

ARTÍCULO ORIGINAL

Asbesto como carcinógeno ocupacional en Colombia: desde la biología molecular hasta la salud pública

Asbestos as an occupational carcinogen in Colombia: from molecular biology to public health

Marcela Pérez-Sosa^a , Carol Guarnizo-Herreño^b , Giancarlo Buitrago^c , Ivan Triana^d , Luis Pino^d 

Fecha de sometimiento: 6/12/2020, fecha de aceptación: 27/04/2021
Disponible en internet: 01/07/2021
<https://doi.org/10.35509/01239015.752>

Abstract

Asbestos is the name assigned decades ago to a group of fibrous materials with multiple commercial uses. All forms of asbestos are carcinogenic to humans and can cause lung, larynx, and ovarian cancer, mesothelioma, and other related diseases. Law 1968 (“Ana Cecilia Niño” Law) was issued in Colombia on July 11, 2019, and it prohibits exploiting, producing, commercializing, importing, distributing or exporting any variety of asbestos and the products made with it in the national territory. Within this context, the present review aims to offer a comprehensive view on the asbestos as occupational carcinogen in Colombia by examining three aspects of interest: molecular and cellular mechanisms, molecular pathology and clinical research, and public health in Colombia.

Keywords: Asbestos, carcinogen, mesothelioma, Colombia.

Resumen

Asbesto es el nombre asignado desde hace décadas a un grupo de materiales fibrosos con múltiples usos comerciales. Todas las formas de asbesto son cancerígenas para el ser humano, pudiendo causar cáncer de pulmón, laringe, ovario, mesotelioma, entre otras enfermedades relacionadas. El 11 de julio de 2019 se promulgó en Colombia la Ley 1968 “Ana Cecilia Niño”, que prohíbe explotar, producir, comercializar, importar, distribuir o exportar cualquier variedad de asbesto y de los productos con él elaborados en el territorio nacional. En este contexto y con el objetivo de generar un panorama amplio sobre el asbesto como carcinógeno ocupacional en Colombia, la presente revisión aborda tres ejes fundamentales de interés: los mecanismos moleculares y celulares, la patología molecular e investigación clínica y la salud pública en Colombia.

Palabras clave: Asbesto, carcinógeno, mesotelioma, Colombia

Introducción

El término “asbesto” es utilizado para designar un grupo de minerales naturales fibrosos, que ha tenido múltiples usos industriales debido a su resistencia a la tracción, su baja conductividad térmica, y su condición de aislante (1). Etimológicamente, asbesto significa “inextinguible”, “inquebrantable” o “incombustible” (2). Hay dos variedades principales de asbesto: las serpentinas, a las que pertenece el crisotilo, y los

anfíboles, que incluyen la crocidolita, la amosita, la antoilita, la tremolita y la actinolita (3).

Algunos reportes sugieren que el uso del asbesto se inició desde la antigüedad, incluso desde el año 2500 AC., alcanzando su auge en la revolución industrial (4, 5). Sin embargo, su uso vino acompañado por una proliferación de enfermedades pulmonares, lo cual llamó la atención de la comunidad científica (2). La fibrosis pulmonar fue una de las primeras enfermedades relacionadas con el asbesto, descrita

^a Facultad de Medicina, Doctorado en Oncología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^b Facultad de Odontología, Departamento de Salud Colectiva, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^c Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^d Fundación Santa Fe de Bogotá. Universidad de los Andes, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia

en 1924 por Cooke, el autor del primer estudio que acuñó el nombre de asbestosis (6, 7).

Luego de esta publicación, empezaron a publicarse otras investigaciones sobre enfermedades vinculadas a la exposición y uso del asbesto (8-10). Actualmente, es reconocido que el asbesto es uno de los carcinógenos ocupacionales más importantes y que causa cerca de la mitad de las muertes por cáncer ocupacional en el mundo (11). Por lo anterior, su uso se ha convertido en un tema de interés en salud pública, sobre todo, por el concepto de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), que indica que la exposición al asbesto, incluido el crisotilo, causa mesotelioma (cáncer de pleura o peritoneo), cáncer de pulmón, cáncer de laringe, cáncer de ovario y asbestosis (fibrosis pulmonar) (12).

Por estas razones, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en varias ocasiones ha hecho un llamado para que se elimine y sustituya el uso de asbesto a nivel mundial, pues las cifras siguen siendo alarmantes; se estima que alrededor de 125 millones de personas en el mundo están expuestas al asbesto en su lugar de trabajo (13), y al menos 107.000 personas mueren cada año a nivel mundial por cáncer de pulmón, mesotelioma y asbestosis, como resultado de la exposición ocupacional al asbesto (9, 12).

En Colombia, la discusión sobre la prohibición del asbesto comenzó en el año 2007, y pasaron 12 años, hasta que el 11 de julio de 2019 se aprobó la ley 1968: “Por la cual se prohíbe el uso de asbesto en el territorio nacional y se establecen garantías de protección a la salud de los colombianos frente a sustancias nocivas-Ley Ana Cecilia Niño” (14). Con la aprobación de esta ley, pareciera que la mayoría de las discusiones sobre la evidencia científica, la normatividad y la posición gubernamental sobre el asbesto en Colombia estuvieran dadas, pero no es así. La aprobación del proyecto de ley es parte del comienzo de un proceso, pues el gobierno nacional cuenta con cinco años para formular una política pública de sustitución del asbesto instalado, establecer medidas regulatorias que permitan cumplir la norma, y reducir el uso del asbesto en las diferentes actividades industriales del país hasta su eliminación de manera segura y sostenible.

Adicionalmente, son varias las preguntas de investigación vigentes sobre el proceso de carcinogénesis por exposición al asbesto, sumadas a los retos en

investigación clínica que plantea el seguimiento a las personas expuestas, el diagnóstico oportuno, y el desarrollo de nuevos y mejores fármacos para tratar enfermedades como el mesotelioma, que actualmente cuenta con pocas opciones terapéuticas disponibles.

Por lo anterior, este artículo de revisión presenta los tópicos más relevantes sobre el asbesto como carcinógeno ocupacional, bajo tres ejes fundamentales de interés: los mecanismos moleculares y celulares, la patología molecular, la investigación clínica y la salud pública en Colombia.

El gran avance en el entendimiento de la carcinogénesis por exposición al asbesto

En las últimas décadas, el número de estudios que describen la carcinogénesis por exposición al asbesto ha aumentado considerablemente, y aún continúa la generación de evidencia para describir todos los mecanismos moleculares y las vías de señalización involucradas (15-17).

Varios factores determinan la toxicidad de las fibras de asbesto, tales como la dosis, el tiempo de exposición, la dimensión de las fibras y sus características químicas (2, 18, 19). Por ejemplo, la dosis de exposición al asbesto es un factor crucial que desencadena la inflamación, pudiendo ser aguda cuando la exposición se produce en altas dosis con periodos cortos, o inflamación crónica, cuando la exposición ocurre en bajas dosis, pero en periodos largos (20). En cuanto al tamaño, las fibras delgadas y largas podrían ser más activas y generar más daño (20, 21); y con respecto al tipo de fibra, se ha descrito que la carcinogenicidad de los anfíboles es mayor en comparación con las fibras de crisotilo (22, 23).

Los procesos que favorecen el desarrollo del cáncer por exposición al asbesto, sobre todo descritos para mesotelioma maligno (MM) y cáncer de pulmón, se podrían resumir en: microambiente con inflamación persistente y estrés oxidativo crónico (15, 23, 24), alteraciones genotóxicas (25, 26), y anomalías cromosómicas y epigenéticas (27-29). Estas alteraciones promueven la activación de vías de regulación del ciclo celular, la inactivación de genes supresores de tumor, la resistencia a la apoptosis, y la inestabilidad genómica, entre otras (30, 31).

Con relación a la inflamación persistente y al estrés oxidativo crónico, uno de los mecanismos descritos

en la literatura plantea que las fibras de asbesto generan especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNO), lo que se asociaría al daño celular y a la mutagenicidad (32-34). Se ha descrito que, una vez ingresan las fibras de asbesto al organismo, los macrófagos acuden a fagocitar estas fibras y liberan el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), una conocida citoquina inflamatoria (29, 35). El asbesto también induce la expresión del receptor TNF- α (TNF-R1) en la superficie de la célula mesotelial y este receptor activa la vía intracelular del factor nuclear kB (NF-kB) que provoca la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis (35).

Adicionalmente, la evidencia sugiere que las fibras de asbesto que no pueden ser fagocitadas por los macrófagos se movilizan hacia la pleura por vía linfática, y cuando alcanzan la pleura y el peritoneo, permanecen durante meses o años, desencadenando un proceso inflamatorio crónico impulsado por la secreción de la proteína del grupo de alta movilidad B1 (HMGB1) (36, 37) y la activación de la vía de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), que tiene un papel fundamental en la proliferación regulando el ciclo celular, vías metabólicas y de apoptosis, entre muchos otros procesos (38, 39).

En cuanto a anomalías genéticas y cambios en la expresión de los genes, las alteraciones más frecuentes inducidas por el asbesto en genes relacionados con el mesotelioma maligno se han informado en genes supresores de tumor; y las mutaciones más prevalentes se han descrito en el gen inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A), el gen de la neurofibromina 2 (merlin) (NF2), y el gen de la proteína 1 asociada a BRCA1 (BAP1) (40, 41). Con respecto al cáncer de pulmón asociado al asbesto, se han identificado cambios en la expresión de genes relacionados con la activación de la ruta NF-kB, la activación del promotor p53, la ruta de señalización MAPK y la proliferación celular inducida por los factores de necrosis tumoral - α (TNF- α) y TNF- β (Figura 1) (42, 43).

La evidencia descrita es una muestra de la evolución que ha tenido el entendimiento de los mecanismos moleculares y celulares relacionados con la carcinogénesis por exposición al asbesto. Sin embargo, sigue vigente el reto de lograr una mayor integración entre la investigación básica y la práctica clínica, para lograr el diagnóstico oportuno, identificar nuevas dianas terapéuticas, y por supuesto, alcanzar mejores resultados en salud.

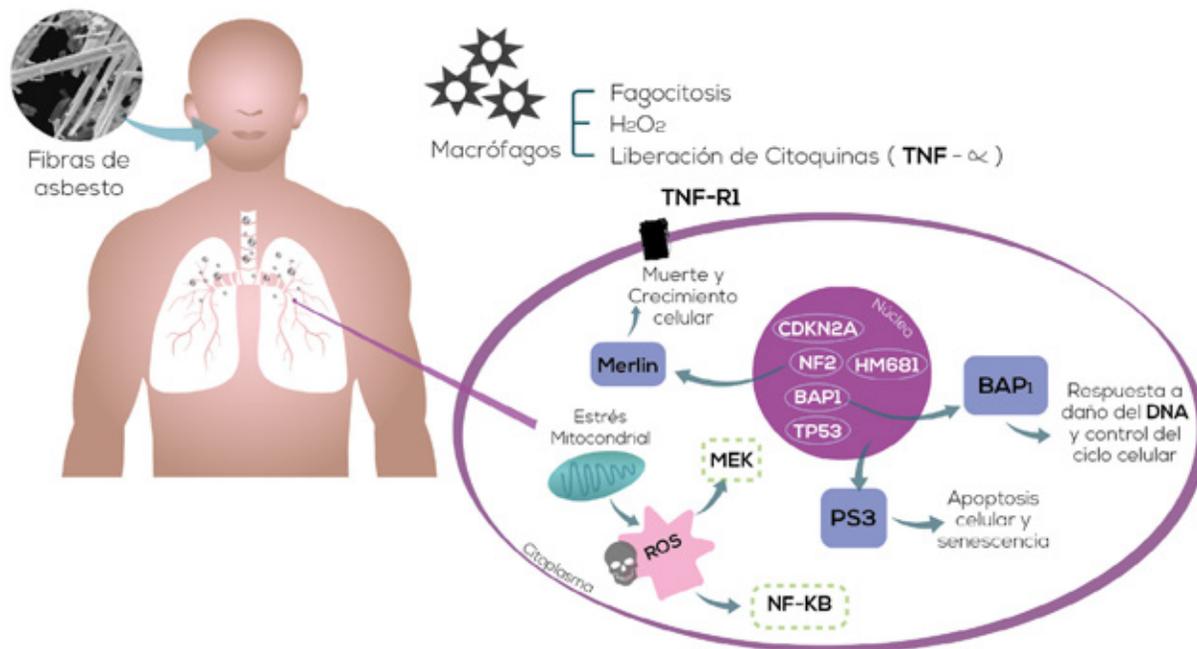


Figura 1. Representación esquemática de algunos mecanismos moleculares involucrados en la carcinogénesis por exposición al asbesto. Fuente: Elaboración propia.

Patología molecular e investigación clínica: desafíos del diagnóstico temprano del MM y la necesidad de nuevos tratamientos

Como se mencionó anteriormente, el MM es uno de los tipos de cáncer frecuentemente relacionado con el asbesto; por eso, se ahondará más al respecto.

El MM es una neoplasia agresiva, que aparece en estructuras de origen mesodérmico embrionario (como la pleura, pericardio, peritoneo, túnica vaginalis) (31). En cerca del 80% de los casos de mesotelioma hay una relación causa-efecto por exposición laboral al asbesto, sumada a la posible exposición ambiental (44). Se ha evaluado la relación dosis-respuesta entre exposición acumulada y el MM, y no se ha establecido un umbral por debajo del cual se descarte el riesgo de desarrollar esta enfermedad (44).

El diagnóstico del MM es complejo, pues es necesario distinguir entre hiperplasia mesotelial benigna y mesotelioma, y entre mesotelioma maligno (con los subtipos histológicos) y carcinoma metastásico (37); para alcanzar este propósito, es posible utilizar un panel de anticuerpos e inmunohistoquímica, como el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF1), calretinina/citoqueratinas 5/6 (CK5/6), o el antígeno carcinoembrionario monoclonal (45, 46).

Existe una necesidad insatisfecha y urgente de biomarcadores no invasivos que puedan ayudar en el diagnóstico temprano del MM, para definir mejor el pronóstico y predecir las respuestas de los pacientes a los tratamientos disponibles (47, 48). Un biomarcador ideal para MM debería ser económico, reproducible, fácil de obtener y fácil de seguir en el tiempo con una técnica mínimamente invasiva (45, 48). Durante los últimos 30 años se ha realizado la búsqueda de biomarcadores para MM (49). Hasta ahora, tres biomarcadores han sido investigados por su potencial uso diagnóstico: mesotelina soluble, osteopontina y fibulina-3 (49). Se espera que próximas investigaciones permitan la estandarización para su uso en la práctica clínica.

La localización más frecuente del MM es la pleural (20). El mesotelioma pleural maligno (MPM) es de mal pronóstico, con una supervivencia aproximada de 8 a 18 meses luego del diagnóstico (50). Dadas las dificultades en el diagnóstico precoz, es infrecuente que en el MPM se alcance un tratamiento curativo mediante cirugía radical (pleuroneumectomía)

(44). En los casos en que la cirugía no es factible se plantea la quimioterapia, combinando pemetrexed y compuestos de platino en la mayoría de los casos (51), y se reserva la radioterapia para el tratamiento del dolor asociado a infiltración de la pared torácica o cualquier otra estructura vecina (52). En los últimos años ha entrado en auge la terapia multimodal, que combina pleurectomía/decorticación más quimioterapia y radioterapia (53). Quedan por supuesto grandes retos para encontrar biomarcadores pronósticos y predictivos, bajo las características clínicas antes mencionadas.

Existe también la necesidad de continuar la investigación sobre los mecanismos subyacentes al desarrollo y la progresión del mesotelioma, y así poder diseñar nuevos enfoques terapéuticos (54). Los avances recientes incluyen el estudio de componentes de infiltración tumoral en el microambiente del mesotelioma, y estrategias terapéuticas que inhiben eficientemente las funciones YAP/TAZ (15).

Los inhibidores de la heparanasa (55) y la idoneidad de RAN como objetivo anticancerígeno, también han demostrado un efecto antitumoral prometedor (56). Finalmente, otro de los abordajes terapéuticos para MPM que más fuerza ha tomado en los últimos años es la inmunoterapia (57).

Pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2 (58), parece tener actividad antitumoral en pacientes con MPM positivo para PD-L1; sin embargo, la eficacia y seguridad de esta terapia requiere más estudios (58, 59). En este sentido, los datos del ensayo PROMISE-meso presentado en el congreso de ESMO (European Society for Medical Oncology) 2019, destacan la necesidad de ahondar en los mecanismos biológicos por los cuales sólo algunos pacientes con MPM responden a la inmunoterapia (60).

El uso de inmunoterapias como tratamiento del MPM está en constante evolución y con resultados prometedores. En octubre de 2020, la Agencia de Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó la combinación de los anticuerpos nivolumab más ipilimumab para el tratamiento de primera línea del MPM irreseccable (61); estos dos agentes son anticuerpos bloqueadores del llamado punto de chequeo inmune. El nivolumab actúa

bajo el mismo mecanismo de acción mencionado previamente para el pembrolizumab, y el ipilimumab actúa mediante inhibición del CTLA-4, con lo cual genera activación linfocitaria. Esta aprobación se obtuvo luego de la eficacia demostrada en el estudio CheckMate-743, un ensayo clínico aleatorizado con 605 pacientes, en donde se comparó la combinación de inmunoterapia (nivolumab asociado a ipilimumab) con quimioterapia, y que encuentra una mayor mediana en la supervivencia global, 18.1 meses con inmunoterapia combinatoria comparado con 14.1 meses en quimioterapia, un efecto que fue mayor en la histología no epitelioide (61).

Recientemente, en el congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), se presentó el estudio fase 2 “PrE0505”, en el cual se trató a 55 pacientes con mesotelioma maligno irrecesable con la combinación de durvalumab, otro agente de inmunoterapia en este caso dirigido al PDL1 más quimioterapia. Los resultados fueron bastante prometedores en términos de mediana de supervivencia global (20.6 meses), por lo que se encuentra en curso la fase 3 del estudio para reclutar más pacientes y lograr mejor evidencia de esta combinación (62).

Estos datos sugieren un papel preponderante de la terapia inmune del cáncer en esta enfermedad, con lo cual se espera que en los próximos años sean el estándar de tratamiento especialmente en algunos subtipos. Esto genera, sin embargo, un reto adicional en países como el nuestro para garantizar el acceso a terapias innovadoras de alto costo.

Nuevos y mejores tratamientos son necesarios, y aunque los desafíos metodológicos para la investigación clínica continuarán, es un área de gran importancia y de la que se esperan avances en los próximos años, como alternativa para alcanzar mejores resultados en la supervivencia global.

Salud Pública y epidemiología: grandes retos y oportunidades para el manejo del cáncer por exposición al asbesto en Colombia

Luego de describir algunos puntos relevantes sobre la biología molecular y la terapéutica del cáncer relacionado con el asbesto, es muy importante contextualizar los retos para Colombia desde una perspectiva de salud pública, pues la industria del asbesto ha estado presente por más de setenta años, concentrándose sobre todo en el sector automotriz

y de la construcción, e incluso aún funciona una mina de crisotilo en el municipio de Campamento, Antioquia (63).

En Colombia, se estima que en el sector formal más de 92.000 personas podrían tener exposición ocupacional al asbesto (64). Aunque el gobierno nacional no cuenta con registros oficiales sobre el uso industrial de asbesto, estudios recientes indican que la cantidad de asbesto utilizado en Colombia entre 2009 y 2016 podría variar entre 11.907 a 24.822 toneladas por año (65), una cifra que llama la atención, particularmente por el impacto en la salud pública en la actualidad y en los próximos años. De hecho, una de las razones por las que es importante que se tomen medidas contra el uso del asbesto lo antes posible, es el periodo de latencia entre la exposición y el desarrollo de algunos tipos de cáncer como el MM, que puede ser hasta de 40 años (12). Por esta razón, se prevé que la carga de enfermedad relacionada con el asbesto seguirá aumentando en Colombia, e incluso, en los 66 países que prohibieron su uso parcial o total hace más de 30 años (66).

En Colombia, el número de casos nuevos de mesotelioma pasó de 55 a 125 entre 1990 y 2016, y en Bogotá, de 13 a 33 casos en el mismo periodo. Según el Instituto Nacional de Cancerología, se estiman anualmente 60 muertes por mesotelioma en todo el país (64).

La evidencia disponible, sobre la magnitud del problema y los riesgos derivados del uso del asbesto en Colombia es limitada; falta, por ejemplo, información real sobre el número de personas expuestas. Entre la evidencia disponible destaca un estudio que estimó la carga del cáncer ocupacional relacionado con el asbesto en algunos países latinoamericanos (67), en el cual se tomaron los datos de mortalidad de la OMS para el año 2009 y aplicando los valores estimados para las fracciones atribuibles a la población por exposición ocupacional al asbesto en Colombia, se encontró que el número de muertes estimadas en 5 años para mesotelioma, cáncer de pulmón, laringe y ovario, era de 255, 97, 14 y 9, respectivamente (67).

Destacan también cinco estudios que analizaron el riesgo en el sector automotriz en Colombia, por manipulación de productos de fricción que contienen asbesto (63, 68-71). Según estos estudios, los mecánicos que manipulan frenos y transmisiones están expuestos a altas concentraciones de asbesto

y se encuentran en alto riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con este material (63, 68-71); incluso, en unos de estos estudios, se encontró la presencia de placas pleurales en los pulmones del 30% de la población estudiada, lo que sugiere exposición histórica al asbesto por parte de estos trabajadores (63).

La industria del asbesto comenzó a operar en Colombia con una planta de fibrocemento ubicada en el municipio de Sibaté, en Cundinamarca (65). En 2015, se inició un estudio para analizar la situación de este municipio, en el que se verificaron los casos diagnosticados de enfermedades relacionadas con el asbesto y se identificaron posibles fuentes de exposición (65). En este estudio, publicado en 2019, se estimó una tasa de incidencia de mesotelioma ajustada por edad en Sibaté de 3.1 por 100.000 personas-año para los hombres y 1.6 por 100.000 personas-año para las mujeres. Estas tasas son altas en comparación con las reportadas en otras ciudades, regiones y países del mundo (65). El estudio también identificó zonas de vertedero en el área urbana de Sibaté, sobre las cuales se construyeron una escuela y diferentes instalaciones deportivas, confirmando la existencia de una capa subterránea de asbesto. En este sentido, el riesgo de exposición al asbesto en estas comunidades estaría altamente asociado con actividades que perturben el subsuelo (65).

Desafortunadamente, la situación que se visibilizó en Sibaté no es inesperada; de hecho, a nivel mundial, en varias comunidades en Italia, Reino Unido, y Países Bajos (9, 72, 73) se han informado mayores casos de mesotelioma en residentes cercanos a plantas de fibrocemento. Este hallazgo requiere una respuesta decidida e inmediata por parte de las autoridades de salud y ambientales en Colombia. En este sentido, es urgente elaborar un plan de gestión del riesgo que trate de prevenir la exposición de esta población al asbesto, que incluya la remediación ambiental, el fortalecimiento del sistema de vigilancia epidemiológica y sanitaria, y, sobre todo, un plan de comunicación y de acción participativa con la comunidad de Sibaté.

Lo planteado anteriormente cobra más sentido ante la reciente promulgación de la Ley 1968 “Ana Cecilia Niño”, que rinde homenaje a una de las víctimas del asbesto, sancionada el 11 de julio de 2019 y aprobada luego de múltiples intentos fallidos por cerca de 12 años. Esta ley prohíbe explotar, producir, comercializar,

importar, distribuir o exportar cualquier variedad de asbesto y de los productos con él elaborados en el territorio nacional, desde el 1 de enero de 2021 (14). Este es un avance histórico para el país, y es el primer paso, fundamental y necesario, para resolver la problemática del asbesto en Colombia.

Conclusiones

El estudio del asbesto como carcinógeno ocupacional demuestra los vínculos entre las ciencias básicas, la salud pública, el medio ambiente y el desarrollo socioeconómico, reconociendo la necesidad de un enfoque interdisciplinario e intersectorial para su adecuado manejo. En este marco, es importante el planteamiento de iniciativas en varias líneas del conocimiento. Se profundizará en cinco desafíos para Colombia, ante la recién promulgada ley 1968.

El primer desafío, es la formulación de una política pública que cree medidas regulatorias para sustituir el asbesto instalado de una manera segura en todo el territorio, tarea que debe liderar el gobierno nacional, con varios ministerios como el de salud, ambiente, y el de trabajo, para lo cual se tendrán cinco años. En este punto, será vital el reconocimiento de distintos intereses y la inclusión de diversos actores clave, por ejemplo, la academia y las sociedades científicas, como generadores y articuladores del conocimiento. Esta política pública deberá definir objetivos, estrategias y prioridades de acción, que incorporen las preocupaciones, iniciativas y propuestas de la sociedad en general. Adicionalmente, será importante potencializar la colaboración internacional para estimular la transferencia de conocimiento, sobre buenas prácticas en materia de prevención y la conversión tecnológica hacia el uso de fibras sustitutas.

El segundo desafío es la creación del plan de adaptación para que los trabajadores de la industria del asbesto puedan tener una mejor alternativa laboral, contemplando una protección especial para los trabajadores de la mina del municipio de Campamento. Para una comunidad que teme enfrentar el desempleo, la articulación entre el sector público y privado, generando fuentes de empleo digno o educando para adquirir nuevas habilidades laborales, representaría una oportunidad valiosa en medio de la incertidumbre que genera perder las fuentes de ingreso económico.

El tercer desafío es la reglamentación de la ruta de atención integral para personas expuestas al asbesto, que deberá enfocarse en la adecuada atención en salud, desde la identificación de la población en riesgo hasta los cuidados paliativos. En esta ruta hay que considerar que ya existen herramientas que necesitan ser implementadas con mayor rigurosidad, como el plan nacional para la prevención de la silicosis, la neumoconiosis del minero del carbón y la asbestosis 2010-2030, y la guía de atención integral basada en la evidencia para neumoconiosis.

El cuarto desafío se orienta hacia el futuro plan decenal para el control del cáncer en Colombia (PDCC). El plan vigente (2012-2021) contempla una línea estratégica sobre el control del riesgo, poniendo énfasis en cinco agentes carcinógenos ocupacionales, incluyendo el asbesto. Teniendo en cuenta que la prohibición del asbesto en Colombia se inicia en 2021, será relevante que el nuevo PDCC 2022- 2032 contemple en sus líneas estratégicas intervenciones y acciones a nivel sanitario, comunitario, político, y normativo, para el manejo adecuado del cáncer ocupacional en Colombia.

El quinto y último desafío, no por ello menos importante, es la generación de conocimiento sobre los determinantes sociales y la inequidad en salud relacionada con el cáncer ocupacional. Es posible que la posición socioeconómica, el lugar de vivienda, la geografía de la exposición, el género, el régimen de aseguramiento, la identidad étnica, y otras características influyan en la incidencia, diagnóstico, supervivencia y calidad de vida de los pacientes con cáncer por exposición al asbesto. Es muy poca la evidencia mundial sobre este tema, en parte por los retos metodológicos y los datos necesarios para hacer este tipo de estudios; pero si se logran identificar, medir y visibilizar las inequidades relacionadas con este tipo de cáncer, se podrían generar más intervenciones a nivel de salud pública para contrarrestar este fenómeno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales. Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de las pacientes referidas en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

Bibliografía

1. Nynäs P, Pukkala E, Vainio H, Oksa P. Cancer Incidence in Asbestos-Exposed Workers: An Update on Four Finnish Cohorts. *Saf Health Work*. 2017;8(2):169-74. <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2016.11.003>
2. Pira E, Donato F, Maida L, Discalzi G. Exposure to asbestos: past, present and future. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 2):S237-S45. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.10.126>
3. Abú-Shams K, Pascal I. Características, propiedades, patogenia y fuentes de exposición del asbesto. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2005;28:7-11.
4. Accinelli RA, López LM. Asbesto: la epidemia silenciosa. *Acta Médica Peruana*. 2016;33:138-41.
5. Bartrip PWJ. History of asbestos related disease. *Postgraduate Medical Journal*. 2004;80(940):72-6. <https://doi.org/10.1136/pmj.2003.012526>
6. Cooke WE. Fibrosis of the lungs due to the inhalation of asbestos dust. *Br Med J*. 1924;2(3317):147-0.2. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.3317.147>
7. Cooke WE. Pulmonary Asbestosis. *Br Med J*. 1927;2(3491):1024-5. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.3491.1024>.
8. McDonald S. Histology of Pulmonary Asbestosis. *Br Med J*. 1927;2(3491):1025-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.3491.1025>
9. Stayner L, Welch LS, Lemen R. The Worldwide Pandemic of Asbestos-Related Diseases. *Annual Review of Public Health*. 2013;34(1):205-16. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031811-124704>
10. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med*. 1960;17(4):260-71. <https://doi.org/10.1136/oem.17.4.260>
11. World Health Organization. Concha-Barrientos M ND, Driscoll T, Steenland N, Punnett L, Fingerhut M et al. Chapter 21. Selected occupational risk factors 2004 [October 5, 2019]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cra/en/.
12. World Health Organization IpoCS. Environmental Health Criteria 203: Chrysotile asbestos. 1998. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc203.htm>.

13. World Health Organization IPOCS. Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas- Amianto [Available from: https://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/asbestos/es/].
14. Scaff NB. Congreso de la república de Colombia-Proyecto de Ley: “Ana Cecilia Niño” 2019 [Available from: <http://leyes.senado.gov.co/proyectos/images/documentos/Textos%20Radicados/proyectos%20de%20ley/2017%20-%202018/PL%20061-17%20Albesto.pdf>].
15. Rehrauer H, Wu L, Blum W, Pecze L, Henzi T, Serre-Beinier V, et al. How asbestos drives the tissue towards tumors: YAP activation, macrophage and mesothelial precursor recruitment, RNA editing, and somatic mutations. *Oncogene*. 2018;37(20):2645-59. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0153-z>
16. Hylebos M, Op de Beeck K, van den Ende J, Pauwels P, Lammens M, van Meerbeeck JP, et al. Molecular analysis of an asbestos-exposed Belgian family with a high prevalence of mesothelioma. *Familial Cancer*. 2018;17(4):569-76. <https://doi.org/10.1007/s10689-018-0095-1>
17. Cui Y, Wang Y, Deng J, Hu G, Dong F, Zhang Q. Chrysotile effects on the expression of anti-oncogene P53 and P16 and oncogene C-jun and C-fos in Wistar rats’ lung tissues. *Environmental Science and Pollution Research*. 2018;25(23):22378-88. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0063-6>
18. Heintz NH, Janssen-Heininger YMW, Mossman BT. Asbestos, lung cancers, and mesotheliomas: from molecular approaches to targeting tumor survival pathways. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;42(2):133-9. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0206TR>
19. Luis G, Hernández C, Rubio C, Frías I, Gutiérrez A, Hardisson A. Toxicología del asbesto. *Cuadernos de Medicina Forense*. 2009:207-13.
20. Case BW, Abraham JL, Meeker G, Pooley FD, Pinkerton KE. Applying definitions of “asbestos” to environmental and “low-dose” exposure levels and health effects, particularly malignant mesothelioma. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2011;14(1-4):3-39. <https://doi.org/10.1080/10937404.2011.556045>.
21. Mossman BT, Lippmann M, Hesterberg TW, Kelsey KT, Barchowsky A, Bonner JC. Pulmonary endpoints (lung carcinomas and asbestosis) following inhalation exposure to asbestos. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2011;14(1-4):76-121. <https://doi.org/10.1080/10937404.2011.556047>
22. Schneider F, Sporn TA, Roggli VL. Asbestos Fiber Content of Lungs With Diffuse Interstitial Fibrosis: An Analytical Scanning Electron Microscopic Analysis of 249 Cases. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2010;134(3):457-61. <https://doi.org/10.5858/134.3.457>
23. Ospina D, Villegas VE, Rodríguez-Leguizamón G, Rondón-Lagos M. Analyzing biological and molecular characteristics and genomic damage induced by exposure to asbestos. *Cancer Manag Res*. 2019;11:4997-5012. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S205723>
24. Kumagai-Takei N, Yamamoto S, Lee S, Maeda M, Masuzaki H, Sada N, et al. Inflammatory Alteration of Human T Cells Exposed Continuously to Asbestos. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):504. <https://doi.org/10.3390/ijms19020504>
25. Costa Amaral Isabele C, Joca Francisco JG, Carvalho Leandro VB, Castro Vinicio S, Pereira Natália C, Murata Marcos M, et al. Evaluation of Genotoxic Effects of Asbestos on Occupationally Exposed Workers in Brazil. *Biomonitoring* 2016.
26. Srivastava RK, Lohani M, Pant AB, Rahman Q. Cytogenotoxicity of amphibole asbestos fibers in cultured human lung epithelial cell line: Role of surface iron. *Toxicology and Industrial Health*. 2010;26(9):575-82. <https://doi.org/10.1177/0748233710374464>
27. Öner D, Ghosh M, Moisse M, Duca RC, Coorens R, Vanoirbeek JAJ, et al. Global and gene-specific DNA methylation effects of different asbestos fibres on human bronchial epithelial cells. *Environment International*. 2018;115:301-11. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.03.031>
28. Kettunen E, Hernandez-Vargas H, Cros M-P, Durand G, Le Calvez-Kelm F, Stuopelyte K, et al. Asbestos-associated genome-wide DNA methylation changes in lung cancer. *International Journal of Cancer*. 2017;141(10):2014-29. <https://doi.org/10.1002/ijc.30897>
29. Sage AP, Martinez VD, Minatel BC, Pawarchuk ME, Marshall EA, MacAulay GM, et al. Genomics and Epigenetics of Malignant Mesothelioma. *High Throughput*. 2018;7(3):20. <https://doi.org/10.3390/ht7030020>
30. Galani V, Varouktsi A, Papadatos SS, Mitselou A, Sainis I, Constantopoulos S, et al. The role of apoptosis defects in malignant mesothelioma pathogenesis with an impact on prognosis and treatment. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2019;84(2):241-53. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03878-3>.
31. Hiriart E, Deepe R, Wessels A. Mesothelium and Malignant Mesothelioma. *J Dev Biol*. 2019;7(2):7. <https://doi.org/10.3390/jdb7020007>
32. Benedetti S, Nuvoli B, Catalani S, Galati R. Reactive oxygen species a double-edged sword for mesothelioma. *Oncotarget*. 2015;6(19):16848-65. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4253>
33. Pietrofesa RA, Velapoulou A, Albelda SM, Christofidou-Solomidou M. Asbestos Induces Oxidative Stress and Activation of Nrf2 Signaling in Murine Macrophages: Chemopreventive Role of the Synthetic Lignan Secoisolaricresinol Diglucoside (LGM2605). *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):322-. <https://doi.org/10.3390/ijms17030322>
34. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative Stress: Role and Response of Short Guanine Tracts at Genomic Locations. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4258. <https://doi.org/10.3390/ijms20174258>
35. Mesaros C, Worth AJ, Snyder NW, Christofidou-Solomidou M, Vachani A, Albelda SM, et al. Bioanalytical techniques for detecting biomarkers of response to human asbestos exposure. *Bioanalysis*. 2015;7(9):1157-73. <https://doi.org/10.4155/bio.15.53>
36. Wang Y, Jiang Z, Yan J, Ying S. HMGB1 as a Potential Biomarker and Therapeutic Target for Malignant Mesothelioma. *Disease Markers*. 2019;2019:10. <https://doi.org/10.1155/2019/4183157>

37. Carbone M, Yang H. Mesothelioma: recent highlights. *Ann Transl Med.* 2017;5(11):238-. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.04.29>
38. Zhou S, Liu L, Li H, Eilers G, Kuang Y, Shi S, et al. Multipoint targeting of the PI3K/mTOR pathway in mesothelioma. *British Journal Of Cancer.* 2014;110:2479. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.220>
39. Bonelli MA, Digiacoimo G, Fumarola C, Alfieri R, Quaini F, Falco A, et al. Combined Inhibition of CDK4/6 and PI3K/AKT/mTOR Pathways Induces a Synergistic Anti-Tumor Effect in Malignant Pleural Mesothelioma Cells. *Neoplasia.* 2017;19(8):637-48. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.05.003>
40. Hylebos M, Van Camp G, van Meerbeek JP, Op de Beeck K. The Genetic Landscape of Malignant Pleural Mesothelioma: Results from Massively Parallel Sequencing. *Journal of Thoracic Oncology.* 2016;11(10):1615-26. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.020>
41. Melaiu O, Gemignani F, Landi S. The genetic susceptibility in the development of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 2):S246-S52. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.10.41>.
42. Nymark P, Wikman H, Hienonen-Kempas T, Anttila S. Molecular and genetic changes in asbestos-related lung cancer. *Cancer Letters.* 2008;265(1):1-15. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.02.043>
43. Ruosaari S, Hienonen-Kempas T, Puustinen A, Sarhadi VK, Hollmén J, Knuutila S, et al. Pathways affected by asbestos exposure in normal and tumour tissue of lung cancer patients. *BMC Med Genomics.* 2008;1:55-. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-1-55>
44. Rodríguez Panadero F. Diagnóstico y tratamiento del mesotelioma pleural maligno. *Archivos de Bronconeumología.* 2015;51(4):177-84. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.06.005>
45. Ascoli V, Minelli G, Cozzi I, Romeo E, Carnovale Scalzo C, Ancona L, et al. Pathology reporting of malignant pleural mesothelioma first diagnosis: A population-based approach. *Pathology - Research and Practice.* 2016;212(10):886-92. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2016.07.010>
46. Rossi G. Insert: The Dark Side of Mesothelioma. In: Giordano A, Franco R, editors. *Malignant Pleural Mesothelioma: Academic Press*; 2019. p. 91-7.
47. Cornelissen R, Aerts JGJV. Biomarkers in malignant mesothelioma-an unfulfilled need or a waste of resources? *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 9):S1084-S7. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.03.128>
48. Gillezeau CN, van Gerwen M, Ramos J, Liu B, Flores R, Taioli E. Biomarkers for malignant pleural mesothelioma: a meta-analysis. *Carcinogenesis.* 2019. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgz103>
49. Wu L, Dell'Anno I, Lapidot M, Sekido Y, Chan M-L, Kohno M, et al. Progress of malignant mesothelioma research in basic science: A review of the 14th international conference of the international mesothelioma interest group (iMig2018). *Lung Cancer.* 2019;127:138-45. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.11.034>
50. Faig J, Howard S, Levine EA, Casselman G, Hesdorffer M, Ohar JA. Changing pattern in malignant mesothelioma survival. *Transl Oncol.* 2015;8(1):35-9. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2014.12.002>
51. Cinausero M, Rihawi K, Sperandi F, Melotti B, Ardizzoni A. Chemotherapy treatment in malignant pleural mesothelioma: a difficult history. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 2):S304-S10. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.10.19>
52. MacLeod N, Chalmers A, O'Rourke N, Moore K, Sheridan J, McMahon L, et al. Is Radiotherapy Useful for Treating Pain in Mesothelioma?: A Phase II Trial. *Journal of Thoracic Oncology.* 2015;10(6):944-50. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000499>
53. Van Schil PE, Opitz I, Weder W, De Laet C, Domen A, Lauwers P, et al. Multimodal management of malignant pleural mesothelioma: where are we today? *European Respiratory Journal.* 2014;44(3):754-64. <https://doi.org/10.1183/09031936.00207213>
54. Robinson C, Dick IM, Wise MJ, Holloway A, Diyagama D, Robinson BWS, et al. Consistent gene expression profiles in MexTAG transgenic mouse and wild type mouse asbestos-induced mesothelioma. *BMC Cancer.* 2015;15(1):983. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1953-y>
55. Lapidot M, Barash U, Vlodavsky I, Pass H. Heparanase inhibitors restrain mesothelioma. *Oncotarget.* 2018;9(96). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26243>
56. Dell'anno I, Barone E, Lepori I, Migliore L, Agostini S, Melaiu O, et al. PO-220 RAN, a novel and promising gene for malignant pleural mesothelioma. *ESMO Open.* 2018;3(Suppl 2):A106-A.
57. Forde PM, Scherpereel A, Tsao AS. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Mesothelioma. *Current Treatment Options in Oncology.* 2019;20(2):18. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0613-x>
58. Bickel A, Koneth I, Enzler-Tschudy A, Neuweiler J, Flatz L, Früh M. Pembrolizumab-associated minimal change disease in a patient with malignant pleural mesothelioma. *BMC cancer.* 2016;16:656-. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2718-y>
59. du Rusquec P, de Calbiac O, Robert M, Campone M, Frenel JS. Clinical utility of pembrolizumab in the management of advanced solid tumors: an evidence-based review on the emerging new data. *Cancer Manag Res.* 2019;11:4297-312. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S151023>
60. Popat S. LBA91_PR 'A multicenter randomized Phase III trial comparing pembrolizumab versus standard chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma (MPM) - results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-MESO trial'. *ESMO- Annals of Oncology, Volume 30, Supplement 5, October 2019.* <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.009>
61. Baas P, Scherpereel A, Nowak A, Fujimoto N, Peters S, Tsao A, et al. ID:2908 First-Line Nivolumab + Ipilimumab vs Chemotherapy in Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma: CheckMate 743. *Journal of Thoracic Oncology.* 2020;15(10):e42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32714-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32714-8)

62. Forde PM, Sun Z, Anagnostou V, Kindler HL, Purcell WT, Goulart BHL, et al. PrE0505: Phase II multicenter study of anti-PD-L1, durvalumab, in combination with cisplatin and pemetrexed for the first-line treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM)—A PrECOG LLC study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):9003-.
63. Cely-García MF, Torres-Duque CA, Durán M, Parada P, Sarmiento OL, Breyse PN, et al. Personal exposure to asbestos and respiratory health of heavy vehicle brake mechanics. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*. 2015;25(1):26-36. <https://doi.org/10.1038/jes.2014.8>
64. INC. Boletín legislativo y político Junio de 2019 [Available from: <https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/Bolet%C3%ADn%20Asbesto%202019.pdf>].
65. Ramos-Bonilla JP, Cely-García MF, Giraldo M, Comba P, Terracini B, Pasetto R, et al. An asbestos contaminated town in the vicinity of an asbestos-cement facility: The case study of Sibaté, Colombia. *Environmental Research*. 2019;176:108464. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.04.031>
66. Kazan-Allen L. Current Asbestos Bans [Available from: http://ibasecretariat.org/alpha_ban_list.php].
67. Pasetto R, Terracini B, Marsili D, Comba P. Occupational Burden of Asbestos-related Cancer in Argentina, Brazil, Colombia, and Mexico. *Annals of Global Health*. 2014;80(4):263-8. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2014.09.003>
68. Cely-García MF, Sánchez M, Breyse PN, Ramos-Bonilla JP. Personal Exposures to Asbestos Fibers During Brake Maintenance of Passenger Vehicles. *Annals of Work Exposures and Health*. 2012;56(9):985-99. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mes030>
69. Salazar N, Cely-García MF, Breyse PN, Ramos-Bonilla JP. Asbestos Exposure among Transmission Mechanics in Automotive Repair Shops. *Annals of Work Exposures and Health*. 2014;59(3):292-306. <https://doi.org/10.1093/annhyg/meu093>
70. Cely-García MF, Curriero FC, Giraldo M, Méndez L, Breyse PN, Durán M, et al. Factors Associated With Non-compliance of Asbestos Occupational Standards in Brake Repair Workers. *Annals of Work Exposures and Health*. 2016;60(8):1020-35. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mew028>
71. Cely-García MF, Curriero FC, Sánchez-Silva M, Breyse PN, Giraldo M, Méndez L, et al. Estimation of personal exposure to asbestos of brake repair workers. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*. 2017;27(4):417-26. <https://doi.org/10.1038/jes.2016.76>
72. Vimercati L, Cavone D, Lovreglio P, De Maria L, Caputi A, Ferri GM, et al. Environmental asbestos exposure and mesothelioma cases in Bari, Apulia region, southern Italy: a national interest site for land reclamation. *Environmental Science and Pollution Research*. 2018;25(16):15692-701. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1618-x>
73. Musti M, Pollice A, Cavone D, Dragonieri S, Bilancia M. The relationship between malignant mesothelioma and an asbestos cement plant environmental risk: a spatial case-control study in the city of Bari (Italy). *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2009;82(4):489-97. <https://doi.org/10.1007/s00420-008-0358-5>