



**III Congrès Basque-Aquitaine de Medecine du Travail**  
**III Congreso Vasco-Aquitano de Medicina del Trabajo**  
**Laneko Medikuntzako III Kongresu Euskal-Akitaniarra**

## Utilidad de la determinación de mesotelina en el diagnóstico del mesotelioma pleural asbestósico



LABORATORIO URIARTE

**Fernando Uriarte. Laboratorio Uriarte. Donostia-San Sebastián.**

Al preparar esta comunicación me ha llamado la atención una descripción encontrada en la bibliografía consultada, referente a las fibrillas de asbesto. Las describen como algo imperceptible para nuestros sentidos puesto que no se ven, ni se pueden tocar, ni huelen, ni tienen gusto, ni se oyen, y sin embargo nos pueden matar por asfixia al transformar la pleura en una coraza que aprisiona nuestros pulmones.

La finalidad de mi exposición es aclarar si cuantificando en el laboratorio las concentraciones sanguíneas de una sustancia llamada mesotelina, podemos ser capaces de adelantarnos a las macabras intenciones de estas fibras invisibles antes de que acaben con nosotros.

La verdad es que así enfocado casi parece más un tema policiaco que médico. Me viene a la cabeza la serie de televisión C.S.I. Tenemos todos los ingredientes de una trama de misterio:

- El *malo*, el personaje con intenciones asesinas, sería el asbesto que utiliza sus diminutas fibras para sus malvados fines.
- La *víctima* sería nuestro pulmón , concretamente las células mesoteliales de la pleura.
- El papel del *policía* sería para los profesionales sanitarios (Médicos y ATS del trabajo, Radiólogos, Analistas, etc) que tratan de evitar que el homicida se salga con la suya.
- Toda trama policiaca que se precie tiene una *clave*, una herramienta que en las astutas manos del detective sirve para desenmascarar al asesino; en nuestro caso este papel lo ocupa la mesotelina .

Vamos a conocer un poco más a cada uno de los actores de nuestra película:

### **ASBESTO: "Asesino en serie"**

#### **RETRATO ROBOT**

El asbesto, el malo de esta película, lleva sus intenciones asesinas en su propio nombre que procede del griego y significa indestructible. Es un mineral fibroso con unas propiedades físico- químicas como la flexibilidad, resistencia al calor, al desgaste y a los



ácidos que lo convierten en un material adecuado para ser utilizado como aislante, en la industria textil, y en muchísimas más aplicaciones, tantas como 3000. En estas mismas propiedades que lo hacen muy útil para muchos fines, reside su peligrosidad.

### *ARMA DEL CRIMEN*

El asbesto se separa fácilmente en fibras cada vez más finas hasta llegar a fibrillas de tamaño microscópico ( un milímetro de amianto contiene 50.000 fibrillas). Estas fibrillas son un arma perfecto para nuestro asesino: no se ven, no se oyen, no se tocan , no huelen, no tienen gusto. Estas fibrillas pueden estar presentes por billones en el aire, suspendidas como nubes invisibles durante largos periodos de tiempo, pudiendo ser transportadas por corrientes de aire hasta distancias considerables.

### *"MODUS OPERANDI"*

La exposición al asbesto puede ser laboral (minería, construcción, textil, etc) o ambiental (como triste anécdota de exposición ambiental sirva el atentado de las torres gemelas en la que se generó un polvo riquísimo en asbesto tras la caída de los edificios)

## **APARATO RESPIRATORIO : "Víctima"**

### *RECONSTRUCCION DEL ATAQUE*

Las fibras entran en nuestro organismo por inhalación. Cuanto menores sean las fibras más fácil lo tienen para superar la barrera anatómica de las fosas nasales y descender por bronquios y bronquiolos hasta los alveolos. Las células mesoteliales de la pleura, que facilitan el libre movimiento de las superficies pleurales durante la respiración proliferan y sufren mutaciones en respuesta a la agresión.

### *LESIONES PRODUCIDAS*

Enfermedades inducidas por el asbesto:

\* Benignas:

- Derrame pleural
- Placa pleural
- Atelectasia redonda

\* Malignas :

- 
- Carcinoma broncopulmonar
- Asbestosis (fibrosis difusa intersticial)
- **MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO (MPM) :**

Para situarnos, vamos a hacer un breve repaso histológico. En el desarrollo embrionario, todos los tejidos del cuerpo proceden de células ecto-. endo-. o mesodermicas. De esta última línea germinal procede el endotelio y el mesotelio.

Se llama mesotelio al epitelio plano que recubre las vísceras torácicas y abdominales. Está formado por dos capas de células: la que está en contacto con el órgano (visceral) y la que forma una bolsa alrededor (parietal). El mesotelio que recubre la cavidad donde se alojan los pulmones y a ellos mismos se llama pleura. La degeneración tumoral de estas células mesoteliales de la pleura es lo que llamamos mesotelioma.

### **Etiología**

Los tumores primarios son rarísimos. En un 95 % tiene relación con la exposición al asbesto. Se ha demostrado que el humo del tabaco no interviene en su génesis.



## **Epidemiología**

Afecta en un 80% a varones. Se diagnostica sobre todo pasados los 50 años al producir clínica o en una radiografía de rutina.

Su incidencia, es decir, el número de casos nuevos de enfermedad, España es de 4 casos por 100.000 habitantes y año. Está aumentando y se espera un pico en torno al 2020 para luego ir descendiendo. Pero esto varía en cada país en función de cuándo se empezaron a tomar medidas para limitar su exposición

## **Clínica**

Hay un periodo de latencia muy largo, superior a 20 años entre la exposición y la aparición de los síntomas. Habitualmente se diagnostica en la década de los 50.

Suele debutar con un derrame pleural, que se produce en el 95% de los pacientes. Las células de la pleura tanto las del lado pulmonar como torácico en condiciones normales segregan una pequeñísima cantidad de líquido al espacio pleural para que sirva de lubricante y facilitar así los movimientos respiratorios. Cuando estas células degeneran producen líquido sin control y se produce el derrame. Este derrame es causa de disnea y dolor torácico.

## **Pronóstico**

Mala respuesta al tratamiento

Supervivencia a partir del momento del diagnóstico inferior a 1 año.

## **PERSONAL SANITARIO : "Investigadores del C.S.I"**

### **BUSQUEDA DE PISTAS**

- \* Estudios de función pulmonar
- \* Imágenes
  - Rx torax
  - TAC
  - RMN
- \* Análisis histopatológicos
  - Se biopsia la lesión sospechosa y se examina microscópicamente
- \* Marcadores séricos
  - Proteínas relacionadas con la **mesotelina sérica (SMRP)**
  - Otros: Osteopontina, CA 125, CA 15.3, Ac. hialurónico

## **MESOTELINA : "Clave para desenmascarar al asesino"**

De AUSTRALIA a SEVILLA

## **2003**

Las primeras noticias sobre la mesotelina son del 2003 cuando el investigador australiano Bruce Robinson y su equipo desarrolla un test para evaluar las concentraciones sanguíneas de las proteínas expresadas por las células del mesotelioma



La revista Lancet publicó su trabajo con el título "Prometedor marcador sanguíneo para detectar el mesotelioma"

### *OBJETIVO*

Desarrollar un test para medir la concentración sanguínea de SMRP e investigar si puede ser útil como marcador de mesotelioma.

### *MATERIAL Y METODOS*

Estudiaron a 225 pacientes divididos en tres grupos:

- 1-** Sanos sin exposición al asbesto (28)
- 2-** Exposición previa al asbesto y enfermedad pleural benigna o pulmonar benigna o maligna (160)
- 3-** Exposición previa al asbesto y Mesotelioma Pleural maligno (44)

### *RESULTADOS*

El SMRP demostró ser un buen marcador de MPM, útil para detectar individuos afectados por la enfermedad. Obtuvo una sensibilidad diagnóstica del 84% y una especificidad diagnóstica del 98%. ¿Qué significa esto?. Para entenderlo bien vamos a repasar los conceptos de sensibilidad y especificidad diagnóstica:

- Sensibilidad diagnóstica : Es la probabilidad de obtener un resultado positivo verdadero , es decir un resultado positivo en alguien que verdaderamente padezca la enfermedad.
- Especificidad diagnóstica: Es la probabilidad de obtener un resultado negativo verdadero, es decir un resultado negativo en alguien que no padezca la enfermedad.

En este estudio:

- De los 44 afectados con MPM, 37 tuvieron concentraciones altas de mesotelina.
- De los 160 expuestos al asbesto con enfermedad pleural a pulmonar, en solo 3 se obtuvieron niveles altos de mesotelina. De los 28 sanos no expuestos, ninguno tuvo concentraciones altas de mesotelina.

### *CONCLUSIONES*

- Este hallazgo puede ser muy importante para los cientos de miles de personas expuestas al amianto al poder detectar el tumor años antes de que se manifieste y poder intentar un tratamiento temprano
- El SMRP puede ser útil para monitorizar el tamaño y la progresión del tumor.



## 2009

En la unidad de enfermedades respiratorias del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla el equipo liderado por los Doctores Rodríguez Portal y Rodríguez Becerra están realizando un trabajo de investigación sobre factores que ayuden a predecir las posibilidades de padecer mesotelioma de pleura en personas que hallan estado expuestas al asbesto.

Los primeros resultados los ha publicado la prestigiosa revista "Cancer epidemiology, biomarkers & Prevencion" en su número de Febrero. El trabajo se titula "Niveles séricos de péptidos solubles relacionados con la mesotelina en enfermedad pleural benigna y maligna: Relación con exposición previa al asbesto"

### OBJETIVO

Estudiar los niveles séricos de SMRP en patología pleural, benigna o maligna, relacionada con el asbesto

### MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 362 pacientes divididos en cuatro grupos:

- 1- Sanos sin antecedente de exposición al asbesto (48)
- 2- Exposición previo al asbesto pero no evidencia de enfermedad (177)
- 3- Exposición previa al asbesto y enfermedad pleural benigna (101)
- 4- Exposición previa al asbesto y Mesotelioma Pleural maligno (36)

Se midió la concentración sérica de SMRP mediante técnica de **ELISA** \*

Mi condición de Analista me lleva a detenerme un momento en la técnica analítica y tratar de explicar brevemente en que consiste esta técnica con nombre de mujer. ELISA significa "Enzyme - Linked Inmunoabsorbent Assay", en castellano "Análisis Inmunoabsorbente con Enzima Ligada"

El nombre comercial del kit reactivo es Mesomark y lo fabrica Fujirebio Diagnostics. Nos suministran los siguientes reactivos:

- 1- Una placa con 96 pocillos que tienen anclado a su pared un primer anticuerpo de captura.
- 2- Un segundo anticuerpo unido a una enzima
- 3- Un sustrato que cambia de color si actúa sobre él la enzima
- 4- Un lavador
- 5- Calibradores y controles

El análisis consta de cinco etapas:

- 1- Incubación en los pocillos de la muestra de la que se investiga la presencia de antígeno SRMP.
- 2- Lavado. Si hubiese antígeno, se quedaría unido al anticuerpo de de captura que está fijado a la pared del pocillo
- 3- Se añade el segundo anticuerpo de detección que lleva unido una enzima.
- 4- Lavado. Si la muestra tiene antígenos, éstos permanecen en el pocillo pues está unido como el jamón de un sándwich a los dos anticuerpo, el de captura que lo une a la pared del pocillo y el de detección que lleva unida una enzima gracias a la cual vamos a poder detectar y cuantificar la presencia del antígeno.



- 5- Se añade el sustrato cromogénico. Si hay antígeno, el enzima del segundo anticuerpo habrá resistido el lavado gracias a su unión al antígeno y actuará sobre el sustrato que cambia de color.
- 6- Se mide la densidad óptica de la muestra con un espectrofotómetro. La densidad será proporcional a la cantidad de antígeno de la muestra. Esta densidad llevada a la curva de calibración nos da la concentración del antígeno en la muestra.

## RESULTADOS

- Los niveles séricos de SMRP fueron significativamente mayores en el grupo 4 respecto al resto
- El valor de corte para en diagnóstico de MPM se estableció en 0.55 nmol/L con una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 72%; De los 36 afectados de mesotelioma, se obtuvieron concentraciones superiores a 0.55 nmol/L en 26 pacientes.
- En los grupos expuestos a asbesto, independientemente de la existencia de enfermedad pleural, se obtuvieron concentraciones de SMRP mayores que en el grupo control.
- No se obtuvieron diferencias significativas entre los niveles detectados entre los grupos 2 y 3.

## CONCLUSIONES

- Se puede afirmar que el SMRP ha demostrado tener un buena sensibilidad y especificidad diagnóstica para la detección del MPM
- Los niveles de SMRP pueden servir como marcador de la exposición a asbesto

Para finalizar y respondiendo a la pregunta que plantea el título de la ponencia podríamos distinguir seis campos en los que puede ser útil la determinación de SMRP según los distintos estudios realizados:

### **1- Marcador de riesgo de desarrollar enfermedad tras exposición**

Personas con antecedente de exposición al asbesto pero sanas, que presentaron niveles elevados de SRMP desarrollaron la enfermedad de 1 a 6 años después.

Pienso que esta es la aplicación más importante. Para confirmar su utilidad se necesitan estudios prospectivos que son escasos todavía al ser una determinación con solo seis años de vida.

### **2- Marcador de enfermedad**

El nivel de SMRP diferencia con una buena sensibilidad y especificidad los individuos afectados de MPM de los sanos con o sin antecedente de exposición y de los expuestos afectados de enfermedad pleural benigna.

### **3- Marcador pronóstico o de supervivencia en diagnosticados de mesotelioma.**

A mayor concentración de Mesotelina en el momento del diagnóstico, menor supervivencia

### **4- Monitorización de la respuesta al tratamiento.**

El valor de mesotelina disminuye luego de la resección del tumor o con la regresión del mismo.

### **5- Marcador del tamaño del tumor**

Buena correlación con el grado de engrosamiento pleural.



## **6- Marcador de la exposición previa al asbesto**

Las personas con antecedente de exposición, independientemente de la existencia de enfermedad pleural, presentan mayores concentraciones que el grupo control no expuesto

Espero no haberles aburrido demasiado. Yo me quedaría con la idea fundamental de que parece que disponemos de una buena herramienta para detectar de entre los miles de trabajadores expuestos al asbesto, cuales son los de mayor riesgo de desarrollar un mesotelioma pleural. Para ello solo precisamos extraer un poco de sangre y medir sus concentraciones de mesotelina.

Parece que una vez más los detectives del C.S.I pueden salirse con la suya.

El reto que se nos plantea ahora es qué medidas tomar con esta población de riesgo para mejorar su expectativa de vida.