

Mesotelioma pleural y exposición al amianto en España

Pleural mesothelioma and asbestos exposure in Spain

Enrique Gea-Izquierdo

Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito, Ecuador.
Cátedra de Seguridad y Salud en el Trabajo. Universidad de Málaga. Málaga,
España.

RESUMEN

Introducción: el amianto es un mineral que presenta carácter carcinogénico. Durante décadas se ha empleado en España en diversas aplicaciones industriales, existiendo una regulación para el almacenamiento, transporte, etiquetado, control del ambiente laboral y equipos de protección personal.

Objetivos: analizar la epidemiología, pronóstico, tratamiento y prevención de mesotelioma pleural por exposición al amianto en España.

Métodos: estudio descriptivo fundamentado en el reconocimiento del estado del mesotelioma pleural en España. Revisión bibliográfica y análisis documental de lo establecido referido al agente causal (amianto) y mesotelioma pleural.

Resultados: se determinan los procedimientos para el control de la contaminación ambiental y de protección de la salud, junto con la aplicación de medidas de protección colectiva e individual debidas a la exposición y el riesgo de contaminación vinculada al agente.

Conclusiones: la eliminación de las fuentes de origen y la vigilancia de la salud deben ser herramientas preventivas frente al desarrollo de la enfermedad. Se precisa el impulso e implantación de normativas que impongan férreos principios de prohibición, uso o exposición al amianto.

Palabras clave: amianto; mesotelioma; exposición profesional; riesgo.

ABSTRACT

Introduction: Asbestos is a mineral that showed to be carcinogenic. For decades it has been used in Spain in several industrial activities. Additionally, Spanish rules have been adopted for the storage, transport, labeling, control of the occupational environment and personal protective equipments.

Objectives: Analyze the epidemiology, prognosis, treatment and prevention of pleural mesothelioma from exposure to asbestos in Spain.

Methods: Descriptive study based on the review of the state of pleural mesothelioma in Spain. A bibliographic review and documentary analysis of the causal agent (asbestos) and pleural mesothelioma was done.

Results: Procedures for the control of environmental pollution and health protection was determined, along with the implementation of collective and individual protection measures in relation to the exposure and the risk of pollution linked to the agent.

Conclusions: The elimination of sources of the agent and health surveillance should be preventive tools against the development of the disease. The promotion and implementation of regulations that impose strict principles of banning, use or exposure to asbestos is required.

Key words: Asbestos; mesothelioma; occupational exposure; risk.

INTRODUCCIÓN

A principios de siglo XX se identifica por primera vez la fibrosis pulmonar en relación al amianto. En 1930 en Inglaterra y Estados Unidos se reconoce el cáncer de pulmón en trabajadores expuestos al amianto, siendo en torno a 1940 cuando se sugiere la relación del mesotelioma pleural (MP) con el amianto, indicando una asociación clara entre mesotelioma y amianto a principios de los años sesenta.¹ Hay que esperar hasta 1972 para que en algunos países europeos (Reino Unido y Dinamarca) se reglamente en lo relativo a la protección frente al amianto, ultimándose en la Unión Europea una Directiva de prohibición en 1999 y en España en 2001. Fue en este último y en 1978 cuando la asbestosis, los cánceres de pulmón y pleura asociados a la exposición laboral al asbesto, se consideraron enfermedades profesionales.

A mediados del siglo XX se fabricaban unos tres mil productos con amianto por lo que hubo un esfuerzo preventivo de sustitución del mismo por otros materiales (fibras orgánicas naturales, fibras minerales artificiales y materiales sintéticos [fibras de carbón, de acero y orgánicas]),² no sin controversia.³ Sin embargo, la mayoría de las fibras sustitutivas presentan un diámetro superior al de las fibras de amianto, lo que hace que la fracción respirable sea menor, además de disponer generalmente una biopersistencia inferior. Para las fibras alternativas no se ha demostrado efecto fibrógeno o cancerígeno por parte de la fracción respirable, aunque existen lagunas en torno a la durabilidad y dosis efectiva que podría ser inhalada en la jornada laboral; por lo que sería preciso realizar más estudios epidemiológicos relacionados con este tipo de fibras para determinar con fiabilidad su posible carcinogenicidad.

En España no hay minas de amianto. La incidencia del mesotelioma ha aumentado de forma significativa en la segunda mitad del siglo xx, básicamente con el paulatino uso del asbesto. En la actualidad, el amianto representa casi el 90 % de las muertes por mesotelioma y está clasificado por la International Agency for Research on Cancer (IARC) como "cancerígeno en humanos". Además, la IARC ha clasificado a todas las fibras fabricadas por el hombre como "posible cancerígenas para los humanos". Según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10),⁴ el mesotelioma (C45) se codifica con los epígrafes C45.0 (de la pleura), C45.1 (del peritoneo), C45.2 (del pericardio), C45.7 (de otros sitios especificados) y C45.9 (de sitio no especificado), tratándose de una enfermedad rara, con clasificación complicada y que para ello precisa de confirmación, en especial anatomopatológica.

El mesotelioma maligno presenta origen mesodérmico, puede afectar al pericardio, cavidad peritoneal, túnica vaginal testicular y pleura (70-90 % de los casos). Por lo tanto, en función de su localización pueden distinguirse varios tipos, siendo más frecuente el MP maligno seguido del peritoneal (< 25 %). Alrededor del 70 % de los mesoteliomas peritoneales están relacionados con el asbesto, aunque no con el pericárdico pero sí con el de la túnica vaginal testicular. El mesotelioma localizado puede ser maligno o benigno y es de etiología desconocida. El MP maligno se clasifica en tres tipos histopatológicos: epitelial (55-65 %), sarcomatoso (10-15 %) y mixto o bifásico (20-35 %). El primero es el que tiene el mejor pronóstico y patológicamente es muy parecido al adenocarcinoma, el segundo es similar a un sarcoma verdadero y el último presenta el componente epitelial y sarcomatoso. Debido a las características epidemiológicas del MP maligno y en especial su alta tasa de mortalidad, ha sido objeto de múltiples estudios.⁵

Los trabajadores con mayor riesgo de desarrollo de mesotelioma maligno son aquellos que están expuestos al asbesto (70-80 %), como son los trabajadores de la construcción, astilleros, industria del automóvil y fábricas de productos de fibrocemento; así como los familiares de estos trabajadores por exposición indirecta a través de la presencia de fibras en la ropa. Las profesiones relacionadas con los edificios constituyen la población más expuesta al amianto (25 % de casos asociados al amianto). La exposición fundamental es laboral,^{6,7} pero como se ha apuntado también puede ser doméstica⁸⁻¹¹ e incluso ambiental.¹²⁻¹⁴ Sin embargo, existen otros factores de riesgo que pueden producir en torno al 20 % de los mesoteliomas no debidos a exposición al amianto. Se ha postulado que este porcentaje podría deberse al níquel, berilio, sílice, radiaciones ionizantes, virus y productos químicos entre otros. Dentro de los virus el SV40 (simian virus 40) es altamente tumorigénico, aunque estudios recientes no indican una relación entre la exposición al virus y el MP maligno,¹⁵ por lo que no se trataría de un factor causal. Algunos autores plantean que la carcinogénesis está relacionada con la fibrogénesis^{16,17} y que la genotoxicidad del amianto se puede deber a la acción mecánica de las fibras al interferir en la replicación celular. Las fibras son capaces de inducir apoptosis en células mesoteliales *in vivo*,¹⁸ pudiendo distinguir las células mesoteliales de las epiteliales y fibroblastos por su inmunofenotipo y características ultramicroscópicas.¹⁹ Además del asbesto, algunos estudios indican que otras fibras minerales, como es el caso de la erionita, pueden estar implicadas como factor de riesgo del MP maligno.^{20,21} Entre los tipos de asbestos, la crocidolita o amianto azul es uno de los que tienen mayor potencial carcinogénico y ha sido utilizado desde la antigüedad para la fabricación de filtros de máscaras de gas.^{22,23} En la actualidad casi el 90 % del amianto es de la variedad crisotilo, siendo Rusia y Canadá los principales productores mundiales. Hay que considerar que el asbesto presenta propiedades mecánicas, químicas y de resistencia al calor excepcionales. Principalmente es como aislante donde encuentra una de las mayores aplicaciones industriales. Puede pasar a la atmósfera en forma de agregaciones de fibras, fibras con materia particulada o fibras simples, considerando la fibra como una partícula con una relación longitud/ grosor 3:1 y fibra respirable con relación > 3:1 y

diámetro < 3 μm . El asbesto o amianto es un mineral metamórfico, constituido por silicatos con composición variable. Presenta una estructura flexible y fibrosa, con una baja conductividad térmica y elevado punto de fusión, comprendiendo una variedad de minerales que se agrupan en torno a serpentinas y anfíboles.²⁴ El primero de los grupos engloba casi la totalidad de la producción de asbestos (90-95 %) e incluye el crisotilo o amianto blanco (Nº CAS 12001-29-5). Dentro de los anfíboles hay que destacar: la actinolita (Nº CAS 77536-66-4), antofilita (Nº CAS 77536-67-5), tremolita (Nº CAS 77536-68-6, contaminante del talco), amosita (Nº CAS 12172-73-5, granerita o amianto marrón) y la crocidolita (Nº CAS 12001-28-4, riebeckita o amianto azul).

El mecanismo de llegada de fibras de amianto a la pleura²⁵ no es conocido con exactitud. Se sugiere que podría existir un tránsito desde el espacio alveolar o por vía linfática, por la existencia de conexiones entre el sistema linfático pulmonar y pleural. Por lo general, la distribución de fibras de amianto en la pleura suele acontecer en puntos muy determinados de la pleura parietal. Las partículas más peligrosas son las fibras con un diámetro inferior o igual a 0,5 μm y 5-15 μm o más de longitud. El mesotelioma está asociado a una exposición de fibras más largas de 5 μm mientras que el cáncer de pulmón lo está a la exposición de más de 10 μm . Las fibras de asbesto producen cambios mutagénicos mediante la producción de radicales hidroxilo y aniones superóxido que conducen a rupturas de la cadena de ADN y deleciones.^{16,26,27} Las lesiones genéticas adquiridas más comunes identificadas en el mesotelioma son las mutaciones o pérdida de *NF2*, p14ARF y p16. Algunas evidencias sugieren que diferencias individuales en genes metabólicos involucrados en la detoxificación pueden explicar en parte la disimilitud en la susceptibilidad al mesotelioma.²⁸

El objetivo de este estudio es analizar la epidemiología, pronóstico, tratamiento y prevención del MP por exposición al amianto en España.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo mediante la revisión del estado del MP en España. En particular, a través de una revisión bibliográfica y el análisis documental de lo establecido referido al agente causal del MP, dispersión, frecuencia, pronóstico y tratamiento de la enfermedad. Asimismo, se revisó la literatura científica relativa a la prevención del riesgo laboral.

RESULTADOS

Se observó que el desarrollo de MP debido al amianto es muy relevante aunque existen otras causas de enfermedad. A pesar de los datos dispares relativos a la prevalencia de mesotelioma, este presentó un alto valor, con una supervivencia en torno a dos años. La incidencia del MP es mayor en zonas industrializadas que en zonas rurales, aunque es en las primeras donde se produce mayor disminución por una mayor vigilancia reglamentaria. Sin embargo, es en los países del Tercer Mundo donde menos protección colectiva e individual acontece y en los que el uso y exposición al amianto todavía resulta patente sin un control adecuado.

Existe una predisposición a la afectación por sexo, edad e intensidad de exposición; entre otros factores. En España la afección pleural es la más común con gran vinculación a áreas en las que se ha trabajado con asbesto.

La incidencia del mesotelioma (hombres y mujeres) para la serie estudiada (1998-2002) es variable, atendiendo a la comparación de los registros de cáncer españoles y los valores europeos y mundiales. En algunos casos el conocimiento de la incidencia a nivel mundial resulta ser una tarea de difícil manejo, por la confluencia de distintos factores que afectan a su determinación.

En general, se estimó que en determinados países acontecerá un aumento de la mortalidad por MP, con relación a la incidencia y al ámbito que ocupe la persona afectada. En Europa la distribución de la mortalidad es variable influyendo principalmente al área occidental.

El MP presenta mal pronóstico por lo que el respeto a las normativas existentes referidas al amianto deben de ser consideradas y su configuración mejorada; entre estas últimas las relativas a los valores límite ambientales. Esto se plantea conjuntamente con la implementación de medidas técnicas de carácter general y la prevención del riesgo laboral (por su influencia en la patogenia de la enfermedad), sin menoscabar la importancia de la vigilancia de la salud.

DISCUSIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

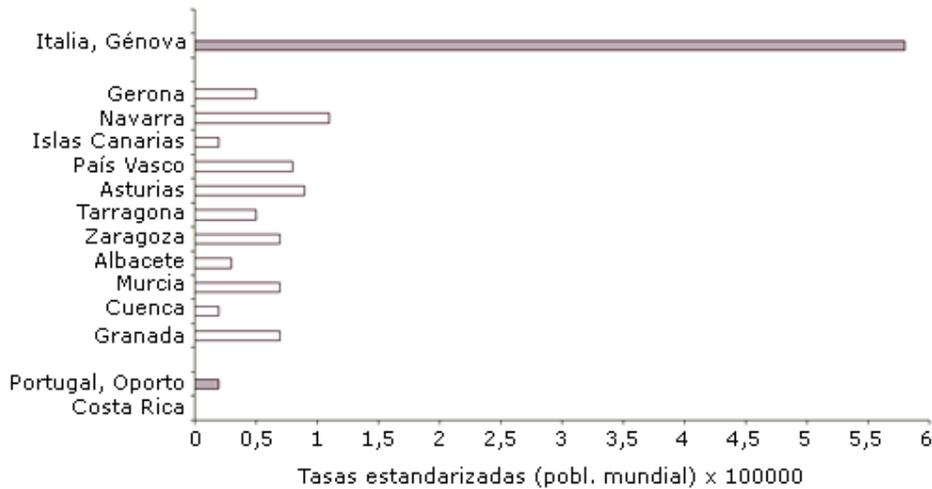
De acuerdo a los criterios actuales de diagnóstico, el primer caso documentado de mesotelioma fue publicado en 1947.²⁹ y el primer estudio epidemiológico sobre la relación entre cáncer de pulmón y amianto se realizó en 1955.³⁰ El MP está asociado principalmente a la exposición al asbesto y derivados, considerando las fibras con anchura menor a 0,25 mm y longitud superior a 8 mm como las más críticas. Correlativo, la crocidolita³¹ es la variedad de amianto que produce más mesotelioma seguida de amosita, tremolita/actinolita, antofilita y crisotilo. La mezcla de distintas fibras también está implicada en la producción de la enfermedad, siendo el amianto friable o no ligado el más peligroso.

El mesotelioma es un tumor con una frecuencia baja que afecta fundamentalmente a la pleura y cavidad peritoneal. El MP maligno presenta una baja incidencia, siendo el estado de salud de la persona el factor pronóstico negativo más relevante. La presencia de varios factores pronósticos negativos puede influir en que la supervivencia media al año sea inferior al 15 %. La supervivencia media oscila entre 8 y 25 meses, presentando en España una supervivencia a 2 años del 22 %.³² Tratándose de un tumor poco frecuente muestra una elevada relación causa-efecto. El MP maligno presenta una incidencia anual en los países industrializados de 1 a 2 casos por 100000 habitantes en los hombres y normalmente inferior a 1 por 100 000 en las mujeres. Por lo tanto, aunque no se ha demostrado predisposición por sexo, es más común en los hombres que en las mujeres. En Estados Unidos ocurre aproximadamente en 2500 personas/año, estimando que en los próximos 20 años se presentarán 72000 nuevos casos, mientras que en Europa oriental 5000 personas fallecerán cada año por la enfermedad.^{33,34} Apuntar que la incidencia del MP está en aumento en la mayoría de los países de Europa y en Estados Unidos. Se estima que se alcanzará un máximo³⁵ en el año 2020²¹ con posterior descenso, debido en parte a una mayor efectividad reglamentaria y a la propia latencia de la enfermedad.

Otros autores estiman que la incidencia del mesotelioma en Europa occidental alcanzará su máximo en el periodo 2010-2020.^{35,36} En Europa oriental el uso extensivo del asbesto podría inducir una alta incidencia del mesotelioma, pero el menor uso de anfíboles e impurezas de tremolita rusa podría reducir el riesgo; mientras que la falta de medios de protección y el uso y exposición al asbesto es patente en algunos países del Tercer Mundo. Respecto al MP existe una gran variedad geográfica, con tasas anuales desde un 8×100000 en Escocia, Inglaterra y Países Bajos hasta niveles tan bajos como los de España en hombres (en torno al $0,96 \times 100000$). Para las mujeres el rango para las tasas es muy similar al de los hombres aunque con valores considerablemente más bajos.

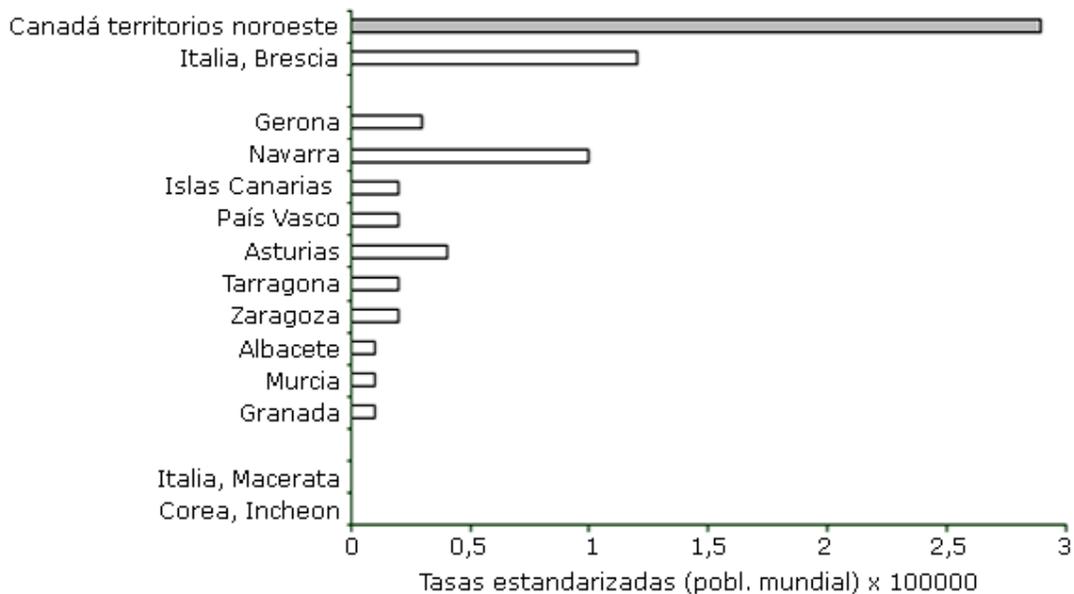
En Europa entre 1978 y 1987 se produjo un aumento en las tasas para todos los países a excepción de Dinamarca, con una ralentización en la tendencia entre 1987-1997 y un aumento significativo en Francia e Inglaterra. Resaltar que la magnitud de la tendencia mostrada en hombres jóvenes es menor que en adultos³⁷ y que el tumor afecta por lo general a hombres con edad superior a 60 años de edad y exposición previa al amianto, aunque no existe una correlación directa entre el desarrollo del mesotelioma y la exposición. Igualmente, se presenta una relación inversa entre la intensidad de exposición a asbesto y la duración del periodo de latencia.³⁸ Se postula que para una exposición relativa a una cantidad determinada de asbesto, la exposición prolongada a cantidades moderadas es mucho más crítica que una exposición intensa a la misma cantidad en un corto espacio de tiempo; aunque curiosamente la incidencia de mesotelioma en los mineros del asbesto sea del 5 % o menos.³⁹ En España la afección pleural es cuatro veces o más frecuente que la peritoneal, afectando a las mujeres cinco veces menos que los varones. En hombres la mortalidad española por MP es máxima en la provincia de Barcelona, seguida de Las Palmas, Guipúzcoa, Vizcaya y Zaragoza.⁴⁰ Existe un riesgo alto de muerte debido a cáncer de pleura en ciudades y áreas españolas muy determinadas en las que han existido zonas industriales vinculadas al asbesto.^{6,41,42}

La comparación de la incidencia del mesotelioma con la de los registros españoles y mundiales se ha realizado según los datos aportados en *Cancer Incidence in Five Continents*,⁴³ que recopila la información correspondiente al periodo 1998-2002, y representa 300 registros de cáncer. De estos, alguno presenta la incidencia no solo para el área del registro, sino diferenciada por grupos étnicos, lo que permite realizar la comparación no únicamente con un criterio geográfico, también según las características de sus poblaciones. Existen diferentes fuentes de información y son pocos los países en los que los registros de cáncer o de mesotelioma cubren la totalidad del territorio. En muchos países en los que los datos de incidencia no están disponibles, las tasas de incidencia se estiman sobre los datos de mortalidad aunque existen unos criterios de fiabilidad. Por lo tanto, en muchas partes del mundo los datos de incidencia/ mortalidad del mesotelioma no están accesibles, constituyendo una barrera importante en el conocimiento de la enfermedad e impidiendo una percepción fiable del alcance del riesgo. Existen algunos países europeos (Alemania, Italia, Francia y países escandinavos) en los que las tasas crudas de incidencia anual de mesotelioma están comprendidas entre 11 y 20 casos por millón. En otros países de Europa Oriental y Central, España, Portugal e Irlanda, las tasas son inferiores a 11 casos por millón. Sin embargo, hay que señalar que la epidemiología del mesotelioma en Europa Central y Oriental ha sido mal definida durante mucho tiempo.⁴¹



Fuente: Elaboración propia basada en Cancer Incidence in Five Continents, vol. IX.⁴³

Fig. 1. Incidencia de mesotelioma (hombres). Comparación de los registros de cáncer españoles con los valores máximos y mínimos europeos y mundiales (1998-2002).



Fuente: Elaboración propia basada en Cancer Incidence in Five Continents, vol. IX.⁴³

Fig. 2. Incidencia de mesotelioma (mujeres). Comparación de los registros de cáncer españoles con los valores máximos y mínimos europeos y mundiales (1998-2002).

Las tasas de incidencia estandarizadas (población mundial) para el sexo masculino y femenino se muestran en las [figuras 1 y 2](#). Para los hombres, a nivel mundial Italia (Génova) presenta la tasa más elevada ($5,8 \times 100\,000$) y Costa Rica la más baja con un valor cero. En Europa la tasa menor la presenta Portugal (Oporto) con $0,2 \times 100\,000$. Para los registros de cáncer españoles la tasa más alta corresponde a Navarra ($1,1 \times 100\,000$) y la más baja a las Islas Canarias y Cuenca ($0,2 \times 100\,000$).

En las mujeres la tasa más elevada a nivel mundial se encuentra en Canadá (territorios noroeste) con $2,9 \times 100\,000$ y la menor en Corea (Incheon) con un valor cero. En Europa, Italia (Brescia) presenta la tasa más elevada ($1,2 \times 100\,000$) y la más baja (Macerata) con tasa cero. En España el valor más alto es el del Registro de Navarra ($1 \times 100\,000$) y el menor el de Albacete, Murcia y Granada ($0,1 \times 100\,000$), no estando representado el de Cuenca. En general, los datos corresponden al conjunto de mesoteliomas peritoneales y pleurales, aunque en los hombres en torno al 90 % corresponden al MP maligno y alrededor del 30 % de los tumores en las mujeres podrían ser de origen peritoneal.⁴⁴ El mesotelioma tiene una incidencia mucho mayor en los hombres que en las mujeres, existiendo grandes diferencias mundiales entre las distintas poblaciones. Dispone de un periodo de latencia superior a 30-40 años,⁴⁵ por lo que en general en Europa se espera que se produzca un aumento de la incidencia en los próximos años, debido al uso de amianto a mediados de los años cuarenta. Para algunos autores⁴⁰ determinados países podrían presentar una disminución en la incidencia en los próximos años, atendiendo a la ralentización de las tendencias observadas, la prohibición en el uso y la menor exposición a asbesto. Solo entre el 2-10 % de las personas que presentan una prolongada e intensa exposición desarrollan el MP maligno, mientras que más del 80 % de los pacientes presentan historia de exposición al amianto.⁴⁶

Se estima que existirá una tendencia de la mortalidad al alza en países centroeuropeos (Suiza, Holanda) así como en Alemania e Inglaterra hasta 2020, o incluso 2030-2040 en el caso de Francia.⁴⁷ Según los datos aportados por el Ministerio de Trabajo de España, estos no reflejaron casos de mesotelioma aunque sí incluyeron 169 de asbestosis para el periodo 1997-2003. Sin embargo, en los hombres se espera un incremento en muertes por mesotelioma como mínimo hasta 2016.⁴⁸ La mortalidad del MP está muy relacionada con la incidencia⁴⁹ y en los casos no ocupacionales suele presentarse una edad temprana de muerte.⁵⁰ Hay que destacar la dependencia de la mortalidad con respecto a los certificados de defunción, por lo que se pueden cometer errores al considerar el cáncer de pleura como causa de muerte, y realmente sea una metástasis de adenocarcinomas de otros órganos (p.ej. pulmón). Además, es posible que este tipo de tumor no se cuantifique para el total de los casos. Determinados autores⁵¹ han mostrado un pico epidémico en la mayor parte de los países europeos occidentales y periodo 2015-2019, considerando que menos de 250000 hombres fallecerán de cáncer de pleura en Europa occidental entre 1995-2029. La tasa de mortalidad por mesotelioma de un país puede considerarse como un indicador cuantitativo de la exposición pasada al amianto, con carácter fundamental ocupacional,³⁵ estimando que para los estudios epidemiológicos es aconsejable utilizar la incidencia frente a la mortalidad. En España, las tasas de mortalidad por cáncer de pleura en varones han aumentado de 0,4 por 100000 en 1980 a 0,78 en 2001. Las tasas de mortalidad más elevadas se identificaron en la provincia de Barcelona (Cerdanyola del Valles),^{6,39} en la que desde 1907 ha estado en funcionamiento una gran fábrica de asbesto-cemento.

El conocimiento a nivel mundial de la incidencia o prevalencia del MP maligno producido por el asbesto es una tarea complicada. La dificultad estriba en la variedad existente en los asbestos, el tipo de minerales implicados, el diseño del estudio, la exposición al agente, etc.; considerando que en particular, la menor expectativa de vida de ciertas poblaciones disminuirá la cantidad de mesoteliomas en los grupos de mayor edad.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El asbesto produce varias enfermedades⁵² letales, además del mesotelioma, como son la asbestosis y el cáncer de pulmón. Asimismo, puede producir otras

enfermedades benignas: efusiones y placas pleurales.^{19,27} El MP presenta normalmente mal pronóstico en el momento del diagnóstico. Como pronóstico favorable hay que mencionar el mesotelioma de estirpe histológica epitelial, así como la edad joven, sexo femenino, ausencia de exposición previa a las fibras, detección ocasional de la enfermedad y presencia de síntomas durante un tiempo elevado antes del diagnóstico.³² Dentro de los factores pronóstico desfavorables cabría citar además de los opuestos a los anteriores: edad > 75 años, plaquetas > 400 000, leucocitos > 15 600, LDH > 500 U/L, dolor torácico, disnea, anemia, pérdida de peso, estadio TNM distinto al I, tipo histológico sarcomatoso, baja puntuación en los indicadores de afectación general y disminución en la concentración de hemoglobina. Apuntar que el diagnóstico histológico diferencial del mesotelioma es positivo para la vimentina, queratinas, calretinina y microvellosidades finas y largas.⁵³

El MP es una enfermedad que se presenta en el 70-80 % de los casos en adultos varones, por lo general entre la quinta y séptima década de la vida, existiendo casos no generalizados en niños.⁵⁴ El pronóstico de supervivencia media en los diferentes mesoteliomas es variable, siendo normalmente inferior a 12 meses en el peritoneal y pleural. Por lo general, en el 80 % de los casos el paciente fallece antes de los 12 meses posteriores al diagnóstico del tumor, tanto por la naturaleza agresiva del mismo como por la resistencia a la quimioterapia. Aunque la aneuploidía no influye en el diagnóstico, sí se puede indicar que cuando los tumores presentan más de un 6 % de células en fase S, los pacientes tienen una supervivencia más baja que los que disponen de una cifra inferior.⁵⁵ Por lo tanto, se puede apuntar que el pronóstico es malo con una mortalidad aproximada del 100 % a los 24 meses.^{56,57}

El asbesto influye en la actividad normal de los genes que regulan el ciclo celular y que son alterados en ciertos cánceres. Además, es considerado como un inmunosupresor sistémico y local,⁵⁸ no existiendo un tratamiento que resulte efectivo en la mayoría de los casos. Al considerar los estudios realizados y la dificultad en la comparativa con series históricas, el tratamiento no es definitorio en los diferentes tumores, a lo que se suma el empleo de diferentes agentes quimioterápicos que complican la emisión de un posible juicio de valor en los diferentes tratamientos. En la actualidad, se presentan nuevas terapias⁵⁹ que pueden influir en el aumento de la supervivencia por la enfermedad, contribuyendo inclusive a mejorar la calidad de vida del paciente, siendo las terapias multimodales con cirugías las más empleadas. Sin embargo, no se dispone de un tratamiento frente al tumor con una supervivencia aproximada de 18 meses desde la fecha de diagnóstico; siendo especialmente delicada la terapéutica según la demora en el inicio de tratamiento, las dudas en torno a la efectividad de los tratamientos efectuados y las terapias utilizadas.

PREVENCIÓN DEL RIESGO

En España existen pocos casos de asbestosis en comparación con otros países europeos industrializados. El evento radica en el periodo de latencia de la enfermedad y en que las estadísticas se basan en los partes de baja de las empresas. Considerando que para el mesotelioma dicho intervalo puede alcanzar periodos de latencias superiores a 45 años, en muchos casos la expresión de la enfermedad se producirá en edades laborales no activas y por lo tanto no cuantificables en las estadísticas. Algunos autores⁶⁰ sugieren que en España (1990-1993) había unos 56600 trabajadores expuestos al amianto, con predominio del sector de la construcción seguido del transporte terrestre, talleres de coches y sector de la extracción (productos energéticos y petróleo). Hay que reseñar que en muchos de estos sectores la evaluación era poco fiable o la exposición baja.

En la patogenia de la enfermedad se considera la naturaleza de la fibra (geometría y tipo), duración e intensidad de la exposición (concentración) y estado inmunológico de la persona. Otros factores que pueden influir son: la biopersistencia, el ritmo respiratorio, actividad mucociliar, friabilidad, tabaco⁶¹ y durabilidad de la fibra. Los factores más influyentes en el desarrollo de la enfermedad son la biopersistencia y durabilidad de las fibras; y en la respuesta carcinogénica de las fibras alternativas son la dosis, durabilidad y persistencia, y dimensión de las fibras. Además, algunas fibras como el crisotilo son capaces de disolverse lentamente en el organismo mientras que otras no. La entrada vía respiratoria de fibras con diámetro $< 3 \mu\text{m}$ y la retención de las mismas en los pulmones, constituye el riesgo principal de exposición. De hecho, el revestimiento de algunas de las fibras, que no han sido fagocitadas por los macrófagos y transportadas a otras partes del organismo, constituye complejos ferro-proteínicos. Si la exposición es prolongada puede llegar a causar efectos cancerígenos o fibrogenéticos, aunque exposiciones mínimas al amianto durante periodos de tiempo no elevados pueden ser suficientes para desarrollar la enfermedad. Otra vía de entrada aunque menos importante que la anterior es la digestiva, preferentemente mediante la ingestión de fibras de amianto con el agua de consumo de algunas áreas; introducidas mediante el desprendimiento de las mismas a partir de las conducciones o por contaminación ambiental. Sin embargo, en algunos casos es factible identificar placas pleurales calcificadas o hialinas que no tienen por qué estar relacionadas con la exposición al asbesto. El mesotelioma tiene su origen en fibras con longitud $> 8 \mu\text{m}$ y diámetro $0,1 \mu\text{m}$. Algunos autores consideran que existe un riesgo elevado cuando el total de fibras por gramo de tejido es igual o superior al millón de fibras anfíboles con tamaño $> 10 \text{mm}$.⁶²

La prevención principal consiste en la disminución de la exposición a fibras y la concentración ambiental por cm^3 . Para ello la herramienta más eficaz es la confección de normativas que impongan férreos principios de prohibición, uso o exposición. Cada vez son más los países que prohíben el uso de asbesto aunque, por desgracia, representan una pequeña proporción de la totalidad. A pesar de que existe una normativa específica al efecto en muchos países, en 1983 la Comunidad Económica Europea (CEE) prohibió la crocidolita y limitó el resto de tipos a una concentración ambiental de 1 fibra/ cm^3 . Esta concentración se asumió en España a partir de 1987, incluyendo la prohibición de la crocidolita, existiendo además una regulación española adicional para el almacenamiento, transporte, etiquetado, control del ambiente ocupacional, equipos de protección personal, etc. A raíz de la Directiva 91/659/CEE⁶³ se dispuso que no se podrían usar ni comercializar las fibras de anfíbol y los productos que la contuvieran, estableciendo restricciones para el crisotilo. En la Directiva 1999/77/CE⁶⁴ se expuso que los Estados miembros pondrían en vigor las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para el cumplimiento de la Directiva a más tardar el 1 de enero de 2005 e informarían de inmediato de ello a la Comisión, con la prohibición de la comercialización y utilización de fibras de amianto. Asimismo, se instó a que los productos en servicio o que instalados contuvieran fibras de amianto, sigan utilizándose hasta su eliminación y fin de la vida útil. Se consideró que resulta necesario un periodo de adaptación para suspender de forma progresiva la comercialización y uso del amianto crisotilo y los productos que lo contengan, y que este periodo debe ser más largo para los diafragmas utilizados para electrolisis en las instalaciones existentes, dado que el riesgo de exposición es sumamente bajo y se requiere más tiempo para desarrollar alternativas adecuadas a esta aplicación crítica en materia de seguridad. Esta excepción se revisó antes del 1 de enero de 2008 una vez consultado el Comité Científico de Toxicidad, Ecotoxicidad y Medio Ambiente. España aprobó esta Directiva en la Orden de 7 de diciembre de 2001.⁶⁵ En ella se prohibió todo nuevo uso o aplicación del amianto, excepto en el sector de la demolición con medidas de protección especiales y el de la fabricación de cloro-álcalis (juntas de amianto en la fabricación de cloro-álcalis). A continuación se

dispone en España en 2006 la regulación en seguridad y salud de las actividades con exposición al amianto.⁶⁶ En la actualidad no parece que exista un nivel seguro de exposición al amianto, de hecho se sugiere que niveles muy bajos de asbestos pueden causar MP.⁶⁷

En España el valor límite ambiental de exposición diaria (VLA-ED) de 0,1 fibras/cm³ se establece para todas las variedades de amianto⁶⁸ y supone una disminución importante respecto de los valores anteriores (0,6 fibras/cm³ y 0,3 fibras/cm³ aplicados para el crisotilo y los anfíboles, respectivamente).⁶⁶ Para controlar las exposiciones a concentraciones altas en operaciones de corta duración se aplican unos límites de desviación en los que no podrá superarse una concentración de 0,5 fibras/cm³ en ningún momento y no se podrá sobrepasar una concentración de 0,3 fibras/cm³ durante más de media hora en toda la jornada. Los empresarios deberán asegurarse de que ningún trabajador está expuesto a una concentración de amianto en el aire superior al VLA-ED de 0,1 fibras/cm³, medidas como una media ponderada en el tiempo para un período de 8 h.

Las medidas técnicas generales de prevención para el control de la emisión de fibras de amianto son: las que reducen la emisión de fibras, las que disminuyen la dispersión de fibras al ambiente y las que facilitan la limpieza y descontaminación de la zona de trabajo. De la misma forma, se han de adoptar las medidas organizativas que requiera la legislación nacional. La exposición de los trabajadores a fibras procedentes del amianto o de materiales que lo contengan en el lugar de trabajo debe quedar reducida al mínimo y, en cualquier caso, por debajo del valor límite. Esto se realizará especialmente mediante la aplicación de procedimientos de trabajo que no produzcan fibras de amianto o, si ello resultara imposible, que no haya dispersión de fibras de amianto en el aire. Las fibras de amianto producidas se eliminarán, en las proximidades del foco emisor, preferentemente mediante su captación por sistemas de extracción, en condiciones que no supongan un riesgo para la salud pública y el medio ambiente. Todos los locales y equipos utilizados deberán estar en condiciones de poderse limpiar y mantener con eficacia y regularidad.

Las medidas preventivas principales para trabajadores en contacto con el amianto son: limpieza de locales y maquinaria, control en la manipulación, transporte, descarga y almacenamiento, ventilación, delimitación de zonas limpias y contaminadas en vestuarios, gestión adecuada de residuos y formación e información sobre la exposición al riesgo. Los procesos de desamiantado están regulados al presentar un grave riesgo químico. La manipulación del amianto comporta medidas de protección fundamentales, considerando si fuese posible la no exposición al mismo. La realización de procesos de desamiantado requiere de personal y empresas cualificadas, en las que el amianto ha de tratarse como un residuo peligroso cuyo transporte, tratamiento y almacenaje también está regulado. Sin perjuicio de la aplicación de otras disposiciones normativas relativas a la comercialización y a la utilización del amianto, se prohíben las actividades que exponen a los trabajadores a las fibras de amianto en la extracción del amianto, la fabricación y la transformación de productos de amianto o la fabricación y transformación de productos que contienen amianto añadido deliberadamente. Se exceptúan de esta prohibición el tratamiento y desecho de los productos resultantes de la demolición y de la retirada del amianto.

Respecto a la vigilancia de la salud para la detección de las enfermedades ocupacionales asociadas al amianto no existe una efectividad bien definida⁶⁹. En algunos casos, el seguimiento de trabajadores expuestos al amianto se basa en la identificación de casos compensables como enfermedad profesional, siendo en España muy baja la proporción de casos con reconocimiento de este tipo de enfermedad.^{70,71} En la Unión Europea se presentan diferencias legislativas en lo

referente a la compensación de las víctimas de enfermedades causadas por el amianto.

En España existe un Registro de Empresas con Riesgo de Amianto (RERA) que por desgracia no incluye el total de las mismas, así como una relación de laboratorios homologados para el análisis de fibras de amianto.

CONSIDERACIONES FINALES

En la actualidad se consideran todas las fibras de amianto como cancerígenas, incrementándose la posibilidad de desarrollar mesotelioma al aumentar la concentración y el tiempo de exposición a aquellas. En general se estima que el riesgo es mayor para los anfíboles que para el crisotilo. Respecto a la etiología del mesotelioma cabe indicar que es complicada y en ella se encuentra implicada de manera individual o relacionada diversos agentes ambientales carcinogénicos (erionita y asbestos), virus, factores genéticos o radiación ionizante entre otros.

El mejor método de prevención del MP es la formalización de reglamentación legislativa de uso, exposición y protección frente al asbesto en el ambiente ocupacional; sin olvidar el resto de exposiciones en otros ambientes. Además hay que tener en cuenta que la prevención más eficaz frente al mesotelioma es la eliminación del factor principal de riesgo. Por lo tanto, la prohibición de la producción y uso del amianto es fundamental para evitar las consecuencias que de él se pudieran producir, por lo que se ha de incentivar dicha posición por encima de los intereses económicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the north-western Cape province. *Br J Ind Med.* 1960; 17:260-71.
2. Ewing WM, Spain WH, Clay EM, Bosserman FC. Variety of asbestos uses requires many different substitute materials. *Occup Health Saf.* 1985; 54(5):42-7.
3. Baan RA, Grosse Y. Man-Made Mineral (Vitreous) Fibres: Evaluations of Cancer Hazards by the IARC Monographs Programme. *Mutat Res.* 2004; 553:43-58.
4. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. 3ª ed. Washington DC: OPS; 2003.
5. Jones RD, Smith DM, Thomas PG. Mesothelioma in Great Britain in 1968-1983. *Scand J Work Environ Health.* 1988; 14:145-52.
6. López-Abente G, Hernández Barrera V, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B. Municipal pleural cancer mortality in Spain. *Occup Environ Med.* 2005; 62:195-9.
7. Boffetta P, Kogevinas M. Occupational cancer in Europe. *Environ Health Perspect.* 1999; 107(2):227.

8. Gardner MJ, Saracci R. Effects on health of non-occupational exposure to airborne mineral fibres. En: Bignon J, Peto J, Saracci R, editores. Non-occupational exposure to mineral fibres. Lyon: IARC Sci. Publ. 1989;375-97.
9. Howell D, Arblaster L, Swinburne L, Schweiger M, Renvoize E, Hatton P, et al. Routes of asbestos exposure and the development of mesothelioma in an English region. *Occup Environ Med.* 1997;54:403-9.
10. Mollo F, Magnani C. European multicentric case control study on risk for mesothelioma after non-occupational (domestic and environmental) exposure to asbestos. *Med Lav.* 1995;86(5):496-500.
11. Agudo A, Gonzalez CA, Bleda MJ, Ramirez J, Hernandez S, Lopez F, et al. Occupation and risk of malignant pleural mesothelioma: A case-control study in Spain. *Am J Ind Med.* 2000;37(2):159-68.
12. Peto J. Fibre carcinogenesis and environmental hazards. En: Bignon J, Peto J, Saracci R, editores. Non-occupational exposure to mineral fibres. IARC Scientific Publications N° 90. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1989;457-70.
13. Krakowiak E, Górny RL, Cembrzynska J, Sakol G, Boissier Draghi M, Anczyk E, et al. Environmental exposure to airborne asbestos fibres in a highly urbanized city. *Ann Agric Environ Med.* 2009;16:121-8.
14. Magnani C, Agudo A, González CA, Andrión A, Calleja A, Chellini E, et al. Multicentric study on malignant pleural mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos. *Br J Cancer.* 2000;83(1):104-11.
15. Strickler HD, Goedert JJ, Devesa SS, Lahey J, Fraumeni JF, Rosenberg PS, et al. Trends in US pleural mesothelioma incidence rates following simian virus 40 contamination of early poliovirus vaccines. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:38-45.
16. Robledo R, Mossman B. Cellular and molecular mechanisms of asbestos-induced fibrosis. *J Cell Physiol.* 1999;180:158-66.
17. Kamp DW, Weitzman SA. The molecular basis of asbestos induced lung injury. *Thorax.* 1999;54(7):638-52.
18. Marchi E, Liu W, Broaddus VC. Mesothelial cell apoptosis is confirmed in vivo by morphological change in cytokeratin distribution. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000;278:528-35.
19. Battifora H, McCaughey WTE. Tumors of the serosal membranes. En: Rosai J, Sobin LH, editores. Atlas of Tumor Pathology. Third Series, Fascicle 15. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology; 1995. p. 17-99.
20. Metintas M, Hillerdal G, Metintas S. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to erionite: follow-up of a Turkish emigrant cohort. *Eur Respir J.* 1999;13(3):523-6.
21. Ismail Khan R, Robinson LA, Williams CC, Garrett CR, Bepler G, Simon GR, et al. Malignant Pleural Mesothelioma: A Comprehensive Review. *Cancer Control.* 2006;13(4):255-63.

22. Morgan A, Holmes A. Concentrations and characteristics of amphibole fibres in the lungs of workers exposed to crocidolite in the British gas-mask factories, and elsewhere, during the second world war. *Br J Ind Med*. 1982; 39(1):62-9.
23. McDonald JC, Harris J, Berry G. Sixty years on: the price of assembling military gas masks in 1940. *Occup Environ Med*. 2006; 63(12):852-5.
24. Abu Shams K, Pascal I. Asbestos: characteristics, properties, pathogenesis and sources of exposure. *An Sist Sanit Navar*. 2005; 28(1):7-11.
25. Suzuki Y, Yuen SR. Asbestos fibers contributing to the induction of human malignant mesothelioma. *Ann NY Acad Sci*. 2002; 982:160-76.
26. Testa JR, Pass HI, Carbone M. Molecular Biology of Mesothelioma. En: De Vita V, Hellman S, Rosenberg S, Williams & Wilkins (eds). *Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia PA: Lippincott. 2001;1937-43.
27. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157:1666-80.
28. Neri M, Filiberti R, Taioli E, Garte S, Paracchini V, Bolognesi C, et al. Pleural malignant mesothelioma, genetic susceptibility and asbestos exposure. *Mutat Res*. 2005; 592:36-44.
29. Case Records of the Massachusetts General Hospital (case 33111). *N Engl J Med*. 1947; 236:407-12.
30. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med*. 1955; 12:81-6.
31. Hansen J, Klerk N, Musk A, Hobbs M. Environmental Exposure to Crocidolite and Mesothelioma. *Am J Resp Crit Care Med*. 1998; 157:69-75.
32. Encuentra AL, Simó GV, Rodríguez TS. Mesoteliomas pleurales malignos. Descripción de 23 casos con análisis de supervivencia. *Rev Clin Esp*. 1987; 181:496-502.
33. NIOSH. The Work-Related Lung Disease Surveillance Report 2002. Publication No. 2003-111. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Respiratory Disease Studies, Surveillance Branch. 2002 [Citado 28 de septiembre de 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-111/pdfs/2003-111.pdf>
34. Cugell DW, Kamp DW. Asbestos and the pleura: a review. *Chest*. 2004; 125:1103-17.
35. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer*. 1999; 79:666-72.
36. McElvenny D, Darnton A, Price M, Hodgson JT. Mesothelioma mortality in Great Britain from 1968 to 2001. *Occup Med*. 2005; 55:79-87.

37. Montanaro F, Bray F, Gennaro V, Merler E, Tyczynski JE, Parkin DM, et al. Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends. *Cancer Causes Control*. 2003;14: 791-803.
38. Bianchi C, Bianchi T. Malignant mesothelioma: Global incidence and relationship with asbestos. *Ind Health*. 2007;45:379-87.
39. Sluis Kremer GK. Asbestos disease at low exposures after long residence times. *Ann NY Acad Sci*. 1991;643:182-93.
40. López-Abente G, Pollán M, Escolar A, Errezola M, Abraira V. Atlas de mortalidad por cáncer y otras causas en España, 1978-1992. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2001.
41. Grupo de Estudio del Mesotelioma en Barcelona (GEMEBA). Mortalidad por mesotelioma pleural en la provincia de Barcelona. *Med Clin (Barc)*. 1993;101:565-9.
42. Tarrés J, Abós Herrándiz R, Albertí C, Martínez Artés X, Rosell Murphy M, García Allas I, et al. Asbestos-related diseases in a population near a fibrous cement factory. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(9):429-34.
43. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX*. IARC Scientific Publications No. 160. Lyon: IARC; 2007.
44. Kjaergaard J, Anderson M. Incidence rates of malignant mesothelioma in Denmark and predicted future number of cases among men. *Scand J Work Environ Health*. 2000;26:112-7.
45. Mowe G, Gylseth B, Hartveit F, Skaug V. Occupational asbestos exposure, lung-fiber concentration and latency time in malignant mesothelioma. *Scand J Work Environ Health*. 1984;10:293-8.
46. Solomons K. Malignant mesothelioma: clinical and epidemiological features. A report of 80 cases. *S Afr Med J*. 1984;66:407-12.
47. Banaei A, Auvert B, Goldberg M, Gueguen A, Luce D, Goldberg S, et al. Future trends in mortality of French men from mesothelioma. *Occup Environ Med*. 2000;57(7):488-94.
48. Pitarque S, Cleries R, Martinez JM, Lopez-Abente G, Kogevinas M, Benavides FG, et al. Mesothelioma mortality in men: trends during 1977-2001 and projections for 2002-2016 in Spain. *Occup Environ Med*. 2008;65(4):279-82.
49. Fraumeni JF, Blot WJ. Lung and pleura. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editores. *Cancer epidemiology and prevention*. Filadelfia: Saunders; 1982. p. 576-82.
50. Peto J, Doll R, Hermon C, Binns W, Clayton R, Goffe T, et al. Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Ann Occup Hyg*. 1985;29:305-55.
51. Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia C, Levi F, Decarli A, Negri E, et al. Mesothelioma epidemic in Western Europe: an update. *Br J Cancer*. 2004;90:1022-4.

52. Martínez C, Monsó E, Quero A. Emerging Pleuropulmonary Diseases Associated With Asbestos Inhalation. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:166-77.
53. Isidro I, Abu Shams K, Alday E, Carretero JL, Ferrer J, Freixa A, et al. Guidelines on asbestos-related pleuropulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(3):153-68.
54. Lin Chu M, Lee YJ, Ho MY. Malignant mesothelioma in infancy. *Arch Pathol Lab Meth*. 1989;113(4):409-11.
55. Dazzi H, Thatcher N, Hasleton PS, Chatterjee AK, Lawson RAM. DNA analysis by flow cytometry in malignant pleural mesothelioma: relationship to histology and survival. *J Pathol*. 1990;162:51-5.
56. Begin R, Gauthier JJ, Desmeules M, Ostiguy G. Work-related mesothelioma in Québec, 1967-1990. *Am J In Med*. 1992;22(4):531-42.
57. Dawson A, Gibbs AR, Pooley FD, Griffiths DM, Hoy J. Malignant mesothelioma in women. *Thorax*. 1993;48:269-74.
58. Rosenthal GJ, Simeonova P, Corsini E. Asbestos toxicity: An immunologic perspective. *Rev Environ Health*. 1999;14:11-20.
59. Fernández Infante B, Michel FJ. Malign pleural mesothelioma. *Anales Sis San Navarra*. 2005;28(1):29-35.
60. Kogevinas M, Maqueda J, De la Orden V, Fernández Gómez F, Kauppinen T, Benavides FG, et al. Exposición a carcinógenos laborales en España: aplicación de la base de datos CAREX. *Arch Prev Riesgos Labor*. 2000;3(4):153-9.
61. Talcott J, Thurber W, Gaensler E, Antman K, Li FP. Mesothelioma in manufacturers of asbestos-containing cigarette filters. *Lancet*. 1987;1(8529):392.
62. Rogers AJ, Leigh J, Berry G, Ferguson DA, Mulder HB, Ackad M, et al. Relationship between lung asbestos fiber type and concentration and relative risk of mesothelioma. *Cancer*. 1991;67(7):1912-20.
63. Directiva 91/659/CEE. Anexo I de la Directiva 76/769/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros que limitan la comercialización y el uso de determinadas sustancias y preparados peligrosos (amianto). *DOUE*. 31 Dic 1991;363:36-8.
64. Directiva 1999/77/CE de la Comisión. Anexo I de la Directiva 76/769/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros que limitan la comercialización y el uso de determinadas sustancias y preparados peligrosos (amianto). *DOUE*. 6 Ago 1999;207:18-20.
65. Orden de 7 de diciembre de 2001 por la que se modifica el anexo I del Real Decreto 1406/1989, de 10 de noviembre, por el que se imponen limitaciones a la comercialización y al uso de ciertas sustancias y preparados peligrosos. *BOE*. 14 Dic 2001;299:47156-7.

66. Real Decreto 396/2006, de 31 de marzo, por el que se establecen las disposiciones mínimas de seguridad y salud aplicables a los trabajos con riesgo de exposición a amianto. BOE. 11 Abr 2006;86:13961-74.
67. Goldberg M, Luce D. Can Exposure to Very Low Levels of Asbestos Induce Pleural Mesothelioma?. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:939-40.
68. Ministerio de Empleo y Seguridad Social. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Límites de Exposición Profesional para Agentes Químicos en España. Madrid; 2012.
69. Merler E, Buiatti E, Vainio H. Surveillance and intervention studies on respiratory cancers in asbestos-exposed workers. Scand J Work Environ Health. 1997;23(2):83-92.
70. Franqués L, Badia X, Benavides FG, Rajmil L, Segura A. The incidence of occupational diseases: a study of medical evaluations for incapacity in Barcelona (1987-1991). Med Clin. 1995;18(10):361-4.
71. Pujolar AE, Gonzalez C, Agudo A, Calleja A, Beltran M, Gonzalez Moya J, et al. Information about occupational exposure to asbestos given to cases in an etiological study: ethical aspects. Eur J Epidemiol. 2001;17(1):1-6.

Recibido: 17 de octubre de 2015.

Aprobado: 16 de noviembre de 2015.

Enrique Gea-Izquierdo. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito, Ecuador.
Correo electrónico: enriquegea@yahoo.es