

# Mesotelioma maligno: descripción clínica y radiológica de 45 casos con y sin exposición a asbestos

Ma. del Pilar García-López, M.C.,<sup>(1)</sup> Raúl Barrera-Rodríguez, M.C.<sup>(1)</sup>

**García-López MP, Barrera-Rodríguez R.**  
**Mesotelioma maligno:**  
**descripción clínica y radiológica de 45 casos**  
**con y sin exposición a asbestos.**  
**Salud Publica Mex 2000;42:511-519.**

**García-López MP, Barrera-Rodríguez R.**  
**Malignant mesothelioma:**  
**Clinical and radiological picture of 45 cases**  
**with or without exposure to asbestos.**  
**Salud Publica Mex 2000;42:511-519.**

## Resumen

**Objetivo.** Identificar y caracterizar los principales síntomas, la presentación clínica y las alteraciones radiológicas de pacientes con mesotelioma maligno (MM), admitidos en una institución gubernamental especializada en enfermedades del tórax. **Material y métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo en el cual se revisaron los registros médicos y radiológicos de pacientes diagnosticados con MM, admitidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), en la ciudad de México, de 1991 a 1998. Se incluyeron los siguientes datos: edad, ocupación, exposición a asbestos, latencia, historia familiar en relación con otras neoplasias, sintomatología clínica y alteraciones radiológicas. Se calcularon porcentajes por sexo y grupo de edad. **Resultados.** Se encontraron 45 casos con MM, y en 80% de ellos no se pudo documentar historia exposicional a asbestos. El grupo de edad con mayor frecuencia se encontró entre los 51-60 años. Disnea y dolor torácico fueron los principales síntomas. Las anomalías radiológicas estuvieron constituidas por derrame y engrosamiento pleural en 75% de los pacientes. **Conclusiones.** La presentación clínica y las anomalías radiológicas en pacientes con MM sin historia de exposición a asbestos fueron similares a las de los pacientes con antecedentes de exposición a asbestos.

Palabras clave: mesotelioma/síntomas clínicos; mesotelioma/radiografía; asbestos; predisposición genética; México

## Abstract

**Objective.** Our aim was to identify and describe the main symptoms, clinical presentation, and radiographic changes in malignant mesothelioma (MM) patients. **Material and methods.** We reviewed the medical and X-ray records of all patients diagnosed with MM, admitted between 1991 and 1998 to the National Institute of Respiratory Diseases (INER), which is a governmental institution specialized in chest disease in Mexico City. The following data were collected: Age, occupation, asbestos exposure, latency, family history of cancer, clinical symptoms, and X-ray changes. Data are presented as percentages by sex and age group. **Results.** We found 45 cases of MM; in 80% of them a history of asbestos exposure could not be documented. The 51-60 years age group had the highest frequency of MM. Dispnea and chest pain were the presenting symptoms in most patients. Pleural effusion and pleural thickening were the X-ray abnormalities observed in 75% of the patients. **Conclusions.** The clinical and radiographic findings among patients with MM without asbestos exposure were similar to those with a history of asbestos exposure.

Key words: mesothelioma/diagnosis, clinical; mesothelioma/radiography; asbestos; genetic predisposition; Mexico

(1) Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Secretaría de Salud, México.

El mesotelioma maligno (MM) es la tumoración maligna más frecuente en la pleura.<sup>1,2</sup> La primera descripción histológica de éste fue realizada por E. Wagner en 1870, y no fue sino hasta 1960 cuando J.C. Wagner y colaboradores establecieron una vinculación entre el mesotelioma maligno y la exposición a asbestos; así, describieron una enfermedad con un largo periodo de latencia, que afectaba fundamentalmente a mineros y trabajadores de molinos expuestos a crocidolita.<sup>3-5</sup>

La incidencia del MM en el ámbito mundial es variable. En Estados Unidos de América (EUA) se han notificado 2 200 nuevos casos por año, con un incremento aproximado de 50% en la última década.<sup>6,7</sup> En el Reino Unido, esta neoplasia es la responsable de 2 700 a 3 000 muertes anuales, y se calcula que estas cifras continuarán aumentando hasta el año 2020,<sup>8</sup> posterior a lo cual se predice una disminución de la incidencia debido a la aplicación de medidas reguladoras en la exposición y el uso de asbestos. En México es difícil conocer la incidencia real de MM, ya que no existe ningún caso reconocido como enfermedad laboral, y tan sólo se han notificado 66 casos de asbestosis entre 1995 y 1998.\* Gavira y colaboradores, en su trabajo El asbesto y la salud en la ciudad de México, detectaron 52 casos de MM registrados en los archivos de los servicios de Anatomía Patológica de los distintos institutos nacionales de salud, así como del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) en el periodo 1980-1985.<sup>9</sup>

En la etiología del MM, 70% de los casos se puede establecer con una historia o antecedente de exposición directa o indirecta a asbestos;<sup>10-12</sup> sin embargo, no se ha podido correlacionar de manera directa la intensidad y duración de la exposición con la aparición de enfermedad pleural. La exposición a asbestos se asocia también con la aparición de bronquitis crónica, fibrosis pulmonar y cáncer broncogénico. Se calcula que el riesgo de desarrollar enfermedad pleural secundaria a dicha exposición es de 8% -13%.<sup>1,3,4</sup> La radiación también parece tener un papel importante en el desarrollo del MM.<sup>13</sup> Así, en pacientes con diagnóstico de seminoma, cáncer de cérvix y linfoma de Hodgkin, tratados con radioterapia, se ha observado un aumento en la incidencia de MM.

Desde el punto de vista genético, aún se desconoce mucho sobre esta neoplasia. El análisis de los anti-

genos de histocompatibilidad no ha mostrado una correlación directa.<sup>14</sup> Por otra parte, algunos informes mencionan que la falta de expresión del gen GST-M1 (cuyo producto actúa sobre la detoxificación de compuestos carcinogénicos), se asocia con la aparición de la neoplasia. Otros agentes considerados como probables inductores de MM son el berilio y la zeolita.<sup>15-17</sup>

Histológicamente, el MM se divide en tres grupos: epitelial, sarcomatoide y mixto.<sup>1,3,4</sup> El tipo sarcomatoide se asocia con grandes masas tumorales, ausencia o mínimo derrame pleural y mayor frecuencia de metástasis hematógenas. El tipo epitelial constituye aproximadamente 60% del total, y se subdivide en tubulopapilar, glandular y sólido.<sup>1,2</sup> El tipo mixto presenta rasgos comunes a los dos anteriores.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con MM son: dolor torácico sin características pleuríticas (70%), disnea (25%), tos (20%), pero algunos casos pueden ser totalmente asintomáticos.<sup>1</sup> Las alteraciones radiológicas habituales son: derrame pleural (generalmente unilateral), engrosamiento y masa pleural.<sup>2,3</sup> Puede asociarse con ensanchamiento mediastínico, por afectación ganglionar linfática, o bien, por invasión tumoral directa.<sup>1,3,4</sup>

El pronóstico del MM es sombrío; el tiempo de supervivencia oscila entre los 6 y los 18 meses.<sup>2,3</sup> Los factores que se asocian con un mejor pronóstico son: edad menor de 55 años, ausencia de dolor torácico en el momento de la presentación clínica, presencia de síntomas durante más de seis meses en el momento del diagnóstico, Karnofsky elevado y tipo histológico epitelial. La presencia de trombocitosis, fiebre de origen desconocido, tipo histológico sarcomatoso o mixto y edad mayor de 65 años conlleva a un peor pronóstico.<sup>2,3,4</sup>

Debido a que en los últimos años se ha observado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) un aumento creciente en la aparición de esta neoplasia, y a que en muchos de los casos el comportamiento clínico parece ser diferente al descrito en la literatura, se decidió realizar este trabajo con el objetivo de definir las características clínico-radiológicas del MM que se presentan entre pacientes de dicho Instituto.

## Material y métodos

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los casos con diagnóstico de MM, ingresados en el INER dentro del periodo comprendido entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 1998. En la hoja de recolección de datos se incluyeron las siguientes variables: edad, ocupación laboral, tiempo de evolución

\* Instituto Mexicano del Seguro Social. Memoria estadística de salud en el trabajo de 1998. México, D.F.: IMSS, 1998. Documento interno.

de los síntomas (meses), exposición a asbestos, humo y otros tóxicos.

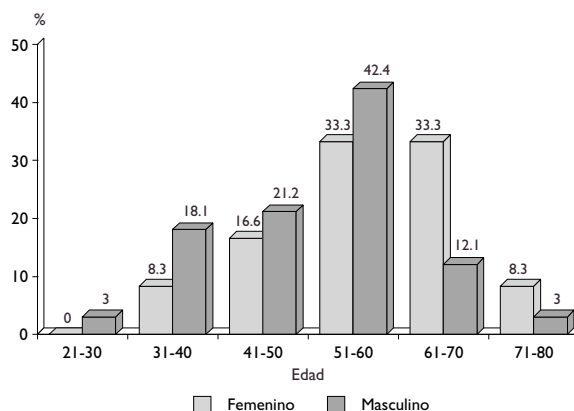
Los datos clínicos considerados fueron: dolor torácico, tos, hemoptisis, pérdida de peso y disnea. Las alteraciones radiológicas se agruparon en: engrosamiento pleural, derrame pleural, retracción y desplazamiento mediastínico. Se analizaron, asimismo, los métodos diagnósticos requeridos en cada caso, tomando la información registrada del examen citológico en líquido pleural y de la biopsia pleural cerrada u obtenida por toracoscopia. En la revisión de las tomografías computadas de tórax, se valoraron las alteraciones del parénquima pulmonar, así como la presencia de adenopatías mediastínicas, masas y engrosamiento pleural. Como método de estudio de extensión, se incluyeron los informes de gammagrafía ósea y hepática.

Para determinar el estadio tumoral se utilizó la clasificación del International Mesothelioma Interest Group (IMIG).<sup>18</sup> Se incluyó también en la hoja de datos información sobre el tratamiento y el seguimiento de la enfermedad. Se calcularon porcentajes por sexo y grupo de edad.

## Resultados

Se estudiaron 45 casos con diagnóstico de mesotelioma pleural, de los cuales 33 (73.3%) correspondieron a varones, y 12 (26.7%), a mujeres. El grupo de edad con mayor frecuencia de MM en hombres fue el de 51-60 años, con un porcentaje de 42.4%, y el segundo grupo de mayor frecuencia, osciló entre los 41 y 50 años (21.2%); asimismo, en las mujeres la frecuencia fue similar en los grupos de edad de 51-60 y de 61-70 años, con un porcentaje de 33.3% en ambos grupos (figura 1). En los hombres de 61-70 años, la frecuencia observada fue de 12.1%. En el grupo de edad de 31-40 años se registraron seis casos en varones y solamente uno en mujeres; en el grupo de 41-50 años, se presentaron dos casos de MM en mujeres y siete en varones, mientras que de los 18 casos de MM en el grupo de edad de 51-60 años, 14 correspondieron a varones y cuatro a mujeres. Para los grupos restantes, la distribución de casos para cada sexo fue similar.

Estos resultados difieren un poco de los reportados por Yates y colaboradores,<sup>8</sup> quienes revisaron 272 casos con MM y encontraron que la edad promedio de aparición de esta neoplasia es de 65.9 años, sin que se hayan identificado diferencias en la frecuencia del MM entre ambos sexos. Cabe aclarar que en el presente estudio la edad promedio en varones fue de 52.5 y en mujeres de 55 años.



**FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON MESOTELIOMA MALIGNO POR GRUPOS DE EDAD. INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS, MÉXICO, 1991-1998**

De los 45 pacientes, solamente 20% tuvieron antecedente de exposición a asbestos (ocho fueron hombres y sólo una mujer). Esta exposición fue fundamentalmente laboral de tipo industrial. El 80% de los casos estudiados no tenían exposición ocupacional ni siquiera indirecta a asbestos. La mayoría de los casos sin antecedente exposicional a asbestos se presentaron entre los varones (69.4%), con una edad promedio de 49 años, mientras que 30.5% de los casos sin historia exposicional a asbestos correspondió a mujeres, con edades comprendidas entre los 59 y 75 años. Solamente en 15 pacientes se encontró antecedente de tabaquismo (ocho varones y siete mujeres). Cabe mencionar que toda obtención de datos a partir del expediente clínico presenta limitaciones inherentes a todo estudio retrospectivo, por lo que la ausencia de una asociación entre exposición a asbestos y el mesotelioma debe ser tomada en cuenta con algunas reservas.

Con la finalidad de analizar si el MM sin antecedente exposicional a asbestos presentaba las mismas características clínicas y radiológicas que en los casos con historia exposicional, se dividieron los pacientes en dos grupos (cuadro I). En el primer grupo, constituido por los pacientes con evidencia en la historia clínica de exposición a asbestos, los síntomas más frecuentes fueron: dolor torácico, disnea, pérdida de peso y tos. La incidencia de estos síntomas fue similar en ambos sexos, siendo únicamente mayor la pérdida de peso en mujeres, pero sin que existiese una diferencia estadísticamente significativa. Las anomalías radiológicas más frecuentemente observadas correspondieron a derrame y engrosamiento pleural, pues

**Cuadro I**  
**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-RADIOLÓGICAS DE LOS**  
**PACIENTES CON MM Y SU RELACIÓN CON LA HISTORIA**  
**EXPOSICIONAL A ASBESTOS. INSTITUTO NACIONAL DE**  
**ENFERMEDADES RESPIRATORIAS, MÉXICO, 1991-1998**

	Sujetos con exposición a asbestos		Sujetos sin exposición a asbestos	
	Hombres %	Mujeres %	Hombres %	Mujeres %
Dolor torácico	100	100	80	100
Tos	50	100	80	81.8
Disnea	87.5	100	92	100
Hemoptisis	0	0	4	9
Pérdida de peso	87.5	100	80	90.9
Derrame pleural	75	100	88	90.9
Retracción	25	100	8	27.2
Desplazamiento mediastínico	37.5	0	20	36.3
Engrosamiento pleural	75	100	4	72.7
Total de casos	8	1	25	11

en ambas alteraciones fue superior a 75%; el desplazamiento mediastínico se observó en 37.5% de los pacientes, mientras que la retracción del hemitórax se observó únicamente en 25% de los varones.

En aquellos pacientes en los que no existió antecedente exposicional a asbestos, los síntomas hallados con mayor frecuencia en el momento del diagnóstico, fueron dolor torácico y disnea, los cuales estuvieron presentes en más de 80% de los casos tanto en hombres como en mujeres. La pérdida de peso estuvo presente en más de 75% de los pacientes. La alteración radiológica más frecuente en este grupo de pacientes estuvo representada por el derrame pleural y se encontró en más de 88% de los casos. La frecuencia de aparición del desplazamiento mediastínico y la retracción del hemitórax fue distinta en ambos sexos. Así, 8% y 20% de los hombres presentaron retracción del hemitórax y desplazamiento mediastínico, respectivamente, mientras que en mujeres la frecuencia de estas alteraciones fue de 27.2% y 36.3% en el mismo orden. El engrosamiento pleural fue diferente para cada sexo, ya que en hombres se detectó sólo en 4% y en mujeres, 72.7% (cuadro I).

A partir del análisis detallado de los antecedentes familiares de cada uno de los pacientes, se identificó a un grupo de enfermos que refería al menos un pariente cercano con cáncer. Debido a la escasa información de casos publicados sobre predisposición familiar a MM y a que se desconoce la existencia de un constituyente genético que pudiera ser importante

en la patogénesis de la neoplasia, se decidió estudiar por separado a este grupo de pacientes.

Se definió la carga genética como el grupo de pacientes con más de un familiar cercano con cualquier tipo de tumor. El 80% de los pacientes no presentaban carga genética para neoplasia, mientras que 20% (nueve casos) sí mostraban este antecedente. Así, se analizaron, una vez más, la forma de presentación clínica de MM y las manifestaciones radiológicas dividiendo el grupo de pacientes entre aquellos que presentaban carga genética para neoplasia y los que no lo hacían (cuadro II). Dolor torácico, disnea y pérdida de peso constituyeron la forma de presentación clínica más frecuente en pacientes de ambos sexos y en ambos grupos, con una incidencia superior a 80%. La hemoptisis estuvo presente en el momento del diagnóstico únicamente en pacientes sin carga genética; su incidencia fue de 12.5% en mujeres y de 3.5% en varones. En ninguno de los casos con predisposición familiar para neoplasia se observó fiebre en el momento del diagnóstico, pero sí estuvo presente en más de 25% de los pacientes sin carga genética para neoplasia. Dentro de las alteraciones radiológicas, más de 75% del total de los pacientes de ambos grupos presentaron derrame pleural, mientras que el engrosamiento pleural se observó en un porcentaje superior a 80% en los casos con carga genética para neoplasia. La frecuencia con la que se observó engrosamiento y derrame pleural en pacientes sin carga genética fue superior a 42% y 85%, respectivamente. Dentro del grupo

**Cuadro II**  
**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-RADIOLÓGICAS DE LOS**  
**PACIENTES CON MM Y SU RELACIÓN CON LA CARGA**  
**GENÉTICA. INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES**  
**RESPIRATORIAS, MÉXICO, 1991-1998**

	Sujetos sin carga genética		Sujetos con carga genética	
	Hombres %	Mujeres %	Hombres %	Mujeres %
Asbestos	21.4	12.5	40	0
Dolor torácico	82.1	100	100	100
Disnea	92.8	100	80	100
Hemoptisis	3.5	12.5	0	0
Pérdida de peso	82.1	100	80	75
Derrame pleural	85.7	100	80	75
Retracción	14.2	37.5	0	25
Desplazamiento mediastínico	25	37.5	20	50
Engrosamiento pleural	42.8	62.5	80	100
Total de casos	28	8	5	4

de pacientes sin carga genética para neoplasia, se encontró retracción del hemitórax en 14.2% de los hombres y en 37.5% de las mujeres, mientras que dentro del grupo con carga genética esta alteración se detectó sólo en 25% de las mujeres (no se registró ningún caso en varones).

Analizando conjuntamente el antecedente de exposición a asbestos y la carga genética para neoplasia (cuadro III), los varones con carga genética y sin exposición a asbestos tuvieron una edad promedio de 45.6 años, con tiempo de evolución de los síntomas de 1.4 meses y una sintomatología en el momento del diagnóstico similar a la descrita en la literatura anglosajona para el MM asociado a asbestos. En ese mismo grupo la edad promedio en el momento del diagnóstico entre las mujeres fue de 59.4 años. En el segundo grupo, formado por pacientes en los que no existía antecedente exposicional a asbestos ni mostraban carga genética para neoplasia, la edad promedio de presentación del MM fue de 48.6 años en hombres y de 57 años en mujeres, mientras que el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico en ambos sexos fue de tres meses. La presentación clínica y radiológica tuvo las mismas características que los otros grupos. El tercer grupo de pacientes, formado por los casos en los que existía antecedente exposicional a asbestos pero que no tenían carga genética para neoplasia, la edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 56.5 años en hombres y de 35 años en mujeres. Desafortunadamente, sólo se pudo contar con un caso femenino, el cual presentó un tiempo de evo-

lución muy largo. Los síntomas clínicos observados en esta paciente al momento del diagnóstico correspondieron a dolor torácico, disnea y pérdida de peso. Engrosamiento y derrame pleural constituyeron los hallazgos radiológicos más frecuentes en este tercer grupo, sin que en ninguno de ellos se haya observado retracción del hemitórax ni desplazamiento mediastínico. El cuarto grupo, que englobó aquellos casos en los que existía exposición a asbestos y presentaban carga genética para neoplasia, incluyó únicamente a dos varones con una edad promedio de 52.2 años en el momento del diagnóstico y con un intervalo de evolución, desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico, de 2.4 meses; la manifestación clínica más frecuentemente observada en este grupo fue el dolor torácico. Derrame y engrosamiento pleural estuvieron presentes en ambos casos.

También se analizó el intervalo entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico (cuadro IV). En pacientes del sexo femenino sin carga genética (66.6%), el intervalo fue de 0.7-48 meses, con una media de 4.1 meses, mientras que en las pacientes del mismo sexo pero con carga genética, dicho intervalo fue de 3-24 meses, con una media de 9.6 meses. De los 33 casos encontrados en hombres, cinco (15.5%) tenían carga genética para neoplasia, y en ellos el intervalo entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico osciló entre 1 y 6 meses, con una media de dos meses. En los 28 casos restantes (84.8%), la duración entre la aparición de la sintomatología y el diagnóstico fue de 0.5-18 meses, con una media de 2.8 meses. Por lo anterior, la evolución del mesotelioma parece ser más agresiva en hombres y, entre éstos, en los que existe predisposición familiar para neoplasia.

Finalmente, se analizaron separadamente las siguientes variables: sexo, carga genética y periodo de latencia entre el inicio de la sintomatología y el momento del diagnóstico en los distintos grupos de edad. Dicho periodo fue menor en mujeres con rangos de edad de 43-46 años y 58-59 años, sin carga genética

**Cuadro III**  
**EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL MM EN RELACIÓN**  
**CON LA VALORACIÓN CONJUNTA DE HISTORIA**  
**EXPOSICIONAL A ASBESTOS Y PREDISPOSICIÓN GENÉTICA**  
**PARA NEOPLASIA. INSTITUTO NACIONAL**  
**DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS, MÉXICO, 1991-1998**

Exposición a asbestos/carga genética	No. Casos	Sexo	Edad (meses)	Tiempo de evolución* (meses)
No/No	7	F	57	2.9
No/No	22	M	48.6	2.7
Sí/No	1	F	35	48
Sí/No	6	M	56.5	2.7
No/Sí	4	F	59.4	9.6
No/Sí	3	M	45.6	1.4
Sí/Sí	2	M	52.2	2.4

F: sexo femenino

M: sexo masculino

\* Es el tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de los síntomas y la fecha de diagnóstico

**Cuadro IV**  
**TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA**  
**EN PACIENTES CON MM EN RELACIÓN CON LA CARGA**  
**GENÉTICA. INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES**  
**RESPIRATORIAS, MÉXICO, 1991-1998**

Sexo	Casos negativos (%)	Intervalo (meses)	Media (meses)	Casos positivos (%)	Intervalo (meses)	Media (meses)
Femenino	8 (66.6)	0.7-48	4.1	4 (33.3)	3-24	9.6
Masculino	28 (84.8)	0.5-18	2.8	5 (15.5)	1-6	2.0

(intervalo de tres meses), mientras que en mujeres de 56-57 años, con carga genética para neoplasia, el intervalo alcanzó los 18 meses. En pacientes de sexo masculino, esa diferencia no fue marcada. En hombres con carga genética el mayor periodo de latencia tuvo lugar en pacientes de 77 años (ocho meses), y el intervalo se redujo a un mes en pacientes de 42 a 69 años. Por otra parte, en hombres sin carga genética, el grupo de 32-39 años tuvo el menor periodo de latencia (1.9 meses), y el de 63-68 años fue el que presentó el mayor intervalo (9.5 meses).

En relación con la etapa clínica, la mayoría de los pacientes presentó un IMIG IV, y varios de ellos manifestaron metástasis, primordialmente en hígado y bazo. La etapa clínica avanzada de la tumoración se debe probablemente a que los pacientes ingresan en el INER cuando presentan sintomatología pulmonar. Cabe destacar que el índice de Karnofsky que presentaba la mayoría de los pacientes fue superior a 70%, y sólo se identificó un caso con valor de 40%.

## Discusión

Los resultados de este análisis corresponden a un estudio retrospectivo de 45 casos de MM ingresados al INER, único centro de tercer nivel especializado en enfermedades respiratorias en la ciudad de México.

Desde 1960 se estableció como principal factor involucrado en la génesis del MM la exposición tanto directa como indirecta a asbestos.<sup>10,17</sup> En esta revisión, los casos en los que existió exposición documentada a asbestos fueron escasos. En la distribución general por sexos, el MM afectó principalmente a los hombres (83.3%), con un pico de incidencia en aquellos que estaban entre los 51 y los 60 años de edad. La incidencia de MM en mujeres no fue diferente en los grupos de 51 a 70 años. Yates y colaboradores, en una revisión de 272 casos con MM, obtuvieron una mayor incidencia en pacientes de 65 años de ambos sexos.<sup>8</sup>

En nuestra serie, disnea, dolor torácico y tos constituyeron la forma de presentación clínica más común en ambos grupos de pacientes (con y sin exposición a asbestos), y estos resultados son similares a los notificados en la mayoría de las series de MM con antecedente de exposición a asbestos.<sup>7,17</sup> En la serie publicada por Yates y colaboradores tampoco se encontraron diferencias significativas entre la presentación clínica de MM asociado con exposición a asbestos y la de aquellos que no tenían historia exposicional.<sup>8</sup>

Entre las alteraciones radiológicas más frecuentemente relacionadas con MM (radiografía postero-anterior de tórax) figuran derrame pleural, retracción de hemitórax, desplazamiento de mediastino y engro-

samiento pleural.<sup>1,2</sup> En el presente trabajo, el derrame pleural constituyó la anomalía radiológica más frecuente, junto con el engrosamiento pleural. Aunque no existen tampoco hallazgos tomográficos patognómicos de MM, Yilmaz y colaboradores<sup>19</sup> estudiaron de forma retrospectiva las características tomográficas de 46 casos de MM asociado con exposición a asbestos; así, el engrosamiento pleural fue el hallazgo más frecuente (99%), mientras que el derrame pleural, la afectación de la pleura mediastínica y de la cisura interlobar, se presentaron en 91%, 57% y 54% de los casos, respectivamente. Las calcificaciones pleurales y la retracción del hemitórax afectado se encontraron en 26% y 30% de los casos, en el mismo orden. En nuestra serie, a sólo 25 de los 45 pacientes se les había realizado tomografía computada como parte del protocolo de estudio; el hallazgo más común fue el engrosamiento pleural, presente en 44% de los casos, seguido de derrame pleural (36%).

Dentro de los procedimientos diagnósticos empleados, en la mayoría de los pacientes el abordaje inicial incluyó toracocentesis con examen citológico del líquido pleural y biopsia pleural cerrada. Diversos autores han reconocido el escaso valor del examen citológico del líquido pleural para establecer el diagnóstico de MM,<sup>3,18,20,21</sup> pues han calculado una sensibilidad diagnóstica de aproximadamente 26%.

Boutin y colaboradores revisaron 137 pacientes con diagnóstico de MM y compararon la eficacia diagnóstica de la toracoscopia en relación con la biopsia pleural cerrada y análisis citológico del líquido pleural. Este estudio notificó una sensibilidad de 26% para el examen citológico del líquido pleural, y de 21% para la biopsia pleural cerrada, con una sensibilidad acumulativa entre los dos procedimientos tan sólo de 38.7%; asimismo, se atribuyó al material obtenido por toracoscopia una sensibilidad diagnóstica de 80%.<sup>20</sup> Nuestros hallazgos concuerdan con lo notificado en estas series.

En el presente estudio, el diagnóstico de MM solamente pudo ser establecido de forma definitiva en el análisis del líquido pleural en un caso, y el diagnóstico más común fue el de alteraciones inflamatorias. De los 45 pacientes con diagnóstico de MM en la serie que aquí se presenta solamente a 17 (37.5%) se les realizó toracoscopia con fines diagnósticos y de estadiaje. El tipo histológico más frecuente fue el epitelial seguido del sarcomatoide.

En la actualidad se han establecido guías de manejo en el ámbito internacional<sup>18,21</sup> para el estudio, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con sospecha de MM, las cuales, además de hacer énfasis en un interrogatorio detallado y dirigido a identificar

la exposición a asbestos, resaltan la importancia de la realización del diagnóstico y estadiaje clínico, apoyado en la obtención de múltiples biopsias mediante toracoscopia. Aunque la eficacia diagnóstica es mayor mediante este método, no se debe olvidar que se trata de un procedimiento invasivo, no exento de complicaciones, y que en la mayoría de los casos el tratamiento del MM es sólo paliativo y de mal pronóstico a corto plazo; por este motivo, la decisión de realizar toracoscopia se debe tomar valorando previamente las características y condiciones de cada paciente.

Actualmente existe una tendencia a clasificar la exposición a asbestos en: a) ocupacional (laboral); b) indirecta o familiar, y c) ambiental; esta última es aquella que ocurre en las cercanías de minas, fábricas de asbestos o yacimientos naturales,<sup>22</sup> y es la más difícil de obtener y, por tanto, de excluir. También es conocido que la incidencia de asbestos se relaciona no sólo con la duración de la exposición, sino también con su intensidad. Para algunos autores, periodos cortos de exposición pueden ser capaces de condicionar la aparición del MM, como parece ser el caso de los niños.<sup>22</sup> El periodo de latencia entre la exposición a fibras de asbestos y la aparición de la neoplasia pleural oscila entre los 5 y los 70 años, por lo que es difícil en muchos casos establecer de forma retrospectiva esa exposición.<sup>10,12,22</sup>

Desafortunadamente, en México se cuenta con pocos estudios enfocados en analizar la incidencia, la supervivencia y las características de los pacientes con MM, por lo que, a pesar de los datos obtenidos en nuestra serie, resulta difícil decir que el viejo axioma, "exposición a asbestos-incidencia de mesotelioma" no se puede aplicar. De este modo, es necesario realizar estudios clínico-epidemiológicos en los que sea posible contactar a pacientes y familiares, para así contar con un mejor y completo acceso a la información de los enfermos con MM.

Los resultados obtenidos en la presente serie muestran que 80% de los casos no tenían exposición a asbestos, y que la sintomatología clínica y las alteraciones radiológicas presentes en el momento del diagnóstico son similares a las descritas en la literatura angloamericana para el MM asociado con exposición a asbestos. Cabe mencionar que, debido a que este trabajo es retrospectivo, no fue posible obtener un registro completo de la exposición laboral y ambiental a asbestos de los pacientes, por lo que los datos aquí presentados se deben considerar con reserva.

La mayoría de las series señalan que el antecedente exposicional a asbestos está presente en 60%-80% de los casos de MM, y si se considera la elevada tasa de exposición a asbestos (por ejemplo, en EUA

se calcula que son 21 millones de personas expuestas tan sólo en el ámbito de la construcción) y la baja incidencia "relativa" de esta neoplasia, se hace necesaria la búsqueda de otras etiologías que puedan condicionar la aparición de esta neoplasia.

En esta serie, se encontró que sólo 20% de los pacientes tenían historia familiar de tumores. Huncharek y colaboradores<sup>23</sup> estudiaron 39 casos de MM, de los cuales 71% presentó antecedentes familiares de cáncer. A pesar de que en la presente serie no se encontró un porcentaje tan elevado, este parámetro parece ser el único a considerar, ya que el número de pacientes con exposición a tabaco, humo de leña u otros inhalantes fue muy bajo.

La comparación de los hallazgos clínico-radiográficos entre los casos con y sin antecedente exposicional a asbestos y entre aquellos con y sin carga genética, no mostraron diferencias significativas. Sin embargo, sí se encontró una asociación con el tiempo de evolución entre la aparición de la sintomatología y el diagnóstico.

Otros factores han sido implicados en la génesis del mesotelioma. Así, para algunos autores la inflamación crónica en la cavidad pleural podría ser uno de ellos,<sup>11</sup> y se han descrito casos de derrame pleural recidivante que posteriormente han desarrollado MM.<sup>22</sup> Otro agente involucrado en la etiopatogenia del MM es la radiación. Además, la asociación de ésta con la exposición a asbestos presenta un efecto sinergista para el desarrollo del mesotelioma.<sup>11</sup> Es importante notar que ninguno de los pacientes de la presente serie mostró alguno de estos antecedentes.

Diversos autores mencionan la existencia de una predisposición familiar o de una mayor susceptibilidad genética en pacientes con MM. Sin embargo, en estos trabajos aún no se ha analizado cuidadosamente el papel que desempeña la predisposición familiar o genética en la génesis del MM. En la serie que aquí se presenta, los síntomas clínicos y alteraciones radiológicas que mostraron, tanto los pacientes con carga genética positiva como aquellos en los que no existía antecedente familiar de neoplasia, fueron comunes a las descritas para el MM asociado con asbestos. Así, únicamente existieron diferencias en el tiempo de evolución entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, así como en la edad al momento de la presentación del padecimiento.

Existen varios trabajos que mencionan una mayor incidencia de cáncer en padres y familiares directos de pacientes con MM, pero su significado aún es desconocido.<sup>23-26</sup> Estudios realizados en Turquía encontraron una mayor frecuencia de aparición de los antígenos de histocompatibilidad B-41, HLA B-58 y DR-16 en pa-

cientes con MM, en relación con grupos control de la población normal y de donantes renales.<sup>14</sup> Asimismo, se han descrito varias anomalías cromosómicas en pacientes con mesotelioma. Especialmente frecuente es una delección del brazo largo del cromosoma 6.<sup>26</sup> Otras alteraciones descritas incluyen monosomía en los cromosomas 13 y 17 y, con menor frecuencia, en los cromosomas 14 y 22. Sin embargo, en la actualidad aún se desconoce la implicación de estos hallazgos en el desarrollo de MM y el valor predictivo de esto aún necesita ser evaluado.

Por último, se ha establecido en varios trabajos la asociación del virus SV40 con MM.<sup>27</sup> Este virus fue detectado por primera vez como contaminante de vacunas de poliomielitis entre 1955 y 1963.<sup>28,29</sup> Secuencias del ADN del virus SV40 han sido detectadas utilizando técnicas de PCR en mesotelioma, osteosarcoma y algunos tumores cerebrales. También se ha detectado mediante el método de Western-blot anticuerpos anti-Tag en el suero de estos pacientes.<sup>24</sup> Al mismo tiempo, varios autores han seguido de forma retrospectiva a estos pacientes tratados con vacunas contaminadas, sin que hasta la fecha se haya registrado una mayor incidencia en la aparición de mesoteliomas y osteosarcomas.<sup>29</sup> Algunos autores mencionan la existencia de otros virus como BKV,<sup>24</sup> que actuarían como cofactores del SV40, mientras que otros relacionan el potencial cancerígeno del virus SV40 con su capacidad para interactuar, por medio de su oncoproteína (Tag), con proteínas supresoras del crecimiento como la P53, inactivándolas y favoreciendo así la aparición del MM.<sup>30</sup>

Estamos seguros de que los resultados obtenidos en este estudio representan un primer acercamiento para planear investigaciones prospectivas que tomen en cuenta análisis bioquímicos y moleculares más específicos, encaminados a establecer asociaciones con la patogénesis de la enfermedad.

## Conclusiones

En esta serie, compuesta por 45 casos con diagnóstico de MM, 80% de los mismos no presentó exposición a asbestos, por lo que este elevado porcentaje resulta interesante al ser comparado con la literatura mundial. Sin embargo, cabe resaltar que la forma de presentación clínica y radiológica fue similar a la descrita para el MM con exposición a asbestos.

A pesar de que los asbestos han sido considerados como el principal agente etiológico del MM, en un alto y creciente porcentaje de casos no se ha podido documentar una historia exposicional a estos compuestos, por lo cual son necesarios estudios más

amplios, no sólo epidemiológicos, sino también moleculares y genéticos, tendientes a conocer la existencia de otros agentes etiológicos que pueden condicionar el desarrollo de esta neoplasia. Asimismo, se sugieren estudios más amplios que permitan la búsqueda y la identificación de factores exposicionales y no exposicionales que pueden intervenir o condicionar la aparición del MM.

## Referencias

- Albeda SM, Sterman DH, Litzky LA. Malignant mesothelioma and other primary pleural tumors. En: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, ed. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3ª edición. Nueva York: McGraw-Hill, 1998:1453-1466.
- Astoul P. Pleural mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:259-268.
- Baas P, Schouwink H. Malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 1998;9:139-149.
- Boutin C, Schlessler M, Fenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998;12:972-981.
- Hansen J, de Klerk NH, Musk AW, Hobbs MS. Environmental exposure to crocidolite and mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:69-75.
- Price B. Analysis of current trends in United States mesothelioma incidence. *Am J Epidemiol* 1997;145:211-218.
- Peto J, Hodgson JT, Mathews FE, Jones JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995;345:535-539.
- Yates DH, Corrin B, Stidolph PN, Browne K. Malignant mesothelioma in South East England. Clinicopathological experience of 272 cases. *Thorax* 1997;52:507-512.
- 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.
- Brochard P. Epidemiological approach to mesothelioma. *Rev Prat* 1997;47:1326-1332.
- McDonald JC, McDonald AD. The epidemiology of mesothelioma in historical context. *Eur Respir J* 1996;9:1932-1942.
- Bianchi C, Giarelli L, Grandi G, Brollo A, Ramani L, Zurch C. Latency periods in asbestos related mesothelioma of the pleura. *Eur J Cancer Prev* 1997;6:162-166.
- Neugut AI, Ahsan A, Antman KH. Incidence of malignant pleural mesothelioma after thoracic radiotherapy. *Cancer* 1997;80:948-951.
- Karakoca Y, Emri S, Bacgi T, Demir A, Erdem Y, Baris E et al. Environmentally induced malignant pleural mesothelioma and HLA distribution in Turkey. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:1017-1022.
- Howell D, Arblaster L, Swinburne L, Schweiger M, Renvoise E, Hatton P. Routes of asbestos exposure and the development of mesothelioma in an English region. *Occup Environ Med* 1997;54:403-409.
- Sakellariou K, Malamou-Mitsi V, Haritou A, Koumpaniou C, Stachouli C, Dimoliatis ID. Malignant pleural mesothelioma from non-occupational asbestos exposure in Metsovo (North-West Greece): Slow end of an epidemic? *Eur Respir J* 1996;9:1206-1210.
- Berry M. Mesothelioma incidence and community asbestos exposure. *Environ Res* 1997;75:34-40.
- International Mesothelioma Interest Group. A proposed New International TNM Staging System for Malignant Pleural Mesothelioma. *Chest* 1995;108:1122-1127.
- Yilmaz UM, Utkaner G, Yalniz E. Computed tomographic findings of environmental asbestos related M. P. M. *Respirology* 1998;3:33-38.



20. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: A prospective study of 188 consecutive patients. *Cancer* 1993;72:389-392.
21. Ruffie P, Lehmann M, Galateau-Salle F, Lagrange JL, Paireon JL. Standards, options and recommendations for the management of patients with malignant mesothelioma of the pleura. *Bull Cancer* 1998;85:545-561.
22. Orenstein MR, Schenker MB. Environmental asbestos exposure and mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:371-377.
23. Huncharek M, Kelsey K, Muscat J, Christiani D. Parenteral cancer and genetic predisposition in malignant pleural mesothelioma: A case control study. *Cancer Lett* 1996;102:205-208.
24. Peterson T, Greenberg S, Buffler A. Non asbestos related malignant mesothelioma. *Cancer* 1984;54:951-960.
25. Heineman EF, Bernstein L, Stark AD, Spirtas R. Mesothelioma, asbestos and reported history of cancer in first degree relatives. *Cancer* 1996;77:549-554.
26. Ribotta M, Roseo F, Salvio M, Castagneto B, Carbone M, Procopio A et al. Recurrent chromosome 6 abnormalities in malignant mesothelioma. *Mon Arch Chest Dis* 1998;53:228-235.
27. Bharat J. Simian virus 40 and human pleural mesothelioma. *Thorax* 1999;54:750-751.
28. Strickler HD, Rosenberg PS, Devesa SS, Hertel J, Fraumeni JF Jr, Goedert JJ. Contamination of poliovirus vaccines with simian virus 40 (1955-1963) and subsequent cancer rates. *JAMA* 1998;279:292-295.
29. Olin P, Gieseckke J. Potential exposure to SV40 in polio vaccines used in Sweden during 1957: No impact on cancer rates 1960 to 1993. *Dev Biol Stand* 1998;94:227-233.
30. Barbanti-Brodano G, Trabanelli C, Lazzarin L, Martini F, Merlin M, Calza N et al. SV40 as possible cofactor in the etiopathogenesis of mesothelioma and other human tumors. *G Ital Med Lav Ergon* 1998;20:218-224.