con apariencia túbulo papilar, deciduoide, microquística, de células poligonales, desmoplásica y hasta linfocitocítica. En el caso de Venezuela no existen cifras estadísticas, el mayor conocimiento de sus características así como el avance en las técnicas histológicas y de inmunohistoquímica, hacen que su diagnóstico y su incidencia, sean cada vez mayores²⁰. En este sentido García Tamayo y Hernández del Laboratorio de Patología Molecular Novapath en Caracas publicaron consideraciones sobre la inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial entre Mesotelioma y Adenocarcinoma, donde describen el protocolo más cercano a lo que se hace en nuestro país, ellos concluyen basado en su experiencia que la calretinina es confiable, que este anticuerpo es más seguro que la mayoría de las queratinas y que tiene una gran sensibilidad para el diagnóstico de Mesotelioma, sumado a su expresión combinada con la de la vimentina; y que la combinación de queratina 5/6 y calretinina son las armas más poderosas para el diagnóstico por inmunohistoquímica del Mesotelioma maligno²¹.

Sin embargo, no existe ningún marcador con un 100% de sensibilidad y especificidad para mesotelioma, y por ello es imprescindible acudir a distintos paneles de anticuerpos monoclonales, incluyendo al menos 2 marcadores positivos para mesotelioma (en el subtipo epiteliode son preferidos calretinina [particularmente útil si tiñe el núcleo, además del citoplasma]), Wilms tumor antigen 1 (WT-1) o epithelial membrane antigen (EMA) o citoqueratinas de amplio espectro y bajo peso molecular, como las CK5 o CK6 y 2 marcadores negativos, como el Ber-EP4(marcador de membrana) y el thyroid transcription factor 1 (TTF-1, marcador nuclear). El carcinoembryonic antigen (CEA) es muy útil para distinguir carcinoma metastásico —especialmente de origen pulmonar— de mesotelioma (en el que prácticamente siempre es negativo), y en caso de sospecha de mesotelioma en una mujer es conveniente investigar también la expresión de endoplasmic reticulum (ER), que nunca aparece en mesotelioma y sí en tumores metastásicos de mama. Cuando el tumor presenta un componente sarcomatoso es en muchas ocasiones necesario distinguirlo de tumores metastásicos, como el escamoso de pulmón o el carcinoma de células transicionales. Aunque algunos de los anticuerpos usados para el mesotelioma epiteliode son también válidos para el sarcomatoso, con frecuencia hay que apoyarse en otros diferentes, como p63 y MOC 31¹.

En otro orden de ideas y debido a que uno de los principales retos con que nos enfrentamos radica en el hecho de que, si bien tenemos identificada la población de riesgo (individuos expuestos de una u otra forma a asbesto), carecemos en la actualidad de herramientas para conseguir un diagnóstico suficientemente precoz que permita aplicar un tratamiento radical en el mesotelioma. Esto implica la necesidad de *biomarcadores* capaces de detectar la enfermedad antes de que se desarrolle derrame o engrosamiento pleural difuso, y por ahora tampoco se dispone de técnicas de imagen con suficiente sensibilidad y especificidad para lograr ese objetivo. Sería ueno decir que la *mesotelina soluble*, la cual guarda una estrecha correlación con el tamaño y progresión tumoral en el mesotelioma de estirpe epitelioide (no sarcomatoso, en el que suele ser negativo). No obstante, sus valores se influyen por la función renal, y uno de sus mayores problemas radica en la identificación de un punto de corte adecuado para distinguir entre afectación pleural benigna y maligna. En todo caso, parece claro que los niveles de mesotelina son más útiles en líquido pleural que en suero, y esto viene a limitar mucho su valor para el diagnóstico precoz en sujetos con historia de exposición a asbesto pero sin derrame pleural. Ante una baja probabilidad pretest de padecer mesotelioma, niveles bajos de mesotelina pueden ayudar a descartarlo, mientras que niveles altos refuerzan el uso de técnicas diagnósticas más invasivas en un paciente con sospecha de mesotelioma. En todo caso, parece que la mesotelina es más útil para monitorizar el tratamiento que para el diagnóstico diferencial en los derrames pleurales¹.

Tratando de superar los problemas de la mesotelina y otros marcadores se ha publicado recientemente que la *fibulina-3* es capaz de distinguir entre personas sanas con historia de exposición a asbesto y pacientes con mesotelioma, e incluso entre mesotelioma y otros procesos malignos o benignos de la pleura. En un estudio de Pass et al. la fibulina en plasma presentó una sensibilidad del 96,7% y una especificidad del 95,5% para un punto de corte de 52,8ng/ml. Cuando se compararon pacientes con mesotelioma en fase relativamente temprana e individuos expuestos a asbesto pero sin evidencia de enfermedad, la sensibilidad fue de un 100% y la especificidad de 94,1% para un punto de corte de 46ng/ml de fibulina-3. Estos excelentes resultados requieren adecuada validación externa todavía, y también hay que tener en cuenta que el modo en el que se extraen y procesan las muestras puede influir significativamente en los resultados: en el caso de la fibulina su determinación en plasma (en la que no se ha activado el proceso de coagulación) es mucho más fiable que en suero, debido a las interacciones entre trombina y fibulina, como también ocurre con otros marcadores¹.

En los últimos años se está trabajando intensamente en estudios de expresión génica en mesotelioma, y se pone bastante énfasis en la expresión de determinadas proteínas como la *aquaporina-1*, que está relacionada con el transporte selectivo de agua a través de la membrana y con la proliferación celular, y también destaca el estudio de *micro-RNA(miRNA)* en mesotelioma. Los miRNA son RNA cortos (17 a 22 nucleótidos) —no codificantes de proteínas— que regulan la expresión génica y desempeñan un importante

papel en la oncogénesis. Tienen alta especificidad tisular para detectar el origen de un tumor y también para distinguir mesotelioma de otros tumores metastásicos de la pleura. Por otra parte, la *detección de miRNA en sangre periférica* podría convertirlos en excelentes marcadores de mesotelioma en un próximo futuro¹.

CONCLUSIÓN.

La cavidad celómico embrionaria es la que origina la pleura, pericardio, peritoneo y la túnica vaginal del testículo. Es en estos lugares donde se originan los Mesoteliomas. El Mesotelioma fue descrito por primera vez en un estudio realizado por Adami en 1908. Años más tarde se encuentra una correlación entre este Mesotelioma y una enfermedad de largo periodo de latencia en personas que habían sido expuestas al asbesto.

El asbesto llega al cuerpo por inhalación, por vía cutánea y por las fibras que quedan expuestas en las vestimentas de aquellas personas que manipulan crocidolita. Siendo los familiares individuos con posible exposición a dicha enfermedad.

El diagnostico del Mesotelioma maligno presenta tres grandes retos; la diferenciación entre un Mesotelioma y una hiperplasia benigna, un subtipo de Mesotelioma o un carcinoma metastásico. Es importante el uso de marcadores monoclonales por medio de la inmunocitoquímica y la inmunohistoquímica.

La presencia de Mesoteliomas puede verse en cualquiera de las estructuras mesodérmicas del cuerpo, pero es la pleura la que tiene un mayor grado de incidencia.

Durante mucho tiempo se describió la relación entre el tabaquismo y el Mesotelioma maligno, pero ningún estudio lo ha certificado, al contrario lo único que se ha logrado comprobar es la relación de un aumento de riesgo a Mesotelioma en pacientes que son expuestos al asbesto, pero que también tiene como habito el consumo de cigarrillos.

La exposición a rayos x y tratamiento de enfermedad de Hodgkin han sido nombradas como causantes de Mesoteliomas.

En Venezuela comenzó la producción de asbesto con la apertura de la mina el tigre. Y en el año 1953 dejo de operar, posteriormente se reanudar los procesos de explotación en el país por parte de diversas empresas. Es importante destacar esta información debido a que los estudios ambientales arrojaron un escaso control de las medidas para prevenir los riesgos laborales. Los trabajadores de estas minas habían sido expuestos a las fibras de asbesto durante tanto tiempo que muchos de ellos fueron diagnosticados con posibles fibrosis pulmonares y otras afecciones respiratorias que predisponen a una posible latencia de asbestosis.

Esto ayuda para que en años posteriores se formulen una serie de leyes y reglamentos que regulen la extracción, tratamiento y uso del asbesto y la reducción de este mismo en techos y otros elementos que se realizaban a partir de asbesto y que exponían a los ciudadanos en su día a día.

Como ya se ha descrito la citología pleural es de gran importancia para el diagnostico de afecciones Mesoteliales, pero hace casi imposible la diferenciación entre un Mesotelioma y

una hiperplasia, por lo tanto se recomienda no solo el uso indispensable de una citología pleural sino también la combinación de esta con el uso de técnicas con marcadores monoclonales, como la inmunocitoquímica. Hay que destacar que no existe un marcador con 100% de sensibilidad es por esto que se recomienda el uso de todas las técnicas de diagnóstico posibles.

Es de gran importancia el entender que muchas veces el paciente diagnosticado y tratado es aquel que ha sido expuesto directamente al asbesto, pero también las personas allegadas a este pueden sufrir de afecciones pulmonares debido a que las fibras de asbesto regularmente quedan adheridas en la ropa que el trabajador lleva a su hogar. Se recomienda el chequeo de los familiares de las personas que trabajan con asbesto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodriguez Panadero F. **Diagnóstico y tratamiento del mesotelioma pleural maligno.** Artículo de Revisión. ArchBronconeumol 2015; 51-4: 77-84.
2. Sasia F, Capecchi G, Conde A, Rovere L, Sachetto A y Oxilia H. **Manifestaciones usuales e inusuales del mesotelioma.** Anuario Fundación Dr. J. R. Villavicencio 2008; N° XVI: 41-44.
3. GarciaPrads M. **Correlación Morfológica e Inmunohistoquímica de los Mesoteliomas Malignos Pleurales. Diagnostico Diferencial con otros Tumores Malignos Pleurales.** Tesis Doctoral. Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid. 1993.
4. García López M, Barrera Rodríguez R. **Mesotelioma maligno: descripción clínica y radiológica de 45 casos con y sin exposición a asbestos.** Salud Pública Mex 2000; 42: 511-519.
5. Aponte Rueda M y Nieves M. **Mesotelioma Papilar Bien Diferenciado.** Rev Venez Oncol 2009; 21-4: 229-236.
6. Barrera R, Chavarría J. y Morales J. **Mesotelioma maligno: Experiencia clínico-patológica de 247 casos.** Rev Chil Enf Respir 2010; 26: 134-140.
7. Carrillo W. **Diagnóstico de la situación actual del Asbesto en Venezuela y propuesta para su control y manejo.** Tesis de Maestría. Universidad Simón Bolívar. 2006.
8. Robinson B W, Lake R A. **Advances In Malignant Mesothelioma.** Nenglj Med 2005; 353: 1591-603.
9. Weill H, Hughes J M, Churg A M. **Changing Trends In Us Mesothelioma Incidence.** Occup Environ Med 2004; 61: 438-41.
10. Peto J, Hodgson J T, Matthews F E, Jones J R. **Continuing Increase In Mesothelioma Mortality In Britain.** Lancet 1995; 345: 535-539.
11. Hodgson J T, Mcelvenny D M, Darnton A J, Price M J, Peto J. **The Expected Burden Of Mesothelioma Mortality In Great Britain From 2002 To 2050.** Br J Cancer 2005; 92: 587-593.
12. Nishikawa K, Takahashi K, Karjalainen A, Wen Cp, Furuya S, Hoshuyama T, Todoroki M, Et Al. **Recent Mortality From Pleural Mesothelioma, Historical Patterns Of Asbestos Use, And Adoption Of Bans: A Global Assessment.** Environ Health Perspect 2008; 116: 1675-1680.
13. Aguilar-Madrid G, Juárez-Pérez C A, Markowitz S, Hernández-Ávila M, Sánchez-Román Fr, VázquezGrameix J H. **Globalization And The Transfer Of Hazardous**

- Industry: Asbestos In Mexico, 1979-2000.** Int J Occup Environ Health 2003; 9: 272-279.
14. Gavira-Sánchez L, Marín-López M, Urtiaga-Domínguez M. **El Asbesto Y La Salud En La Ciudad De México: Un Caso De Transferencia Del Riesgo Y Del Consumo.** Salud Problema 1990; 19: 31-45.
 15. Longo Nos, Rigler MW y Slade J. **Fibras de amianto crocidolita en el humo de los cigarrillos originales Kent.** Cancer Res 1995; 55: 2232-2235.
 16. Hammond CE , Selikoff IJ y Seidman H. **La exposición al asbesto, el consumo de cigarrillos y tasas de mortalidad .** Ann N Y Acad Sci 1979; 330: 473-90.
 17. Sanz JM. **Tabaco y cáncer ocupacional.** **Cáncer Ocupacional.** 8 de octubre de 2010. <http://medicablogs.diariomedico.com/jmsanz/2010/10/08/tabaco-y-cancer-ocupacional/>
 18. Hernández-Solís A, García-Hernández C, Reding-Bernal A, Cruz-Ortiz H, Cicero-Sabido R. **Mesotelioma maligno: factores de riesgo, experiencia en el Hospital General de México.** Cir Cir 2013; 81:312-316.
 19. Martínez Girón R. **CITOLOGÍA DE SECRECIONES Y LÍQUIDOS.** Ediciones Paraninfo .2001. España.
 20. Jreige N y Louis C. **MESOTELIOMA PERITONEAL MALIGNO. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.** Revista de la sociedad Venezolana de Gastroenterología 2009; 63N°3: 189-190.
 21. García J y Hernández C. **Algunas consideraciones sobre la inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial entre Mesotelioma y Adenocarcinoma.** Laboratorio de Patología Molecular Novapath, Caracas, Venezuela.