

Enfermedades por agentes inorgánicos. Neumoconiosis. Mesotelioma

A.M. Escribano Dueñas, J.M. Vaquero Barrios

La explotación del subsuelo terrestre como fuente de recursos ha sido una constante en la historia de la humanidad. Durante la extracción del mineral, en su procesado y elaboración, se genera un polvo inorgánico que, al inhalarse, produce diferentes entidades patológicas (neumoconiosis), que se denominan y comportan de un modo característico según la sustancia causante⁽¹⁾ (Tabla 1).

NEUMOCONIOSIS

Las enfermedades pulmonares debidas a la inhalación del amianto, la sílice y otros silicatos constituyen las neumoconiosis de mayor prevalencia. En general, una vez instauradas presentan escasas posibilidades terapéuticas y, sin embargo, pueden ser evitables si se aplican las medidas de prevención adecuadas.

Silicosis

Se desencadena por la inhalación y depósito de partículas de sílice, provocando la producción de tejido colágeno y afectando al parénquima pulmonar de forma difusa. Están expuestos los mineros y los trabajadores de las industrias que emplean este mineral⁽²⁾ (cerámica, alfarería y ladrillos).

La silicosis se ha dividido tradicionalmente en 3 grandes grupos: crónica, subaguda y aguda. La silicosis crónica se clasifica en las formas simple y complicada, de acuerdo con la presentación radiológica. La Organización Internacional del Trabajo (OIT) edita una guía para su interpretación y clasificación (ILO)⁽³⁾.

La **silicosis simple** se caracteriza por la presencia de nódulos redondeados pequeños que, habitualmente, aparecen primero en los lóbulos superiores y, posteriormente, en todos los campos pulmonares. Suele detectarse mediante pruebas radiológicas, dado que por sí misma no determina ningún tipo de patología respiratoria; si existiese, es más probable que se deba a la coexistencia de otra patología, como la EPOC. Por lo general, la silicosis simple no progresa al interrumpir la exposición y se puede garantizar que el trabajador expuesto no sufrirá ninguna discapacidad funcional.

Se estima que hay una **silicosis complicada** cuando los nódulos de la radiología torácica tienen un diámetro superior a 1 cm (masas conglomeradas). Estas aumentan lentamente de tamaño a lo largo de varios años⁽²⁾. Como factores de riesgo de esta entidad, se encuentran los niveles altos de exposición al polvo y coexistencia de otra neumopatía como la tuberculosis. Los síntomas son disnea, tos y expectoración. Las pruebas de la función pulmonar demuestran un patrón restrictivo, con una disminución de la distensibilidad pulmonar. La alteración en el equilibrio ventilación-perfusión da lugar a una hipoxemia progresiva y esta, a su vez, al desarrollo de hipertensión pulmonar.

La **silicosis aguda** se presenta como una insuficiencia respiratoria de rápida progresión donde se demuestra una disminución importante tanto de los volúmenes pulmonares como de la capacidad de difusión.

TABLA 1. Enfermedades causadas por la inhalación de polvos inorgánicos.

Enfermedad	Sustancia implicada
EPOC	Sílice, carbón, cadmio, asbesto, cobalto, aluminio
Neumoconiosis	Sílice, carbón, caolín, talco, pizarra, hierro, berilio
Granulomatosis pulmonar	Berilio
Fibrosis intersticial	Sílice, asbesto, cobalto
Cáncer de pulmón	Sílice, asbesto, cobalto
Mesotelioma pleural	Asbesto
Afectación pleural benigna	Asbesto

El diagnóstico se realiza por la historia laboral y las técnicas de imagen (clasificación ILO)⁽³⁾.

Neumoconiosis de los trabajadores del carbón

En 1942, el Comité de Enfermedades Pulmonares Industriales del *Medical Research Council of Great Britain* acuñó el término neumoconiosis de los trabajadores del carbón, como consecuencia de la observación del Dr. Gough de una enfermedad con unas características radiológicas similares a las de la silicosis entre los trabajadores dedicados al transporte de carbón que tenían una mínima exposición a sílice. Aunque la exposición más intensa ocurre durante los procesos de extracción y procesamiento, también están expuestos los trabajadores que realizan labores de transporte y depósito de polvo de carbón en las centrales térmicas, industria siderúrgica, baterías de *cok*, industria química e incluso en venta y uso doméstico⁽⁴⁾.

El riesgo de contraer la enfermedad se relaciona con las características del polvo inhalado, del tiempo de exposición y factores individuales. La exposición y el depósito de polvo de carbón y sílice en los alveolos, activa los mecanismos que conducen a un aumento de la fibrogénesis, de forma similar a la silicosis. La fibrosis masiva progresiva (FMP) sería una lesión formada por la conglomeración de nódulos con un diámetro igual o superior a 20 mm, que se localizan predominantemente en las regiones apicoposteriores de los lóbulos superiores o en los segmentos superiores de los lóbulos inferiores y su disposición puede ser asimétrica.

Al igual que la silicosis, están las **formas simples** (que no se acompañan de síntomas ni alteración de la función pulmonar) y las **complicadas** (FMP) donde son frecuentes las alteraciones de la función pulmonar. No existe un patrón característico de la afectación funcional de la neumoconiosis complicada, pudiendo aparecer diversos grados de obstrucción al flujo aéreo, defectos restrictivos y alteraciones de la ventilación/perfusión. En ocasiones, las masas de FMP pueden necrosarse por isquemia, tuberculosis o infección por anaerobios, ocasionando la llamada melanoptisis. En algunos mineros, se observa el denominado **síndrome de Caplan**, que consiste en la presencia de nódulos pulmonares > 1 cm y artritis reumatoide. Estos nódulos cavitan con frecuencia, pueden ser múltiples o difusos, se pueden confundir con FMP y no guardan relación con la severidad reumática.

El diagnóstico se realiza por la historia laboral y las técnicas de imagen (clasificación ILO)⁽³⁾. En la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR), se observa, con frecuencia, la presencia de nódulos subpleurales, que cuando aparecen junto a nódulos parenquimatosos, apoyan el diagnóstico de neumoconiosis; sin embargo, su presencia aislada no es diagnóstica⁽⁵⁾.

La prevención es la medida más eficaz para la lucha contra esta patología. La progresiva implantación de medidas técnicas y la vigilancia en el cumplimiento de los niveles de polvo permitidos, se vió acompañada por un descenso en la incidencia de la enfermedad. El diagnóstico médico precoz ha evitado la aparición de formas graves.

Otras patologías asociadas a la exposición a sílice y polvo de carbón

1. **Esclerodermia:** tanto la exposición a sílice como la silicosis aumentan el riesgo de esclerodermia que se manifiesta de igual manera que en los individuos no expuestos. Su presencia es un factor de riesgo para la formación de FMP.
2. **Silicosis y tuberculosis (silicotuberculosis):** la silicosis predispone a la infección tuberculosa y por micobacterias atípicas. Esta relación se incrementa si existe infección por virus VIH y con el número de años trabajados.
3. **Neumoconiosis del carbón y tuberculosis:** estudios recientes han demostrado que la población minera tenía 3 veces más riesgo de sufrir tuber-

culosis. En la silicosis y en la neumoconiosis del carbón, la tuberculosis es una de las principales causas de aparición de FMP.

4. **EPOC.** Diferentes estudios realizados en mineros permiten afirmar que la inhalación crónica de sílice y polvo de carbón puede inducir un descenso acelerado del FEV₁ entre los trabajadores expuestos, aun en ausencia de neumoconiosis. El polvo parece actuar de forma sinérgica con el tabaco, causando mayor afectación en individuos fumadores.
5. **Cáncer de pulmón.** Aunque de forma no exenta de polémica, la exposición a sílice ha sido admitida como carcinógeno clase 1 (probado en humanos) por la *International Agency for research on Cancer (IARC)*⁽⁶⁾.

Beriliosis

El berilio es un metal que se usa en la industria aeroespacial, automovilística, armamento, medicina y electrónica, hasta el punto de que casi todos los teléfonos móviles tienen este material. La beriliosis es una enfermedad granulomatosa que, dependiendo de la exposición, puede tener una **forma aguda o crónica**. La aguda consiste en una neumonitis linfocítica aguda, que puede tener mal pronóstico. La crónica es como una enfermedad inmune por varias razones: se presenta a baja exposición ambiental, la concentración de berilio en los tejidos no se correlaciona con la gravedad y existe reacción cutánea tardía. Clínicamente, la beriliosis crónica es una enfermedad indistinguible de la sarcoidosis. El pulmón es el principal órgano afectado, pero también pueden afectarse la piel, el hígado, el bazo, el miocardio, el músculo esquelético, etc. Los casos que son detectados por los programas de seguimiento de trabajadores expuestos son frecuentemente asintomáticos. Cuando aparecen síntomas, son disnea progresiva y tos seca. También pueden presentar astenia, pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, artralgias y mialgias. En la exploración física, se encuentran crepitantes finos bilaterales y, a veces, nódulos cutáneos en la piel expuesta (manos, brazos, cuello o cara). En casos avanzados aparece cianosis, acropaquias y cor pulmonale. Pueden presentar un patrón funcional restrictivo, obstructivo o mixto, con disminución de la capacidad de difusión. El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante la historia de exposición previa, demostrar granulomas por biopsia

pulmonar y positividad del test de sensibilización al berilio⁽⁷⁾.

Enfermedad pulmonar por metales duros (cobalto y metales duros)

También se denomina neumonía intersticial de células gigantes, pulmón de cobalto, neumoconiosis de metales duros o neumoconiosis por carburo de tungsteno. La aparición de la enfermedad no está relacionada con la dosis acumulada de metal, sino más bien con una susceptibilidad individual. El principal componente de los metales duros es el tungsteno, sin embargo, el metal que parece producir el cuadro es el cobalto, que consiste en una afectación pulmonar intersticial variable (desde una neumonitis subaguda hasta la fibrosis pulmonar). La clínica es bastante inespecífica y apenas se diferencia de la de otros pacientes con fibrosis pulmonar. Presentan tos seca y disnea de esfuerzo progresiva, que puede llegar a insuficiencia respiratoria, crepitantes finos y acropaquias. La radiografía del tórax presenta un patrón retículo-nodular difuso, con aumento de los ganglios linfáticos que pueden estar acompañados de espacios quísticos en estadios avanzados. La TACAR presenta áreas radioopacas bilaterales en vidrio deslustrado, con áreas de consolidación y opacidades reticulares extensas con bronquiectasias. El pronóstico se relaciona con la intensidad y la duración de la exposición. En estadios iniciales, la retirada de la exposición puede conseguir una mejoría importante de los síntomas e incluso una remisión del cuadro. Para el diagnóstico se deben cumplir los siguientes criterios: ser un paciente expuesto, tener clínica sugestiva y presentar células gigantes multinucleadas en el lavado broncoalveolar o en la biopsia pulmonar. Con objeto de documentar la exposición laboral se pueden hacer determinaciones en sangre o, preferiblemente, en orina. La medida terapéutica más importante es retirar al trabajador de la exposición, con objeto de que las lesiones no proliferen⁽⁷⁾. Ningún otro tratamiento ha demostrado eficacia.

Siderosis

La inhalación de vapores o polvos con hierro produce un cuadro muy benigno llamado siderosis, que no se relaciona con deterioro funcional ni con fibrosis. Sin embargo, en ocupaciones en las que se genera polvo o humo de hierro, contaminado con otros minerales, como el titanio, aluminio, distintos silicatos o la

TABLA 2. Formas minerales del amianto.

Anfíboles	Serpentinas
Crocidolita ("amianto azul")	Crisótilo
Amosita ("amianto marrón")	
Tremolita	
Actinolita	
Antofilita	

silíce libre, sí se pueden producir alteraciones en el pulmón. En estos casos, aparece una lesión pulmonar llamada silicosis. Histológicamente, la siderosis pura se caracteriza por la presencia de hierro en los macrófagos y en el intersticio peribroncovascular. Radiológicamente, la siderosis tiene un patrón reticulonodular de alta densidad, que está condicionado por la presencia de hierro en estas lesiones. Estas alteraciones mejoran o incluso desaparecen cuando se retira al paciente de la exposición. Aunque los pacientes con siderosis pura no suelen mostrar síntomas, sí tienen aumentado el riesgo de padecer neoplasia⁽⁸⁾.

Estañosis

Se presenta en sujetos que manipulan estaño tras su extracción, en la fundición o su soldadura. La alta densidad de estaño produce una imagen radiológica con lesiones lineales de alta densidad distribuidas en ambos pulmones. Sin embargo, los pacientes están asintomáticos⁽⁷⁾.

Baritosis

El bario se usa como colorante, relleno, en fabricación de cristal o como medio de contraste en medicina. En la radiografía de tórax aparecen lesiones lineales muy densas que regresan cuando el individuo cesa la exposición. La clínica de estos pacientes suele ser crisis de broncoespasmo⁽⁷⁾.

Asbesto

El amianto o asbesto engloba un grupo de silicatos minerales ignífugos dúctiles con un gran número de aplicaciones comerciales (Tabla 2). La exposición al amianto origina diversos trastornos pulmonares y pleurales definidos de carácter grave: asbestosis, enfermedad pleural no maligna (derrame pleural, engrosamiento pleural, placas pleurales), atelectasia, cáncer

TABLA 3. Exposición al asbesto.

Extracción	Mineros
Purificación y producción	Tejedores
Uso de productos terminados	Fontaneros Instaladores de aislantes

de pulmón y mesotelioma. Las profesiones que se relacionan con esta exposición se recogen en la tabla 3.

Asbestosis

La asbestosis consiste en una remodelación fibrótica difusa del parénquima pulmonar causada por la inhalación de formas respirables de amianto.

La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos durante 20-30 años después de la exposición inicial. El periodo de latencia es inversamente proporcional a la intensidad de la exposición. Los fumadores pueden presentar un riesgo mayor de padecer asbestosis como consecuencia de la eliminación retardada e ineficiente de las partículas de amianto del pulmón a través del sistema mucociliar. Por ello, el consumo de cigarrillos potencia la retención de fibras por el pulmón.

El hallazgo anatomopatológico más característico son los **cuerpos de asbesto** en el tejido pulmonar. Consisten en un centro formado por fibras transparentes de asbesto rodeadas de un recubrimiento de grosor variable de hierro y proteínas. Se observan, generalmente, en el tejido fibroso intersticial o en los espacios aéreos, pero raramente en las placas pleurales.

El síntoma más precoz suele ser disnea de esfuerzo que progresa aunque ya haya desaparecido la exposición. La tos, la expectoración y las sibilancias son síntomas muy poco frecuentes y, si están presentes, suelen ser consecuencia del hábito tabáquico. En la fase temprana, se auscultan crepitantes basales bilaterales en la inspiración media a tardía, que se amplían a medida que progresa la afectación. La presencia de acropaquias suele indicar un pronóstico desfavorable por tratarse ya de una fase avanzada. En dicha fase, también se hacen evidentes los signos de insuficiencia cardíaca derecha. El diagnóstico diferencial puede incluir la neumonitis intersticial, la sarcoidosis, las infecciones pulmonares crónicas y otras neumoconiosis por inhalación de productos tóxicos. Los estudios de laboratorio no son específicos. Pueden detectarse anticuerpos anti-nucleares, factor reumatoide y aumento en la velocidad de sedimentación eritrocitaria pero no se correlacionan

con enfermedad severa o actividad. En cuanto a la función pulmonar, se produce una reducción de los volúmenes pulmonares (especialmente de la capacidad vital y la capacidad pulmonar total); disminución de la difusión de CO, de la *compliance* pulmonar, y ausencia de obstrucción de la vía aérea⁽⁹⁾ (FEV₁ normal).

Los hallazgos radiológicos de la asbestosis se presenta bajo dos formas: densidades grandes o pequeñas. Las densidades pequeñas pueden ser reticulares, nodulares o reticulonodulares. Las alteraciones en la radiografía de tórax se dividen en 3 estadios. Las más precoces consisten en una reticulación fina predominante en las partes caudales del pulmón y son la manifestación de una neumonitis intersticial y fibrosis precoces. Con el tiempo las densidades irregulares pequeñas pasan a ser más prominentes, creando un patrón reticular grosero. En estadios finales, las densidades reticulares pueden extenderse a las zonas medias y superiores del pulmón, causando un progresivo borramiento de los bordes cardiacos y de los diafragmas y disminución del volumen pulmonar. Las densidades grandes que miden más de 1 cm de diámetro se asocian de forma invariable a fibrosis intersticial difusa y placas pleurales. Estas densidades grandes predominan en lóbulos inferiores y pueden estar bien o mal definidas y ser múltiples⁽¹⁾. El TACAR es un indicador sensible de las alteraciones pleurales y parenquimatosas asociadas a la asbestosis clínica. El hallazgo más común es el engrosamiento de las líneas septales y centrales, de predominio en la región subpleural posterior de los lóbulos inferiores. Pueden observarse también líneas subpleurales, bandas parenquimatosas y, en fases más avanzadas, patrón en panal⁽⁵⁾.

Aproximadamente el 50% de las personas expuestas al asbesto desarrollan placas pleurales que afectan, preferentemente, a la pleura parietal adyacente a las costillas (6ª a 9ª) y a lo largo del diafragma. Las adhesiones pleurales pueden causar atelectasia de parte del pulmón periférico y esto toma la apariencia en la radiografía de tórax de una lesión redondeada conocida como "atelectasia redonda". Estas pueden aparecer como resultado de un tipo de inflamación pleural y esto se asocia muy frecuentemente a la exposición al asbesto⁽⁵⁾.

El **derrame pleural benigno por asbesto** es generalmente de pequeña cuantía y unilateral. Ocurre años antes del inicio de la enfermedad intersticial.

El líquido pleural puede ser seroso, serohemático o claramente hemático y en aproximadamente un tercio de ellos, está aumentado el porcentaje de eosinófilos ($\geq 50\%$). Para excluir un derrame pleural maligno a veces se requiere de pleuroscopia. El derrame pleural benigno por asbesto, típicamente se resuelve espontáneamente a lo largo de varias semanas, pero puede dejar un engrosamiento de la pleura visceral o engrosamiento del seno costofrénico.

Los hallazgos claves que apoyan el **diagnóstico** de asbestosis son⁽⁹⁾:

- Historia fiable de exposición al asbesto con un periodo de latencia adecuado desde la exposición al inicio de la enfermedad y/o presencia de marcadores de exposición (p. ej., placas pleurales, las cuales son prácticamente patognomónicas de exposición o la recuperación de cantidades suficientes de amianto fibras/cuerpos en el BAL o tejido pulmonar.
- Evidencia definitiva de fibrosis intersticial, tal como se manifiesta por uno o más de lo siguiente: crepitantes teleinspiratorios a la auscultación, reducción del volumen pulmonar y/o de la difusión, presencia de radiografía de tórax típica o hallazgos en el TACAR de enfermedad pulmonar intersticial o evidencia histológica de fibrosis intersticial.
- Ausencia de otras causas de enfermedad pulmonar parenquimatosas difusas.

En lo referente al tratamiento: no existe ninguno específico. No ha habido ningún estudio prospectivo de pacientes con asbestosis que sean tratados con antiinflamatorios o fármacos inmunosupresores, como glucocorticoides, o fármacos citotóxicos. Por lo tanto, las recomendaciones son: dejar de fumar, detección temprana de las anomalías radiográficas y fisiopatológicas, prevención de la exposición, oxígeno suplementario cuando hay hipoxemia, tratamiento precoz de las infecciones respiratorias y vacunación antigripal y antineumocócica⁽⁹⁾.

La asbestosis es un proceso lentamente progresivo que termina en fallo respiratorio en un grupo de pacientes. Los factores de riesgo de progresión se recogen en la tabla 4.

Asbesto y neoplasia

La mayoría de los estudios han demostrado una clara asociación relación causal entre asbestosis y carcinoma broncogénico [riesgo relativo (RR) de cáncer de

TABLA 4. Factores de riesgo de progresión de la enfermedad pulmonar por asbesto.

- Dosis acumulada de asbesto
- Duración de la exposición
- Tipo de fibra (crocidolita)
- Grado de disnea
- Tabaquismo
- Engrosamiento pleural difuso
- Pulmón en panal (TACAR)
- Mayor concentración de células inflamatorias (neutrófilos/eosinófilos/fibronectina en el BAL)

pulmón de 3,5]. El riesgo de cáncer de pulmón combinando exposición al asbesto y tabaquismo parece ser multiplicativo (RR 59). La exposición al asbesto también incrementa la incidencia de otras neoplasias como son el carcinoma de laringe, orofaringe, riñón, esófago y vías biliares⁽⁹⁾.

Mesotelioma pleural maligno

Es un tumor derivado de las células mesoteliales, aunque puede asentar en peritoneo, túnica vaginal y pericardio, el 80% de los casos tiene su origen en la pleura. La incidencia del mesotelioma pleural (MP) está aumentando en la mayoría de los países; calculándose que alcanzará un pico en el año 2020, para posteriormente descender.

La causa fundamental de mesotelioma pleural es la exposición al asbesto. De los distintos tipos, la crocidolita es la que más se relaciona con el MP. Los profesionales de mayor riesgo para padecer mesotelioma son los trabajadores de minas de amianto (no existentes en España), en fábricas de fibrocementos, trabajadores de lavanderías y limpieza en seco, en la industria naval, conductores de material de riesgo y ajustadores eléctricos. Otras profesiones con menor riesgo son soldadores, plomberos, fontaneros y trabajadores de la construcción. No todos los pacientes expuestos desarrollan la enfermedad, habitualmente suele haber una latencia de 30 años entre la exposición y su enfermedad. Además existen zonas geográficas, como Turquía, Chipre, Córcega y Grecia, donde existen altos niveles de fibras de erionita y tremolita que provocan casos de MP sin identificarse con una exposición ocupacional⁽¹⁰⁾.

Histología

Se distinguen, clásicamente, los **tipos epitelioide, sarcomatoso y bifásico** pero también hay raros sub-

TABLA 5. Síntomas clínicos asociados al mesotelioma.

Síntomas	%
Dolor	69
Disnea	59
Fiebre, tiritona, sudoración	33
Debilidad, fatiga, malestar	33
Tos	27
Pérdida de peso	24
Anorexia	11
Sensación de pesadez o matidez del tórax	7
Disfonía	3

tipos, como el desmoplásico (que puede confundirse con pleuritis fibrosa benigna), el mesotelioma de células pequeñas y el mesotelioma linfohistiocitoide (que podría confundirse con un linfoma), y los estudios inmunohistoquímicos son esenciales para establecer la diferencia entre ellos. El antígeno carcinoembrionario es muy útil para distinguir carcinoma metastásico, especialmente de origen pulmonar, de mesotelioma. Y en el caso de mesotelioma en una mujer es conveniente investigar la expresión del *endoplasmic reticulum*, que nunca aparece en el mesotelioma y sí en tumores metastásicos de mama⁽¹¹⁾.

Manifestaciones clínicas

El MP es una enfermedad generalmente de adultos varones (70-80% de los casos), entre la quinta y séptima décadas de la vida, aunque se han publicado de forma excepcional casos en niños⁽¹²⁾. Los síntomas asociados al MP se recogen en la tabla 5. No son habituales las manifestaciones paraneoplásicas. La exploración física suele ser anodina excepto por la presencia de matidez en la percusión torácica y la disminución de los ruidos respiratorios auscultatorios debidos al derrame pleural, atelectasia pulmonar o a la infiltración pleural extensa. En algunos pacientes aparecen acropaquias.

Exploraciones complementarias

Existe un biomarcador que guarda una estrecha correlación con el mesotelioma de estirpe epitelioide, es la **mesotelina**, pero sus valores se ven influidos por la función renal. Además, no existe un punto de

corte adecuado para distinguir entre afectación pleural benigna y maligna y los niveles de mesotelina son más útiles en líquido pleural que en suero. En todo caso, parece más útil para monitorizar el tratamiento que para el diagnóstico diferencial⁽¹³⁾. La **fibulina-3** en plasma 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 pleural⁽¹⁴⁾. En los últimos años, se está trabajando, en la expresión de proteínas como la acuaporina-1, y el **micro-RNA**. La detección de este en sangre podría convertirlo en excelente marcador de mesotelioma en un futuro.

Pruebas de imagen

Las manifestaciones más frecuentes de la radiología convencional son el engrosamiento pleural laminar o lobulado unilateral que engloba todo el pulmón y se extiende hacia las cisuras interlobares, el derrame pleural y el desplazamiento del mediastino ipsilateral. En tumores avanzados se puede identificar la invasión de la pared torácica con una reacción perióstica a lo largo de las costillas, erosión o destrucción costal⁽¹⁵⁾.

La tomografía computarizada (TC) (preferiblemente con contraste) es esencial para la correcta evaluación del paciente y la elección de los pasos diagnósticos a seguir. No obstante, la TC es poco sensible para valorar una posible afectación ganglionar mediastínica. Para investigar estos aspectos, y la presencia de posibles metástasis a distancia, es mucho más útil la tomografía por emisión de positrones (PET), especialmente si se combina con la TC. El TC-PET desempeña un papel relevante en la estadificación preoperatoria de mesotelioma pleural maligno, en la valoración de la respuesta al tratamiento y para detectar la posible aparición de recidivas, aunque pueden observarse falsos positivos en pleuritis tuberculosa, empiema, o en pacientes con historia de pleurodesis previa.

Estudio del líquido pleural

Su análisis puede proporcionar datos sugestivos (pero rara vez diagnósticos) de mesotelioma. Niveles altos de ácido hialurónico (> 100.000 ng/ml) son altamente sugestivos de mesotelioma pleural maligno, además de relacionarse con mayor supervivencia⁽¹¹⁾. Los niveles de adenosín-deaminasa (ADA) pueden encontrarse elevados en los pacientes con mesotelioma (aunque hay que descartar pleuritis tuberculosa). La

biopsia pleural ciega con aguja proporciona resultados poco satisfactorios para el diagnóstico de mesotelioma. Se consigue un mayor rendimiento cuando se toma la biopsia guiada por TC o ecografía en tiempo real. La toracoscopia o pleuroscopia es la técnica de elección en el mesotelioma pleural maligno. La VATS (*video-assisted thoracoscopic surgery*) permite una mejor estadificación del tumor (especialmente del área mediastínica) e incluso hacer pleurectomía/decorticación.

El diagnóstico diferencial hay que realizarlo con el tumor fibroso solitario (nunca tiene extensión a las estructuras adyacentes), adenocarcinoma pleural, metástasis pleurales, linfomas pleurales y subpleurales y lipoma.

Estadaje

El estudio de extensión se realiza mediante técnicas de imagen (TC-PET). Se han propuesto varios sistemas de estadaje. En la tabla 6 se recoge el establecido por la *Union Internationale contre le Cancer* (UICC).

Tratamiento

Es muy importante una cuidadosa evaluación de cada paciente antes de elegir la modalidad terapéutica. El MP suele tener una escasa respuesta a la quimioterapia (QT) y a la radioterapia (RT) y, la cirugía es raramente curativa, porque el tumor se diagnóstica demasiado tarde. Si se está considerando la aplicación de un tratamiento radical, hay que evaluar la función pulmonar y cardíaca, la presencia de otros factores de comorbilidad y el estado físico y psicológico del paciente. La elección de distintas opciones terapéuticas viene dictada por la situación clínica y los estudios de extensión tumoral (TNM).

Tratamiento quirúrgico⁽¹⁶⁾

Se asume que al resear macroscópicamente todo el tumor, se obtiene una mejor supervivencia. Todas estas consideraciones se aplican especialmente al mesotelioma de tipo epitelioide, ya que el sarcomatoso o bifásico tiene peor pronóstico y es un mal candidato para cualquier tipo de cirugía.

La neumonectomía extrapleural (NEP) es la resección en bloque del pulmón y la pleura parietal, resección pericárdica y diafragmática de ese lado, además de las cadenas ganglionares mediastínicas y tiene una alta morbilidad perioperatoria. Es, por ello, que se recomienda que se realice solo en el contexto de

TABLA 6. Estatificación TNM del mesotelioma pleural maligno.

Estadio	Extensión tumoral
T1	Afectación unilateral de la pleural parietal
T1a	Afectación de la pleural parietal, con o sin afectación de la pleura mediastínica o diafragmática, pero sin afectación de la pleural visceral
T1b	Afectación de la pleura parietal y afectación focal de la visceral
T2	Afectación unilateral de la pleural parietal o visceral, con invasión del pulmón subyacente o del músculo diafragmático
T3	Afectación unilateral de cualquier zona de la pleura, y con invasión al menos una de las siguientes estructuras: fascia endotorácica, grasa mediastínica, partes blandas de la pared torácica (focal) o invasión no tras mural del pericardio
T4	Afectación de cualquier zona de la pleura, y con invasión de al menos una de las siguientes estructuras: cara interna del pericardio (con o sin derrame). Peritoneo, estructuras mediastínicas, pleura contralateral, columna vertebral, invasión difusa de la pared torácica (con o sin destrucción costal)
N0	Ausencia de afectación ganglionar
N1	Afectación de ganglios broncopulmonares o hiliares ipsilaterales
N2	Afectación ipsilateral de ganglios mediastínicos, de la arteria mamaria interna y/o peridiafragmáticos
N3	Afectación contralateral de cualquiera de las estaciones ganglionares mediastínicas y/o mamaria interna y/o supraclavicular
M0	Ausencia de metástasis extratorácicas
M1	Metástasis extratorácicas, hematógenas o en ganglios no regionales
ESTADIO I	T1aNO (1A) T1bNO (1B)
ESTADIO II	T2 N2
ESTADIO III	Cualquier T3, N1 o N2
ESTADIO IV	Cualquier T4, N3 o M1

ensayos clínicos bien controlados y por grupos especializados en esta técnica. Siempre se debe plantear una terapia multimodal: cirugía, QT y RT.

La pleurectomía/decorticación está asociada a un mayor riesgo de recidiva local, pero presenta menos complicaciones que la NEP y se realiza para liberar el pulmón de la constricción provocada por el tumor. También se combina con QT y RT.

Radioterapia

No hay evidencia de que por sí sola prolongue la supervivencia del paciente⁽¹⁷⁾. Sí tiene un papel importante de forma paliativa para el control del dolor.

Quimioterapia

Las guías clínicas recientes recomiendan no demorar su administración, antes de que aparezca el deterioro del paciente. La combinación de varios agen-

tes (pemetrexed y compuestos de platino) producen mejores resultados que la monoterapia⁽¹⁰⁾.

Inmunoterapia

Puede jugar un papel importante porque este tumor es capaz de evadir el sistema inmune a través de células T reguladoras. Las nuevas estrategias terapéuticas que combina la cirugía, QT, inmunoterapia y RT podrían conseguir un mejor control de la enfermedad⁽¹¹⁾.

Pleurodesis

Indicada en el control del derrame pleural, aunque el resultado es peor que en otros tumores, posiblemente porque el pulmón se encuentra enclaustrado. La realización de pleurodesis previa no impide la resección quirúrgica tanto de NEP, pleurectomía o decorticación.

Pronóstico

Son factores de buen pronóstico un buen estado general de salud, edad joven, género femenino, subtipo epitelioide, no tener dolor torácico, no presentar una pérdida de peso significativa y niveles normales de LDH en sangre y recuento normal de glóbulos rojos, blancos y plaquetas⁽¹⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Directrices de la decisión clínica de enfermedades profesionales. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (internet). Madrid 2014 (actualizado 2014; citado 15 oct 2015). Disponible en: <http://www.insst.es/ddc-directrices-para-la-decision-clinica>
2. Fernández R, Martínez C, Quero A, Blanco JJ, Carazo L, Prieto A. Normativa para el diagnóstico y seguimiento de la silicosis. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51: 86-93.
3. Guía para el uso de la Clasificación Internacional de la OIT de Radiografías de Neumoconiosis. Ginebra: 2011 (citada 15 oct 2015). Disponible en: http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_protect/---protrav/--safework/documents/publication/wcms_223941.pdf
4. Martínez C, Mosquera JA. Silicosis y neumoconiosis de los mineros de carbón. En: Martínez C, ed. *Manual de neumología ocupacional*. Madrid: Ergon; 2007. p. 197-214.
5. Fraser RS, Colman N, Müller N, Paré P. Inhalación de polvo inorgánico. En: Fraser RS, Colman N, Müller N, Paré P, eds. *Diagnóstico de las enfermedades del tórax*. Vol. IV. 4ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2002. p. 2370-469.
6. International Agency for Research on Cancer IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vol. 68. Lyon; 1997. Disponible en: www.iarc.fr
7. López-Campos JL, Rodríguez E. Patología intersticial producida por otros minerales. En: Martínez C, ed. *Manual de neumología ocupacional*. Madrid: Ergon; 2007. p. 215-26.
8. Mur JM, Meyer-Bisch C, Pham QT, Massin N, Moulin JJ, Cavelier C, et al. Risk of lung cancer among iron one miners: a proportional mortality study of 1,075 deceased miners in Lorraine, France. *J Occup Med*. 1987; 29: 762-8.
9. King TE. Asbestosis. En: UpToDate, Flaherty KR, ed. UpToDate, Hollingsworth, DC; 2015.
10. American Cancer Society. Malignant Mesothelioma. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003119-pdf>.
11. Rodríguez F. Diagnóstico y tratamiento del mesotelioma pleural maligno. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51: 177-84.
12. Lin-Chu M, Lee Y-J, Ho MY. Malignant mesothelioma in infancy. *Arch Pathol Lab Meth*. 1989; 113: 409-10.
13. Pantazopoulos I, Boura P, Xanthos T, Syrigos K. Effectiveness of mesothelin family proteins and osteopontin for malignant mesothelioma. *Eur Respir J*. 2013; 41: 706-15.
14. Pass HI, Levin SM, Harburt MR, Melamed J, Chiriboga L, Donington J, et al. Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma. *N Engl J Med*. 2012; 236: 1417-27.
15. Pass HI, Carbone M, Krung LM, Rosenzweig KE. Bening and malignant mesothelioma. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncologies*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams Williams; 2015.
16. Flores RM. Surgical option in malignant pleural mesothelioma: Extrapleural pneumonectomy or pleurectomy/decortication. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 21: 149-53.
17. Prince A. What is the role of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma? *Oncologist*. 2011; 16: 359-65.