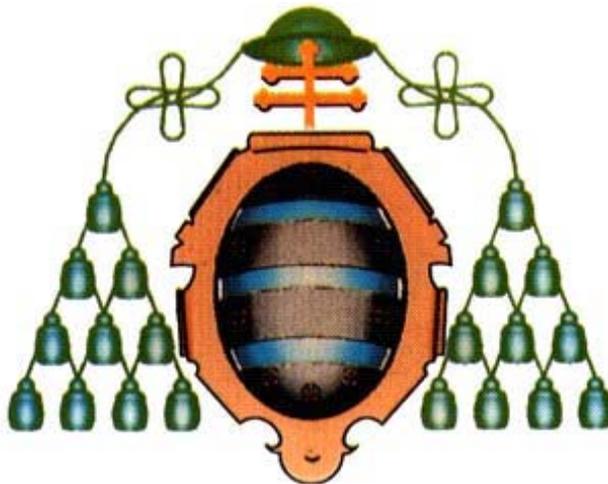


**Cáncer de pulmón por hidrocarburos aromáticos policíclicos en la población del estudio CAPUA.**

**UNIVERSIDAD DE OVIEDO  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD  
PÚBLICA.**



**CÁNCER DE PULMÓN POR HIDROCARBUROS  
AROMÁTICOS POLICÍCLICOS EN LA POBLACION DEL  
ESTUDIO CAPUA**

Tesis presentada para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

por

**Marta María Rodríguez Suárez**

Oviedo, 2011

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Oviedo y en concreto a la Investigadora Principal del estudio CAPUA Adonina Tardón por autorizarme el acceso a los datos del ESTUDIO CAPUA. A los entrevistadores y personal del ESTUDIO CAPUA. A los pacientes del ESTUDIO CAPUA por su desinteresada colaboración. A Ana Fernández Somoano del Ciber de Epidemiología y Salud Pública, y de la Universidad de Oviedo, por preparar las bases de datos y realizar los cálculos estadísticos.

A María José Rodríguez Suárez, médico especialista del Servicio de Salud de Castilla La Mancha (SESCAM) por sus acertadas opiniones, a Roberto García del Departamento de Procesos Químicos en Energía y Medio Ambiente, del Instituto Nacional del Carbón (INCAR) perteneciente al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) por su asesoramiento continuo sobre los procedimientos laborales que generan HAPs y a Rudolf van der Haar higienista por impulsar a que trabajásemos juntos sobre la estimación de agentes cancerígenos en Asturias.

A mis tutores de tesis, Enrique Romero Tarín por su facultad de hacer fluir todo aquello que es difícil, como si se fuese el camino más natural y fisiológico de los posibles y Adonina Tardón García capaz de conjurar las adversidades a favor de las personas.

Y a Manolis Kogevinas, codirector e investigador del Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), por haberme elegido en el año 2004 para trabajar conjuntamente en la investigación del cáncer laboral, y por la generosidad y accesibilidad que me ha mostrado en todo momento.



Dedicada a mi hijo y a todos y cada una de las personas que de una u otra manera, han hecho posible que disfrute con su presencia.

## INDICE DE ACRÓNIMOS.

**ACGHI** Conferencia Americana de Higienistas Industriales de Gobierno

**ADN** Ácido Desoxiribonucleico

**AEACAP** Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón

**ASR** Tasas ajustadas por edad

**BaP** Benzo (a) pireno

**COP** Compuestos Orgánicos persistentes

**CAPCA** Catálogo de Actividades Potencialmente Contaminadoras de la Atmósfera

**CAPUA** Cáncer de Pulmón en Asturias

**CAREX** Carcinogen Exposure

**CIIU** Código Industrial Internacional Uniforme

**CIUO** Código Internacional Uniforme de Ocupaciones

**CIE** Código Internacional de enfermedades

**CLP** Reglamento de clasificación, etiquetado y empaquetado de sustancias peligrosas

**CMR** clasificación de sustancias Carcinogénicas, Mutagénicas Y tóxicas para La Reproducción

**CNAE** Código Nacional de Actividades Económicas

**CNO** Código Nacional de Ocupaciones

**EAGLE** Estudio sobre la Etiología, la Ocupación, Ambiente y Genética en el cáncer de Pulmón

**EEUU** Estados Unidos de América

**EPA** Agencia de Protección al Ambiente de Estados Unidos

**EPIs** Equipos de Protección Individual

**EPER** Registro Estatal de Emisiones y Fuentes Contaminantes

**EUROCARE** European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cancer Patients

**FAP** Fracción Atribuible Poblacional

**FDS** Fichas de Datos de Seguridad

**FGF** Factor de crecimiento del fibroblasto

**FINJEN** Matriz trabajo exposición Finlandia

**GHS** Sistema Globalmente Armonizado (GHS), un nuevo sistema de clasificación y de etiquetado de los productos químicos

**GLOBOCAN** Cáncer mundial

**HAPs** Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos.

**HOPYR** Hidorxi pyreno

**HOFEN** Hidroxifenantreno

**IARPL** Instituto Asturiano de Prevención de Riesgos Laborales

**IARC** Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer

**IC95** Intervalo de confianza del 95%

**IDEPA** Instituto de Desarrollo Económico del Principado de Asturias

**INSHT** Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo

**IUOPA** Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias

**JEM** Matriz Trabajo Exposición.

**MAC** Concentracion Máxima Permitida

**MEE** Matriz Empleo Exposición

**MTA/MA** Aplicación del Método de Toma de Muestras Y Análisis

**NSCLC** Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

**NIOSH** Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional de los Estados Unidos

**OMS** Organización Mundial de la Salud

**OR** Odds Ratio

**PCE** Porcentaje de Casos Expuestos

**PEL** Límite de Exposición Permisible

**REL-TWA** Límite de Exposición Ocupacional Recomendado Y Promedio Ponderado de Tiempo

**RR** Riesgo Relativo

**PRTR** Registro de sustancias contaminantes (**P**ollutant **R**elease and **T**ransfer **R**egisters)

**RTPA** Registro tumoral del principado de Asturias

**SCLC** Cáncer de Pulmón De Células No Pequeñas

**SEER** Registro de supervivencia del cáncer de los Estados Unidos.

(Surveillance, Epidemiology and End Results)

**SRR** Razón Estandarizada de Tasas (RET) Standardised Rate Ratio

**STEL** Límite de Exposición a Corto Plazo

**TGSS** Tesorería General de la Seguridad Social

**VLA-ED** Valor Límite Ambiental de Exposición Diaria

<b>INTRODUCCIÓN.</b>	12
Cáncer de pulmón.	16
Epidemiología del cáncer de pulmón.	18
Tipos de cáncer de pulmón.	22
Cáncer de pulmón laboral.	24
Hidrocarburos aromáticos policíclicos.	29
Propiedades físico-químicas de los HAPs.	31
Los HAPs en el trabajo.	35
Mecanismo de producción de cáncer por los HAPS.	42
Evidencias en la literatura científica de que producen cáncer.	46
Prevenir: valores límites y vigilancia de la salud.	47
Los HAPs en la actividad económica asturiana.	52
<b>JUSTIFICACIÓN.</b>	57
<b>HIPÓTESIS.</b>	57
<b>OBJETIVOS.</b>	59
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.</b>	61
Población a estudio.	62
Fuente de Datos.	63
Historia laboral.	64
Información de factores de riesgo en el estudio CAPUA.	65
a) Cuestionario general CAPUA.	65
b) Cuestionario ocupacional CAPUA.	66
Anamnesis de exposición a HAPs.	71
Análisis estadístico.	74
<b>RESULTADOS.</b>	77
<b>DISCUSIÓN.</b>	98
Discusión de la metodología.	101
Discusión de los resultados.	111
<b>CONCLUSIONES.</b>	124
<b>BIBLIOGRAFÍA.</b>	127
<b>ANEXOS.</b>	142
ANEXO I: Actividades recogidas en el RD 1299/2006 par la declaración de los HAPs en el grupo 6 de cancerígenos.	142
ANEXO II: Equivalencias en las clasificaciones de carcinogenicidad de los grupo 1 y 2A de la IARC con DFG, ACGHI, INSHT, UE y EPA.	143
ANEXO III: Número de centros de trabajo en Asturias registrados	

con actividades dónde puede haber exposición a HAPs. Enero 2008.....	144
ANEXO IV: Matriz prevalencia exposición a HAPs en el trabajo – N° de trabajadores afiliados a la Seguridad Social. ....	155
ANEXO V. Actividad docente, publicaciones y comunicaciones de esta doctoranda relacionadas con el tema de esta tesis.....	156
<b>INDICE DE TABLAS. ....</b>	<b>158</b>
<b>INDICE DE FIGURAS. ....</b>	<b>159</b>

# **INTRODUCCIÓN**

---

## Introducción

### INTRODUCCIÓN.

Una sustancia cancerígena o carcinógena es aquella que por inhalación, ingestión o penetración cutánea, puede ocasionar cáncer o incrementar su frecuencia. Cuando está presente en el medio laboral y produce enfermedad, si el agente y la patología están recogidos en el Real Decreto 1299/2006, el sistema oficial vigente en nuestro país para su declaración es el CEPROSS (Comunicación de Enfermedad Profesional de la Seguridad Social).

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos, a partir de ahora HAPs, son el segundo agente en frecuencia de declaración de cáncer laboral, detrás del amianto, tanto en España como en nuestra región.

**Tabla 1. Cáncer laboral por cancerígenos. España 2007- 2010.**

Cancerígenos declarados en España	Nº de casos 2007	Nº de casos 2008	Nº de casos 2009	Nº de casos 2010
Amianto	7	21	16	25
Aminas aromáticas	1	3		
Arsénico		4	6	
Benceno			1	
Berilio				1
Cadmio			1	
Cromo VI	2	5	1	
HAPs	4	16	18	7
Níquel		5	4	
Polvo de madera duras		5	4	
Radiación ionizante			1	
Nitrobenceno		2	4	
A. cianhídrico, cianuro y acrilonitrilos	1		4	1
<b>TOTALES</b>	<b>15</b>	<b>62</b>	<b>60</b>	<b>34</b>

Fuente: Sistema CEPROSS.

## **Introducción**

---

Los partes comunicados siguen un proceso de depuración antes de su cierre y calificación. No por ello desaparece la comunicación inicial y de ahí la validez de la tabla anterior. En el año 2007 se inició este procedimiento de declaración y la pregunta es inminente ¿Cuántos partes de cánceres por hidrocarburos aromáticos policíclicos quedan en mayo del 2011?.

De los cuarenta y cinco cánceres por HAPs declarados en éstos cuatro años, el número ha descendido a nueve (ver tabla 2).

**Tabla 2. Cáncer laboral declarado por HAPs. España 2007- 2010**

<b>Cáncer por HAPs declarados en España</b>	<b>Nº de casos 2007</b>	<b>Nº de casos 2008</b>	<b>Nº de casos 2009</b>	<b>Nº de casos 2010</b>
Nº de partes de enfermedad profesional declarados en el grupo 6 por HAPs.	4	16	18	7
Nº de partes enfermedad profesional cerrados en el grupo 6 por HAPs a mayo del 2011.	1	3	3	2

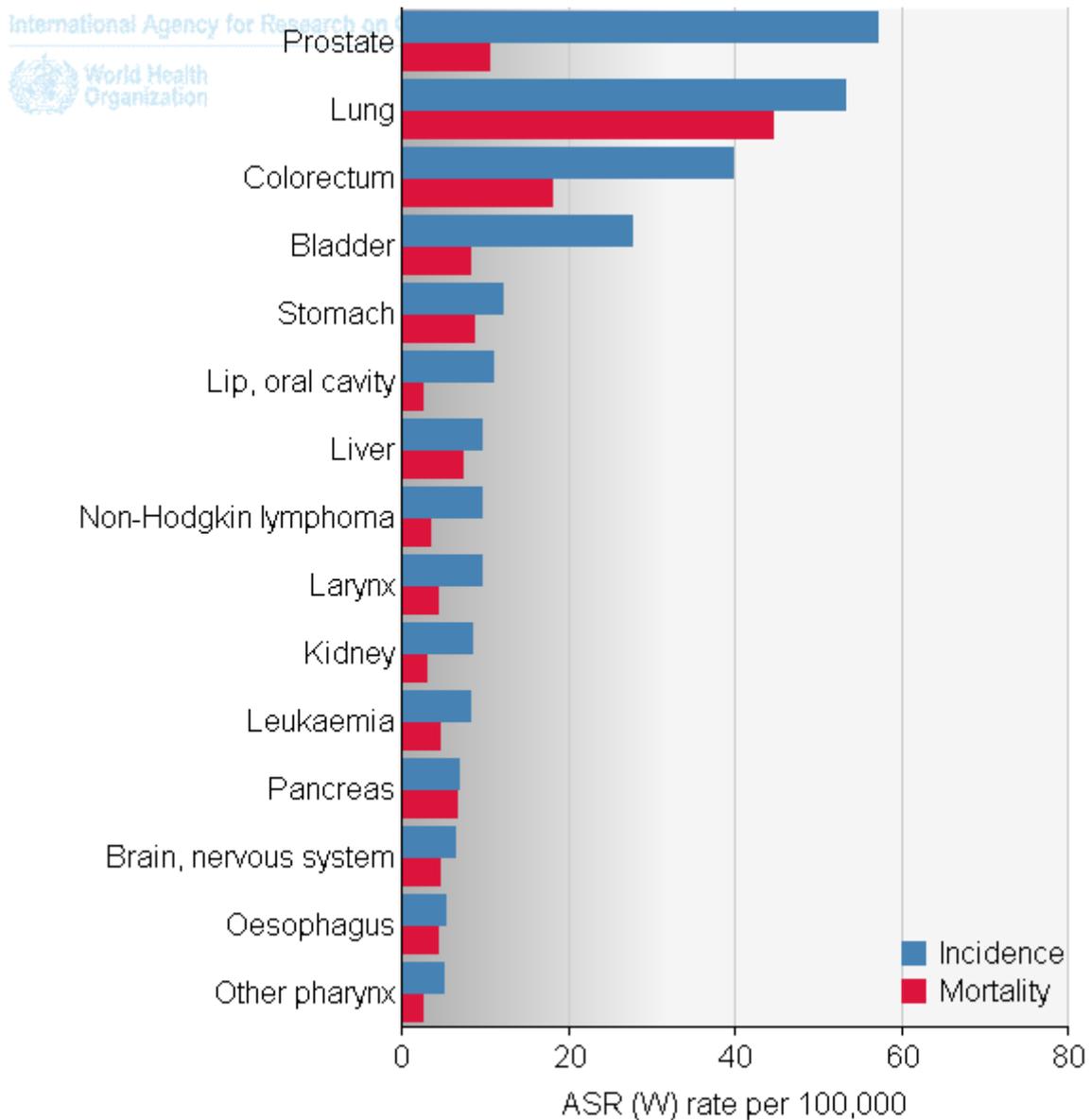
Aún así, sigue siendo el segundo agente cancerígeno en frecuencia de declaración, puesto que los demás agentes cancerígenos también han sufrido los procesos de contraste y depuración de datos. Nos preguntamos ¿Cuántos de estos nueve cánceres son de pulmón? La respuesta, viendo sus códigos de Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) es que no se ha declarado ningún cáncer de pulmón por HAPs.

En Asturias en el periodo 2007-2010, se han declarado dos cánceres ocupacionales por HAPs, ambos en el año 2009 y en un mismo Código Nacional de Actividades Económicas (CNAE 09), que corresponde a la actividad económica de mantenimiento y reparación de vehículos a motor. Suponen el 50% del total de de la declaración del cáncer ocupacional en Asturias para ese año. El pulmón es el órgano diana de carcinogenicidad de los HAPs al entrar por vía inhalatoria a nuestro organismo (1) y ninguno de

## Introducción

los cánceres declarados oficialmente por este agente fueron de pulmón.

Sabemos que el cáncer de pulmón en España es el segundo en frecuencia en hombres (2), después del de próstata y con una mortalidad superior a cuatro veces la mortalidad por cáncer de próstata. (Ver figura 1).



**Figura 1. Incidencia y mortalidad por tipo de cáncer para hombres en España.**

Fuente: Globocan 2008. ASR siglas en inglés de tasas ajustadas por edad.

## **Introducción**

---

Con estos antecedentes, cabe preguntarse ¿Por qué no se declara cáncer de pulmón por HAPs?.

El RD1299/2006, especifica que los HAPs causan cáncer de piel, y en el caso de cáncer de pulmón no es tan explícito, hace referencia a que los HAPs causan cáncer escamoso, un tipo histológico de cáncer que se puede dar en varios órganos humanos, entre los que se encuentra el pulmón.

La no declaración de cáncer de pulmón por HAPs no corresponde a un hecho casual, sino a la falta de divulgación de la causalidad entre HAPs y cáncer de pulmón.

Los HAPs y el cáncer de pulmón han ido por caminos separados. El cáncer como consecuencia de exposiciones ocupacionales fue reconocido después de la comunicación de Percival Pott en 1775 sobre cáncer de piel en los deshollinadores, es decir que fueron los HAPs los primeros agentes reconocidos como cancerígenos laborales. Pasó más de una centuria hasta que los estudios de químicos ingleses se extendieron al carbón y a los aceites minerales. En 1918 Yamagiwa e Ichikawa, indujeron cáncer de piel en conejos con el alquitrán. En 1930 Kennaway, logró constatar la actividad cancerígena del primer HAP puro, el dibenzo(a,h)antraceno y en 1933 los carcinógenos responsables fueron aislados en el laboratorio, Cook aisló el benzo(a)pireno (BaP) del alquitrán proveniente del carbón. Por su parte, el cáncer de pulmón de origen ocupacional se conoce desde mediados del siglo pasado cuando se relacionó con el arsénico y el asbesto (98,99).

Asturias es una de las regiones con mayor incidencia de cáncer de pulmón en hombres de España y posee unas características adecuadas para valorar la exposición de HAPs ya que el desarrollo industrial del Principado de Asturias, con actividades económicas de la industria minera y siderometalúrgica hace que en nuestra región estén presentes los HAPs en el medio laboral con mayor intensidad que en otros puntos de España y desde una época, que a día de hoy hace pertinente el estudio que se

## **Introducción**

---

plantea en esta tesis, puesto que ha pasado tiempo suficiente para que el daño celular se exprese en forma de cáncer.

El primer horno de cok que hubo en España se construyó en Langreo en el año 1972; en la segunda mitad del siglo pasado, se produce en Asturias las instalaciones de diversas empresas, que aprovechaban los recursos carboníferos existentes en las minas y las facilidades de comunicación proporcionadas por el ferrocarril de Langreo, que fue uno de los primeros ferrocarriles de España (después del Barcelona-Mataró y Madrid-Aranjuez), y cuyo funcionamiento también es generador de HAPs.

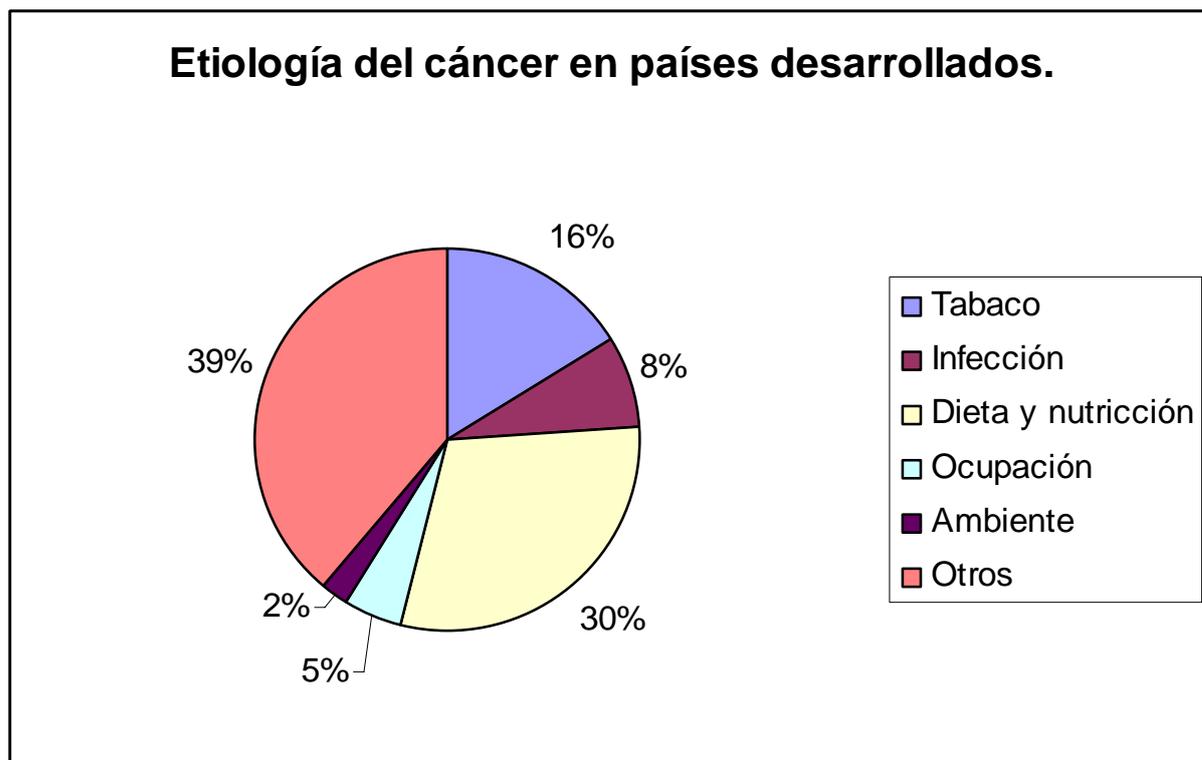
El tiempo de latencia, esto es, el tiempo que transcurre entre la exposición al cancerígeno y la detección clínica de la enfermedad, para el desarrollo de cáncer de pulmón es amplio; en el caso del radón es de 20 años, el que aparece por exposición al arsénico es de 30 años, el que aparece por exposición a amianto es 40 años.

### **Cáncer de pulmón.**

#### **Definición.**

Los cánceres son el producto de una célula única que por diversas razones, comienza a multiplicarse sin control. Las células normales tienen un ciclo de vida estrictamente regulado que incluye crecimiento y muerte, pero a veces estos procesos se perturban y resulta una célula cancerígena. Bajo la palabra cáncer se incluyen más de 200 tipos de enfermedades (tumores malignos) diferentes.

Los factores que influyen en el desarrollo del cáncer del pulmón en los países industrializados, así como su porcentaje aparecen en el informe de la Organización Mundial de la salud (OMS) sobre la base de datos GLOBOCAN 2008 (2). La ocupación representa el cuarto puesto en frecuencia, justo por encima del medio ambiente.



**Figura 2. El top de las cinco principales causas de cáncer de pulmón.**

Fuente: Sociedad americana del cáncer. El atlas del cáncer 2006.

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad por cáncer en hombres, en el mundo.

El cáncer de pulmón es uno de los cánceres con menos carga genética, lo que no significa que no pueda haber mutaciones por efecto de agentes externos, como pueden ser los ocupacionales, es lo que se denomina epigenética.

Según estudios epidemiológicos se ha calculado que las exposiciones ocupacionales podrían ser responsables entre un 13% y un 18% del cáncer de pulmón. Kogevinas y colaboradores en el año 2005 (6) concluimos que el cáncer de pulmón es la localización en la que más se encuentran infravalorados estos riesgos atribuidos al trabajo, debido probablemente a la gran fuerza de asociación y por tanto de confusión atribuible al tabaquismo. Mirabelli en el año 2009 (7), constata que el tabaco se ajusta

## **Introducción**

---

mejor el modelo aditivo que el multiplicativo, con la limitación de que la historia del hábito tabáquico que analizan en su estudio, no se pudo recoger de forma completa para toda la cohorte. Además de la posible interacción, potenciando el efecto carcinógeno con las diferentes exposiciones ocupacionales, el tabaco en sí contiene HAPs.

### **Epidemiología del cáncer de pulmón.**

Las cifras de la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) Globocan 2007, sitúan al cáncer de pulmón como el primero en frecuencia con una incidencia para hombres de 1.108.731 casos y una mortalidad de 974.624. En mujeres es el cuarto en frecuencia, después del de mama, cáncer el de cérvix y colon-recto, con una incidencia para mujeres de 440.390 casos y una mortalidad de 288.681.

En los Estados Unidos de América, según el registro SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), que agrupa datos epidemiológicos de 17 estados norteamericanos, para el año 2008 se habían diagnosticado en torno a 215.020 nuevos casos de cáncer de pulmón (114.690 hombres y 100.330 mujeres) y se habían registrado un total de 161.840 muertes; para hacernos una idea, los cánceres de mama, próstata y colon juntos fueron responsables de 118.000 muertes.

La incidencia en Europa es elevada, sobre todo en Europa Central y del Este, y no solo en hombres, ya que el número de nuevos casos es cada vez mayor entre las mujeres debido entre otros factores, al aumento del tabaquismo entre ellas, especialmente en el Norte de Europa. En el año 2007 se diagnosticaron 386.300 casos de cáncer de pulmón en Europa, significando un 12,1 % de todos los tipos de cáncer.

La incidencia del cáncer de pulmón en España es de 82 casos por cada 100.000 habitantes. Según la Asociación Española de Afectados de Cáncer

## **Introducción**

---

de Pulmón (AEACaP) en España 18,4% son hombres y 3,2% son mujeres. La enfermedad representa el 12% de todos los tipos de tumores y el 20% de las muertes asociadas a cáncer en nuestro país. Se trata por tanto, de un problema de salud de primera magnitud.

El Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), grupo de investigación formado por oncólogos de toda España, ha alertado en la presentación de su informe "Cáncer de Pulmón en España. Radiografía 2010" que la enfermedad crecerá un 10% en España durante los dos próximos años como consecuencia del desarrollo del cáncer de pulmón entre la población femenina. Desde 2006 el cáncer de pulmón crece entre este colectivo tanto en incidencia como mortalidad, a ritmos anuales del 40%. La edad de presentación ha empezado a disminuir, hasta el momento su pico diagnóstico estaba entre los 60-80 años.

Se ha creado la base de datos WORLD 07(8) que es el primer estudio epidemiológico sobre cáncer de pulmón en mujeres llevado a cabo en España. La edad media de incidencia es de 61 años, en su mayoría, (70,4%), son adenocarcinomas. Un significativo 42% de las pacientes analizadas nunca ha fumado, aunque casi el 40% se declara fumadora pasiva. Existen datos que apoyan una mayor susceptibilidad a padecer cáncer de pulmón en el sexo femenino y por el momento, la tolerancia al tratamiento y el pronóstico son mejores en mujeres.

En el Principado de Asturias la tasa de incidencia de cáncer de pulmón en hombres está entre las más altas de la Unión Europea (9). El cáncer de pulmón es la localización tumoral más frecuente en hombres en Asturias hasta el año 2000, en el periodo del 2001 al 2004 le superó el cáncer de próstata. En este periodo se constatan en el Registro de Tumores hospitalarios del Principado de Asturias (RTPA), 2.519 casos de cáncer de pulmón en hombres, lo que constituye el 17,6 % y en mujeres 377 casos que son el 4,1%. Por tramos de edad los hombres de 35 a 64 años, ocupan

## Introducción

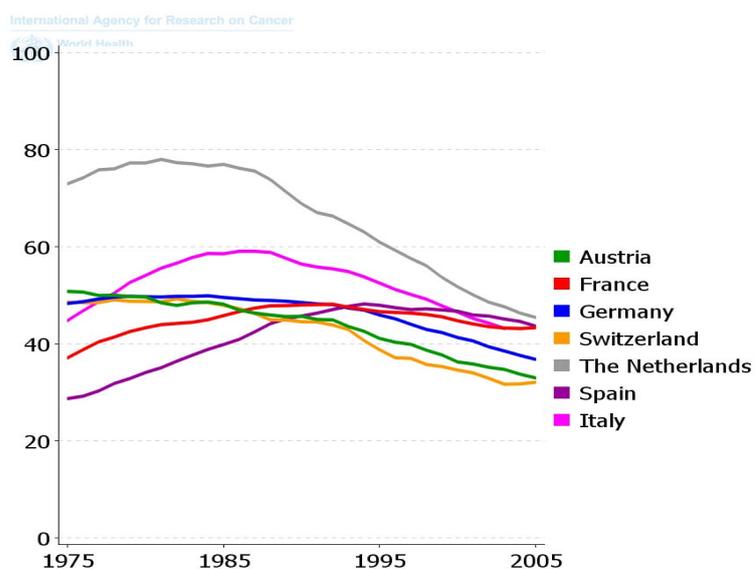
---

el primer puesto con 865 casos, lo que supone el 19,95% de todos los casos.

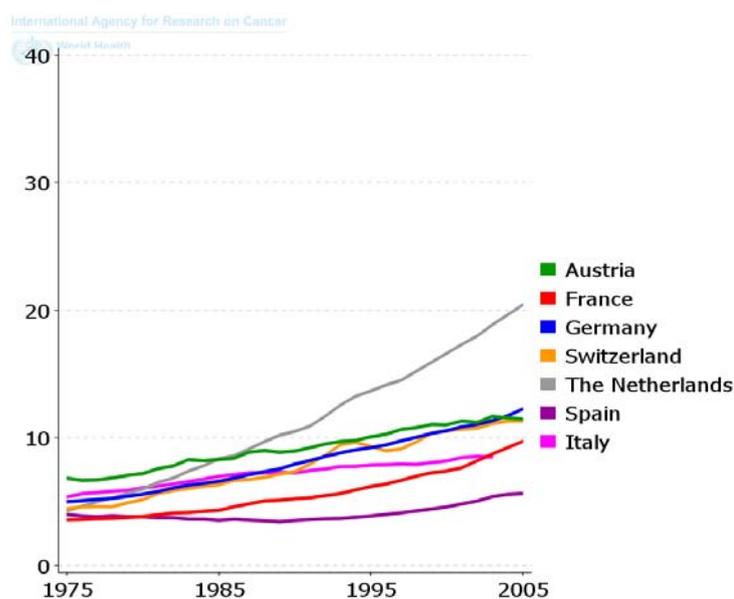
La mortalidad por cáncer de pulmón en cifras globales ha logrado descender en la última década.

En los Estados Unidos de América de los años 1999 al 2007, la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón ha descendido.

En Europa para los hombres ha descendido las cifras de mortalidad por cáncer de pulmón desde el año 1985, especialmente en países como Austria y Francia (ver figura 3) y en las mujeres han aumentado sobre todo en Holanda (ver figura 4).



**Figura 3. Mortalidad por cáncer de pulmón para hombres en Europa.**  
Fuente: Globocan 2008 .



**Figura 4. Mortalidad por cáncer de pulmón para mujeres en Europa.**  
Fuente: Globocan 2008 .

En España se producen más de 20.000 muertes al año por cáncer de pulmón.

La mortalidad en nuestra región por cáncer de pulmón fue de 1.142 personas con una media de edad de 74,84 años para el periodo de 2001 al 2004.

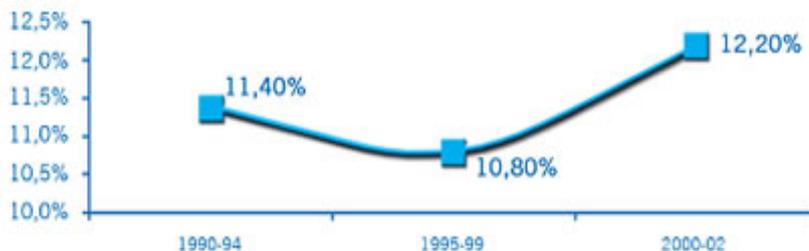
La prevalencia de esta enfermedad va en aumento, contribuyendo a éste, el aumento de la supervivencia como refleja el European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cáncer Patients, EURO CARE 4 (10), con una supervivencia relativa para todas las edades y a un año (considerado como tiempo durante el cual no hay enfermedad), alrededor del 35 %, mientras que en el EURO CARE 3 era inferior al 20%. Este porcentaje disminuye a un 14%, si se habla de supervivencia a cinco años. Esta tasa aumenta a un 42% si el cáncer se detecta a tiempo. La supervivencia relativa está ajustada por edad en base a las otras causas de muerte en una población similar, o sea, eliminando pacientes que hubieran igualmente muerto por

## Introducción

---

otras causas.

### Evolución Supervivencia en España de pacientes con cáncer de pulmón



Fuente: Estudio Eurocare 4  
The Lancet Oncology 2007 vol. 8 No 9:773-783 y The Lancet Oncol 2007 vol.8 No 9: 784-796.

### Figura 5. Porcentaje de supervivencia de personas con cáncer de pulmón a los cinco años del diagnóstico. España 1990- 2002.

La relación entre sexos para el número de casos de cáncer de pulmón es de 2,5 hombres por cada mujer en el mundo, 3,6 en Europa, y 9 en España es decir, hay una mujer por cada nueve hombres con cáncer de pulmón en España.

### Tipos de cáncer de pulmón.

Existen diversos tipos de cáncer de pulmón. El epidermoide o de células escamosas es el más frecuente (alrededor del 50% de todos los casos) y se localiza preferentemente en los bronquios principales, segmentarios o subsegmentarios. Es el único cáncer de pulmón producido por HAPs que se puede declarar como enfermedad profesional en España.

El carcinoma indiferenciado de células pequeñas (microcíticos) es el segundo tipo histológico más frecuente (20-25% de todos los casos); es el tumor de crecimiento más rápido y de aparición de metástasis más precoces.

Los adenocarcinomas representan alrededor del 15-20% de todos los

## **Introducción**

---

carcinomas de pulmón y es característica la presencia de mucosustancias. Es el que predomina en las mujeres.

El carcinoma de células grandes representa sólo el 5% y el diagnóstico se suele hacer por exclusión de los demás tipos.

En cuanto a los carcinomas adenoescamosos, representan menos del 1% de todos los carcinomas de pulmón, y tienen rasgos epidermoides e imágenes pseudoglandulares.

Habitualmente, todos estos tipos de cáncer pulmonar se agrupan en función del tratamiento y del resultado del mismo. Según este criterio, existen dos tipos principales de cáncer del pulmón. El primero es el cáncer del pulmón de células no pequeñas (no microcítico) o NSCLC (por sus siglas en inglés, *non-small cell lung cancer*), que agrupa al carcinoma de células escamosas, al adenocarcinoma (incluyendo el carcinoma bronquioalveolar) y el carcinoma indiferenciado de células grandes. El otro es el cáncer del pulmón de células pequeñas (microcítico) o SCLC (*small cell lung cancer*), el cual tiene una historia natural distinta. En muy raras ocasiones los cánceres del pulmón tienen características de los dos tipos; estos cánceres se conocen como cánceres mixtos de células pequeñas/grandes.

En definitiva, aproximadamente un 80% de los casos de cáncer de pulmón corresponden a cánceres de pulmón no microcíticos, de los cuales un 65-75% de los casos son diagnosticados en fases avanzadas: III (localmente avanzada) y IV (metastásica).

En la Conferencia Internacional de la Organización Mundial de la salud (OMS) celebrada en Asturias en marzo del 2011 se hizo referencia a que se estima que el 30% de los cánceres se puede prevenir y la OMS cita como una de las cuatro estrategias para la prevención del cáncer, el control de los riesgos ocupacionales. En el estudio disponible en la red sobre el cáncer laboral en España, se refleja el porcentaje de los casos de cáncer de pulmón que se deben a exposiciones ocupacionales según los distintos

## **Introducción**

autores (11, 12, 13, 14, 15). Todos ellos son prevenibles.

### **Cáncer laboral.**

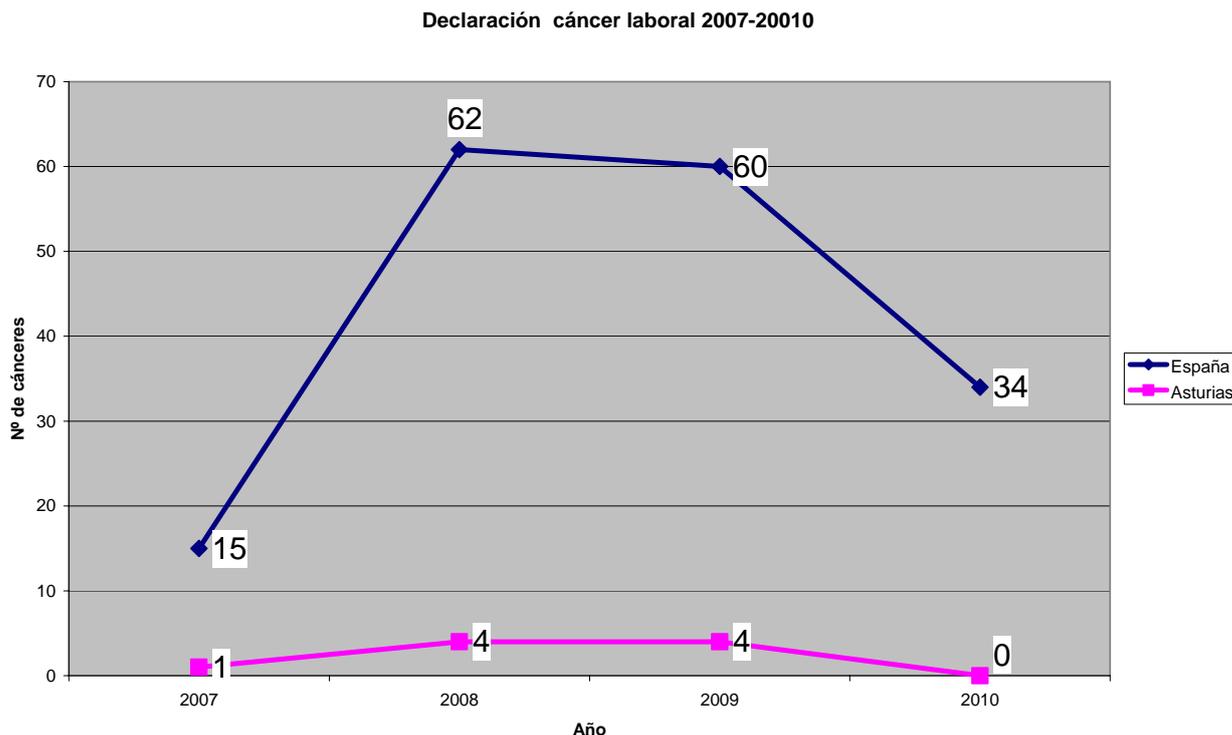
La exposición en los lugares de trabajo es importante porque hay una mayor concentración de los agentes cancerígenos, es este caso de hidrocarburos aromáticos policíclicos y durante más tiempo.

Si bien la infradeclaración del cáncer laboral en nuestro entorno europeo es un hecho, tenemos a Alemania y a Finlandia encabezando la declaración con cifras que están alrededor del 12% de lo que se estima que puede haber (16, 17), los datos de España, considerando incluso el promedio de los dos años de máxima declaración 2008 y 2009, dista mucho de nuestros vecinos europeos, no llegando a declararse ni el 1% (Ver tabla 3).

**Tabla 3. Cáncer laboral declarado y estimado en países europeos**

País	Población (millones)	Nuevos cánceres/año	Cánceres profesionales estimados	Cánceres reconocidos como E P	
España	47,1	200.000	8.000 <sup>(*)</sup>	61	0,8%
Francia	57,3	250.000	10.000	900	9,00%
Reino Unido	57,5	241.875	9.670	806	8,34%
Alemania	79,1	367.641	14.700	1.889	12,85%
Finlandia	5,2	22.201	890	110	12,36%
Bélgica	10,2	46.339	1.850	149	8,05%
Dinamarca	5,1	29.657	1.180	79	6,69%

<sup>(\*)</sup> 8.000 es la mediana de las diferentes estimaciones (valor de la variable que deja por debajo de sí al 50% de las observaciones). Fuente: Adaptación de Naud et al. (16).



**Figura 6. Cáncer laboral declarado en España. 2007-2010.**

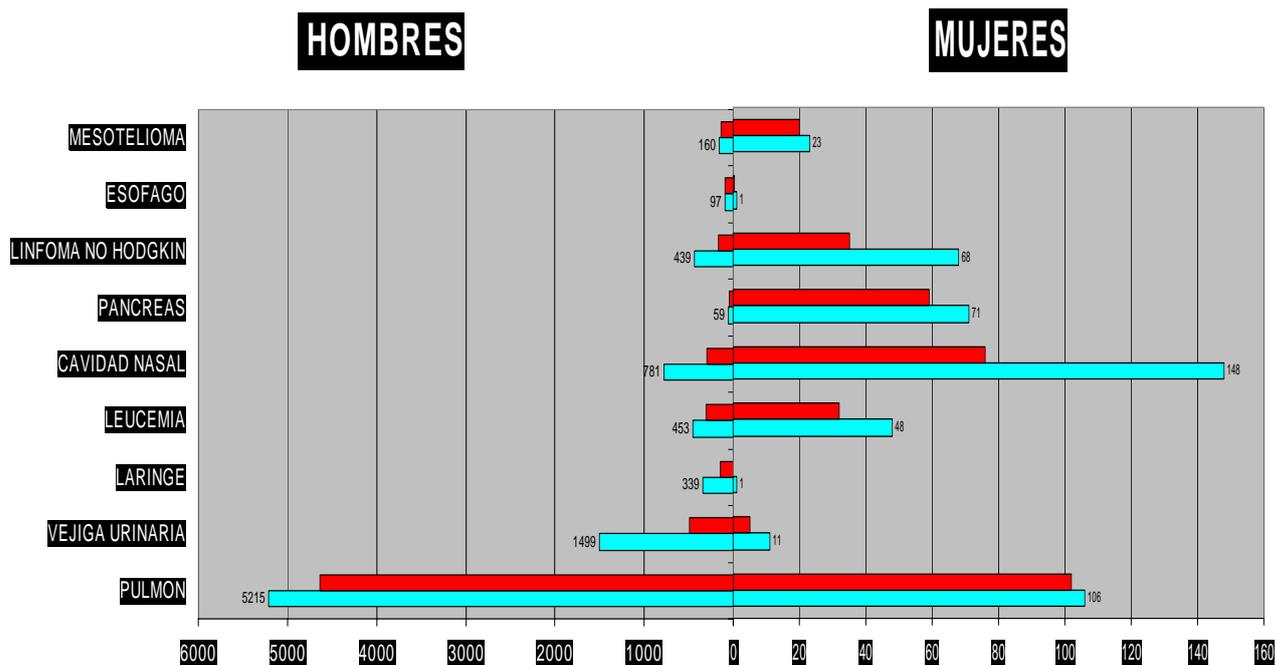
Fuente: Datos proporcionados por la Seguridad Social antes de la calificación de los partes.

¿Cuántos de estos cánceres laborales son de pulmón?

Para estos cuatro años y después del proceso de investigación de las declaraciones de enfermedad profesional, quedan nueve cánceres de pulmón y todos ellos por el agente amianto.

Entre todos los tipos de cáncer laboral, las estimaciones para hombres, ocupan el primer lugar en frecuencia y el segundo en el caso de las mujeres (18).

Si consideramos el impacto como la razón entre la incidencia y la mortalidad el cáncer de pulmón es un tipo de cáncer de los de mayor impacto y está provocado por varios agentes cancerígenos que actualmente se encuentra en los lugares de trabajo, con lo que la prioridad en prevención es prioritaria.



**Figura 7. Impacto de los principales tipos de cáncer ocupacional por sexo. España. 2002-2004.**

Nota: La incidencia está en cian y la mortalidad en rojo. Hay diferentes escalas para hombres y mujeres por la diferencia entre las incidencias de género.

**Tabla 4. Fracción atribuible a exposición laboral del cáncer de pulmón según distinto autores**

CANCER DE PULMÓN	DOLL-PETO	DREYER	KOGEVINAS	NURMINEN - KARJALAINEN
HOMBRE	15%	18%	13%	29%
MUJER	5%	1%	3%	5%

Nota: % es el porcentaje atribuido a la ocupación.

**Tabla 5. Incidencia y mortalidad del cáncer del pulmón**

		Doll & Peto	Países Nórdicos	Pooled Kogevinas	Nurminen y Karjalainen	Steenland
Incidencia (1997-2006)	Ambos sexos				24%	6,3-13%
	Hombres	17,98	15%	18%	13%	29%
	Mujeres	2,04	5%	1%	3%	5,3%
Mortalidad (2002)	Ambos sexos					
	Hombres	16,25				
	Mujeres	1,87				

Aplicando las fracciones atribuibles de cáncer laboral en pulmón de los distintos autores a la incidencia del Globocan 2002 Kogevinas y colaboradores hicimos una estimación de cuanto cáncer laboral de pulmón teníamos en España en los años que aparecen en las tablas 6 y 7.

**Tabla 6. Número de cánceres de pulmón atribuibles a exposiciones laborales en España**

	Doll & Peto (1981)	Países Nórdicos (1997)	Pooled UE Kogevinas (2000)	Nurminen y Karjalainen (2001)	Steenland (2003)
<b>Ambos sexos</b>					1.185- 2.446
<b>Hombres</b>	2.690	3.236	2.338	5.215	
<b>Mujeres</b>	102	20	61	108	

## Introducción

Tabla 7. Mortalidad por cáncer de pulmón atribuible a exposición laboral en España

	<i>Doll &amp; Peto</i> (1981)	<i>Países Nórdicos</i> (1997)	<i>Pooled UE Kogevinas</i> (2000)	<i>Nurminen y Karjalainen</i> (2001)	<i>y Steenland</i> (2003)
<b>Ambos sexos</b>					1005-2.075
<b>Hombres</b>	2.438	2.925	2.079	4.639	
<b>Mujeres</b>	93	18	56	99	

CÁNCER OCUPACIONAL DE PULMÓN EVITBALE EN HOMBRES

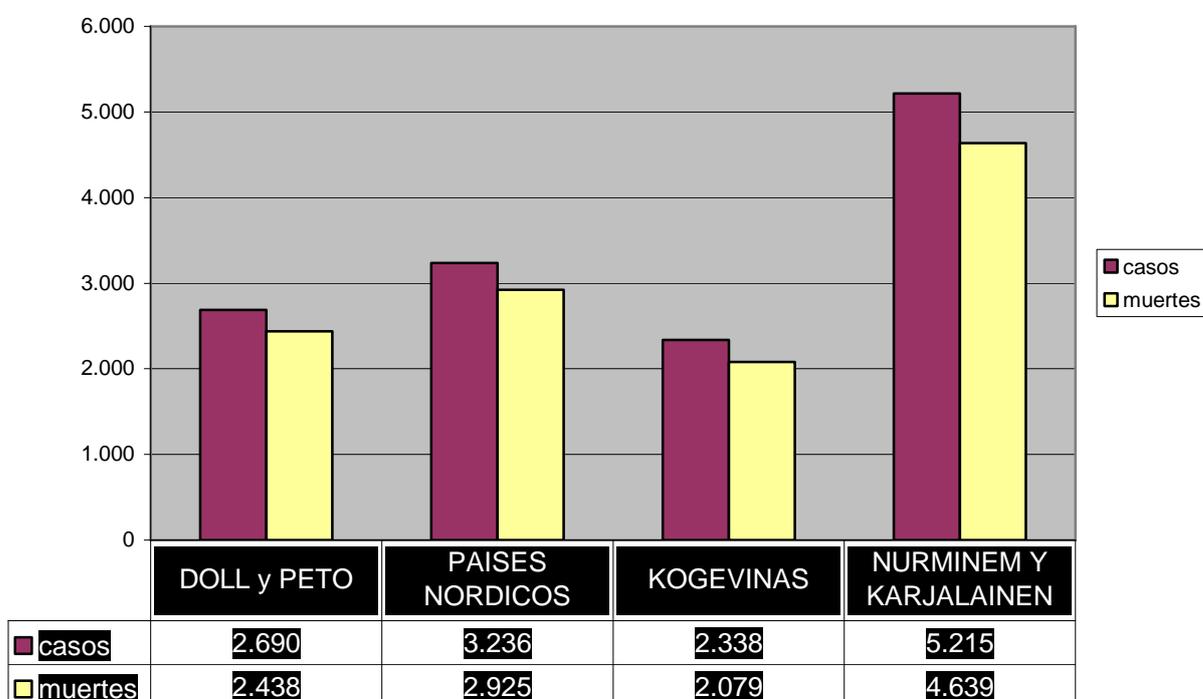
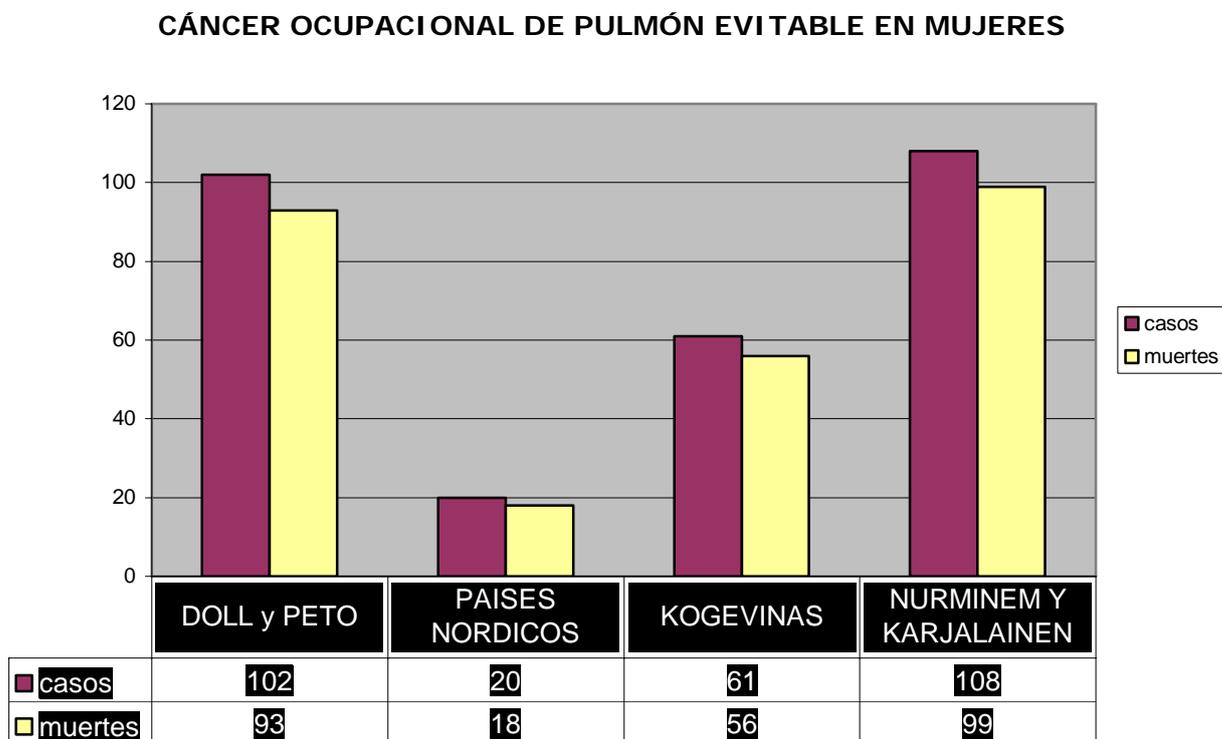


Figura 8. Cáncer ocupacional de pulmón en hombres. España 2022.



**Figura 9. Cáncer ocupacional de pulmón en mujeres. España 2002.**

### Hidrocarburos aromáticos policíclicos.

#### Definición.

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), son compuestos orgánicos semivolátiles, lo que les confiere gran movilidad. Tienen elevada toxicidad y están formados al menos por dos anillos fusionados de benceno, que difieren en el número y posición del anillo aromático (19). Generalmente, cuantos más anillos bencénicos presente la molécula, menor la solubilidad, movilidad y degradación, y mayor la adsorción, acumulación y persistencia en el ambiente, de hecho se consideran compuestos orgánicos persistentes (COPs). En la base de datos RISCTOX sobre salud y medio ambiente aparecen con el número CAS 130498-29-2, refiriéndose al grupo de HAPs

## **Introducción**

---

que se producen en el proceso de arena de moldeo.

La denominación HAPS representa más de 100 sustancias químicas diferentes que se forman durante la combustión incompleta de carbón, petróleo, gasolina, basuras, madera y otras sustancias orgánicas.

El concepto de exposición, implica que el agente esté en el medio y que éste alcanza los tejidos del organismo.

Los tipos de fuentes de exposición son ambientales, dietéticas, humos del tabaco y ocupacionales.

La exposición ocupacional difiere esencialmente de la ambiental, no en la génesis de los HAPs, sino en las características de la exposición. En el medio laboral la concentración de HAPs puede ser hasta de 100.000 veces mayor que la ambiental y con bastante frecuencia, en lugares confinados, con determinadas condiciones de temperatura y en periodos de tiempo que se pueden controlar.

Las vías de entrada al organismo son la inhalatoria cuando se trata de partículas y aerosoles, la dérmica al contactar con aceites derivados del petróleo, taladrinas etc y la gástrica al ingerir alimentos asados al carbón, es decir a la parrilla; también al ingerir alimentos ahumados, vegetales que se cultivan en terreno contaminado por HAPs, mariscos y pescados que crecen en aguas contaminadas, grasas y aceites cuando se obtienen a altas temperaturas. El modo y el tiempo de cocción determinan los niveles de HAPs en los alimentos.

En las poblaciones no expuestas en el trabajo y en no fumadoras, los HAPs de la dieta constituyen la principal fuente de exposición.

El humo de tabaco por su parte, contiene dos HAPs clasificados como probables cancerígenos (ver tabla 8).

**Tabla 8. Composición de los HAPs presentes en el humo del tabaco**

Familia carcinógenos	Nº compuestos	Ejemplos	Clasificación IARC	Tipo de cáncer
HAPS	14	BaP	2A	Pulmón Laringe, Cavidad oral.Cervical
		Dibenzo[a,h] antraceno	2A	Pulmón
		Acetaldehído	2B	Nasal Laringe

### Propiedades físico-químicas de los HAPs.

En general son poco solubles en agua, lo que hace que persistan en el medio ambiente, el riesgo de exposición es mayor en aguas superficiales, aire de lugares cerrados con fumadores y el polvo del suelo o carreteras. Al ser liposolubles, cuando entran al organismo por vía inhalatoria, el daño es en el pulmón, que es donde se absorben, ya que cuanto más hidrófilos son los compuestos se quedan en vías aéreas superiores. Se distribuyen entre la fase gaseosa y el material particulado en suspensión del aire ambiente. Tal partición es controlada, ya sea por adsorción en la superficie del material particulado o por absorción. En el estado de equilibrio se define una constante de reparto ( $K_p$ ), cuyo conocimiento es de gran relevancia para los estudios toxicológicos, debido a que la distribución gas/partícula tiene un rol preponderante en la evaluación del riesgo por exposición a los HAPs. Por análisis estadístico se puede predecir el comportamiento de esta constante de reparto, minimizando las deficiencias de las mediciones ambientales de los HAPs. Los estudios de Zaho (20), con cocineras taiwanesas, y de Bohlin y colaboradores (21), que recogen las mediciones de muestras de aire en lugares de trabajo, con exposición de 8 horas

## **Introducción**

---

durante 2 semanas, en fase de gas y de partículas de HAPs en espuma de poliuretano, constatan que la parte más nociva es la gaseosa. Por ello las metodologías de toma de muestra deben incluir tanto la captura de sólidos como de gases. La distribución entre fase sólida y gaseosa, depende de la temperatura de la toma de muestras.

Los perfiles de HAPs resultantes de la quema de diversos materiales orgánicos dependen:

- a) de la temperatura de combustión,
- b) duración del proceso,
- c) las condiciones de la flama,
- d) y del tipo de material orgánico.

Las emisiones de HAPs se pueden dividir en fuentes de combustión estacionaria y combustión móvil (Mastral & Callen, 2000). Las principales fuentes fijas que emiten HAPs son instalaciones de generación de calor y energía (termo y carboeléctricas), calefacción con carbón y madera, quemadores de gas, incineración de residuos orgánicos municipales e industriales, quemas intencionales e incendios forestales así como diversos procesos industriales (coque, cracking del petróleo, fundiciones, producción de asfalto, etc.). Las fuentes móviles son aquellas en donde se queman combustibles fósiles utilizados en el transporte terrestre, marítimo y aéreo.

La cantidad de HAPs que se genera en cada proceso, depende en gran medida del material y de la tecnología de combustión, y bajo condiciones predeterminadas, producirá una cantidad específica e invariable de HAPs.

A temperaturas por debajo de los 700°C, los productos de combustión producen además de los HAPs padre, HAPs alquilados y muchas veces derivados metilados. Un ejemplo típico es el humo de cigarro que produce hollín con altos contenidos de HAPs alquilados (22). Mientras más baja es la

## **Introducción**

---

temperatura de combustión, mayor será el porcentaje de HAPs alquilados, que tiene mayor poder cancerígeno (115). Por debajo de 200° C se han reportado las concentraciones más altas de alquilados, mientras a 2000°C, sólo se forman HAPs padre (23).

**Tabla 9. HAPs cancerígenos en la quema de sustratos**

<b>Compuestos (mg/kg)</b>	<b>BaP</b>	<b>DaA</b>
Paja de cebada	0,7	0,1
Maíz	9,5	0,5
Paja de arroz	0,1	-
Paja de trigo	0,4	-
Leña de abeto douglas	0,1	-
Leña de pino Ponderosa	0,1	-
Residuos de roble	-	-
Quema combustible líquido	5	-
Quema de crudo	1	-
Quema de residuos caseros	1,4	0,2
Quema de desechos sanitarios controlados (ng/m3)	20	10
Quema de desechos sanitarios no controlados (ng/m3)	15	10
Quema de llantas	99	0,5
Quema de fibra de vidrio de la construcción	72	-
Quema de bolsas de pesticidas	-	-

Fuente:<http://www.monografias.com/trabajos54/identificacion-fuentes-contaminantes/identificacion-fuentes-contaminantes2.shtml>

Nota. BaP es benzo(a) pireno, DaA es dibenzo(a,h)antraceno.

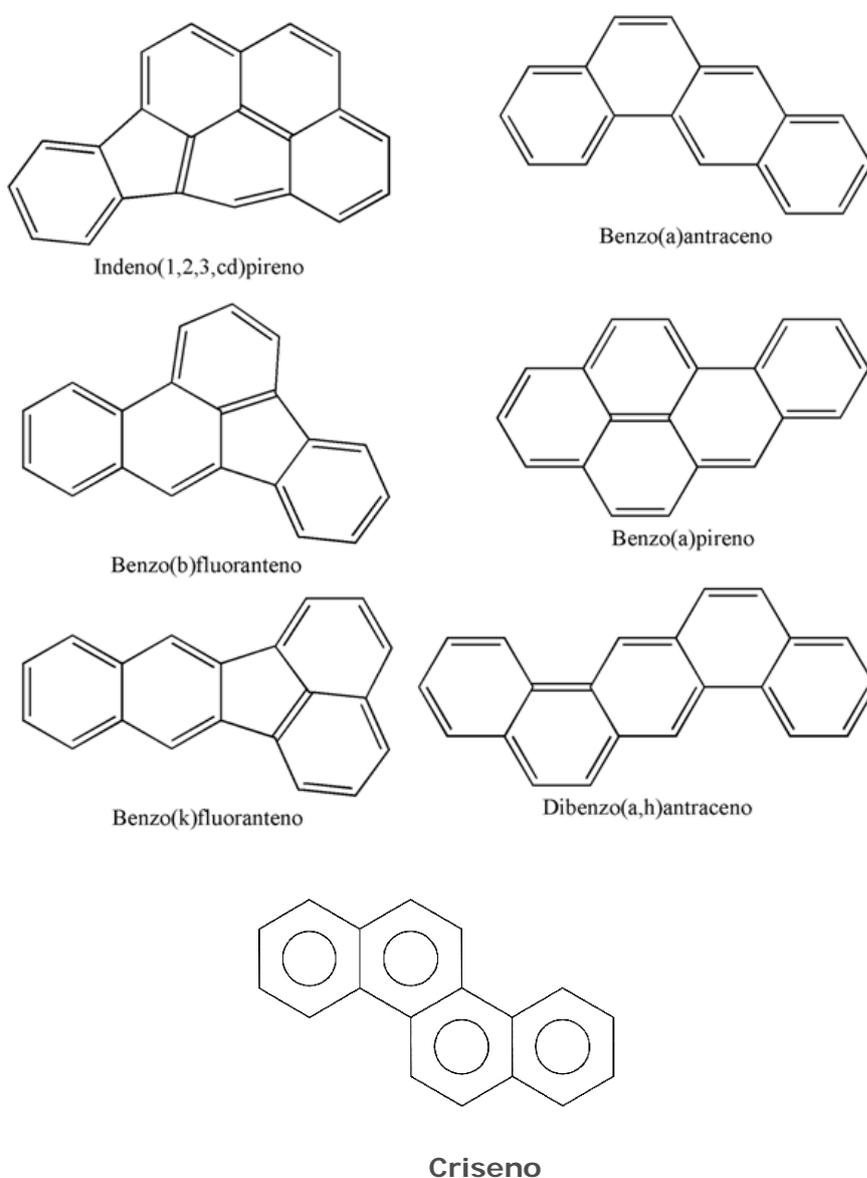
Benzo[a]pireno se localiza en la arena de moldeo, endurecedores y fluido de corte entre otros.

## Introducción

---

Dibenzo [a,h]antraceno, se desprende en operaciones de destilación en la industria del petróleo.

Las estructuras de los HAPs clasificados como probables (2A) y posibles (2B) cancerígenos para humanos por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (International Agency for Research on Cancer) IARC por sus siglas en inglés, se muestran en la figura 10.



**Figura 10. Estructura química de HAPs cancerígenos.**

## **Introducción**

---

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (International Agency for Research on Cancer) IARC por sus siglas en inglés, no define cuando un cancerígeno es ocupacional, así que utilizamos los criterios de Siemiatycki y colaboradores. 2004(24) y Rousseau y colaboradores. 2005(25) utilizaron varios criterios, el más determinante es el número de trabajadores expuestos.

Un cancerígeno podía ser considerado como laboral si existían estimaciones de más de 10.000 trabajadores expuestos en el mundo o más de 1.000 trabajadores en cualquier país.

Las estimaciones de CAREX-ESP 2004 (26) cifran el número de trabajadores expuestos a HAPs en nuestro país en 138.181 y en el Principado de Asturias los primeros resultados de un trabajo que estamos realizando, lo cifra en 2.841.

### **Los HAPs en el trabajo.**

Exposiciones a HAPs ocurren en numerosas actividades industriales como producción de aluminio, obtención de gas de hulla, producción de coque, acería, fundición, destilación de alquitrán, destilación de petróleo, procesos de impregnación de maderas, pavimentación y asfaltado de carreteras, deshollinador etc (ver ANEXO IV).

Los HAPs se encuentran en el carbón cuando se quema (en calefacciones, en la generación de energía eléctrica en las centrales térmicas...), en el alquitrán de hulla y las breas, en los aceites de creosota y las nieblas de aceites minerales.

El alquitrán se usa en ciertas actividades industriales como la conservación de la madera, en la industria primaria del aluminio, asfaltado de carreteras, etc.

## **Introducción**

---

De la pirólisis de alquitrán de hulla y de otros materiales orgánicos como petróleo, madera, cok, se obtiene la brea, que contiene HAPs y se utiliza como precursor de carbón; también se utiliza la brea en la construcción de barcos de madera y últimamente mediante un procedimiento del Instituto Nacional del Carbón (INCAR) que pertenece al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), en la preparación de grafitos sintéticos.

El alquitrán de hulla está clasificado por la IARC como grupo I y en las plantas de producción de alquitrán se produce HAPs, que también contribuyen al 50% del total de la actividad cancerígena del alquitrán. El alquitrán se utiliza en:

- Destilación destructiva del carbón en fundiciones.
- Aplicaciones de brea de alquitrán de hulla en caliente sobre techos, pavimentos, y recubrimientos.
- Producción de ladrillos refractarios, en su proceso de cocción hay impregnación de breas.

Las mayores exposiciones a HAPs se dan no sólo durante la producción de alquitrán, también en la producción de coque, y en la gasificación del carbón.

Los aceites lubricantes refinados del petróleo crudo son mezclas complejas de parafinas e hidrocarburos aromáticos con un número de carbonos igual o superior a quince. Dentro de las aplicaciones más importantes asociadas con la generación potencial de nieblas de aceite son: trabajos con metal, con maquinaria textil, en perforación de rocas, en nieblas lubricantes, en los sprays utilizados en agricultura, en el moldeado industrial, en la aplicación de materiales para prevenir la corrosión, y en la aplicación de tintas.

Los trabajadores expuestos a gases de motores de gasolina y diesel en la

## **Introducción**

---

industria del transporte y ocupaciones relacionadas con estos motores están también expuestos a HAPs y Nitro-HAPs (2-15% del a composición total del combustible). Se incluyen aquí a los vehículos con motores a dos tiempos como motocicletas y podadoras, los aviones y los barcos.

Las actividades de quema agrícola, incendios forestales (bomberos, guardabosques), chimeneas y estufas que emiten humos que contiene HAPs por la combustión incompleta del combustible a baja temperatura. Combustión de llantas, madera y basura son importantes emisores de HAPs. En las incineradoras se produce la pirólisis de sustancias orgánicas por lo que el humo generado suele contener HAPs en mayor o menor proporción.

Algunos de los pesticidas de uso agrícola, industrial contienen HAPs. Aparecen también en la producción de ortesis de medicina y al calentar el vidrio.

Hay que diferenciar cuando los HAPs que se producen son cancerígenos o no, por ejemplo el negro de humo o negro de carbón, es un pigmento utilizado a en la fabricación de llantas, comidas (para dar olor y sabor a ahumado en los embutidos), y en preparados farmacéuticos. El negro de carbón ha sido incluido por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer dentro del grupo 3 (agente no clasificable con respecto a su carcinogenicidad en humanos).

El antraceno se puede obtener del alquitrán y se puede sintetizar a partir de benzoquinona. Casi todo el antraceno es oxidado para dar antraquinona y es sustancia de partida en la síntesis de colorantes como 1,2-dihydroxiantraquinona o alizarina. Además se utiliza en la síntesis de algunos insecticidas, conservantes, etc. El antraceno tampoco es cancerígeno en humanos.

## **Introducción**

---

Benzo[a]antraceno está clasificado como 2B, se produce en la industria de los plásticos, neumáticos y aceites lubricantes.

El benzo (b) fluoranteno, el benzo (k) fluoranteno y el indeno (1,2,3-cd) pireno son posibles carcinógenos humanos (2B).

Benzo[b]fluoranteno 2B, se usa como solvente y como plaguicida.

Benzo[k]fluoranteno 2B aparece en la arena de moldeo, y en el fluido de corte, usado como endurecedor.

Indeno[1,2,3-c,d]pireno 2B, plaguicida.

Otros HAPs como el benzo perileno, el fluoranteno, el fluoreno, el fenantreno y el pireno no son clasificables como carcinógenos en humanos.

## Introducción

**Tabla 10. Actividades laborales donde hay cancerígenos para el pulmón**

Actividad	Carcinógenos	Organos diana
Coquerías	Benceno, HAPs, alquitrán, breas, aceites minerales	Leucemias, pulmón, vejiga urinaria, piel
Extracción minerales energéticos	HAPs, Sílice, aceites minerales	Pulmón, piel, vejiga urinaria
Extracción petróleo y gas natural	HAPs, aminos aromáticas, aceites minerales	Piel, vejiga urinaria, leucemias
Fabricación cerámicas	Sílice, cadmio, níquel, HAPs	Pulmón, vejiga urinaria
Fabricación de cemento	Sílice, HAPs, cromo hexavalente	Pulmón, vejiga urinaria
Fabricación de hierro y acero	HAPs, breas	Pulmón, piel, vejiga urinaria
Fabricación de ladrillos y tejas	Sílice, HAPs	Pulmón, vejiga urinaria
Fabricación de vidrio	Sílice, amianto, breas, HAPs	Pulmón, pleura, piel, vejiga urinaria
Forja y estampación de metales	HAPs, aceites minerales	Pulmón, vejiga urinaria, piel
Fundición de hierro, acero y otros metales	HAPs, aceites minerales	Pulmón, vejiga urinaria, piel
Producción y transformación de metales no féreos	HAPs, aceites minerales	Pulmón, vejiga urinaria, piel
Refinerías de petróleo	Benceno, HAPs, aceites minerales	Leucemias, pulmón, vejiga urinaria

*Fuente: Adaptado de Turuguet, D. et. al. Guía de Agentes Carcinógenos Químicos Laborales. Ed. ANKH & Ricard Molas. 2002.*

## Introducción

---

El benzo [a] pireno es el hidrocarburo aromático policíclico más estudiado y dado que es representativo de los efectos de los compuestos de este grupo, se acostumbra expresar los impactos ocasionados por los hidrocarburos aromáticos policíclicos en términos de equivalencia con el benzo [a] pireno.

Algunos ejemplos del contenido de benzo[a] pireno en distintas sustancias se ven en la tabla 11.

**Tabla 11. Contenido de benzo (a) pireno en distintas sustancias**

Agente	Porcentaje de Ba P
Alquitrán de hulla	0,65%
Alquitrán para pavimento	0,51-1%
Brea, pez	1,25% (valor máximo)
Aceites de impregnación	0,045-0,35%

*Fuente: RIPPEN, 1989.*

Algunos investigadores han propuesto valores para las concentraciones máximas permitidas (MAC, Maximum Allowable Concentrations) basándose en investigaciones sobre la relación dosis-respuesta, y apoyándose en los datos proporcionados por numerosos trabajadores de distintas industrias con sus perfiles de distribución del B(a) P. Estos valores son:

0,1 mg/100 m<sup>3</sup> en el aire ambiente y agua.

15 mg/100 m<sup>3</sup> en ambientes industriales.

El MAC para el B(a) P no resulta satisfactorio para utilizarlo como límite en el total de los HAPs presentes, ya que el relativo aumento de B(a)P no es fijo, constituye de un 1 a un 20% de la contribución del grupo. Las muestras de aire son generalmente analizadas sólo para el B(a)P. La medida de la concentración de B(a)P puede ser usada para indicar la presencia de HAPs en una muestra de aire ambiente, pero no para medir su actividad cancerígena. En el conjunto de los HAPs todavía no se ha

## **Introducción**

encontrado un representante que sirva de indicador cualitativo. De todas formas, el nivel del B(a) P es indicativo para ciertos casos especiales, como puede ser el caso de la contaminación debida al escape de los gases de los automóviles.

Las emisiones de benzo(a) pireno de combustibles fósiles son las que figuran en la tabla 12.

**Tabla 12. Emisión de benzo (a) pireno por quema de combustible**

<b>Actividad</b>	<b>Concentración de BaP</b>
Calefacción a carbón	100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Hornos de coque	13-35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Incineración de desperdicios	11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Gases de escape de motores a gasoil	5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Usinas térmicas (de carbón)	0,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Usinas térmicas (de gas)	0,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Gas de escape de vehículos	1-48 $\mu\text{g}/\text{l}$ de combustible. quemado

Fuente: RIPPEN, 1989.

Referente a las emisiones de las industrias, la decisión 2000/479 de la Comisión de la Comunidad Europea que se conoce como decisión EPER (38), aclara que las industrias contaminantes deben declarar al Registro Estatal de Emisiones y Fuentes Contaminantes (EPER-España) y tiene que notificarse cada tres años. Para los HAPs, el umbral de emisión de 50kg/año al aire y de 5 kg/año en el agua ( $\text{KG/año} = \text{concentración } \text{mg}/\text{Nm}^3 \times \text{caudal } \text{Nm}^3 / \text{hora} \times \text{horas de funcionamiento al año} / 10^6$ ).

**Tabla 13. Límite para los HAPs según la declaración EPER**

HAPs	Nº CAS	Uso Industrial	Uso Urbano	Otros Usos
Benzo (b) fluoranteno		20 (mg/Kg peso seco de suelo)	2(mg/Kg peso seco de suelo)	0,2(mg/Kg peso seco de suelo)
Benzo (K) fluoranteno			20(mg/Kg peso seco de suelo)	2(mg/Kg peso seco de suelo)
Benzo (a) pireno		2 (mg/Kg peso seco de suelo)	0,2(mg/Kg peso seco de suelo)	0,02(mg/Kg peso seco de suelo)

Desde el 1 de enero del 2008, el EPER Registro Estatal de Emisiones y Fuentes Contaminantes), fue sustituido por el PRTR (Pollutant Release and Transfer Registers-). En el caso de los tres HAPs que aparecen en el cuadro de arriba, el número de complejos que han notificado benzo (a) pireno ha sido de cuatro en el año 2009 y de tres tanto para el benzo (K) fluoranteno como para el benzo (b) fluoranteno en ese mismo año 2009(39).

En el anexo del Real Decreto 100/2011, de 28 de enero, por el que se actualiza el catálogo de actividades potencialmente contaminadoras de la atmósfera (CAPCA 2010), nos percatamos que la mayoría producen HAPs con potencial cancerígeno o mutágeno.

### **Mecanismo de producción de cáncer por los HAPS.**

Sabemos que hay HAPs que son mutágenos y/o carcinógenos y otros que no lo son (29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36). Los HAPs son altamente

## Introducción

liposolubles y por lo tanto rápidamente absorbidos en el tracto intestinal. El metabolismo de los HAPs en los mamíferos se da principalmente en el hígado y es catalizado por el sistema enzimático del citocromo P450, los HAPs se convierten en moléculas más polares y solubles en agua para ser excretados fuera del organismo. El metabolismo de algunos HAPs también genera intermediarios reactivos que son capaces de formar enlaces covalentes (aductos) con ácidos nucleicos, resultando de esta manera genotóxicos.

Los factores de toxicidad de los HAPs dependen de:

- a) la capacidad de adsorción del compuesto,
- b) el número de átomos de carbono de la molécula (la potencia carcinógena es baja para aquellas moléculas que contienen menos de cuatro anillos de benceno),
- c) la presencia de grupos epoxi (los epóxidos producen cáncer) y de grupos metilo.

Los HAPs individualmente difieren sustancialmente en sus propiedades físicas y químicas; la Agencia de Protección al Ambiente de Estados Unidos (EPA), Organización Mundial de la Salud (OMS) y Comunidad Económica Europea (CEE), seleccionaron de entre todos ellos 16 sustancias como contaminantes prioritarios y de ellos los que tienen efectos carcinogénicos (41) aparecen en la tabla 14.

**Tabla 14. HAPs seleccionados por la EPA**

<b>Naftaleno</b>	<b>Benzo[ghi]perileno</b>
Acenafteno	<b>Benz[a]antraceno* (2B)</b>
Acenaftileno	<b>Criseno* (2B)</b>
Fluoreno	<b>Benzo[b]fluoranteno* (2B)</b>
Fenantreno	<b>Benzo[k]fluoranteno* (2B)</b>
Antraceno	<b>Benzo[a]pireno* 2A</b>
Fluoranteno	<b>Dibenzo[ah]antraceno* 2A</b>
Pireno	<b>Indeno[1,2,3-cd]pireno* (2B)</b>

## **Introducción**

---

La toxicidad del benzo(a)pireno, benzo(a)antraceno, benzo(b)fluoranteno, benzo(k)fluoranteno, dibenzo(a,h)antraceno e indeno (1,2,3-cd)pireno ha sido muy estudiada y existe suficiente evidencia experimental para mostrar que son carcinogénicos (41).

El benzopireno altera la cadena de bases del ADN en el gen p53 que es el encargado de codificar una proteína cuya función es la apoptosis o muerte celular. Así tiene una actividad pro cancerígena, ya que se ha demostrado que pueden inducir transformaciones malignas si entran en el metabolismo de la célula de cualquier mamífero.

Respecto a la actividad genotóxica de los HAPs, nos encontramos por un lado con compuestos intermedios que reaccionan con el ADN y por otra parte con HAPs que en su molécula tiene regiones capaces de captar electrones y reaccionar con ADN.

En la metabolización hepática del benzopireno, primero se oxida y luego se añade glutatión, lo que se conoce como conjugación, todo ello para que el compuesto se haga hidrosoluble y se elimine por orina. El paso intermedio de la oxidación produce epóxidos que son altamente reactivos con capacidad de unirse a proteínas y a ADN.

Existen dos diferentes sistemas enzimáticos en la activación metabólica:

Sistema monooxygenado(aryl hydrocarbon hydroxylase), en el cual el BaP pasa a ser 7,8-epoxi-benzo(a)pireno.

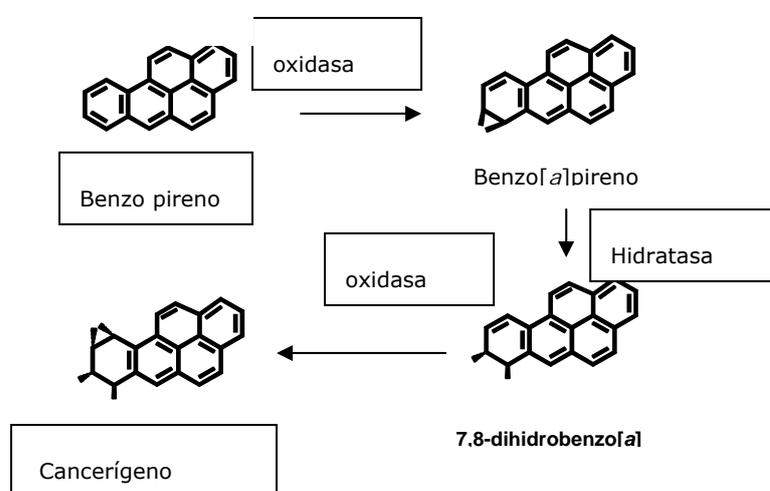
Sistema epoxi-hidratado, en el cual se convierte el epóxido en t-7,8-dihidroxibenzo(a)pireno.

Este último es atacado de forma mono-oxigenada, resultando el 7,8-dihidroxi,9,10-epoxi-7,8,9,10-tetrahidrobenzo(a)pireno, que es el elemento cancerígeno.

En la estructura de los HAPs existen determinadas zonas que condicionan

## Introducción

su comportamiento como agentes mutagénicos/cancerígenos (42, 43 y 44). La especie que se supone que reacciona con el ADN alterándolo es un carbocatión, es decir un átomo de carbono cargado positivamente, con seis electrones en vez de los ocho que le dan estabilidad y por eso es muy reactivo o inestable y se considera como el "ultimate carcinogen", es decir, la especie causante o determinante del cáncer.



**Figura 11. Formación de la especie cancerígena en el caso del benzo (a) pireno.**

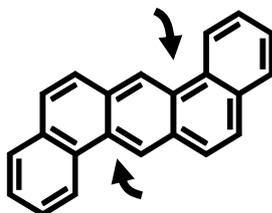
Se ha comprobado que los diol-épóxidos son más activos al estar situados en una región denominada región bahía, definida como el rincón interior abierto de una estructura fenantrénica en la que uno de los anillos terminales debe ser un anillo terminal del HAP (figura 12). Esta estructura contribuye a que el diol-épóxido se transforme más fácilmente en el carbocatión final.

Además de la existencia de estas regiones en el HAP, las propiedades cancerígenas se ven afectadas por la existencia de grupos funcionales o sustituyentes alquílicos en determinadas posiciones, por las características

## Introducción

---

de dichos grupos y por la sustitución de carbonos por heteroátomos, que pueden tanto activar, como desactivar los HAP como inductores de cáncer.



**Figura 12. Regiones bahía en el dibenzo (a,h) antraceno.**

### **Evidencias en la literatura científica de que producen cáncer.**

Ueng TH y colaboradores (45) describen el papel del factor 9 de crecimiento en el fibroblasto por el benzo (a) pireno en las metástasis del adenocarcinoma de pulmón. El (FGF)-9 pertenece a la familia que modula la proliferación, diferenciación y motilidad de las células. Por análisis de RT-PCR (del inglés real time quantitative polymerase chain reaction) se vio que con el benzopyreno aumentaba la expresión del FGF-9 RNA mensajero y la habilidad invasiva de las células del adenocarcinoma de pulmón en humanos (CL5).

Olsson y colaboradores (46) en el año 2010 describen un exceso de mortalidad por cáncer de pulmón en trabajadores del asfalto por cáncer de pulmón y en esta ocupación.

En el mismo año Garatinne (47) publica resultados del hidroxypyreno urinario de trabajadores del asfalto durante los años 2008 y 2009 observando que los niveles eran mayores que los observados en trabajadores de zonas urbanas, por lo que abogan por un registro de expuestos a agentes carcinógenos y constan que los trabajadores no están suficientemente protegidos.

## **Introducción**

---

### **Prevenir: valores límites y vigilancia de la salud.**

En el documento sobre límites de exposición profesional para agentes químicos en España del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT), en referencia a los agentes químicos cancerígenos y mutágenos se afirma que los conocimientos científicos actuales no permiten identificar niveles de exposición por debajo de los cuales no exista riesgo de que los agentes mutágenos y la mayoría de los cancerígenos, produzcan sus efectos característicos sobre la salud.

No obstante, se admite la existencia de una relación exposición-probabilidad del efecto que permite deducir que cuanto más baja sea la exposición a estos agentes, menor será el riesgo. Por esta razón, los límites de exposición no son una referencia para garantizar la protección de la salud sino unas referencias máximas, para la adopción de las medidas de protección necesarias y para el control del ambiente de los puestos de trabajo. Es importante resaltar que el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, modificado por el Real Decreto 1124/2000, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo, es de aplicación a los HAPs, tengan o no tengan asignado un valor límite.

En las medidas del ambiente o a nivel de los EPIs respiratorio, la contribución relativa de cada hidrocarburo al perfil de la mezcla es relativamente constante dentro de un mismo lugar de trabajo y varía al cambiar el lugar del trabajo.

Los valores límite fijados por diferentes organismos extranjeros, de agentes o productos en los que el RD 1299/2006 reconoce con capacidad de producir cáncer laboral, son los siguientes:

Para el alquitrán de hulla, la Conferencia Americana de Higienistas

## **Introducción**

---

Industriales de Gobierno (*ACGIH*, por sus siglas en inglés) recomienda un límite de exposición ocupacional para los productos del alquitrán de hulla de  $0.2 \text{ mg/m}^3$  en una jornada laboral de 8 horas, durante una semana de trabajo de 40 horas. La Administración de Seguridad y Salud Ocupacional de EEUU (*OSHA*) ha establecido un límite de cumplimiento legal de  $0.2 \text{ mg/m}^3$  promediado durante una exposición de 8 horas. El Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (*NIOSH*) de EEUU estableció un límite de exposición ocupacional recomendado y un promedio ponderado de tiempo (REL-TWA) que es 0.1 miligramos de HAPs por metro cúbico de aire ( $0.1 \text{ mg/m}^3$ ) en una jornada laboral de 10 horas, durante una semana de trabajo de 40 horas.

Las nieblas de los aceites minerales han recibido una clasificación 1 de la *IARC* (indicativa de que existe evidencia suficiente de su carcinogenicidad). El límite de exposición permisible (PEL) de la *OSHA* para las nieblas de los aceites minerales es de  $5 \text{ mg/m}^3$  promediado durante una exposición de 8 horas. *NIOSH* está de acuerdo con este límite y ha establecido un límite de exposición ocupacional recomendado (REL-TWA) para las nieblas de los aceites minerales de  $5 \text{ mg/m}^3$  para una jornada laboral de 10 horas, durante una semana de trabajo de 40 horas, y también ha establecido un límite de exposición a corto plazo (STEL) de  $10 \text{ mg/m}^3$ .

En el caso de España, la Guía de exposición profesional para agentes químicos en España 2011 del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT), la brea y los humos de alquitrán de hulla a elevada y a baja temperatura y se consideran como exposición a volátiles de alquitrán de forma genérica cuando se trata de la vía inhalatoria. Es el único agente que produce HAPs que tiene valor límite ambiental de exposición diaria (VLA-ED). Se ha cifrado en  $0,2 \text{ mg/m}^3$  considerándola una categoría C2 con limitaciones establecidas a la comercialización y al uso en el RD 1406/1989 y frase R45 o H350. La concentración máxima permitida (CMP) de alquitrán de hulla es  $0,2 \text{ mg/m}^3$  y coincide con los valores límites laborales

## **Introducción**

---

permitidos en países como Holanda (MAC-TGG), Suiza (MAK week) o Australia (TWA).

El INSHT dispone del método para determinar HAPs en el aire del medio laboral que es el gravimétrico MTA/MA-039/A00 (54), es un método de captación en filtro y tubo adsorbente con detección fluorimétrica y cromatografía líquida de alta resolución que determina HAPs en el aire.

Los HAPs presentes en el aire tanto en forma de vapor como de aerosol, se recogen en filtros y tubos adsorbentes utilizando una bomba de muestreo personal. Los filtros y tubos adsorbentes se someten a un proceso de extracción para la preparación de las muestras. Los diferentes HAPs extraídos se determinan mediante cromatografía líquida de fase reversa con detección fluorimétrica, con un programa adecuado de longitudes de onda de excitación y emisión para cada compuesto o grupo de compuestos y un programa de gradiente de concentración del eluyente.

La evaluación ambiental se complementa con el control biológico, bien a través de la cuantificación de estos contaminantes o de sus metabolitos en medios biológicos (sangre u orina) o de la medida de los efectos en el propio organismo.

Los HAPs se transforman en el cuerpo en sustancias químicas que pueden adherirse a otras sustancias en el cuerpo. La presencia de HAPs adheridos a estas sustancias puede medirse en los tejidos del cuerpo o en la sangre después de ocurrida la exposición a los HAPs. Los HAPs o sus metabolitos también pueden medirse en la orina y su presencia indica que el trabajador ha estado expuesto a ellos. Al ser un grupo de sustancias, tiene diferentes tiempos de permanencia en el cuerpo y rutas principales en órganos distintos durante su metabolización hasta que se excretan.

Mercado-Calderon (55), realiza estudios en trabajadores expuestos a HAPs

## **Introducción**

---

y concluye que el metabolito del pireno, el 1-hidroxi-pireno (*1-HOPYR*) en la excreción urinaria y sin la interferencia del tabaco, es un biomarcador fiable en industrias que usan materias primas como el alquitrán de hulla, coque, derivado del petróleo y brea. Su vida media es de 18 horas y el estudio se realizó con personas que trabajaban en fábricas de electrodos de grafito y de producción de coque.

El método MTA/MB-023/A99, (56) que determina el 1- hidroxipireno en orina es rápido, tarda aproximadamente 6 horas; es un método de hidrólisis enzimática y detección fluorimétrica/ Cromatografía líquida de alta resolución, es el aceptado por el INSHT.

En el INSHT del 2001(55) compararon la determinación del 1-HOPYR sólo y junto con otro metabolito el hidroxifenantreno (-HOFEN), se analizó en orina de trabajadores de plantas dedicadas a la fabricación de coque de fundición (hornos de coque) y a la fabricación de destilación de hulla, viendo que los valores mayores estaban en la actividad de la fundición. Ambos fueron medidos en micromol/mol de creatinina (microgramo de metabolito/ gramo de creatinina).

Hay, por lo tanto, dos métodos cromatográficos para medir el hidroxipireno en orina, ya sea individualmente o con los hidroxifenantrenos y ambos guardan una excelente correlación ( $r=0,998$ ).

En países como el Reino Unido se establece que el valor de referencia en orina sea de 4  $\mu\text{mol/mol}$  de 1-hidroxipireno por gramo de creatinina en medición después del turno de trabajo, en trabajadores expuestos a hidrocarburos aromáticos policíclicos. Este nivel se establece después de haber realizado un seguimiento de trabajadores expuestos en 25 industrias desde el año 1998 al 2000. Estos resultados se comunican al Health and Safety Executive ([www.hse.gov.uk](http://www.hse.gov.uk)) que desde el año 2004 utiliza el nivel de referencia mencionado para trabajadores expuestos a hidrocarburos

## Introducción

---

aromáticos policíclicos, al considerarlo un nivel fiable de absorción tanto dérmica como inhalatoria.

En lo referente al etiquetado para la correcta manipulación y transporte de estas sustancias el Reglamento CLP (clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas) establece las categorías 1A, 1B y 2 para la clases de peligro carcinogénicas, mutagénicas y tóxicas para la reproducción (CMR) en lugar de las categorías 1A, 2A y 3A que establece el R.D. 363/1995 el Reglamento CLP prevé un periodo de transición durante el cual los dos sistemas de clasificación y de etiquetado, coexistan. El CLP se aplica a sustancias, obligatoriamente, a partir del 1 de diciembre de 2010 y, para las mezclas, como el caso de los HAPs, será de aplicación a partir el 1 junio de 2015.

A nivel internacional se ha elaborado el Sistema Globalmente Armonizado (GHS), un nuevo sistema de clasificación y de etiquetado de los productos químicos.

En Europa y España, el Reglamento CLP tiene en cuenta las recomendaciones del GHS y establece las nuevas reglas de clasificación, envasado y etiquetado de productos químicos.

La legislación vigente nos envía al Real Decreto, a partir de ahora RD 717/2010 que modifica tanto al RD 363/1995 sobre clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas como al Real Decreto 255/2003, de 28 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos.

El RD 363/1995 y el Reglamento 1272/2008 identifican las sustancias cancerígenas y mutágenas con las siguientes **frases R o H**:

**R45 o H350** Puede causar cáncer

## **Introducción**

---

**R46 o H340** Puede causar alteraciones genéticas hereditarias

**R49 o H350i** Puede causar cáncer por inhalación

**R40 o H351** Posibles efectos cancerígenos

**R68 o H371** Posibilidad de efectos irreversibles

### **Los HAPs en la actividad económica asturiana.**

Tenemos el concepto de que los HAPs son frecuentes pero, ¿Cual es la magnitud de la presencia de este grupo de cancerígenos en nuestro entorno laboral?.

Lord Kelvin decía "si no puedes expresar tu conocimiento con un número éste se vuelve pobre e insatisfactorio".

Para cuantificar las empresas que trabajan con HAPs recogemos la primera fase del mapa de riesgo químico que se realizó en el IAPRL en el año 2009 y después un análisis sobre los últimos datos cedidos por la Tesorería General de la Seguridad Social.

### **Mapa de riesgo químico.**

En la primera fase del mapa de riesgo químico (57) llevado a cabo por el IAPRL, de las 120 empresas muestreadas, (48% de la industria química y 52% de la industria siderometalúrgica), en más del 50% están presentes agentes cancerígenos o mutágenos y un 5% de los trabajadores manipulan estas sustancias de forma habitual. Como el número total de trabajadores fue 17.179 tenemos 858 trabajadores potencialmente expuestos a agentes cancerígenos de forma directa y se estimó que un 3% están expuestos de forma indirecta, es decir no trabajan con el agente cancerígeno pero realizan su trabajo en las inmediaciones donde se está utilizando. Este dato

## Introducción

---

se recogió por medio de preguntas a los trabajadores. El 47% de todos ellos desconocían que trabajaban con cancerígenos, lo que implica que no tenían porque estar utilizando medidas preventivas adecuadas.

Los cancerígenos y mutágenos más frecuentes en las empresas estudiadas, son los derivados del petróleo (brea, nafta y alquitrán de hulla). Los HAPs y sustancias que los contiene que se han encontrado en nuestra región para estos dos sectores son:

- Aceite de antraceno (categoría dos) C2
- Alquitrán, hulla (categoría uno) C1
- Brea C2
- **Benzo[a]antraceno C2**
- **Benzo[b]fluoranteno C2**
- **Benzo[j]fluoranteno C2**
- **Benzo[k]fluoranteno C2**
- **Benzo[a]pireno C2, M2**
- **Benzo[e]pireno C2,**
- Petróleo C2
- Gasolina C
- Destilado de petróleo C1 y C2

Nota: en negrita los HAPs y en no negrita los que pueden originar HAPs. Con el nuevo reglamento CLP las categorías 1 y 2, pasan a ser categoría 1A y 1B respectivamente.

Por lo tanto, los trabajadores de las industrias siderometalúrgica y química de nuestra región, que son las estudiadas en esta primera fase, están expuestos a HAPs.

El 23,3% de las empresas analizadas han llevado a cabo la sustitución de algún agente cancerígeno y/o mutágeno por otra sustancia de menor riesgo pero la política de sustitución no ha alcanzado a los HAPS en nuestra región.

### **Empresas en Asturias.**

En el registro de empresas del Instituto de Desarrollo Económico del Principado de Asturias (a partir de ahora IDEPA), consultado en enero del 2011, el 28% de las empresa que se pueden consultar "on line" están registradas con el código nacional de una o varias actividades económicas (CNAEs), que producen y/o emiten HAPS.

Según datos de la Tesorería General de la Seguridad Social (TGSS), a enero del 2008, había 39.629 registros con un código de cuenta de cotización (CCC), correspondientes a los Códigos Nacionales de Actividades Económicas (CNAEs) en los que pueden detectarse los HAPS. Cada empresa puede tener varios centros de trabajo y cada uno de ellos tiene un CCC. Con el listado en el ordenador esta doctoranda ha realizado una búsqueda selectiva y ha comprobado que la mayoría de las empresas en Asturias para ese año, tenían dos CCC por empresa. Procesando estos datos obtenemos que el 43% de los centros de trabajo tienen una actividad en la que se originan HAPs. La información en ambos registros, IDEPA y TGSS, teniendo en cuenta el factor de conversión, arroja resultados semejantes. La descripción de las actividades y el número de CCC, así como la plantilla de cada centro está en el ANEXO III.

## Introducción

---

**Tabla 15. Correspondencia entre CNAE 93 y 09 en las empresas del IDEPA con exposición a HAPs. Año 2009**

Actividad (CNAE 2009)	Descripción del código	Actividad (CNAE 93)
17.11	Fabricación de pasta papelera	21.11
19.10	Coquerías	23.10
20.13	Fabricación de otros productos básicos de química inorgánica	23.30
20.14	Fabricación de otros productos básicos de química orgánica	24.14
20.30	Fabricación de pinturas, barnices y revestimientos similares; tintas de imprenta y masillas	24.30
22.22	Fabricación de envases y embalajes de plástico	25.22
22.29	Fabricación de otros productos de plástico	25.24
23.11	Fabricación de vidrio plano	26.11
23.12	Manipulado y transformación de vidrio plano	26.12
23.20	Fabricación de productos cerámicos refractarios	26.26
24.10	Fabricación de productos básicos de hierro, acero y ferroaleaciones	27.10
24.42	Producción de aluminio	27.42
24.51	Fundición de hierro	27.51
25.11	Fabricación de estructuras metálicas y sus componentes	28.11
28.11	Fabricación de motores y turbinas, excepto los destinados a aeronaves, vehículos automóviles y ciclomotores	29.11
28.15	Fabricación de cojinetes, engranajes y órganos mecánicos de transmisión	29.14
28.25	Fabricación de maquinaria de ventilación y refrigeración no doméstica	29.23
28.92	Fabricación de maquinaria para las industrias extractivas y de la construcción	29.52
32.50	Fabricación de instrumentos y suministros médicos y odontológicos	33.10
35.15.	Producción de energía hidroeléctrica	40.11
35.16	Producción de energía eléctrica de origen térmico convencional	40.11
49.39.	Tipos de transporte terrestre de pasajeros	60.21

# **JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**

---

### **JUSTIFICACIÓN.**

La incidencia de cáncer de pulmón encabeza la lista de frecuencias de todos los cánceres en hombres y es el cuarto en frecuencia para mujeres detrás de mama, cérvix uterino y colon-recto. Su mortalidad, aún mejorando la supervivencia como lo ha hecho en los últimos años sigue siendo de las más altas.

Nurminen –Karjaline (16) atribuyen a la ocupación el 29% de los cánceres de pulmón diagnosticados en hombres, un porcentaje bastante superior al 4-8% que son los cánceres en su globalidad que se estiman, se deben a exposiciones en el trabajo.

La exposición a HAPs en el medio laboral no es ocasional, basta con observar:

- a) la cantidad de procesos o tareas que especifica el RD 1299/2009 sobre declaración de enfermedad profesional en el grupo 6J (ANEXO I),
- b) que en el Principado de Asturias el número de empresas que produce y/o trabaja con HAPs constituye el 34%, es decir más de un tercio de todos los centros de trabajo registrados en la Tesorería General de la Seguridad Social en el año 2008, y que
- c) la estimación del número de exposiciones a HAPs en nuestra región constituye el 2% del total de exposiciones a HAPs estimadas en España.

### **HIPÓTESIS.**

1. El riesgo ocupacional asociado al cáncer de pulmón está infravalorado en la actualidad.
2. La exposición ocupacional a HAPs aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en los trabajadores expuestos.



### OBJETIVOS.

En base a esto, nuestro objetivo general es valorar el riesgo por exposición ocupacional a HAPs asociado al cáncer de pulmón.

Con todo esto como consideraciones de partida, los principales objetivos específicos de nuestro estudio son:

1. Determinar las ocupaciones de riesgo en el estudio CAPUA para cáncer de pulmón.
2. Valorar cualitativamente las exposiciones a hidrocarburos aromáticos policíclicos asociadas a estas ocupaciones.
3. Analizar las ocupaciones seleccionadas según su:
  - Distribución por sexo.
  - Distribución por tipo histológico.
  - Distribución por nivel de exposición.
  - Distribución por tiempo de exposición
4. Medir el riesgo atribuible asociado a la exposición ocupacional para cáncer de pulmón en Asturias :
  - En su globalidad
  - Por módulo ocupacional.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

---

### MATERIAL Y MÉTODOS.

En esta tesis doctoral hemos analizado la exposición a HAPs de los casos del estudio CAPUA (Cáncer de Pulmón en Asturias), actualmente en desarrollo en la Unidad de Epidemiología Molecular del Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA), y en el que se analizan diversos aspectos de la susceptibilidad genética y factores de riesgo ambientales, ocupacionales y de estilos de vida, en relación con el cáncer de pulmón (107, 108, 109, 110, 111).

El estudio fue aprobado por el comité ético regional y se obtuvo el consentimiento informado por escrito en todos los participantes del estudio.

Las listas de industrias asociadas a cáncer de pulmón son una herramienta útil para estimar los riesgos atribuibles a exposiciones ocupacionales. Fueron publicadas por primera vez en 1982, sobre la base de Monografías IARC. El codificado de las listas se realiza de acuerdo a las clasificaciones ampliamente utilizadas: Código Industrial Internacional Uniforme CIIU Rev. 2, la CIIU Rev. 3 (58), la NACE.1 (Código nacional de actividades económicas), y el Código Internacional Uniforme de Ocupaciones CIUO-1968 (59), con el fin de poder aumentar la comparabilidad de los estudios de cáncer de pulmón y ocupación.

La evaluación de la exposición se realiza de forma coherente a los diferentes estudios y herramientas estándar para identificar las exposiciones.

La NACE.1, se ha comparado con la NACE rev 1.1 que coincide con el Código Nacional de Actividades Económicas 93, (a partir de ahora CNAE 93) (60), para las actividades en las que hay exposición a HAPs.

Utilizamos la correspondencia del Instituto Nacional de Estadística entre el CNAE 93 y el CNAE 2009 (63) y la correspondencia del CIUO 08 con el Código Nacional de Ocupación CNO 11 (61).

Ciertas ocupaciones con exposición a HAPs no están codificadas en la lista A. En estos casos se buscó el texto de los códigos y en las ocasiones en que las ocupaciones no se pudieron establecer correspondencia con las actividades económicas con la suficiente especificidad, no se asignó ningún código para no sobrestimar las exposiciones. En los sujetos que trabajaron en ocupaciones de la lista A y de la lista B, aparecen en ambas listas.

Se contempla la correspondencia entre las dos clasificaciones de ocupación, al máximo nivel de desagregación posible.

### **Población a estudio.**

Hasta el primer trimestre del año 2011 se contó con 969 casos incidentes de cáncer de pulmón con confirmación histológica o en el supuesto de que no existiera dicha información, la inclusión o no del caso se realizó a través de un método de consenso con los especialistas participantes, y así se refleja posteriormente en el análisis.

Los 871 controles fueron emparejados individualmente a los casos por grupo étnico, hospital, sexo, edad (+ -5años) y residencia al menos en los seis últimos meses en el área sanitaria de referencia donde se diagnosticó el caso. La selección de los controles se llevó a cabo entre pacientes que ingresaron, en el mismo hospital de cada caso, para cirugía dentro de un amplio espectro de condiciones agudas no relacionadas con ningún factor de riesgo conocido de cáncer de pulmón.

Partimos de la población del estudio CAPUA que es un estudio de casos y

## **Material y Métodos**

---

controles de base hospitalaria iniciado en el año 2000. Los participantes son elegidos entre todos los pacientes de entre 20 y 84 años, diagnosticados por primera vez de cáncer de pulmón y residentes, durante al menos 6 meses, en las áreas de influencia de los hospitales. Los pacientes fueron reclutados en cuatro hospitales públicos que son el centro de referencia de la población de cuatro Áreas Sanitarias de las ocho en que se configura el Principado de Asturias. Las industrias donde hay exposición a HAPs, están ubicadas principalmente en las áreas sanitarias que cubren estos hospitales. La población a la que dan cobertura se distribuye como sigue: el Hospital de Cabueñes, área sanitaria V con 262.470 habitantes, el Hospital San Agustín en Avilés, área sanitaria III con 78.980 habitantes, el Hospital Central Universitario de Oviedo, área sanitaria IV con 187.093 habitantes y el Hospital Álvarez Buylla en el área VII con 24.956 habitantes (62). En conjunto representan más del 50% de la población asturiana.

### **Fuente de Datos.**

Relativos a la exposición:

Entrevistas estructuradas y semiestructuradas por módulos de ocupaciones del estudio Cáncer de Pulmón en Asturias (CAPUA).

Matrices agrupadas (CAREX, "carcinogen exposures") (26).

Número de trabajadores afiliados a la Seguridad Social según Código Nacional de Actividades Económicas (CNAE) (60), datos proporcionados por la Tesorería General de la Seguridad Social.

Relativos al efecto:

Listados de ocupaciones con evidencia (Lista A) o probabilidad de padecer

## **Material y Métodos**

---

cáncer de pulmón (Lista B), de las Monografías de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) (2,3).

Bases de datos de la medicina basada en la evidencia de la Cochrane, Pubmed, Embase, Biblioteca Virtual de la Salud, en referencias obtenidas de informes y de comités expertos, para saber el exceso de riesgo de padecer cáncer de pulmón cuando hay exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos.

Para la incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón en España se utilizaron la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (Globocan 2008).

Con estos datos, hemos realizado una matriz trabajo-exposición. En un eje tenemos el número de trabajadores afiliados a la Seguridad Social en cada actividad económica y en el otro la estimación de trabajadores expuestos a HAPs en cada actividad económica. Se ha analizando previamente las tareas que se realizan en cada ocupación para saber si los trabajadores están expuestos a HAPs.

### **Historia laboral.**

El primer paso en la historia laboral es un cuestionario con las preguntas pertinentes que indiquen exposición o no exposición a HAPs en las actividades laborales con exceso de riesgo de cáncer de pulmón. Se complementan con un registro de los agentes utilizados en cada módulo ocupacional Las preguntas de la entrevista del estudio CAPUA incluyeron el actual puesto de trabajo ocupado y los anteriores. Con ellas se trata de tener una breve descripción de las tareas que realiza, y de las exposiciones a los factores de riesgos en el trabajo.

A una respuesta afirmativa, se precipita una serie más detallada de preguntas para obtener información adicional acerca de la posible

## **Material y Métodos**

---

exposición y del calendario de trabajo, que no es otra cosa que el tiempo durante el que ha estado expuesto.

También es útil tener en cuenta si la persona expuesta es particularmente vulnerable a la exposición, de ahí la justificación de recoger su historia clínica y valorar la susceptibilidad de individuo frente a la exposición que se está estudiando.

### **Información de factores de riesgo en el estudio CAPUA.**

La información sobre factores de riesgo conocidos o potenciales para el cáncer de pulmón, se recopila por entrevistas directas con el paciente y que para los objetivos de este estudio se dividen en dos grandes módulos: generales y ocupacionales.

#### **a) Cuestionario general CAPUA.**

Los cuestionarios estructurados recogen los datos de cada participante, los no modificables (edad, sexo, antecedentes personales y familiares de cáncer), las características medioambientales (historial de residencia), y los hábitos de vida como son el consumo de tabaco actual y pasado, la dieta (incluida las prácticas de cocina) y el ejercicio físico.

Se recogieron personalmente por entrevistadores entrenados, durante el ingreso de los pacientes en el primer hospital que se diagnosticaron.

Los participantes fueron categorizados por el consumo de tabaco en tres grupos, a saber: los que nunca fumaron, que se define como sujetos que no habían fumado ni un cigarrillo al día regularmente durante seis meses o más, en sus vidas. Los ex fumadores, se definen como fumadores habituales que habían dejado de fumar por lo menos cinco años antes de la entrevista, y los fumadores actuales se definen como sujetos que no cumplieron con ninguno de estos criterios. La intensidad del hábito de

## **Material y Métodos**

---

fumar se midió en paquetes / año (PY) se define como el número de paquetes de cigarrillos fumados por día multiplicado por el número de años de fumar. Los sujetos fueron clasificados en dos grupos: fumadores leves (<38 PY) y fumadores intensos (mayor o igual a 38 PY), sobre la base de consumo medio acumulado de tabaco en el grupo control. Por último, el tabaquismo y la intensidad se combinaron en una variable de conjunto que tiene los siguientes cinco niveles: los que nunca fumaron, ex fumadores <38 PY; fumadores <38 PY; ex fumadores mayor o igual de 38 PY, y los fumadores actuales mayor o igual de 38 PY.

Como comentamos en la introducción hay alimentos que contienen HAPs bien por su procedencia o por su preparación y del análisis de las entrevistas realizadas sobre dieta podemos obtener si hay ingesta de HAPs o si no la hay.

### **b) Cuestionario ocupacional CAPUA.**

Para cada trabajo mantenido por un mínimo de seis meses o más, se obtuvo información por entrevistadores entrenados sobre el nombre de la industria, el tipo de producción, la nominación del trabajo, y el año en que el trabajo comenzó y terminó. Ocupaciones e industrias se codificaron por estadísticos entrenados del estudio CAPUA utilizando la Clasificación Uniforme de Ocupaciones 1977 y el Sistema de Clasificación Industrial Estándar 1972. Por último, cada ocupación codificada se clasificó como ser de alto riesgo para contraer cáncer de pulmón o como no ser de alto riesgo para contraer cáncer de pulmón, de acuerdo con la literatura publicada.

Para el análisis del tiempo que el trabajador estuvo ejerciendo esa profesión, se establecieron tres niveles en base a los percentiles P50-P25 de tiempo empleado en trabajos de alto riesgo por el grupo de control (tabla 18). Estos tres niveles son: 1) los individuos que nunca había trabajado en un puesto de trabajo de alto riesgo de contraer cáncer de

## Material y Métodos

---

pulmón, 2) los sujetos que habían trabajado un tiempo menor o igual a 10 años en un trabajo de alto riesgo y por último, 3) los sujetos que habían trabajado más de 10 años en un trabajo de alto riesgo de contraer cáncer de pulmón.

Las entrevistas de los módulos ocupacionales son semiestructuradas con el objetivo de obtener la máxima información sobre las características de la exposición a los agentes. Los sujetos fueron entrevistado para todos los módulos ocupacionales en los que estuvieron trabajando al menos un año.

Si un mismo trabajador ha contestado varios módulos de los que se han asignados como ocupaciones de alto riesgo de producir cáncer de pulmón, se valorarán de forma acumulativa.

Los sujetos fueron entrevistado para todos los módulos ocupacionales en los que estuvieron trabajando al menos un año y se dejó constancia de la ocupaciones cuando estuvieron trabajando menos o igual a seis meses. En los módulos ocupacionales correspondientes a las actividades económicas de alto riesgo de padecer cáncer de pulmón hay preguntas sobre exposiciones a humos de combustión de máquinas, coches etc que por sí solas constituyen ocupaciones no listadas en las de alto riesgo de producir cáncer de pulmón y que sí aparecen en las de riesgo probable. Se han seleccionado de los módulos ocupacionales del CAPUA aquellas que corresponden a las ocupaciones recogidas en la lista B para ser identificadas y para valorar si procede su análisis.

**Módulos ocupacionales del estudio CAPUA.** (Códigos españoles en negrita).

1. ACERÍA –**ACI**- (STF)
2. ADMINISTRATIVO –**AD** (OP)
3. ARTES GRÁFICAS –**AGI**- (PRI)
4. AISLADOR –**AI** (IN)

## Material y Métodos

---

5. ALBAÑIL –**AL**- (BS)
6. INDUSTRIA ALIMENTARIA –**ALI**- (FPI)
7. ADMINISTRATIVOS DEL TRANSPORTE –**AT**- (TC)
8. CONDUCTOR DE AUTOBÚS –**AU**- (BD)
9. BARBERO/PELUQUERO –**BA**
10. BOMBERO –**BO** (FF)
11. BARRENDERO –**BR**- (RS)
12. CARPINTERO –**CA**- (CR)
13. CONDUCTOR DE CAMIONES –**CC** (TD)
14. CHAPISTA –**CH**- (SM)
15. INDUSTRIA DEL CAUCHO –**CHI** (RUI)
16. COCINERO/LAVAPLATOS –**CL** (KW)
17. CAMARERA –**CM** (WA)
18. CARNICERO –**CN**- (BU)
19. CONSTRUCCIÓN PESADA –**CPI**- (HCI)
20. INDUSTRIA CUERO Y PIEL –**CUI**- (LEI)
21. CONTROLADOR/VERIFICADOR –**CV**- (PI)
22. INDUSTRIA DEL CALZADO –**CZI**- (SHI)
23. ESCAPES DE MOTORES DIESEL –**DE**- (DE)
24. EBANISTA –**EB**- (CA)
25. EMBALADOR/ENVASADOR –**EE**- (PF)
26. ELECTRICISTA –**EL**- (EL)
27. ENLOSADOR –**EN**- (TS)
28. ESTIBADOR –**ES**- (RG)
29. INDUSTRIA FERROVIARIA –**FEI**- (RRI)
30. FONTANEROS/LAMPISTAS –**FL**- (PL)
31. FUNDICIÓN –**FUI**- (FOI)
32. GRANJERO O AGRICULTOR –**GA**- (GF)
33. GERENTES Y DIRECTORES –**GD**- (MG)
34. GASOLINERA –**GS**- (GS)
35. GAVANIZADOS Y RECUBRIMIENTOS ELECTROLÍTICOS – **GVI**- (EPI)
36. TRABAJADORES CON HERRAMIENTAS Y MATRICEROS –**HM**- (TO)

## Material y Métodos

---

37. INGENIERO –**IN**- (EN)
38. JARDINERO –**JA**- (GA)
39. LAVANDEROS EN SECO/LAVANDEROS –**LAI**- (DLI)
40. CARTEROS Y MENSAJEROS –**MC**- (MC)
41. MECÁNICO DE TALLER –**ME**- (ME)
42. MINERO –**MI**- (MI)
43. MILITARES Y AFINES –**ML**- (ML)
44. MONTADORES –**MO**- (AW)
45. MAESTRO/PROFESOR –**MP**- (TE)
46. INDUSTRIA NAVAL –**NVI**- (MSI)
47. OPERADOR DE MÁQUINAS –**OM**- (MA)
48. POLICÍA/DETECTIVE –**PD**-
49. PEÓN –**PE**- (LA)
50. PROFESIONAL DE LA SALUD –**PF**- (HP)
51. PINTOR –**PI**- (PA)
52. PORTERO –**PO**- (JA)
53. PESCADOR –**PS** (FS)
54. QUIMICOS, AUXILIARES DE LABORATORIO Y METALÓGRAFOS –**QU**- (CH)
55. INDUSTRIA QUÍMICA –**QUI**- (CHI)
56. REFINERÍA –**REI**- (ORI)
57. REPARADOR DE MAQUINARIA INDUSTRIAL –**RM**- (IM)
58. SOLDADOR –**SO**- (WE)
59. TECHADOR –**TE**- (RO)
60. TORERO –**TO**- (FL)
61. TAXISTA –**TX**- (TX)
62. INDUSTRIA TEXTIL –**TXI**- (TXI)
63. VENDEDOR –**VE**- (SV)

Las listas de ocupaciones e industrias asociadas a cáncer de pulmón son dos, Lista A y Lista B. La lista A son actividades y ocupaciones de alto riesgo para el cáncer de pulmón incluye las industrias, los procesos y

## Material y Métodos

---

ocupaciones que definitivamente impliquen riesgo cancerígeno, la lista B son las que probablemente / posiblemente impliquen riesgo cancerígeno. En el año 1995 se llevó a cabo una actualización, centrándose en el grupo 1, 2 A y se codificaron según los códigos internacionales de actividad y de ocupación.

De los sesenta y tres módulos ocupacionales del estudio CAPUA esta doctoranda ha seleccionado aquellos que figuran en la Lista A, es decir las ocupaciones de riesgo evidente de desarrollar cáncer de pulmón y las que aparecían en la lista B es decir las ocupaciones de riesgo probable de desarrollar cáncer de pulmón, para ello se estudiaron las tareas por las que se les pregunta en cada módulo. De esta selección se valoró que ocupaciones estaban o no estaban expuestas a HAPs.

En la valoración del daño pulmonar por exposición a HAPs debemos centrarnos en la vía de ingreso del agente en el organismo, en este caso es la inhalatoria, bien sea en forma de partículas o de gases. El tamaño de la partícula, menor de 5 micras llegan a los alvéolos respiratorios, causando daño en el parénquima pulmonar, mayor de 10 micras de diámetro no penetran hasta los pulmones se quedan en vías aéreas superiores. Este dato se tiene en cuenta cuando se analizan los procesos de trabajo.

Las ocupaciones seleccionadas son coherentes con los resultados de las revisiones sistemáticas y análisis bibliográfico de los estudios epidemiológicos encontrados sobre cáncer y HAPs que esta doctoranda ha realizado previamente. En los casos de duda he consultado con expertos en medicina del trabajo e higienistas industriales del Instituto Asturiano de Prevención de Riesgos Laborales (IAPRL) y se ha investigado sobre los procesos y tareas que realizan los trabajadores que han contestado los módulos ocupacionales, en empresas del mismo sector económico, tamaño similar y situadas en la misma provincia, recopilando información de cómo se realizaban esos mismo trabajos en años anteriores.

Actividades de la lista A con exposición laboral a HAPs:

Acería y fundiciones

Astilleros, ferroviarios y manufacturas

Plantas de coque y de producción de gas

Construcción de carreteras y asfaltados

Actividades de la lista B con exposición laboral a HAPs:

Industria alimentaria (panaderos y carniceros)

Industria de imprenta

Industria del caucho

Industria de manufactura y reparación de vehículos a motor

Transporte (conductores)

Gasolineras

### **Anamnesis de exposición a HAPs.**

En el grupo de las ocupaciones que entran dentro de la lista A de alto riesgo de tener cáncer de pulmón, el análisis para ver su exposición a HAPs se realiza con las respuestas codificadas referentes a la exposición que nos interesa. Así identificamos los expuestos y los no expuestos al agente cancerígeno tanto en los casos como en los controles.

Para ver el nivel de exposición a HAPs se han valorado las respuestas sobre frecuencia, intensidad y tiempo de exposición.

Frecuencia de exposición-. La frecuencia queda recogida en las preguntas que hemos seleccionado de los módulos ocupacionales para su análisis estadístico; las posibles contestaciones se codifican conforme se especifica:

0= ninguna frecuencia. Nunca expuesto

1 = poca. Sí expuestos y no sabe con que frecuencia. Sí y contesta

## Material y Métodos

---

que poco frecuente.

2 = mucha. Sí y si sabe la frecuencia, contesta que estaba frecuentemente expuesto.

No sabe si estuvo expuesto. Esta respuesta no se puede evaluar.

Intensidad-. Depende del tipo de fuentes de los que provengan los HAPs pero también del espacio en el que se realice el trabajo, si funcionaban correctamente las medidas colectivas de seguridad, si utilizaba los equipos de protección individual (EPIs) y si estos eran adecuados a la exposición de HAPs.

Olsson y colaboradores en el año 2010 (46) publican que las exposiciones derivadas de la combustión de compuestos de carbón contribuye con **altos** niveles de HAPs, las exposiciones derivadas de la combustión de la madera y productos derivados del petróleo con niveles **medios** de HAPs y las exposiciones restantes (pirólisis de caucho, tubos de escape diésel, hornos de Coque, neblinas de aceite y negro de humo) contribuyen con **bajos** niveles de HAPs.

Se ha considerado tres grados según la intensidad exposición, lo que llamamos nivel promedio de exposición, al combinar las respuestas codificadas:

Grado 0. No hay exposición.

Grado 1. La exposición es baja. Ejemplo estar expuestos a humo de máquinas o vehículos en exteriores y conjugando el factor de proximidad a la fuente emisora.

Grado 2. La exposición es alta.

El tiempo de exposición-. Da una idea de la dosis acumulada, la literatura médica indica que a más años de exposición, mayor es el riesgo de aparición del daño. Este se ha dividido en tres categorías:

## Material y Métodos

---

No han estado expuestos.

Han estado expuestos por un tiempo menor o igual a 10 años.

Han estado expuestos más de 10 años.

Para la posibilidad de que una persona pudiera haber tenido más de un trabajo del mismo módulo ocupacional y por tanto tener un mismo trabajador tantos registros como trabajos, se calcula la máxima exposición entre todos los trabajos del mismo módulo y así tenemos un solo dato de exposición a HAPs por individuo.

Sabemos el número total de casos en cada módulo (X) y el número que tras la evaluación nos han resultado de baja exposición a HAPs y de alta exposición a HAPs; a la suma de estas dos últimas le llamamos (Y) Su cociente nos dará la proporción de casos expuestos (PCE).

PCE o proporción de casos expuestos =  $y/x$

En las ocupaciones seleccionadas con los criterio de actividad económica del listado A, puede haber exposición a varios agentes cancerígenos de pulmón a la vez, por ello he realizado una evaluación adicional, esta vez teniendo en cuenta la exposición laboral (alguna vez / nunca) a los agentes conocidos como carcinógenos ocupacionales con alta prevalencia en la población a estudio, que son la sílice cristalina, el amianto, metales como arsénico, o cromo hexavalente y los HAPs (Petters 2011).

En los resultados del análisis se valora la presencia de factores protectores como dieta y ejercicio físico y de factores confusores como la edad, el sexo y tabaco, siempre y cuando el análisis así lo requiera.

El exceso de riesgo (Odds Ratio) se ha ajustado por edad sexo y tabaco valorando el número que tenemos en cada categoría, pues con pocos

## Material y Métodos

---

sujetos al ajustar por muchas variables perderíamos poder estadístico.

En las ORs brutas y ajustadas, el grupo de referencia para el cálculo de las ORs es la categoría "No".

Las categorías que se han elaborado para los cálculos son:

No-.No tiene trabajos en el módulo ocupacional.

Si-.Sin exposición (ha trabajado en el módulo pero no ha estado expuesto a HAPs).

Si-.Exposición baja (ha trabajado en el módulo con exposición baja a HAPs).

Si-.Exposición alta (ha trabajado en el módulo con exposición alta a HAPs).

Al ser la muestra representativa de la población asturiana, los resultados se pueden extrapolar aplicando una adaptación de la fracción atribuible poblacional (FAP) que viene expresada en la siguiente fórmula:

$$FAP = Pe (OR-1)/[Pe (OR-1) + 1].$$

Siendo Pe la frecuencia de exposición en la población general y utilizando la frecuencia de expuestos en el grupo control como un estimador de la prevalencia de exposición en la población origen de ambos grupos (casos y controles).

### **Análisis estadístico.**

En el estudio CAPUA toda la información se organiza e introduce en tres bases de datos que incluyen la información referente a los factores de riesgo, a los factores confusores, y los datos clínicos.

Para el análisis estadístico se usan los métodos estadísticos estándares del

## Material y Métodos

---

estudio caso-control. Se describen los individuos en estudio empleando test  $\chi^2$  de homogeneidad e independencia.

Una vez explorados los datos, para el análisis multivariante se empleó el método de regresión logística no condicionada (Kleinbaum y Klein, 2002). De esta manera se hallaron las estimaciones de los parámetros que permitían construir el modelo matemático que mejor explicaba la variable enfermedad en estudio en función de los datos de que se disponía.

Posteriormente, se utilizaron los test LR y Wald para estudiar las variables que entraban o salían del modelo, valorando confusión y estudiando si existía interacción entre distintos factores. También se calcularon las estimaciones puntuales e intervalos de confianza de las ORs para las distintas variables de interés, teniendo en cuenta los ajustes oportunos, y se estudió cómo de efectivo es el modelo encontrado, en cuanto a la descripción de la variable de salida en estudio, a través de test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo en la unidad de epidemiología molecular de la Universidad de Oviedo utilizando el programa estadístico STATA 8.

**RESULTADOS**

---

### RESULTADOS.

La población de estudio CAPUA evaluada en esta tesis son 887 casos, que supone un 99,66% del total de los casos y 841 controles, que supone un 99,53% del total de los controles. Una vez depurada la base de datos se cuenta con 854 casos y 809 controles a finales de mayo del 2011.

De la lista A con evidencia de producir cáncer de pulmón en humanos, tenemos que descartar a los trabajadores de las fábricas de ladrillos y cerámicas refractarias, puesto que no han sido contemplados en las entrevistas del estudio CAPUA.

Las ocupaciones con historia laboral recogida mediante entrevista en el estudio CAPUA que corresponde a las actividades de la lista A son:

- Acerías
- Administrativo del transporte
- Aislador
- Controlador-vigilante
- Fundición
- Ferroviario
- Operario de industria naval
- Operario de industria química
- Ingeniero
- Peón
- Techador
- Refinería

Las ocupaciones con historia laboral recogida mediante entrevista en el estudio CAPUA que corresponde a las actividades de la lista B son:

- Trabajadores de artes gráficas
- Conductores de autobús
- Conductores de camiones
- Taxista
- Conductor de máquina tipo toro (torero)

## Resultados

---

- Gasolinero
- Mecánico de taller
- Trabajadores de la industria del caucho

En los módulos ocupacionales con exposición a HAPs comprendidos en la lista B, no se han analizado la exposición a HAPs, a la vista de que los resultados en el estudio sobre la etiología, la ocupación, ambiente y genética en el cáncer de pulmón (EAGLE) (65) no fueron estadísticamente significativos.

Para los módulos de granjero o agricultor del CAPUA, las preguntas de exposición a HAPs, se refieren a si conducía camiones, motivo por el que es considerado como los de la lista B.

Consideración aparte merecen los módulos ocupacionales de jardinero y el de bombero, con preguntas sobre la frecuencia con que quemaban rastrojos en el primer caso, o con la que sofocaba incendios de bosques, residuos orgánicos y otra materia orgánicos. En el segundo y que no están en la lista A ni en la lista B. Motivo por el que no se han seleccionado, al no poder comparar nuestros resultados con los estudios realizados hasta el momento.

En el análisis de las ocupaciones de la lista A nos encontramos:

En el caso de los asfaltadores que figura en la lista A, no se han recogido en el estudio CAPUA con esa denominación, pero sus tareas y los procesos de trabajo que realizan respecto a la exposición a HAPs, están descritos en el módulo ocupacional de peón, en el que tenemos sesenta y tres casos y cincuenta y tres controles.

## Resultados

---

En la actividad económica de de la industria del gas, la exposición a HAPs, está recogida en las preguntas del módulo de refinería del petróleo que hacen referencia a la producción de gas. Nos encontramos con un caso entrevistado y ningún control.

Del módulo de controladores o vigilantes, se valoraron los posibles trabajos expuestos compatibles con las actividades de la lista A y se estudian las respuestas a las entrevistas de doce casos y trece controles.

De las industrias químicas que desarrollan su trabajo en nuestra región y que realizan controles biológicos a sus trabajadores para ver el grado de exposición a HAPs, tenemos un caso en el estudio CAPUA y ningún control, pero no se ha podido encuadrar en ninguna actividad de la lista A.

De los doce módulos ocupacionales expuestos a HAPs que se corresponden con las actividades económicas de la lista A, no tenemos ninguna entrevista del módulo ocupacional de ingeniero en los casos de cáncer de pulmón; si hay dos realizadas en los controles. En el módulo de techador no hay entrevista ni en caso ni en control, así que nos quedamos con diez módulos para analizar.

Los casos que analizamos para la lista A representan el 27,95% de los casos del estudio CAPUA y los controles representan el 22,36 % del total de controles participantes en el estudio CAPUA.

## Resultados

**Tabla 16. Módulos del CAPUA expuestos a HAPs clasificados en la lista A**

Industria (Código CIIU)	Ocupación / Proceso (Código CIUO)
Metales (hierro y acero, de base) (3710)	Hierro y acero fundición (724 *, 725 *)
Metales (no ferrosos, de base, fundición, aleación, refinación, etc) (3720)	Fundición (724 *, 725 *) Controlador-vigilante (3133) Administrativos del transporte(7233)
Construcción naval / ferrocarril equipos (3841, 3842)	Astillero / los trabajadores del ferrocarril (84125 / 30, 87130)
Construcción (Toda la CIIU)	Aislantes (956 *)
(Toda la CIIU)	Techadores (95320/30/40/90)
(Toda la CIIU)	Asfalto trabajadores (95340, 97450 / 60)
Otros (Toda la CIIU)	Peón (3127)
(Toda la CIIU)	Ingeniero (2432)

*Nota: (\*) se consideran todos los cinco dígitos dentro de ese código.*

En el total de los módulos que se ha evaluado la exposición a HAPs encuadrables en la lista A, tenemos 225 casos y 161 controles. Los módulos ocupacionales de los casos por orden de frecuencia de mayor a menor número de entrevistas analizadas son: fundición con el 26,82% del total de casos del CAPUA clasificados en la lista A y el 7,5 % de todos los casos del CAPUA, peón con el 25,60% del total de casos del CAPUA clasificados en la lista A y 7,1% de todos los casos del CAPUA, administrativo del transporte con el 15,44% del total de casos del CAPUA clasificados en la lista A y 4,3% de todos los casos del CAPUA, industria ferroviaria con el 12,60 % del total de casos del CAPUA clasificados en la lista A y 3,52% de todos los casos del CAPUA, acería con 6,91% del total de casos del CAPUA clasificados en la lista A y 1,92% de todos los casos del CAPUA, controlador-vigilante con el 4,82% del total de casos del CAPUA

## Resultados

---

clasificados en la lista A y 1,36% de todos los casos del CAPUA, industria naval con el 4,47 % del total de casos del CAPUA clasificados en la lista A y 1,25 % de todos los casos del CAPUA.

De los controles, acería con el 11,23% del total de casos del CAPUA clasificados en la lista A y 2,36% de todos los casos del CAPUA, administrativo del transporte con el 16,8% del total de casos del CAPUA clasificados en la lista A y 3,52% de todos los casos del CAPUA, controlador-vigilante con el 6,75% del total de casos del CAPUA clasificados en la lista A y 1,42% de todos los casos del CAPUA industria ferroviaria con el 7,30% del total de casos del CAPUA clasificados en la lista A y 1,53% de todos los casos del CAPUA, fundición con el 24,72% del total de casos del CAPUA clasificados en la lista A y 5,20% de todos los casos del CAPUA, industria naval con el 3,37% del total de casos del CAPUA clasificados en la lista A y 0,71% de todos los casos del CAPUA y peón con el 28,65 % del total de casos del CAPUA clasificados en la lista A y 6,03 % de todos los casos del CAPUA .

En el módulo de aislador para la valoración a HAPs, se ha contemplado la respuesta a si trabajaba en la zona de producción o de mantenimiento. De los tres trabajadores, sólo uno contestó afirmativamente y con el grado máximo en la frecuencia de trabajar en estas zonas, pero al no tener respuesta de los trabajos que se realizaban en su entorno, no se ha podido valorar la exposición a HAPs. También se contempló en este módulo, si la soldadura se realizaba sobre material pintado puesto que desprende HAPs, pero las respuestas a esta pregunta fueron negativas. Así que después de realizada la evaluación, los datos obtenidos del CAPUA nos llevan a que los trabajadores del módulo de aislador recogidos no están expuestos a HAPs.

El módulo de administrativo del transporte se eligió por recoger información sobre la frecuencia con que trabajaba en una obra de construcción alquitranando o asfaltando, o sobre la frecuencia en que trabajaba en el

## Resultados

área de producción de planta o si cuando descargaba y cargaba mercancía, los motores de los vehículos estaban encendidos en un espacio al aire libre o en un espacio cerrado.

En el módulo de vigilante o controlador, se tiene en cuenta las preguntas sobre con qué frecuencia estaba presente o trabajaba en los procesos que desprendían HAPs, y los porcentajes de permanencia sobre el total de la jornada laboral en esta situación.

En los módulos de las industrias ferroviaria y naval las preguntas hacen referencia a la presencia en espacios cerrados donde se produce la quema de carbón y otros combustibles fósiles.

**Tabla 17. Lista A de actividades económicas y ocupaciones con alto riesgo de cáncer de pulmón para el estudio CAPUA**

Industria (CNAE09)	Ocupación (CNO11). Siglas CAPUA
Ladrillo cerámico y refractario (23.20)	<b>No en CAPUA (8191)</b>
	Acería (3209) <b>ACI</b> .(STF)
Metales (27.10 fabricación de productos básicos hierro, acero y ferroleaciones)	Fundición (3135,8121) <b>FUI (FOI)</b> Transporte (9811) <b>AT</b> (TC) Vigilante (3135) <b>CV</b> (PI)
Metales (27.42 no ferrosos, fundición, aleación...)	Fundición <b>FUI</b> - (FOI) Soldadura (sobre pintado) <b>SO</b> (WE)
Construcción Naval y Ferroviaria (31.62)	Operario naval(7404) <b>NVI</b> (MSI) Trabajadores del ferrocarril(7404) <b>FEI</b> (RRE)
Planta de Coque Gas, agua y energía eléctrica de origen térmico (23.10)	Refinería (3131,3132,3134). <b>REI</b> (ORI)
	Aislador (7292) <b>AI</b> (IN)
Construcción (45)	Techador(7291) <b>TE</b> (RO) Asfaltador(9601)Peón (3127) <b>PE</b> (LA) Ingeniero (2432) <b>IN</b> (EN)
<b>No en lista A</b>	Operario industria química <b>QUI</b> (CHI)

## Resultados

---

En el análisis por sexo no tenemos datos suficientes para analizar el grupo de mujeres. Se registra una entrevista realizada para cada módulo ocupacional de fundición, peón, administrativo del transporte, vigilante y ningún paciente control.

Por tipo histológico el más frecuente es el epidermoide con un 46,43% del total de caso del estudio CAPUA, seguido del adenocarcinoma con un 33,78% y en tercer lugar el microcítico con un 19,78%.

Por antigüedad en el puesto de trabajo, del total de casos de los módulos englobados en la lista A y con posible exposición a HAPs el 56,54% permanecieron en ese trabajo más de 10 años y el 44,45% de los casos permanecieron menos o igual a 10 años. Para los controles el 55% de los controles permanecieron en ese trabajo por un tiempo menor o igual a 10 años y el 45% permanecieron por un tiempo mayor a 10 años. Se ha cogido este punto de corte al ver el resultado de la suma de años trabajados; el mayor salto se localiza entre el percentil veinticinco y el cincuenta como se ve en las tabla 18. En ellas el 50% de los controles ha trabajado menos de diecinueve años y medio y en el cuartil inferior, el 25% de los controles han trabajado menos de cuatro años. En los casos, el 50% han trabajado menos de dieciséis años en los módulos de riesgo de cáncer de pulmón y el 25% menos de cinco años. La media de años trabajados son de 20,8 en los controles y de 21,37 en los casos, con una dispersión que va desde un año trabajado hasta ciento diez y seis cuando las personas hayan trabajado en varios módulos (ver tabla 18).

**Tabla 18. Tiempo trabajado en años para los módulos ocupacionales del estudio CAPUA clasificados en la lista A**

<b>Controles</b>				
Percentiles		Smallest		
1%	1	1		
5%	1	1		
10%	2	1	Obs	160
25%	4	1	Sum of Wgt.	160
50%	19.5		Mean	20.88125
		Largest	Std. Dev.	19.29003
75%	32	96		
90%	40.5	96	Variance	372.1053
95%	45	96	Skewness	1.838902
99%	96	116	Kurtosis	8.687296
<b>Casos</b>				
Percentiles		Smallest		
1%	1	1		
5%	1	1		
10%	2	1	Obs	220
25%	5	1	Sum of Wgt.	220
50%	16		Mean	21.37273
		Largest	Std. Dev.	22.14743
75%	32	97		
90%	41	99	Variance	490.5088
95%	52	104	Skewness*	2.150318
99%	99	143	Kurtosis	9.465379

*\*asimetría de la distribución.*

Por exposición o no exposición a HAPs en el conjunto de todos los módulos ocupacionales analizados de alto riesgo a cáncer de pulmón, tenemos que un 26,35 % de los casos y un 19,90% de los controles están expuestos a HAPs (ver tabla 20).

## Resultados

---

Los que han tenido una exposición mayor a 10 años representan el 50% de todos los casos con ocupaciones de alto riesgo para cáncer de pulmón del CAPUA y el 14% de todos los casos del estudio CAPUA.

Un análisis descriptivo de cáncer de pulmón por módulos ocupacionales, nos da los resultados siguientes:

El tipo histológico de mayor frecuencia en el módulo de la fundición es el de células pequeñas con un 10,88% de los casos, seguido del epidermoide en el módulo de peón con un 10,43 % de los casos y ocupa el tercer lugar el adenocarcinoma también en el módulo de la fundición con un 8,37% de los casos.

Por antigüedad en el puesto de trabajo, en el nivel de más de 10 años tenemos el módulo de fundición encabezando la frecuencia con un 6,83% de todos los casos del estudio CAPUA (y un 76,31% de los casos de este módulo); le siguen por este orden, administrativos del transporte con un 2,47%, industria de ferrocarril con un 1,88%, acerías y peones empatados con un 1,53%, controlador-vigilante con un 0,82%, industria naval con un 0,59% ,refinería y aislador con un 0,12%.

Por exposición o no exposición a HAPS, tenemos dos módulos con resultados estadísticamente significativos para los expuestos que son, la fundición donde el 8,92% de los casos y el 5,45% de los controles están expuestos a HAPs y el módulo de la industria ferroviaria donde el 3,63% de los casos y el 1,61 % de los controles están expuestos a HAPs.

Por grado de exposición, nos encontramos con seis módulos ocupacionales donde hay alto grado de exposición a HAPs: acerías, vigilante-controlador, industria ferroviaria, fundición, naval y peón. De todos éstos, fundición representa el 88% de los casos y acerías el 88,2 %, industria ferroviaria el 9,7%, naval el 18,2%, peón el 3,2% a y controlador-vigilante con un 8,3%. En siete módulos hay trabajadores con bajo grado de exposición a HAPs, encabezando por orden de frecuencia los administrativos del transporte con un 68,4%, seguidos de los que trabajaron en la industria naval con un 45,4% y de los peones con un 15,09 %. Con menos de cinco casos en la categoría de baja exposición a HAPs tenemos a los controladores-vigilantes

## **Resultados**

---

con un 16,7% del total de este módulo, los de la industria del ferrocarril con un 9,7%, acerías con un 5,9% y fundición con un 2,7%.

El p-valor correspondiente al test Ji-cuadrado para las tablas de contingencia, es estadísticamente significativo en el módulo de la industria ferroviaria. Los detalles de cada módulo ocupacional aparecen en las tablas de contingencia caso -control junto con el porcentaje de cada nivel (ver tabla 19).

## Resultados

**Tabla 19. Expuestos y no expuestos a HAPS en los módulos ocupacionales del CAPUA con alto riesgo de cáncer de pulmón**

<b>Módulo ocupacional</b>				
<b>Acería (ACI)</b>	<b>Control</b>	<b>Caso</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
No exposición HAPS	1 (5%)	1 (5,9%)	2 (5,4%)	0,90
Exposición baja	2 (10,0%)	1 (5,9%)	3 (8,1%)	
Exposición alta	17 (85%)	15 (88,2%)	32 (86,5%)	
Total	20 (100%)	17 (100%)	37 (100%)	
<b>Adm. transporte (AT)</b>	<b>Control</b>	<b>Caso</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
No exposición HAPS	4 (13,3%)	12 (31,6%)	16 (23,5%)	0,08
Exposición baja	26 (86,3%)	26 (68,4%)	52 (76,5%)	
Exposición alta	0	0	0	
Total	30 (100%)	38 (100%)	68 (100%)	
<b>Controlador (CV)</b>	<b>Control</b>	<b>Caso</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
No exposición HAPS	5 (41,7%)	9 (75%)	14 (58,3%)	0,25
Exposición baja	4 (33,3%)	2 (16,7%)	6 (25%)	
Exposición alta	3 (25%)	1 (8,33%)	4 (16,7%)	
Total	12 (100%)	12 (100%)	24 (100%)	
<b>I. ferroviaria (FEI)</b>	<b>Control</b>	<b>Caso</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
No exposición HAPS	8 (61,5%)	28 (90,3%)	36 (81,8%)	0,001
Exposición baja	5 (38,5%)	0	5 (11,4%)	
Exposición alta	0	3 (9,7%)	3 (6,8%)	
Total	13 (100%)	31 (100%)	44 (100%)	
<b>Fundición (FUI)</b>	<b>Control</b>	<b>Caso</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
No exposición HAPS	3 (6,8%)	7 (9,3%)	10 (8,4%)	0,28
Exposición baja	4 (9,1%)	2 (2,7%)	6 (5,0%)	
Exposición alta	37 (84,1%)	66 (88%)	103 (86,5%)	
Total	44 (100%)	75 (100%)	119 (100%)	
<b>I. naval (NVI)</b>	<b>Control</b>	<b>Caso</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
No exposición HAPS	1 (16,7%)	4 (36,4%)	5 (29,4%)	0,66
Exposición baja	4 (66,7%)	5 (45,4%)	9 (52,9%)	
Exposición alta	1 (16,7%)	2 (18,2%)	3 (17,7%)	
Total	6 (100%)	11 (100%)	17 (100%)	
<b>Peón (PE)</b>	<b>Control</b>	<b>Caso</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
No exposición HAPS	38 (74,5%)	51 (80,9%)	89 (78,1%)	0,56
Exposición baja	12 (23,5%)	10 (15,9%)	22 (19,3%)	
Exposición alta	1 (2,0%)	2 (3,2%)	3 (2,6%)	
Total	51 (100%)	63 (100%)	114 (100%)	

## Resultados

---

*p* Según test de Ji cuadrado

Con los datos que aparecen en las tablas de contingencia, podemos hallar la proporción de casos expuestos sumando los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón con baja exposición a HAPs y los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón con alta exposición a HAPs y dividiéndolo por el número total de casos (ver tabla 20).

**Tabla 20. Proporción de casos expuestos por módulos ocupacionales**

Módulos Ocupacionales	Proporción de casos expuestos CPA
Acerías	94%
Administrativo del transporte	68%
Controlador-vigilante	25%
Fundición	90%
Aislador	Entrevista sin preguntas de exposición a HAPs
Operario de industria naval	30%
Ferrovionario	4,6%
Ingeniero	No se disponen de casos
Peón	19%
Techador	No se disponen de casos ni de controles
Refinería	No se disponen de controles

Como se puede ver, la mayor proporción de casos expuestos nos lo encontramos en acerías, concretamente de diecisiete entrevistas realizadas en éste módulo a enfermos con cáncer de pulmón, dieciséis estaban expuestos a HAPs. Las fundiciones le siguen en frecuencia, de setenta y cinco casos, sesenta y ocho estaban expuestos a HAPs. A cierta distancia y con valores próximos entre ellos tenemos los administrativos del transporte y los trabajadores de la industria naval, siendo los operario de industria ferroviaria, controladores-vigilantes y los peones los que tienen menor proporción de trabajadores expuestos a HAPs.

En las tablas 21 y 22, se analiza el exceso de riesgo de cáncer de pulmón según exposición o no exposición a HAPs en los módulos ocupacionales con

## **Resultados**

---

alto riesgo de cáncer de pulmón. Sin exposición a HAPs existe un 50% de incremento de riesgo de padecer cáncer de pulmón en las ocupaciones analizadas del estudio CAPUA y con alta exposición a HAPs el exceso de riesgo para todos los módulos es del 62%.

El 73,05 % de los casos y el 77,64 % de los controles no trabajaron nunca en las actividades de la lista A.

En relación al número de módulos contestados por los participantes del estudio que están en la lista A, se observa que en fundición la mayoría de los casos trabajaron siempre en esa ocupación, con un 26,66% de casos que trabajaron en otra ocupación, sucede lo mismo con los trabajadores de la industria ferroviaria con un 9,67% de casos que trabajaron en otra ocupación, frente al 86,84% de los administrativos del transporte con cáncer de pulmón que trabajaron en otra ocupación. Cuando se adopta la opción de otras ocupaciones, lo más frecuente son el número de dos; el máximo es un caso de cáncer de pulmón con ocho módulos ocupacionales.

## Resultados

**Tabla 20. Exposición y no exposición a HAPs en el estudio CAPUA**

Exposición HAPs	Casos (854)		Controles (809)			
TOTAL (11 módulos)	n	%	n	%	p	OR cruda
No	629	73,65	648	80,10		1,00
Si	225	26,35	161	19,90	<b>0,002</b>	<b>1,44</b>
Si, sin exposición	123	14,40	77	9,52		<b>1,64</b>
Si, exposición baja	16	1,87	27	3,34		0,61
Si, exposición alta	86	10,07	57	7,05	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,55</b>
<b>ACI</b>	n	%	n	%	p	OR cruda
No	837	98,01	786	97,52		1,00
Si	17	1,99	20	2,48	0,498	0,80
Si, sin exposición	1	0,12	1	0,12		0,94
Si, exposición baja	1	0,12	2	0,25		0,47
Si, exposición alta	15	1,76	17	2,11	0,884	0,83
<b>AI</b>	n	%	n	%	p	OR cruda
No	852	99,77	808	99,88		1,00
Si	2	0,23	1	0,12	0,595	1,90
Si, sin exposición	2	0,23	1	0,12		1,91
Si, exposición baja	0	0,00	0	0,00		
Si, exposición alta	0	0,00	0	0,00	0,593	
<b>AT</b>	n	%	n	%	p	OR cruda
No	814	95,54	778	96,29		1,00
Si	38	4,46	30	3,71	0,443	1,21
Si, sin exposición	12	1,41	4	0,50		<b>2,88</b>
Si, exposición baja	26	3,05	26	3,22		0,96
Si, exposición alta	0	0,00	0	0,00	0,159	
<b>CHI</b>	n	%	n	%	p	OR cruda
No	853	99,88	809	100,00		1,00
Si	1	0,12	0	0,00	0,330	
Si, sin exposición	1	0,12	0	0,00		
Si, exposición baja	0	0,00	0	0,00		
Si, exposición alta	0	0,00	0	0,00	0,329	
<b>CV</b>	n	%	n	%	p	OR cruda
No	842	98,59	796	98,51		1,00
Si	12	1,41	12	1,49	0,891	0,95
Si, sin exposición	9	1,05	5	0,62		1,71
Si, exposición baja	2	0,23	4	0,50		0,47

## Resultados

	Si, exposición alta	1	0,12	3	0,37	0,419	0,32
<b>FEI</b>		n	%	n	%	p	OR cruda
No		822	96,37	796	98,39		1,00
Si		31	3,63	13	1,61	<b>0,010</b>	<b>2,31</b>
	Si, sin exposición	28	3,28	8	0,99		<b>3,39</b>
	Si, exposición baja	0	0,00	5	0,62		
	Si, exposición alta	3	0,35	0	0,00	<b>&lt;0,001</b>	
<b>FUI</b>		n	%	n	%	p	OR cruda
No		776	91,08	763	94,55		1,00
Si		76	8,92	44	5,45	<b>0,006</b>	<b>1,70</b>
	Si, sin exposición	7	0,82	3	0,37		2,30
	Si, exposición baja	2	0,23	4	0,50		0,49
	Si, exposición alta	67	7,86	37	4,58	<b>0,023</b>	<b>1,76</b>
<b>IN</b>		n	%	n	%	p	OR cruda
No		854	100,00	807	99,75		1,00
Si		0	0,00	2	0,25	0,146	
	Si, sin exposición	0	0,00	1	0,12		
	Si, exposición baja	0	0,00	0	0,00		
	Si, exposición alta	0	0,00	1	0,12	0,349	
<b>NVI</b>		n	%	n	%	p	OR cruda
No		843	98,71	801	99,26		1,00
Si		11	1,29	6	0,74	0,270	1,74
	Si, sin exposición	4	0,47	1	0,12		3,82
	Si, exposición baja	5	0,59	4	0,50		1,19
	Si, exposición alta	2	0,23	1	0,12	0,570	1,91
<b>PE</b>		n	%	n	%	p	OR cruda
No		790	92,61	755	93,67		1,00
Si		63	7,39	51	6,33	0,394	1,18
	Si, sin exposición	51	5,98	38	4,71		1,29
	Si, exposición baja	10	1,17	12	1,49		0,80
	Si, exposición alta	2	0,23	1	0,12	0,589	1,92
<b>REI</b>		n	%	n	%	p	OR cruda
No		853	99,88	809	100,00		1,00
Si		1	0,12	0	0,00	0,330	
	Si, sin exposición	0	0,00	0	0,00		
	Si, exposición baja	1	0,12	0	0,00		
	Si, exposición alta	0	0,00	0	0,00	0,329	

**Tabla 21. Asociaciones ajustadas entre la exposición a HAPs y el riesgo de cáncer de pulmón en el estudio CAPUA**

Exposición HAPs	OR ajustada	IC 95%	
<b>TOTAL (11 módulos)</b>			
No			
Si	<b>1,50</b>	<b>1,15</b>	<b>1,94</b>
Si, sin exposición	<b>1,74</b>	<b>1,24</b>	<b>2,44</b>
Si, exposición baja	0,57	0,28	1,16
Si, exposición alta	<b>1,62</b>	<b>1,09</b>	<b>2,42</b>
<b>ACI</b>			
No			
Si	0,87	0,41	1,87
Si, sin exposición	0,48	0,01	30,20
Si, exposición baja	0,40	0,03	5,19
Si, exposición alta	0,97	0,43	2,18
<b>AI</b>			
No			
Si	3,96	0,32	49,38
Si, sin exposición	3,93	0,31	49,09
Si, exposición baja			
Si, exposición alta			
<b>AT</b>			
No			
Si	1,37	0,80	2,34
Si, sin exposición	<b>3,50</b>	<b>1,03</b>	<b>11,96</b>
Si, exposición baja	1,07	0,58	1,95
Si, exposición alta			
<b>CV</b>			
No			
Si	1,22	0,51	2,90
Si, sin exposición	1,81	0,56	5,81
Si, exposición baja	1,09	0,20	6,04
Si, exposición alta	0,31	0,03	3,74

**Tabla 22. Asociaciones ajustadas entre la exposición a HAPs y el riesgo de cáncer de pulmón en el estudio CAPUA (Continuación)**

Exposición HAPs	OR ajustada	IC 95%	
<b>FEI</b>			
No			
Si	<b>2,23</b>	<b>1,08</b>	<b>4,62</b>
Si, sin exposición	<b>3,03</b>	<b>1,28</b>	<b>7,13</b>
Si, exposición baja			
Si, exposición alta			
<b>FUI</b>			
No			
Si	<b>1,71</b>	<b>1,11</b>	<b>2,63</b>
Si, sin exposición	2,78	0,65	11,95
Si, exposición baja	0,54	0,09	3,33
Si, exposición alta	<b>1,72</b>	<b>1,08</b>	<b>2,75</b>
<b>NVI</b>			
No			
Si	1,39	0,46	4,20
Si, sin exposición	2,51	0,25	25,64
Si, exposición baja	0,97	0,22	4,37
Si, exposición alta	1,69	0,14	20,24
<b>PE</b>			
No			
Si	1,16	0,76	1,78
Si, sin exposición	1,28	0,79	2,06
Si, exposición baja	0,72	0,27	1,91
Si, exposición alta	1,68	0,15	19,06

Con estas Odds Ratio (OR) hallamos la fracción atribuible poblacional (FAP) aplicando la fórmula correspondiente. Para ello consideramos que la frecuencia de exposición en la población general ( $P_e$ ) toma el valor de la frecuencia de expuestos en el grupo control, como un estimador de la prevalencia de exposición en la población origen de ambos grupos (casos y controles) y que el exceso de riesgo toma el valor de la OR ajustada.

## Resultados

---

$$\text{FAP} = 0.19 (1,50-1) / [ 0.19 (1,50-1) + 1 ] = 0,90.$$

La fracción atribuible se aplicó a los cánceres de pulmón masculinos en Asturias para el año 2004 que fueron 2.519 casos.

$$2.519 \times 0,90/100 = 22,67.$$

Se estima que 23 cánceres de pulmón por año son producidos por HAPs en el trabajo.

En la tabla 23 se observan los resultados de aplicar este concepto a los módulos de alto riesgo de cáncer de pulmón en los que se ha valorado la exposición a HAPs y hemos obtenido un exceso de riesgo de la enfermedad.

**Tabla 23. Fracción atribuible a los HAPs para el cáncer de pulmón de los módulos ocupacionales del estudio CAPUA con alto riesgo de cáncer de pulmón**

Módulos Ocupacionales	Fracción atribuible
AT	0,69
FUI	0,83
NVI	0,076
PE	0,075

Nota: en AT (administrativos del transporte) son casos de baja exposición.

Observamos que es el módulo de fundición el que presenta mayor fracción atribuible, 0,83; indica que el cáncer de pulmón es 83 % más frecuente en los trabajadores con alta exposición a HAPs que en los que no están expuestos (ver tabla 23).

La correcta interpretación de la fracción atribuible es importante respecto a todos los casos de enfermedad (expuestos y no expuestos).

## Resultados

---

Se realiza el cálculo de los ORs crudas y ajustadas por sexo, edad y tabaco para los módulos ocupacionales y se obtiene los resultados de la tabla 22. El módulo de fundiciones la OR bruta (=1,76) es mayor que la OR ajustada (=1,72) con un intervalo de confianza del 95% entre 1,08 y 2,75. Significa que hay un cinco por ciento de posibilidades de encontrar enfermos de cáncer de pulmón y que hayan tenido alta exposiciones a HAPs por efecto del azahar y un 95% de probabilidad de que altas exposiciones a HAPs contribuyen a la génesis del cáncer de pulmón.

Analizando las OR (ajustadas y crudas) se ve un exceso de riesgo para el cáncer de pulmón en todos los módulos excepto en acerías.

Se encontró un incremento de riesgo de tener cáncer de pulmón en los que estuvieron con alta exposición a HAPs en fundiciones de 72% respecto a los hombres que no tiene alta exposición a HAPs en la fundición.

Con el número de trabajadores expuestos a HAPs en cada actividad industrial estimada en el CAREX-Asturias y el número de trabajadores afiliados a la Seguridad Social, se ha realizado una matriz trabajo exposición. Cada uno de estos dos ejes se ha dividido en cuartiles para comprobar si en las actividades económicas donde se produce un mayor número de expuestos a HAPs, se correlacionan con las actividades económicas que se han descrito por la IARC con un exceso de riesgo para el cáncer de pulmón.

Se valoran ochenta y dos clases de actividad del CNAE 2009 según BOE 28 de abril 2007, en las que se estiman existe exposición a HAPs, de forma que las clases de actividad fueron ordenadas en percentiles (cuartiles) según dos criterios:

1º. Prevalencia de exposición a HAPs.

2º. Población afiliada con la contingencia profesional cubierta por la Seguridad Social.

## Resultados

Estos dos ejes de priorización permitieron construir una matriz en función de ambos parámetros (ver ANEXO IV), de forma que se considera tanto el mayor número de exposiciones a HAPs, y por tanto la peligrosidad ante el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, como la población laboral potencialmente vulnerable al riesgo. Atendiendo a ambos criterios, las ramas prioritarias en función del número de exposiciones a HAPs y la población potencialmente vulnerable en Asturias son los que realizan las tareas que se describen en la tabla 24.

**Tabla 24. Tareas con más trabajadores expuestos a HAPs**

4º cuartil expuestos y 3º cuartil nº trabajadores.	4º cuartil expuestos y. 4º cuartil nº trabajadores.
Limpieza y mantenimiento de hornos en la industria de cerámica.	Destilación de alquitrán, producción de alquitrán, brea, creosota y coque.
Fundición de hierro (uso de polvos de alquitrán o carbón en tierras de fundición)	Producción de petróleo de esquisto.
Uso de aceites minerales sin tratar y semi-tratados como fluido en proceso de metales en torneado.	Fundición.
Trabajo con una posible exposición fuerte a humo de escape de motores (reparación de coches).	Tratamiento de corrosión de coches con productos de brea.
Trabajo con exposición fuerte a humo de escape de motores (cabins de peaje, aparcamientos).	Hornos de coque en fabricas de acero.
Construcción y mantenimiento de líneas telefónicas (postes de creosota, contacto de la piel).	Limpieza y mantenimiento de hornos en industrias de acero y fundiciones.
Trabajos de mantenimiento, limpieza de chimeneas etc.	
3º cuartil expuestos y 4º cuartil nº trabajadores.	
Uso de aceites minerales sin tratar y semi-tratados como fluido en proceso de metales en torneado.	
Soldadura de acero pintado en espacios reducidos.	

**DISCUSIÓN**

---

### DISCUSIÓN.

Este estudio confirma el importante papel de las exposiciones a HAPs en el trabajo como factor determinante del riesgo de cáncer de pulmón. Hemos encontrado evidencias de un exceso de riesgo para contraer cáncer de pulmón por exposición a HAPs en la literatura científica como se puede ver en las siguientes referencias, en las que se incluyen las ocupaciones objeto de análisis en esta tesis doctoral.

Boffeta y colaboradores (48) en el año 2007 ven un exceso de riesgo de cáncer de pulmón en la gasificación de carbón, (RR=2,58 con IC95 % 2,28-2,92), la producción de coque (RR=1,58 con IC95%1,47-1,69), las fundiciones de hierro y acero (RR=1,40 con IC95% entre 1,31-1,49), los techadores (RR=1,51 con IC95% entre 1,28-1,78) RR es el riesgo relativo y IC95% el intervalo de confianza del 95%.

Ramírez y colaboradores en el 2011(121), reflexionan acerca de que el riesgo de cáncer de pulmón puede estar subestimado si no se consideran las contribuciones de los HAPs en fase gaseosa. De hecho en su estudio, los niveles de HAPs están por encima de la unidad de riesgo del BaP (UR=8,7 X10<sup>-5</sup>) con un UR= 8,7 X10<sup>-4</sup> que lo han utilizado como equivalente de los HAPs para estimar el riesgo de cáncer debido a la exposición a HAPs.

En las entrevistas de los módulos ocupacionales del estudio CAPUA se pregunta específicamente por la frecuencia que realizan una tarea y en las condiciones respecto a la distancia, espacios cerrados etc en los casos en que los trabajadores están próximos a focos de combustión.

La exposición crónica a la quema de combustibles debido a la concentración, al tipo de exposición (forma física de presentación) y a la composición de hidrocarburos, producen mayor incidencia de cánceres. Hilgaertner y colaboradores en el 2011 (122), en su estudio con ratones expuestos a HAPs, valoran el hecho de que en la actualidad las

## Discusión

---

concentraciones son aproximadamente un octavo menos de la concentración que había hace años, y que hoy se utiliza un combustible sintético diseñado para eliminar los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Concluyen que estos cambios en la reducción de la exposición, no eliminaron los efectos perjudiciales sobre el sistema inmunológico.

LI y colaboradores en el año 2011 publican un estudio donde constatan un aumento del cancer de pulmón en el ASR para el cribado de cáncer de pulmón de las distinta áreas de china con un valor 6,97 veces mayor en el área geográfica de mayor quema de carbón respecto a la más baja. La tasa de de cáncer de pulmón está relacionada con la distribución de carbón y en proporción directa a la cantidad de quema de carbón humeante, pero no asociada con la combustión de carbón sin humo.

Ahn y colaboradores (49) en el 2006 publican un estudio de morbilidad por cáncer entre los trabajadores del hierro y acero en Corea. La morbilidad por cáncer de pulmón estaba significativamente aumentada con un riesgo relativo estandarizado  $SRR=2,35$  con un IC 95% de 1,07 a 4,92 y la morbilidad para todas las formas de cáncer de pulmón estaba significativamente alta entre los trabajadores de mantenimiento en comparación con los de producción y los administrativos ( $SRR=1,27$  con un IC 95% entre 1,00 y 1,60).

Armstrong y colaboradores (50) en el año 2004 realizaron una revisión sistemática y posterior metanálisis para constatar las publicaciones existentes sobre el riesgo de cáncer de pulmón después de la exposición a HAPs y concluyen que los datos disponibles permiten afirmar que la exposición ocupacional por inhalación a HAPs se asocia con un riesgo de cáncer de pulmón en los hornos de coque , fábricas de gas e industrias de aluminio con un exceso de riesgo de 1,06 cuando se ha trabajado durante toda la vida con  $1\text{mg}/\text{m}^3$  de exposición a benzopireno.

Lewis y colaboradores (51) en el 2003 publican que en los trabajadores de

## Discusión

---

la industria petrolera, las observaciones recogidas indicaron un aumento en la incidencia de cáncer de pulmón en la exposición a coque de petróleo.

Xu y colaboradores (52) en el 1996 observaron que el riesgo de cáncer de pulmón resultó ser significativamente superior en aquellos trabajadores que llevaban quince o más años realizando tareas de fundición y laminación, elaboración de ladrillos ignífugos, carga o tareas en hornos de coque. Se observaron importantes gradientes dosis-respuesta en las exposiciones a polvo y benzo(a)pireno, tanto para cáncer de pulmón como de estómago. Globalmente hablando, los trabajadores siderúrgicos que estén expuestos en el trabajo a aerocontaminantes, tienen un 40 % más de riesgo de padecer cáncer de pulmón y estómago.

Finkelstein y colaboradores (53) en el año 1994, observaron que el riesgo relativo de muerte por cáncer de pulmón entre los trabajadores de la siderurgia era de 1,10 en una de las ciudades de Ontario. El riesgo más elevado correspondía a los trabajadores empleados en las fundiciones, hornos de coque y fosos de colada. Según un estudio retrospectivo realizado por higienistas industriales, el aumento de riesgo constatado entre los trabajadores destinados en la colada del acero podría estar asociado a la utilización de untes para los moldes a base de brea, (producto que no se emplea hoy en día) o a la exposición a fibras minerales.

Partanen y colaboradores (80) en un metanálisis sobre veinte estudios no encontraron riesgo elevado de cáncer de pulmón en trabajadores del asfalto, pero si en los de la construcción que se dedicaban a impermeabilizar tejados.

Bofetta y colaboradores (103) en un estudio de cohorte mostraron que la mortalidad por cáncer de pulmón en trabajadores del asfalto era mayor que en los trabajadores de la construcción con una SMR de 1,17 y un intervalo de confianza del 95% de 1,04-1,30.

## **Discusión**

---

La inconsistencia entre los estudio puede ser debida a la diversidad de asfalto y al control insuficiente de variables de confusión como tabaco, dieta, productos de la combustión diesel.

### **Discusión de la metodología.**

El tipo de diseño del estudio es el adecuado puesto que es del tipo caso y control; parte de la enfermedad que en nuestro estudio es el cáncer de pulmón agrupados por trabajadores con la misma ocupación y vemos si en ellas hay o no hay exposición a HAPs en el medio laboral. Hay doce ocupaciones del CAPUA descritas como de alto riesgo para el cáncer de pulmón y en ellas analizamos si la exposición a HAPs aumenta el riesgo de que aparezca el cáncer de pulmón.

La definición de caso se ha realizado siguiendo un protocolo con criterios homologados y control de calidad realizado por neumólogos. Las muestras de tumores frescos han sido congeladas a -150°C o fijados en parafina y son recogidas y almacenadas rutinariamente por el Banco de Tumores del Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA).

La codificación de la localización tumoral se llevó a cabo de acuerdo con la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 9), y su correspondencia con la CIE 10 que es la vigente en la actualidad y en la que el cáncer de pulmón está clasificado con el código C34.

En este orden de reflexiones nos preguntamos si la población es representativa de la población en Asturias para poder extrapolar los resultados.

## Discusión

---

Con los datos del SADEI (62) los hospitales de referencia en los que se recogen los casos y los controles dan cobertura a más del 50 % de la población asturiana.

Hay una fuerte homogeneidad sobre la información que se recoge acerca de las exposiciones al tener un número importantes de casos y controles en la misma área geográfica.

Concluimos por lo tanto que se pueden extrapolar la fracción atribuible a la población de Asturias.

Se han valorado las preguntas y respuesta codificadas de las entrevistas a 63 módulos ocupacionales y para poder comparar los resultados con los publicados hasta la fecha, se han seleccionado en base a los que presenten alto riesgo de cáncer de pulmón reconocido a nivel internacional y en base a las actividades señaladas con un indicador de alerta por el organismo oficial que declarar la enfermedad profesional.

La lista A recoge siete actividades y ocupaciones con evidencia de producir cáncer de pulmón en humanos según la IARC (3,4), cinco de las siete actividades económicas que recoge, aparecen en el sistema de alertas de la declaración de enfermedades profesionales.

El sistema de alertas de Enfermedades Profesionales señala las actividades económicas en las que se debe priorizar las actuaciones en materia de prevención según los índices establecidos. Concretamente para el grupo seis que es el grupo de cancerígenos ocupacionales, debido a la gravedad de la enfermedad, la declaración de un único caso ya cumple los requisitos para figurar entre las alertas. De la relación de actividades en alerta descrita en el año 2010, nos encontramos con las siguientes actividades en las que se originan HAPs:

2120 - Fabricación de especialidades farmacéuticas

## Discusión

---

2211 - Fabricación de neumáticos y cámaras de caucho

**3011 - Construcción de barcos y estructuras flotantes**

**4121 - Construcción de edificios residenciales**

4719 - Otro comercio al por menor en establecimientos no especializados

1812 - Otras actividades de impresión y artes gráficas

2311 - Fabricación de vidrio plano

2319 - Fabricación y manipulado de otro vidrio, incluido el vidrio técnico

**2451 - Fundición de hierro**

**2511 - Fabricación de estructuras metálicas y sus componentes**

**3020 - Fabricación de locomotoras y material ferroviario**

4520 - Mantenimiento y reparación de vehículos de motor

Fuente: <http://www.segsocial.es/prdi00/groups/public/documents/binario/145097.pdf>. Consultado en abril del 2011.

Nota: en negrita están las actividades con alto riesgo de producir cáncer de pulmón (lista A) y el resto de las que figuran aquí arriba son actividades con riesgo probable de producir cáncer de pulmón (lista B).

Puesto que la lista A de alto riesgo de cáncer de pulmón las actividades están codificadas, estableciendo la obligada correspondencia entre CNAE 09 del sistema de alerta y el CNAE 93 del CAREX, los códigos de actividad económica de estas cinco actividades nos aparecen en el CAREX-Asturias las siguientes tareas donde hay exposición a HAPs:

- recubrimiento/pintado con una superficie de resina-epoxi en astilleros (pinturas de base alquitranada) se estima que hay 13 trabajadores expuestos en esta tarea realizada en la construcción de barcos y estructuras flotantes.
- soldadura de acero pintado se estima que hay 13 trabajadores expuestos en esta tarea realizada en la construcción de barcos y estructuras flotantes.

## Discusión

---

- alquitranado de tejados, se estima que hay 36 trabajadores expuestos en esta tarea realizada en la construcción de edificios residenciales. Hay que mencionar que se utilizaba en la época en la que trabajaban los diagnosticados de cáncer de pulmón; en la actualidad ya no se usa alquitrán sino que se utiliza betún y en este caso se considera que la exposición a HAPs es despreciable.
- limpieza y mantenimiento de hornos en industrias de acero y fundiciones se estima que hay 164 trabajadores expuestos en esta tarea realizada en la actividad económica con código CNAE 09, 2451 que es fundición de hierro y que corresponde con las actividades del CNAE 93 producción de tubos de hierro (donde se estiman que hay 44 trabajadores expuestos a HAPs), producción de accesorios de tubos de hierro (donde se estiman que hay 7 trabajadores expuestos a HAPs) y hornos de coque (donde se estiman que hay 116 trabajadores expuestos a HAPs).  
Las fundiciones de hierro con uso de polvos de alquitrán o carbón han reemplazado las breas de alquitrán de hulla por polvo de carbón, resultando una reducción del nivel de HAPs.
- La actividad de fabricación de estructuras metálicas y sus componentes descrita así en el CNAE 09 se corresponde en el CNAE 93 con trabajadores de fundición, endurecimiento de metales y el uso de aceites minerales sin tratar y semi-tratados como fluido en proceso de metales en torneado.

En la fundición se estima que hay 140 trabajadores expuestos para la actividad de fabricación y estructuras metálicas.

En el endurecimiento de metales, se estiman que hay 61 trabajadores expuestos a HAPs en la fabricación de estructuras metálicas y sus componentes.

En el uso de aceites minerales sin tratar y semi-tratados como fluido en proceso de metales en torneado, se estima que hay 8 trabajadores expuestos a HAPs.

Esta última actividad no es considerada para el estudio que plantea esta tesis porque la forma de contacto con los HAPs en esta tarea hace que la lesión se produzca en piel y no hay evidencia que sea lesiva para el pulmón.

- En la fabricación de locomotoras y material ferroviario el CNAE 09 corresponde con tres CNAEs 93 y de ellos sólo el recubrimiento/pintado con una superficie de resina-epoxi en la industria ferroviaria (pinturas de base alquitranada) está registrado en el CAREX como exposición a HAPs. Para los datos de Asturias se estiman que hay 13 trabajadores expuestos en esta tarea realizada en la fabricación de locomotoras y material ferroviario.

Hay que valorar que hay tareas como el recubrimiento de resinas epoxi, que las pueden estar realizando los mismos trabajadores para actividades económicas distintas, como se ve en la estimación del número de personas que realizan esta actividad y están expuestos a HAPs en la industria naval y en la fabricación de locomotoras y material ferroviario. Para comprobarlo, en este caso se fue a la fuente de donde se nutren nuestros datos, para no duplicar trabajadores. En esta actividad el CAREX estaba desglosado a dos dígitos con lo que no se pudo discernir entre la actividad 35111 que corresponde con la construcción de barcos y estructuras flotantes y la actividad 35200 que corresponde a la fabricación de locomotoras y material ferroviario.

La sistemática oficial es que cuando se da de alta en la Seguridad Social al trabajador se le asigna a la actividad industrial que va a realizar, incluidos

## Discusión

---

los trabajadores autónomos, subcontratas etc con los que se puede dar el caso que intervengan en distintas actividades económicas sin variar el registro oficial del CNAE asignado, este dato nos hace inclinarnos por la idea de que aunque coincidan en número, son trabajadores distintos.

Los cuatrocientos cuarenta trabajadores expuestos a HAPs que hemos obtenido tras depurar de la forma que se ha ido explicando en los párrafos anteriores, constituyen el 15,48 % del la estimación total de trabajadores expuestos a HAPs en Asturias y trabajan en las actividades donde hay que mantener una alerta para detectar enfermedades profesionales, a la par que son actividades de alto riesgo para desarrollar cáncer de pulmón.

La declaración oficial de cáncer laboral por este agente no registró el cáncer de pulmón y por eso se explica como indicábamos en la introducción de esta tesis que únicamente aparezca en la declaración oficial de enfermedades profesionales de Asturias en el periodo que va desde el año 2007 al 2010 la actividad de reparación de vehículos a motor, donde se realiza tratamiento de la corrosión de coches con productos de brea como origen de lesiones premalignas de piel.

Hay que aclarar que la exposición a HAPs no implica que sean HAPs cancerígenos, de hecho una medición individual en voluntarios del área metropolitana de Grenoble en Francia halló que los HAPs predominantes fueron el fluoranteno (no clasificado como cancerígeno para humanos) y pireno indeno (2B o posiblemente cancerígeno) teniendo la concentración del benzo(a) pireno, una concentración inferior a éstos (103). Es cierto que las mediciones ambientales son inferiores del orden de 2 a 3 veces las ocupacionales. Y que las concentraciones en invierno son mayores que en verano por el uso de calefacción etc.

La presencia de HAPs como mezcla crea desafíos importantes para la evaluación de la exposición en epidemiología, incluyendo la elección de un

## Discusión

---

indicador adecuado del potencial carcinogénico de la mezcla, que hasta la fecha es el papel que se le atribuye al benzo (a) pireno.

Además hay estudios que cuestionan si polimorfismos genéticos están implicados en la mayor excreción de 1-OH pireno, un metabolito del benzo (a) pireno (124).

¿Son los cuestionarios obtenidos mediante entrevistas personales un método aceptable de medir la exposición?

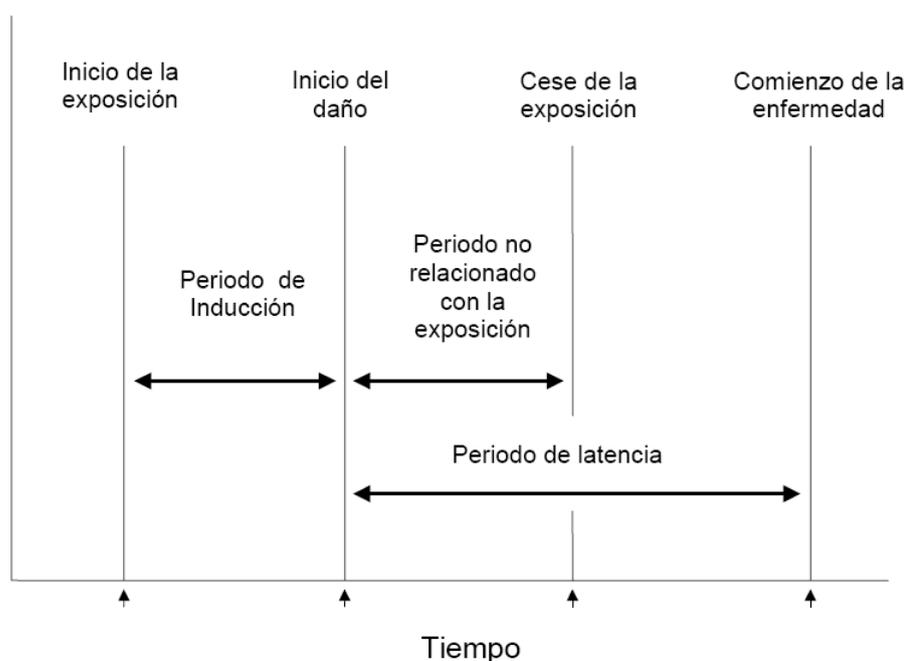
En la evaluación de la exposición a HAPs, los métodos cuantitativos tienen una buena correlación entre ellos, tanto la determinación de BaP que ha sido propuesto como indicador más específico de la exposición a HAPs y que aporta el potencial cancerígeno, como la medición de materiales solubles en benceno, que en los estudios de Armstrong y Tremblay en el año 1994, constatan que proporciona un mejor ajuste dosis respuesta para el cáncer de pulmón.

En la mayoría de las ocasiones no se disponen de estas mediciones y la opción de usar métodos semicuantitativos, como en este estudio, es una opción aceptable, más aún si tenemos en cuenta que para la medición hay que considerar que varía la exposición por área de trabajo dentro de un mismo centro, por ocupación dentro de una misma actividad económica y también varían los procesos que están en constante renovación al incluir nuevas tecnologías, incluso con la composición y los cambios en la formulación de la materia prima, que da como resultado perfiles muy diferentes. Concretamente en el caso de las fundiciones, Sanderson y colaboradores en el año 2005 nos ilustran que los factores de equivalencia tóxica para las mezclas de HAPs emitidos fueron mayores en unos tipos de fundición que en otros (114), así pues las mediciones cuantitativas hay que acotarlas al momento y espacio en que se realizaron.

## Discusión

---

El tiempo de latencia y de inducción propuesto para los tumores sólidos es superior a 10 años (119). Los conceptos de inducción y latencia fueron desarrollados principalmente respecto a factores que actúan induciendo la transformación neoplásica, no a los factores que posibilitan la acción facilitadora de los oncogenes.



**Figura 13. Tiempo de inducción y de latencia del cáncer en relación con la exposición a cancerígenos.**

En la revisión bibliográfica realizada por Bosetti y colaboradores (5) en el año 2005, para ver la relación entre la exposición a HAPs y cáncer de pulmón, se analizan estudios de Noruega con exposiciones desde el año 1919, Francia desde el año 1950, Canadá desde el año 1954, Italia desde el año 1965 y EEUU desde el año 1977, se concluye con la posibilidad de que el seguimiento de un máximo de 15 años era insuficiente para ver resultados estadísticamente significativos.

El estudio realizado en el desarrollo de esta tesis, con trabajadores afectos de cáncer de pulmón y sus controles, nos sitúa en un tiempo de latencia adecuado para poder ver la causalidad entre los HAPS y la enfermedad, si

## Discusión

---

consideramos las fechas en las que los casos y los controles están recogidos que es desde el año 2000 y que la industria minero-siderúrgica tuvo su apogeo en los años setenta. Asturias fue pionera en ser una de las regiones más industrializadas de España, específicamente en siderometalúrgica y minería, actividades donde se producen HAPs.

Para complementar los resultados esta doctoranda ha utilizado las estimaciones del CAREX, conseguidas gracias a la gran experiencia de higienistas, a la confirmación de los resultados con otras fuentes y al uso de índices que valoran la concordancia de las exposiciones, para clasificar las tareas de las actividades económicas y de las ocupaciones en orden a priorizar los recursos preventivos según la prevalencia de la exposición y al número de trabajadores afectos.

Con las estimaciones de exposición del CAREX en nuestra región y el número de trabajadores afiliados a la seguridad social por CNAE he elaborado una matriz para ver la prioridad de actuación a la hora de prevenir cáncer de pulmón por exposición a HAPs.

En el cuadrante de la matriz con mayor número de exposiciones a HAPs y el de mayor número de trabajadores afiliados a la Seguridad Social, tenemos que de los seis procesos descritos, cinco de ellos se encuadran en actividades de la lista A y son:

Destilación de alquitrán.

Producción de alquitrán, brea, creosota y coque.

Producción de petróleo de esquisto.

Limpieza y mantenimiento de hornos en industrias de acero y fundiciones.

Hornos de coque en fábricas de acero.

La tarea que nos queda, tratamiento de corrosión de coches con productos de brea, se realiza en la actividad de reparación de vehículos que se contempla en la lista B de probables causa de cáncer de pulmón.

Las zonas contiguas de este cuadrante de la matriz, también hacen referencia a actividades de la lista B, excepto dos tareas que se encuadran en el cuarto cuartil para exposición a HAPs y tercer cuartil para número de trabajadores afiliados a la Seguridad Social que son, la limpieza de hornos en la industria de cerámica y el uso de polvos de alquitrán o de carbón en la fundición, ambas actividades están en la lista A.

Las matrices empleo-exposición (MEE) son herramientas de conocimiento e investigación útiles y eficientes que permiten identificar y caracterizar la exposición a riesgos laborales a partir de una información mínima (ocupación, actividad económica) sobre la historia laboral de las personas.

La hipótesis de la que parte el CAREX-ESP es que es posible utilizar y mejorar una matriz ya existente, la de Finlandia (FINJEM) para adaptarla a las condiciones y características de la exposición a riesgos laborales en nuestro país. Este instrumento permite considerar la exposición a riesgos laborales tanto con fines de investigación como para la vigilancia e intervención sobre determinantes de la salud de origen laboral en la población asturiana.

Las matrices de ocupación-exposición (JEM) consisten en una clasificación cruzada entre una lista de ocupaciones y una lista de agentes (116,117). La utilización de matrices JEM (Job Exposure Matrix) tiene una serie de ventajas e inconvenientes. Entre las ventajas están su bajo coste, su alta posibilidad de repetición y su uso en estudios donde las actividades están poco detalladas constituyendo el único método factible para analizar grandes bases de datos sobre exposiciones ocupacionales.

Entre las limitaciones destaca la subjetividad en la clasificación de la exposición. Un error de clasificación diferencial o no diferencial causados

## **Discusión**

---

por la variabilidad de la exposición en una misma ocupación, variabilidad a lo largo del tiempo y variabilidad intra-trabajadores.

Generalmente, este sesgo no está relacionado con la probabilidad de desarrollar el evento de interés, es por tanto no diferencial y usualmente conduce a los estimadores hacia la hipótesis nula. Según Goldberg y colaboradores (125), la mala clasificación cualitativa puede sesgar los estimadores de riesgo, mientras que la mala clasificación cuantitativa (entre categorías de exposición) puede sesgar la relación exposición respuesta. Además, las características e intensidad de exposición varían entre los distintos países y entre las distintas regiones de un mismo país, por lo que una matriz diseñada para un estudio puede no ser adecuada para otro. El CAREX-ESP utilizó la base de la matriz finlandesa (FINJEM) y se adaptó a las circunstancias de nuestro país. Fue diseñada con posterioridad, por lo que podría no reflejar en todos los casos el nivel de exposición existente en los años setenta y los ochenta.

Incluso con estas limitaciones, la matriz trabajo exposición o empleo exposición sigue constituyendo un método eficiente para complementar el análisis de cada una de las ocupaciones de interés, ya que permiten aumentar la potencia al unir sujetos que desempeñan distintas ocupaciones para las que se estima un rango similar de exposición.

### **Discusión de los resultados.**

La evaluación de la exposición a HAPs en epidemiología es un desafío, puesto que estos agentes se presentan como una mezcla. A la hora de evaluar la exposición a HAPs, hemos utilizado bases de datos donde codificamos la intensidad, duración y frecuencia de la exposición. Este procedimiento de combinación puede estar subestimando la exposición.

Para ver si la exposición a HAPs está asociada con el cáncer de pulmón los

## Discusión

---

casos tendrían prevalencia de exposición a HAPs mayor que los controles, es decir la exposición aumentará el riesgo de cáncer de pulmón y es lo que sucede cuando analizamos la población del estudio CAPUA en su globalidad. La proporción de casos expuestos es 0,16 y la proporción de controles expuestos es 0,12.

En esta tesis se halló un incremento de riesgo de tener cáncer de pulmón en los que estuvieron con alta exposición a HAPs en fundiciones de 72% (OR = 1,72 con un IC95% entre 1,08 y 2,75) respecto a los hombres que no tienen alta exposición a HAPs en la fundición. Cuando el riesgo por estar en la fundición y sin exposición a HAPs es del 71% (OR = 1,71 con un IC95% entre 1,11 y 2,63). Como se puede ver por los intervalos de confianza del 95% los resultados son estadísticamente significativos.

Boffeta y colaboradores (48) en el año 2007 ven un exceso de riesgo de cáncer de pulmón en las fundiciones de hierro y acero (RR=1,40 con IC95% entre 1,31-1,49) y para alta exposición a HAPs.

Nadon y Siemiaticky (120) en el año 1995 obtienen una OR de 1,8 con un IC95% entre 1,1 a 3,0 en un estudio de casos-contróles en Montreal (Canadá), entre los no fumadores y los fumadores ocasionales pero no entre los fumadores habituales.

Para saber si hay interacción con otros factores observamos las Odds Ratios cruda y ajustada. Consideramos que la diferencia es grande cuando una multiplica a la otra por 1,5 o más e indica, bien que hay interacción con otros factores si hay homogeneidad en las Odds Ratios de los diferentes estratos, o bien que hay confounding si no hay esa homogeneidad en las Odds Ratios. No hay una gran diferencia entre las OR crudas y ajustadas de nuestro estudio, excepto para los módulos administrativo del transporte (AT) e industria naval (NVI), cuando observamos las Odds Ratio en la categoría "sin exposición a HAPs". Es

## Discusión

---

decir, la interacción se da cuando se ha valorado una no exposición al agente cancerígeno. Por tanto ver si hay interacción o confounding no aporta nada a la hipótesis que pretendemos demostrar en esta tesis que es que la exposición en el trabajo a HAPs evidencia un exceso de riesgo de cáncer de pulmón.

Si son mayores las OR de uno, hay riesgo en la exposición para la enfermedad. El hecho de que en el módulo ocupacional de la acería no obtengamos una OR mayor que uno, probablemente se deba a que en la valoración realizada para otras exposiciones de agentes cancerígenos, es precisamente en la acería donde se obtienen los mayores resultados ya que obtuvimos que quince de los diecisiete casos y diecisiete de los veinte controles estaban expuestos a sílice cristalina y/o amianto, y/o cromo VI y/o níquel. Otras causas de los resultados a favor de la hipótesis alternativa, además de que tengan más peso otras exposiciones como la sílice (en las demoliciones a cuchara o en la limpieza de lingoteras o en la producción de acero al silicio) o exposición a gases emitidos por la fusión de la chatarra (entre la que nos encontramos plástico, barnices, pinturas), habría que buscarlas en que las acerías de horno eléctrico la exposición a HAPs sea menor que si los hornos utilizasen materia orgánica, que las medidas de ventilación fuesen eficaces y nos aseguren la ventilación de 3 a 5 volúmenes de aire por hora – tanto con medidas naturales como con medidas de captación de los humos antes de que se depositen (a la salida del horno u otros focos de calor, en el techo de las naves...), o a que en este módulo los trabajadores habían tenido otras ocupaciones laborales aparte del trabajo en acerías. Respecto al tiempo de permanencia en acerías trece casos de los diecisiete enfermos con cáncer de pulmón que fueron entrevistados, estuvieron más de diez años desarrollando ese trabajo.

Además de la acería, nos encontramos OR menores de la unidad, en la categoría de baja exposición de los módulos ocupacionales de fundición y

## Discusión

---

peón. Sólo en el módulo de controlador-vigilante la OR es menor que uno en la categoría de alta exposición pero es un resultado que tendrá que ser valorado en el futuro cuando se dispongan de más casos ya que en esta categoría disponemos de un único caso entrevistado y para el análisis de casos esta doctoranda en base a lo encontrado en la bibliografía médica a este respecto ha establecido que se tengan un mínimo de cinco entrevistas ocupacionales por módulo, tanto para los caso como para los controles.

Para las mujeres, era de esperar no tener la participación suficiente para poder analizar los efectos de la exposición a HAPs en los lugares de trabajo, puesto que las mujeres que trabajan en ellos son una minoría. La investigación epidemiológica ocupacional en este tipo de industria primaria, raramente se realiza en mujeres (27); si las mujeres se incluyen en la muestra de trabajadores a estudiar, muchas veces se excluyen del análisis por su pequeño número. Por esto, estudios basados en mujeres en la industria, tienden a usar metodologías más débiles que aquellos estudios basados en hombres.

Por tipo histológico los resultados del estudio CAPUA guardan concordancia con lo descrito hasta el momento, es decir, tenemos resultados consistentes, ya que el tipo epidermoide (con el 10,43 % de los casos en peones) y el tipo adenocarcinoma (con el 8,37% de los casos en trabajadores de la fundición) están entre los de mayor frecuencia. Aún así, el hecho de que el tipo microcítico sea el más frecuentes en los trabajadores con mayor exposición a HAPs en el módulo de fundición, siendo únicamente los cánceres escamosos de pulmón los que se pueden declarar oficialmente en España como cáncer laboral producido por este agente cancerígeno; estudios futuros podrán corroborar o negar la hipótesis de que haya más tipos histológicos de cáncer de pulmón que deben ser contemplados con la calificación de ocupacionales.

Respecto al número de ocupaciones de los casos en los que obtuvimos resultados estadísticamente significativos, la mayoría de los entrevistados en fundición estuvieron en ese trabajo durante toda su vida laboral a diferencia de los administrativos del transporte y empleados en la industria ferroviaria, en los que predominaba haber tenido dos ocupaciones en su historia laboral. El hecho de que los operarios de fundición hayan trabajado en ese módulo ocupacional durante toda su vida laboral y tengamos unos resultados estadísticamente significativos de exceso de riesgo en la valoración de alta exposición, hace que nuestra hipótesis se refuerce.

Los resultados de la adaptación de la matriz de trabajo-exposición en el Principado de Asturias son que la limpieza y mantenimiento de hornos en industrias de fundiciones están entre las actividades con mayor prevalencia de exposiciones a HAPs y con mayor número de trabajadores expuestos, constituyendo el 15,4% de las actividades encuadradas entre las de mayor exposición a HAPs. Considerando los resultados de esta tesis, vemos que es precisamente en el módulo de la fundición donde el exceso de riesgo de contraer cáncer de pulmón nos da un resultado estadísticamente significativo y es una actividad que aparece en el sistema de alertas de Enfermedades Profesionales.

Una descripción similar de las tareas puede aparecer en varias combinaciones de percentiles distintas, o lo que es lo mismo en distintos cuadrantes de la matriz elaborada para priorizar las actuaciones preventivas por número de exposiciones. Esto se explica porque se pueden realizar las mismas tareas en actividades económicas distintas y ser éstas actividades las que difieren a la hora de estar expuesto en mayor o menor medida a los HAPs. La única tarea que realmente la localizamos en varios cuadrantes intermedios es "Limpieza y mantenimiento de hornos en la industria de ladrillos", que como se puede

## Discusión

---

recordar el estudio CAPUA no había contemplado la elaboración de una entrevista para esta actividad. Hay algunas descripciones de las tareas como son el “uso de aceites minerales sin tratar y semi-tratados como fluido en proceso de metales en torneado” que están en el tercer cuartil de prevalencia de exposición y el cuarto cuartil respecto al número de trabajadores y viceversa, es decir cuarto cuartil e prevalencia de exposición y tercer cuartil respecto al número de trabajadores; también es el caso del trabajo con exposición fuerte a humo de escape de motores (transporte en minería subterránea), que aparece en el primero y segundo cuartil de prevalencia de exposición y en el primer cuartil de número de trabajadores. Como es fácilmente deducible, estas dos últimas descripciones de tareas se localizan en zonas contiguas de la matriz trabajo –exposición con lo que reafirman la validez de la agrupación a la hora de planificar y programar medidas preventivas.

Las fortalezas del estudio CAPUA son la captación de casos incidentes y una muestra aleatoria de controles, con participación inusualmente alta, más del 90%, máximo teniendo en cuenta que la información se recogió cara a cara, con información detallada, proporcionada por cuestionarios estructurados y semiestructurados, realizados por entrevistadores entrenados.

Al tener muchos casos de la misma área geográfica hay una fuerte homogeneidad de la información sobre la exposición que se recoge de los casos y de los controles.

La validez de los datos recogidos permite el estudio de la interacción de los factores ocupacionales del cáncer de pulmón por primera vez de España.

La evaluación detallada de la exposición a HAPs por vía inhalatoria y la evaluación a otros agentes que coexisten en el lugar de trabajo con los

## Discusión

---

HAPs condujo a una mejoría de la calidad sobre historiales de trabajo del estudio CAPUA y aumentó la comparabilidad en relación a otros estudios de riesgo de cáncer de pulmón entre los trabajadores expuestos a HAPs (107, 108, 109, 110, 111).

En la interpretación de los resultados se han considerado posibles fuentes de sesgos:

La fiabilidad del historial del trabajo recogido por entrevista al mismo trabajador puede tener sesgo de memoria, no obstante el grupo de interés científico de vigilancia de la salud para el cáncer ocupacional en Francia (GISCOP) (106) y un extenso cuerpo de discusión científica prueban que son considerados como una fuente generalmente buena de información. El sesgo de memoria aplicado al cuestionario ocupacional es siempre no diferencial, ya que en nuestro país las personas no suelen causar al trabajo de su enfermedad.

En la codificación de las ocupaciones se han podido cometer un error aleatorio al no tener en cuenta ocupaciones que pudieran tener un alto o bajo nivel de exposición a HAPs pero el hecho de ser un error aleatorio no influye en los resultados.

En la codificación de las ocupaciones se han podido cometer un error no diferencial, es decir, tanto en casos como en controles, al eliminar ocupaciones que tiene alto nivel de exposición a HAPs. El efecto sería hacia la subestimación del riesgo de padecer la enfermedad. Los múltiples problemas de comparación nos hicieron desechar, en base a la plausibilidad biológica y a la consistencia en la información de la literatura, los módulos ocupacionales que no están en la lista A ni en la lista B codificadas y que están descritas en el apartado métodos. Con otros objetos de estudio se podría valora la exposición debido a la baja sensibilidad y especificidad en la definición de exposición.

## Discusión

---

Otra posible limitación del estudio es la falta de mediciones cuantitativas en las empresas para la evaluación de la exposición a nivel individual y de la naturaliza semicuantitativa del cálculo de la exposición.

La clasificación errónea de exposición probablemente ocurre en todos los estudios. La única pregunta es la dirección y la magnitud del error de clasificación no diferencial de exposición.

La clasificación errónea de la exposición individual, si se produce, lo más probable es que los resultados se inclinen hacia la atenuación de las estimaciones de riesgo ya que conocemos que cantidades relativamente pequeñas de clasificación errónea, puede dar riesgos de sesgo hacia la hipótesis alternativa, por lo que tener un resultado positivo refuerza la hipótesis que queremos probar.

¿Por qué es especialmente difícil una correcta filiación del grado de exposición en los HAPs? Primero hay que saber si la fuente de exposición proporciona niveles altos, medios o bajos de HAPs buscando cada caso en la literatura científica. En segundo lugar se puede estar expuesto a HAPs y no ser cancerígenos; un ejemplo son los humos de negro carbón, que la literatura científica reconoce como un grado de baja intensidad de exposición a HAPs y además de estar considerados así, la IARC los clasifica como agente sin las evidencias suficientes de causar cáncer en humanos. La complejidad de evaluar HAPs va más allá de su presencia y nombre de la sustancia, incluso un mismo agente se clasifica como cancerígeno o no cancerígeno en humanos según la forma física de presentación. Un ejemplo que ilustra esta afirmación son los bitúmenes que no están clasificados por la IARC como cancerígeno en humano y sí lo están los vapores de bitúmenes o humos de asfalto (29).

El poder de detectar efectos pequeños cuando la prevalencia de coexposiciones son tan frecuentes como en el presente estudio, se ve en

## Discusión

---

la falta de efecto al ajustar por la mayoría de los agentes valorados.

En la evaluación realizada de forma dicotómica (Si/No) a otras exposiciones de cancerígenos (sílice cristalina inhalable, amianto, cromo VI y níquel) en los módulos ocupacionales del estudio CAPUA con alto riesgo de cáncer de pulmón y expuestos a HAPs, encontramos en fundición que dieciocho de los setenta y cinco casos y quince de los cuarenta y cuatro controles con entrevistas ocupacionales valoradas habían tenido en su trabajo exposición a uno o varios de los cancerígenos evaluados. En el módulo de peón hay veinticuatro de los sesenta y tres casos y dieciséis de los cincuenta y uno controles con entrevistas ocupacionales valoradas. Esta coexposición se ha manifestado con más fuerza en el módulo de acerías con quince de los diecisiete casos y diecisiete de los veinte controles. La industria naval uno de los seis controles y uno de las doce casos con entrevistas ocupacionales valoradas se ha valorado coexposición y en el módulo ocupacional de controlador-vigilante dos de doce casos y uno de doce controles, en la industria ferroviaria cuatro de seis casos y dos de doce controles, en los administrativos del transporte sólo tenía uno de treinta y ocho casos y en los controles no había ninguno en la categoría SI en la valoración a otras exposiciones. En el resto de módulos no se alcanzaba el mínimo de cinco casos o controles para realizar la valoración.

Aún así quiero comentar que no se he planteado el ajuste de los resultados por el grado de educación (un indicador de estatus socioeconómico) puesto que se realiza generalmente para controlar las variables no ocupacionales (por ejemplo, el estilo de vida) los factores de confusión o para hacer frente a la selección diferencial, es decir la no respuesta entre casos y controles) y que en nuestro estudio no se ha dado ya que tenemos más del 99% de respuesta en la realización de entrevistas en ambos grupos. Además, hay autores sostienen que ello conduciría a subestimar los riesgos laborales. Es decir la ocupación en si

## Discusión

---

es ya considerada una clasificación social.

Nuestro exceso de riesgos para hombres de la lista A está en consonancia con los que se encuentran en diferentes países. La baja OR entre los expuestos y los no expuestos a HAPs en la fundición (0,01) se puede explicar por la coexistencia de otros cancerígenos en los módulos de alto riesgo de cáncer de pulmón. El amianto es frecuente en la fabricación de equipos de construcción naval y ferrocarril. El cromo y el arsénico en las fundiciones e industrias químicas y del metal. El módulo ocupacional de la fundición tiene el mayor número de expuestos y el mayor exceso de riesgo en el grupo de alta exposición a HAPs (OR 1,72) y una fracción atribuible de FA de 0,79, cuando la FA para todos los módulos es de 0,90.

Cuanto más años han estado trabajando más riesgo de tener cáncer de pulmón, resultados ajustados por la edad, concretamente en el módulo de fundición tenemos un exceso de riesgo estadísticamente significativo en los de alta exposición a HAPs, y vemos que en los otros dos módulos con mayor número de trabajadores con más de 10 años de trabajo, que son administrativos del transporte e industria ferroviaria, hay más exceso de riesgo de cáncer de pulmón con resultados también estadísticamente significativos, pero en ambos casos sin estar expuestos a HAPs.

En los estudios de exposición ocupacional y cáncer de pulmón, los riesgos relativos ajustados con el tabaco rara vez difieren considerablemente de las estimaciones sin ajustar. Esto es sorprendente porque parece que la situación perfecta para que se produzca confusión. Sin embargo, a pesar de la falta de evidencia de que la confusión es un problema común, casi todos los artículos epidemiológicos incluye una larga discusión sobre factores de confusión no controlados o residuales.

Hopf y colaboradores en el año 2009 en las fundiciones de aluminio (118), siguiendo la línea de Alexandrie y colaboradores en el año 2000, obtienen

## Discusión

---

resultados inconsistentes respecto al análisis de CYP1A1, GSTM1 y GSTP1 polimorfismos y su efecto sobre los niveles de biomarcadores. Los polimorfismos genéticos en el citocromo 450 1A1 y el enzima GSTM1 pueden reflejar variaciones interindividuales en la susceptibilidad de los HAPs. Cuando son portadores del CYP1A1 LLE/genotipo Val y del GSTM1 nulo, se encontró más nivel de OH-pireno urinario que determina la exposición diaria de HAPs, (los aductos de ADN reflejan la exposición crónica de HAPs).

Finalizaré la discusión en torno a dos resultados que se pueden extraer de este estudio. En primer lugar, una proporción considerable del exceso de riesgo por cáncer de pulmón en relación a la población general, observada del estudio CAPUA es probablemente atribuible a la exposición a HAPs en el trabajo. La cifra en Asturias para el año 2004 superaría los veinte casos y no hay que olvidar que todos y cada uno de ellos se podrían haber evitado si hubiera una conciencia de implantación de medidas preventivas cuyo paso previo es conocer el riesgo.

En segundo lugar, sabiendo que la evaluación realizada para la selección de ocupaciones expuesta a HAPs ya tiene por sí un alto riesgo de cáncer de pulmón, el haber hallado un módulo ocupacional con exceso de riesgo de cáncer de pulmón por exposición a HAPs estadísticamente significativo, como es el caso de la fundición, es especialmente relevante. En el nivel de alta exposición a HAPs obtuvimos un exceso de riesgo de padecer la enfermedad de 72% frente a los no expuestos a HAPs.

En los otros dos módulos ocupacionales con resultados estadísticamente significativos para un exceso de riesgo de cáncer de pulmón, se comprueba que los trabajadores tuvieron una vida laboral con trabajos en otras ocupaciones, donde bien no hay HAPs o si los hay, no cumplen los criterios de inclusión como exposición a HAPs para ser evaluados como generadores de un exceso de riesgo para el cáncer de pulmón.

## **Discusión**

---

En el grupo 2A o probablemente cancerígenos, precisamente donde están clasificados el benzo (a) pireno, que se considera referente de los HAPs, es donde más se debe potenciar la investigación para priorizar los recursos preventivos a adoptar, ya que a pesar de la especial motivación hacia la prevención laboral en los últimos años, no hay que olvidar que los recursos son limitados.

**CONCLUSIONES**

---

### CONCLUSIONES.

1. Doce módulos ocupacionales del estudio CAPUA cumplen el doble requisito de estar en las actividades de alto riesgo de cáncer de pulmón y estar expuestos a HAPs.
2. La evaluación de la exposición a HAPs tiene la dificultad de que los HAPs son una mezcla y no un agente, por lo tanto se debe elegir un indicador adecuado del potencial carcinogénico.
3. La exposición a HAPs en el conjunto de todos los módulos ocupacionales seleccionados, indica que hay riesgo de cáncer de pulmón por HAPs.
4. En el análisis por módulos ocupacionales encontramos que en la fundición existe un exceso de riesgo de cáncer de pulmón en los trabajadores con altas exposiciones a HAPs.
5. En la matriz utilizada, en la celda con mayor prevalencia de exposición y mayor número de trabajadores, encontramos la actividad de la fundición.
6. El análisis ocupacional en mujeres no se ha podido realizar por no tener historias laborales suficientes en las ocupaciones seleccionadas.
7. El tipo histológico de cáncer de pulmón que con mayor frecuencia se da en las fundiciones del estudio CAPUA es el microcítico. Se necesitan otros estudios para valorar la inclusión de este tipo de cáncer en el RD 1299/2006.
8. Extrapolando la fracción atribuible de la ocupación a la población de Asturias, tenemos 23 cánceres de pulmón que son debidos a exposiciones laborales de HAPs. Todos ellos se pueden y deben evitar.

## Conclusiones

---

9. Se debe explicitar cáncer de pulmón en el grupo seis (cancerígeno) agente J (HAPs) en vez del genérico "carcinoma de células escamosas", que es la declaración oficial actual, para favorecer la divulgación de que el cáncer de pulmón por HAPs es contingencia profesional.
10. La falta de reconocimiento del cáncer laboral de pulmón dificulta enormemente la prevención de esta enfermedad profesional.



### BIBLIOGRAFÍA.

1. Boffetta P, Jourenkova N, Gustavsson P. Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 444-472.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15; 27(12):2893-917.
3. Ahrens W, Merletti F A standard tool for the analysis of occupational lung cancer in epidemiologic studies. *Int J Occup Environ Health* 1998; 4(4):236-240.
4. Mirabelli D, Chiusolo M, Calisti R, et al Database of occupations and industrial activities that involve the risk of pulmonary tumors (in Italian). *Epidemiol Prev* 2001; 25(4-5):215-221.
5. Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: a quantitative review to 2005. *Ann Oncol*. 2007; 18 (3):431-46.
6. Kogevinas M, Castaño-vinyals G, Rodríguez MM, Tardón A, Serra C, Kauppinen T. Estimación de la incidencia y mortalidad por cáncer laboral en España, 2002. *Arch Prev Riesgos Labor* 2008; 11(4):180-187.
7. Mirasbelli D. An improved estimate of the quantitative relationship between polycyclic hydrocarbons and lung cancer. *Occup Environ Med*. 2009. Nov; 66(11):716-7.
8. Garrido P, Majem M, Viñolas N, Artal A, Isla D, Felip E, de Castro J, Terrasa J, García-Campelo R, Bover I, Amador ML, Rosell R. Lung cancer in women: the Spanish female-specific database WORLD 07. *J Thorac Oncol* 2009; 4 (suppl 1): S 424.
9. Argüelles MV, Rodríguez L, Sánchez SC, Redondo ML, González S. "Cáncer en Asturias 2001-2004". Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias. Oviedo 2010.
10. Eurocare 4, <http://www.eurocare.it/>. Survival of cancer patients in Europe, 1995–1999. *Eur J Cancer* 2009; 45(6): 931-991.

## Bibliografía

---

11. Doll R, Peto R. The causes of Cancer: quantitative estimates of avoidable risk of Cancer in The United States today. *JNCI* 1981; 66: 1196.
12. Dreyer L, Andersen A, Pukkala E. Occupation cancers in the Nordic countries. *APMIS* 1997; 105: 68-79.
13. Kogevinas M, Kauppinen T, Boffetta P, Saracci R. Estimation of the burden of occupational cancer in Europe. Final Report to the European Commission of a project funded by the, programme "Europe against Cancer", (Contract SOC 96-200742 05F02), IMIM, Barcelona, 1998.
14. Nurminen, M. Karjalainen, A. Epidemiological estimate of de proportion of fatalities related to occupational factors in Finland. *Scand J Work Health* 2001; 27:161-213.
15. Steenland, K. Dying for work: The magnitude of US Mortality from selected causes of death associated with occupation. *Am J Ind Med* 2003; 43:461-482.
16. Naud C Brugère J. La reconnaissance des cancers professionnels en Europe. Juin 2003. *BTS Newsletter*, N° 21.
17. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: <http://www.ine.es/censoe/menucenso.htm>. [Consultado el 1-04-2011].26:721-740.
18. Kogevinas M, Rodríguez Suárez MM, Tardón A, Serra C. Cáncer laboral en España. Barcelona: Institut Municipal d'Investigació Mèdica de Barcelona, Universitat Pompeu Fabra, Universidad de Oviedo. 2005.
19. Furton K, Pentzke G. G & G. Pentzke. 1998. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. In *Chromatographic Analysis of Environmental and Food Toxicants*. Editor Takayuki Shibamoto. Marcel Dekker Inc. Nueva York.
20. Zhao P, Yu KP, Lin CC. Risk assessment of inhalation exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in Taiwanese workers at night markets. *Int Arch Occup Environ Health*. 2011; 84(3):231-7.
21. Bohlin P, Jones KC, Levin JO, Lindahl R, Strandberg B. Field evaluation of a passive personal air sampler for screening of PAH exposure in workplaces. *J Environ Monit*. 2010; 12 (7):1437-44.

## Bibliografía

---

22. Bjorseth, A. and Ramdahl, T. 1985. Sources and emissions of PAH. In: Handbook of polycyclic aromatic hydrocarbons. Bjorseth, A. and Ramdahl, T. (Eds). Vol 2: 1-20pp. M. Dekker, New York.
23. Blumer M., Youngblood W.W. Polycyclic aromatic hydrocarbons in soils and recent sediments. Science. 188:53-55. American Association for the Advancement of Science, Washington, D.C. 1975.
24. Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, et al. Listing occupational carcinogens. Environ Health Perspect. 2004 Nov; 112:1447-59.
25. Rousseau MC, Straif K, Siemiatycki J. IARC carcinogen update. Environ Health Perspect. 2005; 113: A580-1.
26. Kogevinas M, van der Haar R, Fernández F, Kauppinen T. Sistema de información sobre exposición a cancerígenos en España 2004. Disponible en:  
<http://hesa.etuirehs.org/uk/newsevents/files/InformeCarex.pdf>.
27. Jahn I, Ahrens W, Brüske-Hohlfeld I, Kreuzer M, Möhner M, Pohlabeln H, Wichmann HE, Jöckel KH. Occupational risk factors for lung cancer in women: results of a case-control study in Germany. Am J Ind Med. 1999; 36(1):90-100.
28. Health Organization International Agency For Research On Cancer IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 3 Certain Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Heterocyclic Compounds Summary of Data Reported and Evaluation Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Benz(a)anthracene. Disponible en:  
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol3/volume3.pdf> 08/19/10.
29. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans List of agents IARC Volume 103: Bitumen and bitumen fumes, and some heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons Lyon, France 11-18 Oct 2011 LIST OF AGENTS TO BE REVIEWED: Bitumen and bitumen fumes N-Heterocyclic polycyclic aromatic. Disponible en:  
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/vol103-listagents.pdf>.

## **Bibliografía**

---

30. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, vol. 34: Polynuclear aromatic compounds, Part 3, Industrial exposures in aluminum production, coal gasification, coke production, and iron and steel founding. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1984.
31. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, vol. 35: Polynuclear aromatic compounds, Part 4, Bitumens, coal-tars and derived products, shale-oils and soots. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1985.
32. The carcinogenic risk of chemicals to humans, vol. 32: Polynuclear aromatic compounds, Part 1, Chemical environmental and experimental data. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1984.
33. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, vol. 33: Polynuclear aromatic compounds, Part 2, Carbon blacks, mineral oils and some nitroarenes. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1984.
34. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, suppl. 7: Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs Volumes 1 to 42. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1987
35. Straif K, Baan R, Grosse Y, et al Carcinogenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Lancet Oncol* 2005; 6:931-932.
36. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, vol. 46: Diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarenes. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1989.
37. Yu H. Environmental carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons: photochemistry and phototoxicity. *Journal of Environmental Science and Health*. 20 (2): 149-183. Marcel Dekker Inc., USA.2002.
38. Real Decreto 646/1991, sobre limitación de emisiones a la

## Bibliografía

---

atmósfera de grandes instalaciones de combustión en determinados aspectos referentes a centrales termoeléctricas (BOE núm. 312, de 30 de diciembre de 1995). Medidas de la comisión EPER.

39. PRTR- Europa: de EPER a E-PRTR.<http://www.prtr-es.es/informes/Pollutant.aspx>

40. Nadal M., Schumacher M., Domingo J.L. Levels of PAHs in soil and vegetation samples from Tarragona Country, Spain. *Environmental Pollution*. 132: 1 – 11. Elsevier, Netherland.2004.

41. Mastrangela G., Fadda E., Marzia E. Polycyclic aromatic hydrocarbons and cancer in man. *Environmental Health and Perspectives*. 104: 1166-1170. U.S. Department of Health and Human Services, USA. 1997.

42. Moinelo SR, García R. Formación, emisión, análisis y control de hidrocarburos aromáticos policíclicos. Cursos de formación. INCAR (CSIC), Oviedo.

43. Stephen S. Hecht, Steven G. Carmen, Peter W. Villalta y J. Bradley Hochalter. Análisis de fenantreno y benzo [*a*] Pireno tetraol enantiómeros en orina humana: Relevancia de la región de la bahía diol epóxido. Hipótesis de benzo [*a*] pireno y los estudios de biomarcadores. *Chem. Res. Toxicol.*, 2010, 23 (5), pp 900-908.

44. Hecht SS, Carmen SG, Villalta PW, Hochalter JB. Análisis de fenantreno y benzo [*a*] pireno enantiómeros tetraol en orina humana: la pertinencia de la hipótesis de región de la bahía diol epóxido de benzo [*a*] pireno carcinogénesis y estudios de biomarcadores. *Chem. Res. Toxicol.* 2010 Mayo 17; 23 (5):900-8.

45. Ueng TH, Chang YL, Tsai YY, Su JL, Chan PK, Shih JY, Lee YC, Ma YC, Kuo ML. Potential roles of fibroblast growth factor-9 in the benzo(a)pyrene-induced invasion in vitro and the metastasis of human lung adenocarcinoma. *Arch Toxicol.* 2010 Aug; 84(8):651-60.

46. Olsson A., Kromhout H., Agostini M., Hansen J., Funch Lassen C., Johansen C., Kjaerheim K., Langård S., Stücker I., Ahrens W., Behrens T., Marja-Liisa Lindbohm ML., Heikkilä P., Lützen Portengen D., Shaham J.,

## Bibliografía

---

FerroFrank de Vocht G., Burstyn I., Boffetta P. A Case–Control Study of Lung Cancer Nested in a Cohort of European Asphalt Workers Environ Health Perspect. v. 118(10); 2010.

47. Garattini S, Sarnico M, Benvenuti A, Barbieri PG. PAH exposure in asphalt workers. Med Lav 2010; 101(2):110-7.

48. Bardin-Mikolajczak A, Lissowska J, Zaridze D, Szeszenia Dabrowska-N, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Navratilova M, Bencko V, Janout V, Fevotte J, Fletcher T, 'Mannetje t Un, Brennan P, Boffetta P. Occupation and risk of lung cancer in Central and Eastern Europe: the IARC multi-center case-control study. Cancer Causes Control. 2007 Aug; 18(6):645-54.

49. Ahn YS, Park RM, Stayner L, Kang SK, Jang JK. Cancer morbidity in iron and steel workers in Korea. Am J Ind Med. 2006 Aug; 49(8):647-57.

50. Armstrong B, Hutchinson E, Unwin J, Fletcher T. Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review and meta-analysis. Environ Health Perspect. 2004; 112:970–978.

51. Lewis RJ, Schnatter AR, Drummond I, Murray N, Thompson FS, Katz AM, Jorgensen G, Nicolich MJ, Dahlman D, Thériault G. Mortality and cancer morbidity in a cohort of Canadian petroleum workers. Occup Environ Med. 2003; 60(12):918-28.

52. Xu Z, Brown LM, Pan GW, Liu TF, Gao GS, Stone BJ, Cao RM, Guan DX, Sheng JH, Yan ZS, Dosemeci M, Fraumeni JF Jr, Blot WJ. Cancer risks among iron and steel workers in Anshan, China, Part II: Case-control studies of lung and stomach cancer. Am J Ind Med. 1996 Jul; 30(1):7-15.

53. Finkelstein MM. Lung cancer among steelworkers in Ontario. Am J Ind Med. 1994; 26(4):549-57.

54. Determinación de hidrocarburos policíclicos en aire. Método de captación en filtro y tubo adsorbente y detección fluorimétrica / Cromatografía líquida de alta resolución. MTA/MA-039/A00. Disponible en: [http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/MetodosAnalisis/Ficheros/MA/MA\\_039\\_A00.pdf](http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/MetodosAnalisis/Ficheros/MA/MA_039_A00.pdf)

## Bibliografía

---

55. Mercado Calderón, F. Evaluación del 1-hidroxipireno como bioindicador de la exposición industrial a los hidrocarburos aromáticos policíclicos. *Salud Pública de México*.1993.Vol.35,nº006.pp.607-613.
56. Determinación del 1-hidroxipireno en orina - Método de hidrólisis enzimática con detección fluorimétrica / Cromatografía líquida de alta resolución MTA/MB023/A99.  
Disponible en:[http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/MetodosAnalisis/Ficheros/MB/MB\\_023\\_A99.pdf](http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/MetodosAnalisis/Ficheros/MB/MB_023_A99.pdf)
57. Juanes Pérez Y. Mapa de riesgo químico. Asturias prevención nº17. Instituto Asturiano de Prevención de Riesgos Laborales.2010.
58. International Standard Industrial Classification of All Economic Activities (ISIC). United Nations Publications ST/STAT/M.4/Rev.2/Add.1, Sales No.: E.71.XVII.8. New York, NY: Publishing Service, United Nations; 1971.
59. International Labour Office. International Standard Classification of Occupations. Geneva, Switzerland: International Labour Office; 1968.
60. Clasificación nacional de actividades económicas. Disponible en:<http://www.movelsa.com/ListadoCNAE.htm>. [Consultado el 17-03-2011].
61. Disponible en:  
[http://www.ine.es/daco/daco42/clasificaciones/corr\\_cno11\\_ciuo08.xls](http://www.ine.es/daco/daco42/clasificaciones/corr_cno11_ciuo08.xls)
62. Sociedad asturiana de estudios económicos e industriales (SADEI.). Disponible en: <http://www.sadei.es/> [Consultado el 23-02- 2011].
63. Correspondencia entre CIE 9 y CIE 10. Disponible en:  
<http://www.madrid.org/iestadis/fijas/clasificaciones/corcie.htm>
64. Simonato L, Saracci R. International Labor Organization (ILO), Encyclopedia of Occupational Safety and Health. Geneva, Switzerland: ILO; 1983. Cancer, occupational; p. 369-37.
65. Consonni D, DeMatteis S, Lubin JH, Wacholder S, Tucker M, Pesatori AC, Caporaso NE, Bertazzi PA, Landi MT. Lung cancer and occupation in a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2010 Feb 1; 171(3):323-33.

## Bibliografía

---

66. López Cima MF, García-Pérez J, Pérez-Gómez B, Aragonés N, López-Abente G, Pollán Tardón A, M El riesgo de cáncer de pulmón y la contaminación en una región industrial del norte de España: un estudio de casos y controles de base hospitalaria. *Int J Geogr Salud*. 2011.
67. Plato N, Steineck G. Methodology and utility of a job-exposure matrix. *Am.J.Ind.Med*. 1993; 23(3):491-502.
68. Mirabelli D, Chiusolo M, Calisti R, Massacesi S, Richiardi L, Nesti M, Merletti F. Database of occupations and industrial activities that involve the risk of pulmonary tumors. *Epidemiol Prev*. (2001).
69. Armstrong BG, Gibbs G. Exposure-response relationship between lung cancer and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *Occup Environ Med*. 2009 Nov; 66(11):740-6. Epub 2009 Jun 21.
70. De Matteis S, D Consonni, Bertazzi PA. La exposición a carcinógenos ocupacionales y el riesgo de cáncer de pulmón. Evolución de las estimaciones epidemiológicas de la fracción atribuible. *Acta Biomed*. 2008; 79(Suppl 1):34-42.
71. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, IARC Monographs, Vol. 63, International Agency for Research on Cancer, Lyon (1995).
72. Jongeneelen FJ, Scheepers PT, Groenendijk A, van Aerts LA, Anzion RB, Bos RP, et al. Airborne concentrations, skin contamination, and urinary metabolite excretion of polycyclic aromatic hydrocarbons among paving workers exposed to coal tar derived road tars. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1988; 49:600-607.
73. Jongeneelen FJ. Benchmark guideline for urinary 1-hydroxypyrene as biomarker of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Ann Occup Hyg*. 2001. Jan; 45(1):3-13.
74. Dor F, Haguenoer JM, Zmirou D, Empereur-Bissonnet P, Jongeneelen FJ, Nedellec V, Person A, Ferguson CC, Dab W. Urinary 1-hydroxypyrene as a biomarker of polycyclic aromatic hydrocarbons exposure of workers on a contaminated site: influence of exposure conditions. *J Occup Environ Med*. 2000 Apr; 42(4):391-7.

## **Bibliografía**

---

75. Jongeneelen FJ. Methods for routine biological monitoring of carcinogenic PAH-mixtures. *Sci Total Environ*. 1997 Jun 20; 199(1-2):141-9.
76. Callén MS, López JM, Mastral AM. Seasonal variation of benzo(a)pyrene in the Spanish airborne PM10. Multivariate linear regression model applied to estimate BaP concentrations. *J Hazard Mater*. 2010; 180(1-3):648-55.
77. De Matteis S, Consonni D, Bertazzi PA Exposure to occupational carcinogens and lung cancer risk. Evolution of epidemiological estimates of attributable fraction. *Acta Biomed*. 2008;79(suppl 1):34-42.
78. Friesen MC, Demers PA, Spinelli JJ, Lorenzi MF, Le ND. Comparison of two indices of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a retrospective aluminium smelter cohort. *Occup Environ Med*. 2007; 64(4):273-8.
79. Kauppinen T, Heikkilä P, Partanen T, Virtanen SV, Pukkala E, Ylöstalo P, et al. Mortality and cancer incidence of workers in Finnish road paving companies. *Am J Ind Med*. 2003; 43:49-57.
80. Partanen T, Boffetta P. Cancer risk in asphalt workers and roofers: review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Ind Med*. 1994;
81. Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. Bases de datos de tesis doctorales. Disponible en: [http:// www.mcu.es/TESEO/](http://www.mcu.es/TESEO/) . Consultado en abril 2011.
82. Ferlay J, F. Bray, P. Pisani and D.M. Parkin. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC. Cancer Base No. 5. versión 2.0, IARC Press, Lyon, 2004. Disponible en: [www-dep.iarc.fr](http://www-dep.iarc.fr).
83. López-Abente, G. et al. (2007). Atlas Municipal de Mortalidad por Cáncer en España 1989-1998. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto Nacional Carlos III. 152 p.
84. Kogevinas M, Rodríguez MM, Tardón A, Serra C. Cáncer laboral en España. Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud (ISTAS). 2005; [citado 10 de Oct 2006] Disponible en:

## Bibliografía

---

<http://www.istas.ccoo.es/descargas/INFORMECANCER.pdf>

85. Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Young R, Ahrens W, Boffetta P et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med.* 2000; 57: 10-18.

86. Harvard Center Harvard Center For Cancer Prevention. Human causes of cancer: Harvard School of Public Health, 1996. Disponible en: <http://www.hsph.harvard.edu/cancer/publications/reports.html>

87. Boffetta P, Saracci R, Kogevinas M, Wilbourn J, Vainio H. Occupational carcinogens. In: Stellman JM de. *ILO Encyclopaedia on Occupational Health and Safety*, 2nd edition, Geneva, ILO 1998, pp 4-18.

88. Stata Corp Stata Statistical Software, version 9.2. Stata Corporation, College Station: Texas, 2007.

89. 35. DW Hosmer, Lemeshow S. *Aplicada de regresión logística*. Nueva York, Nueva York: John Wiley & Sons, 1989.

90. Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C; CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol.* 2010 May; 21 Suppl 3:30-36.

91. Datos de mortalidad por cáncer en España en el año 2007 del Centro Nacional de Epidemiología, perteneciente al Instituto Carlos III. Disponible en:

[http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi\\_cancer.jsp](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_cancer.jsp)

92. Kogevinas M, Maqueda J, De la Orden, V, Fernández F, Kauppinen T, Benavides FG. Exposición a carcinógenos laborales en España: aplicación de la base de datos CAREX. *Arch Prev Riesgos Labor.* 2000; 3(4): 153-159.

93. Praml G, Novack D. Information on a new occupational disease: "Lung cancer caused by polycyclic aromatic hydrocarbons with evidence of the effect of a cumulative dose of at least 100 benzo(a)pyrene years ([microgram/m<sup>3</sup>] \* years). *Pneumologie.* (1998).

94. Strickland P, Kang D. Urinary 1-Hydroxypyrene and other PAH metabolites as biomarkers of exposure to environmental PAH in air

## **Bibliografía**

---

- particulate matter. *Toxicol Lett*. 1999; 108 (2-3):191-9.
95. Hu Z., Y. Wang, X. Wang, G. Liang, X. Miao, Y. Xu, W. Tan, Q. Wei, D. Lin y H. Shen. "DNA repair gene XPC genotypes/haplotypes and risk of lung cancer in a Chinese population." *Int J Cancer*. 2005. 115(3): 478-83.
96. UNE-EN 689. Atmósfera en el lugar de trabajo. Directrices para la evaluación de la exposición por inhalación de agentes químicos para la comparación con los valores límites y estrategia de medición. AENOR. 1996.
97. Rosén G, Andersson IM, Walsh PT, Clark RDR, Säämänen A, Heinonen K et al. A review of video exposure monitoring and occupational hygiene tool. *Ann Occup Hyg* 2005; 49:201-17.
98. Hill AB, Fanning EL. Studies in the incidence of cancer in a factory handling inorganic compounds of arsenic. Mortality Experience I the factory. *Br J Ind Med* 1948; 5:1-6.
99. Doll R, Peto R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955; 12:81-88.
100. Schulte PA. Gaps in Scientific Knowledge about the carcinogenic potential of asphalt /bitumen fumes. *J Occup Environ Med Hyg* 2007; 4 (s1):3-5.
101. NIOSH: guideline for mix asphalt pavers. Part I. New Highway-class pavers. National Institute for Occupational Health. DHHS(NIOSH) Publication N° 97 105 (1997). 2007-115 (2007).
102. NIOSH: reducing workers exposed to asphalt fumes from roofing kettles. National Institute for Occupational Safety and Health. DHHS (NIOSH) Publication N° 2007-115 (2007).
103. Boffetta P, Burstyn T, Partanen T, Kromhout H, Svane O, Langard B et al. Cancer mortality among European asphalt workers: an international epidemiological study/Results of the analysis based on titles job. *Am J Ind Med*.
104. Coglianò VJ. The IARC monograph: a resource for precaution and prevention. *Occup Environ Med* 2007; 64:572.
105. Rego G, Rego R. Enfermedades respiratorias ocupacionales y

## Bibliografía

---

medioambientales. Fundamentos para su investigación clínico - epidemiológica. Sociedad asturiana de medicina y seguridad en el trabajo.2007.

106. Thébaud Mpyne A. El cáncer laboral en Francia y supervención. Retos para la prevención del riesgo químico. VI foro de ISTAS.2010. Disponible en : <http://www.univ-paris13.fr/giscop/>

107. Leader A, Fernández-Somoano A, López-Cima MF, González-Arriaga P, Pascual T, Marrón MG, Tardón A. Educational inequalities in quantity, duration and type of tobacco consumption among lung cancer patients in Asturias: epidemiological analyses. *Psicothema*. 2010 Nov; 22(4):634-40. González-Arriaga P, López-Cima MF, Fernández-Somoano A, Pascual T, Marrón MG, Puente XS, Tardón A. Polymorphism +17 C/G in matrix metalloprotease MMP8 decreases lung cancer risk. *BMC Cancer*. 2008 Dec 19; 8:378. PubMed PMID: 19094243; PubMed Central PMCID: PMC2628929.

108. Fernández-Rubio A, López-Cima MF, González-Arriaga P, García-Castro L, Pascual T, Marrón MG, Tardón A. The TP53 Arg72Pro polymorphism and lung cancer risk in a population of Northern Spain. *Lung Cancer*. 2008 Sep; 61(3):309-16. Epub 2008 Mar 11. PubMed PMID: 18336951.

109. López-Cima MF, González-Arriaga P, García-Castro L, Pascual T, Marrón MG, Puente XS, Tardón A. Polymorphisms in XPC, XPD, XRCC1, and XRCC3 DNA repair genes and lung cancer risk in a population of northern Spain. *BMC Cancer*. 2007 Aug 16; 7:162. PubMed PMID: 17705814; PubMed Central PMCID: PMC2020474.

110. Tardón A, Lee WJ, Delgado-Rodriguez M, Dosemeci M, Albanes D, Hoover R, Blair A. Leisure-time physical activity and lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2005 May; 16(4):389-97. Review. PubMed PMID: 15953981; PubMed Central PMCID: PMC1255936.

111. Marín MS, López-Cima MF, García-Castro L, Pascual T, Marrón MG, Tardón A. Poly (AT) polymorphism in intron 11 of the XPC DNA repair gene enhances the risk of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.

## **Bibliografía**

---

2004 Nov; 13(11 Pt 1):1788-93. PubMed PMID: 15533908.

112. Zmirou D, Masclat P, Boudet C, Dor F, Déchenaux J. la exposición personal a la atmósfera hidrocarburos policíclicos aromáticos en una población adulta en general y la evaluación del riesgo de cáncer de pulmón. *J Occup Environ Med.* 2000. 42 (2):121-6.

113. Sanderson E, Kelly P, Farant JP. Efecto de la tecnología de fundición Söderberg, composición de la pasta de ánodo, y el trabajo por turnos sobre la relación entre el benzo [a] pireno y los hidrocarburos aromáticos policíclicos. *J Occup Hyg Medio Ambiente.* 2005 .2 (2):65-72.

114. Yaffe D, Y Cohen, Arey J, Grosovsky AJ. Análisis múltiple de HAPs y nitro-HAPs en la cuenca de Los Ángeles. 2001 Apr; 21 (2):275-94.

115. Bouyer J, HernonD. Retrospective evaluation of occupational exposures in population based case-control studies general overview with special attention to job exposure matrices. *Int J Epidemiol.* 1993.22 Suppl 2:557-564.

116. Coughlin SS, Chiazze L, Jr. Job exposure matrices in epidemiological research and medical surveillance. *Occup. Med.* 1990; 5(3):633-46.

117. Hopf NB, Carreon T, Talaska G. Biologica markers of carcinogenic exposure in the aluminium smelter industry: a systematic review. *Occup Environ Hyg.* 2009.Sep; 6(9):562-81.

118. Armenian HK, Lilienfeld AM. The distribution of incubation periods of neoplastic diseases. *Am. J. Epidemiol.* 1974; 99(2):92-100.

119. Nadon L, Siemiatycki J, Dentar R. Riesgo de cáncer debido a los hidrocarburos aromáticos policíclicos. *Am J In Med* 1995;28:303-24.

120. Ramírez N, Cuadras AM, Rovira E, Marcé RM, Borrull F. Evaluación de riesgos relacionados a los Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos atmosférica en las fases de gas y de partículas cerca de instalaciones industriales. *Environ Health Perspectives.* 2011.

121. Hilgaertner JW, El X, Camacho D, Badowski M, Witten M, Harris DT. La influencia de la composición de los hidrocarburos y las condiciones de exposición en el avión de combustible inducida inmunotoxicidad. *Toxicol Ind Salud.* 2011.

## **Bibliografía**

---

122. Li J Zhang Y, Y Li, Yin G, Y Li, Ning B, Guo J. Estudio descriptivo sobre la epidemiología del cáncer de pulmón en el área de producción de carbón en el este de Yunnan, China. Zhongguo Fei Ai Za Zhi. 2011.
123. Alexandrie AK, Warholm M, Carteasen U, Un Axmoon, Hagmar L, Levin JO, Ostman C, Un Rannug. CYP1A1 y GSTM1 polimorfismos afectan a los niveles urinarios de 1-hidroxi pireno después de la exposición a HAPs. Carcinogénesis.2000Apr; 21(4):669-76.
124. Goldberg M, Hemon D. Occupational epidemiology and assesmente of exposure.Int J Epidemiol.Suppl 2:S5-S9.



### ANEXOS.

ANEXO I: Actividades recogidas en el RD 1299/2006 par la declaración de los HAPs en el grupo 6 de cancerígenos.

Lesiones premalignas de piel. Carcinoma de células escamosas.
Fabricación de pigmentos, deshollinado de chimeneas, pavimentación de carreteras, aislamientos.
Preparación de aditivos para papel autocopiativo.
Operaciones de laminado en metalurgia.
Fabricación de cables eléctricos.
Fabricación de tela asfáltica.
Trabajos en hornos de carbón o coque.
Procesos de fabricación en los que se utilice polvo de carbón.
Producción de aluminio.
Fabricación de electrodos.
Producción, transporte y almacenamiento de productos de asfalto.
Operaciones de destilación en la industria del petróleo.
Trabajos de pavimentación.
Trabajos de eliminación de suelos asfaltados.
Aplicación de pinturas con base de alquitrán.
Tratamiento antióxido de vehículos.
Conductores de vehículos automóviles.
Montadores de motores.
Mecánicos (trabajos de reparación de vehículos).
Trabajadores de aparcamientos.
Trabajos en unidades de combustión (calderas).
Producción de gas ciudad.
Mantenimiento de redes eléctricas subterráneas.
Producción de ladrillos refractarios y cerámicos.
Producción de carburo de silíceo.
Fabricación de neumáticos.
Trabajos de impresión en artes gráficas.

### ANEXO II: Equivalencias en las clasificaciones de carcinogenicidad de los grupo 1 y 2A de la IARC con DFG, ACGHI, INSHT, UE y EPA.

IARC International Agency for Research on Cancer	Grupo 1: Carcinógeno para el hombre. Aquellos compuestos , mezclas y ocupaciones, que según información disponible (estudios epidemiológicos bien diseñados y con suficiente número de personas) han demostrado concluyentemente la aparición de un número de cánceres superior en los expuestos respecto a los no expuestos y, además los estudios en animales han resultados positivos.	Grupo 2A: probable carcinógeno para el hombre
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft	Grupo A: Carcinógenos confirmados. Grupo A1: Sustancias capaces de inducir tumores malignos según datos epidemiológicos en el hombre. Grupos A2: Sustancias carcinógenas en condiciones comparables a la exposición laboral humana y que, por tanto, pueden considerarse carcinógenas para el hombre.	Grupo B: Sustancias con sospecha de potencial carcinogénico.
ACGIH American Conference of Industrial Hygienist	A1: Carcinógenos reconocidos para el hombre.	A2: Sospechoso de ser carcinógeno para el hombre.
INSHT. Notas técnicas de prevención (NTP) del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. España.	Primera categoría. Carcinógenos reconocidos para el hombre	Segunda categoría. Sospechosos de ser carcinógeno para el hombre
Unión Europea	1y 2 comprobado en el hombre con estudios epidemiológicos y en animales respectivamente	3 posible efecto carcinogénico en el hombre
EPA, United States Environmental Protection Agency	A carcinógenos probados en humanos mediante estudios epidemiológicos, B1 probable en estudios epidemiológicos y concluyente en animales y B2 no hay estudios epidemiológicos sólo se ha visto en animales	C posible carcinógeno en humanos

## Anexos

---

ANEXO III: Número de centros de trabajo en Asturias registrados con actividades dónde puede haber exposición a HAPs. Enero 2008.

CNAE-93	Cuenta de CNAE-93	Suma de Plantilla
10101	16	829
10102	16	3.346
10103	1	15
<b>TOTAL 10</b>	<b>33</b>	<b>4.190</b>
13202	2	31
13203	1	1
<b>TOTAL 13</b>	<b>3</b>	<b>32</b>
14113	5	31
14123	13	134
14130	2	48
14210	17	133
14221	2	6
14303	1	5
14304	4	43
14305	3	103
14501	1	5
14502	2	22
<b>TOTAL 14</b>	<b>50</b>	<b>530</b>
15110	22	288
15130	65	763
<b>TOTAL 151</b>	<b>87</b>	<b>1.051</b>
15201	4	45
15202	12	140

## Anexos

15203	1	12
<b>TOTAL152</b>	<b>17</b>	<b>197</b>
<b>TOTAL 15</b>	104	1.148
17120	2	3
17130	1	1
17250	4	16
17302	2	5
17303	2	10
17400	17	115
17510	1	1
17543	2	5
17600	1	1
17710	1	1
<b>TOTAL 17</b>	<b>33</b>	<b>158</b>
20101	72	381
20102	10	93
20200	1	6
20301	83	589
20302	15	42
20400	9	42
20510	26	144
<b>TOTAL 20</b>	<b>216</b>	<b>1.297</b>
21111	1	328
21210	9	54
21230	6	119
21250	5	204
<b>TOTAL 21</b>	<b>21</b>	<b>705</b>
<b>23100</b>	<b>2</b>	<b>106</b>
<b>TOTAL 23</b>	<b>2</b>	<b>106</b>

## Anexos

<b>24141</b>	<b>3</b>	<b>11</b>
<b>24142</b>	<b>10</b>	<b>368</b>
<b>24301</b>	<b>11</b>	<b>150</b>
24612	3	10
24661	3	51
24662	7	31
<b>TOTAL 24</b>	<b>37</b>	<b>621</b>
25110	1	6
25120	7	38
25130	11	64
<b>TOTAL 251</b>	<b>19</b>	<b>108</b>
<b>25220</b>	<b>7</b>	<b>496</b>
<b>25241</b>	<b>13</b>	<b>219</b>
<b>25242</b>	<b>3</b>	<b>41</b>
<b>TOTAL 252</b>	<b>23</b>	<b>756</b>
<b>TOTAL 25</b>	<b>42</b>	<b>864</b>
<b>26110</b>	<b>3</b>	<b>755</b>
<b>26120</b>	<b>14</b>	<b>295</b>
<b>TOTAL 261</b>	<b>17</b>	<b>1050</b>
<b>26260</b>	<b>25</b>	<b>857</b>
<b>TOTAL 262</b>	<b>25</b>	<b>857</b>
26400	3	45
<b>TOTAL 264</b>	<b>45</b>	<b>1.952</b>
26510	4	524
<b>TOTAL 265</b>	<b>4</b>	<b>524</b>
26610	19	312
26630	15	298

## Anexos

26640	1	6
26650	1	4
26660	13	332
<b>TOTAL 266</b>	<b>49</b>	<b>952</b>
26820	9	57
<b>TOTAL 268</b>	<b>9</b>	<b>57</b>
<b>TOTAL 26</b>	<b>149</b>	<b>5.392</b>
27100	18	9.298
27420	7	993
27432	2	945
27440	2	99
27510	3	173
27530	7	352
27540	2	14
<b>TOTAL 27</b>	<b>41</b>	<b>11.874</b>
28110	144	3.717
28740	6	21
28751	2	23
28752	2	2
28753	46	479
<b>TOTAL 28</b>	<b>200</b>	<b>4.242</b>
<b>29110</b>	<b>4</b>	<b>45</b>
<b>29142</b>	<b>1</b>	<b>50</b>
<b>29230</b>	<b>4</b>	<b>15</b>
<b>29520</b>	<b>18</b>	<b>428</b>
<b>TOTAL 29</b>	<b>27</b>	<b>538</b>
<b>33100</b>	<b>66</b>	<b>263</b>
<b>TOTAL 33</b>	<b>66</b>	<b>263</b>

## Anexos

34100	3	306
34200	22	385
34300	13	453
<b>TOTAL 34</b>	<b>38</b>	<b>1.144</b>
35111	30	765
35120	3	7
35200	6	86
35410	1	1
35500	1	5
<b>TOTAL 35</b>	<b>41</b>	<b>864</b>
<b>40111</b>	<b>9</b>	<b>502</b>
<b>40112</b>	<b>4</b>	<b>100</b>
<b>40114</b>	<b>2</b>	<b>165</b>
<b>40115</b>	<b>6</b>	<b>48</b>
<b>TOTAL 4011</b>	<b>21</b>	<b>815</b>
45111	228	3.546
45112	58	488
45120	8	59
45211	1.746	14.276
45212	29	568
45213	7	520
45214	4	49
45215	3	30
45216	2	30
45217	310	2.398
45221	24	293
45222	8	89
45232	27	561
45240	3	5

## Anexos

45251	71	1.135
45252	15	153
45253	29	830
45310	429	4.501
45320	74	530
45331	285	1.433
45332	68	721
45340	60	1.411
45410	122	358
45421	109	486
45422	146	798
45430	134	624
45441	5	24
45442	145	567
45450	353	1.790
45500	20	328
<b>TOTAL 45</b>	<b>4.522</b>	<b>38.601</b>
51110	12	45
51120	5	62
51130	12	78
51140	13	19
51150	11	27
51160	7	38
51170	24	112
51180	25	92
51190	79	268
51210	70	254
51220	10	40
51230	4	6
51240	4	16
51310	61	541
51321	10	61

## Anexos

51322	42	356
51323	2	11
51330	24	140
51340	116	652
51350	4	130
51360	12	136
51370	5	70
51381	61	621
51382	76	520
51391	18	208
51392	48	385
51410	21	134
51421	23	94
51422	8	21
51423	9	32
51430	46	383
51441	4	39
51442	6	19
51450	67	321
51460	89	735
51471	43	249
51472	12	40
51473	9	26
51474	3	9
51475	71	475
51510	40	181
51521	2	52
51522	42	419
51523	2	4
51524	13	66
51531	42	203
51532	21	126
51533	122	640

## Anexos

51534	48	322
51541	27	253
51542	12	126
51551	4	19
51552	4	27
51553	23	128
51560	5	22
51571	39	258
51572	13	52
51600	34	247
51611	3	24
51612	13	71
51620	29	339
51630	2	6
51660	34	174
51670	13	227
51680	15	93
51691	52	420
51692	28	205
51700	180	1.032
<b>TOTAL 51</b>	<b>2.028</b>	<b>13.201</b>
<b>60211</b>	<b>1</b>	<b>46</b>
<b>60212</b>	<b>13</b>	<b>306</b>
<b>60213</b>	<b>63</b>	<b>1348</b>
<b>60214</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>TOTAL 6021</b>	<b>78</b>	<b>1701</b>
63110	23	297
63121	3	23
63122	1	5
63124	14	115
63211	1	306

## Anexos

63212	1	35
63213	1	63
63214	62	256
63215	16	131
63221	13	448
63222	9	122
63231	2	129
63232	8	66
63301	10	35
63302	122	604
63303	10	60
63400	71	448
<b>TOTAL 63</b>	<b>367</b>	<b>3.143</b>
64110	3	640
64120	35	316
64200	50	1.452
<b>TOTAL 64</b>	<b>88</b>	<b>2.408</b>
73100	38	521
73200	6	20
<b>TOTAL 73</b>	<b>44</b>	<b>541</b>
74111	274	683
74112	63	436
74113	34	69
74120	611	2.685
74130	22	124
74141	158	1.100
74142	1	1
74150	4	7
74201	235	838
74202	187	1.937

## Anexos

74203	10	85
74204	92	584
74301	2	156
74302	56	442
74401	136	885
74402	15	60
74501	6	48
74502	9	105
74503	63	2.461
74601	2	4
74602	32	2.210
74700	692	12.299
74811	18	40
74812	34	56
74820	3	6
74831	10	39
74832	5	14
74833	15	175
74841	5	48
74842	20	145
74843	279	3.215
74860	1	803
<b>TOTAL 74</b>	<b>3.094</b>	<b>31.760</b>
75111	35	788
75112	48	7.578
75113	330	9.219
75120	11	456
75130	5	193
75140	17	265
<b>TOTAL 751</b>	<b>446</b>	<b>18.499</b>
75220	7	454
75230	8	230
75240	6	93

## Anexos

75250	4	310
<b>TOTAL 752</b>	<b>25</b>	<b>1.087</b>
<b>TOTAL 75</b>	<b>471</b>	<b>19.586</b>
80101	64	486
80102	58	1.451
80210	67	4.069
80221	79	1.210
80222	58	359
80301	5	11
80302	16	2.353
80303	2	5
80411	78	401
80412	1	1
80421	42	358
80422	172	645
80423	177	1.170
<b>TOTAL 80</b>	<b>819</b>	<b>12.519</b>
85110	44	19.035
85120	244	809
85130	398	962
85141	105	278
85142	17	424
85143	25	75
85144	49	117
<b>TOTAL 851</b>	<b>882</b>	<b>21.700</b>
90010	4	31
90020	13	530
90030	19	141
<b>TOTAL 90</b>	<b>36</b>	<b>702</b>

## Anexos

### ANEXO IV: Matriz prevalencia exposición a HAPs en el trabajo – N° de trabajadores afiliados a la Seguridad Social.

		N° trabajadores ASTURIAS 2007			
		1º cuartil	2º cuartil	3º cuartil	4º cuartil
N° T r a b a j a d o r e s  e x p o s t o s  E S P	1º cuartil	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trabajo con exposición fuerte a humo de escape de motores (transporte en minería subterránea)</li> <li>- Uso de aceites minerales sin tratar y semi-tratados en minería de metales</li> <li>- Uso de aceites minerales sin tratar y semi-tratados en minería</li> <li>- Ahumado de productos alimenticios</li> <li>- Fabricación de tintas de impresión</li> <li>- Mantenimiento de unidades de craqueo en refinerías de petróleo</li> <li>- Fabricación de aceites minerales sin tratar o semi-tratados en refinerías de petróleo</li> <li>- Algunos trabajos en plantas de energía de turba</li> <li>- Trabajo con exposición baja a humo de escape de motores (conductores de autobús/taxi/camión)(EXCLUIDO POR DEFUNCIÓN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trabajos de ahumado de pescado (PAH en humo)</li> <li>- Uso de aceites minerales sin tratar y semi-tratados en industria textil (máquinas de hilar)(NO CORRIENTE O MUY RARO)</li> <li>- Limpieza y mantenimiento de hornos en la industria de ladrillos</li> <li>- Ocasionalmente en albañilería y en aislamiento del calor (hollín)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Impregnación de madera con aceite creosota</li> <li>- Trabajo con una posible exposición fuerte a humo de escape de motores (carga de coches ferroviarios en fábricas de papel)</li> <li>- Algunos trabajos en producción de caucho y reparación de neumáticos</li> <li>- Producción de carburo de silicio (brea como encuadernador)</li> <li>- Limpieza y mantenimiento de hornos en la industria de ladrillos</li> <li>- Altos hornos y plantas de operaciones de enrollado de hierro y acero</li> <li>- Endurecimiento de metales</li> <li>- Fundición de hierro (uso de polvos de alquitrán o carbón en tierras de fundición)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Destilación de alquitrán para producir brea, creosota, naftaleno, alquitranes de carretera, etc.</li> <li>- Fabricación de aceites de creosota en el procesado de alquitrán</li> <li>- Fundición</li> <li>- Fundición de hierro (uso de polvos de alquitrán o carbón en tierras de fundición)</li> <li>- Limpieza y mantenimiento de hornos en la industria de fundiciones y fábricas de metales</li> <li>- Endurecimiento de metales</li> <li>- Tratamiento de algunas enfermedades de la piel (contacto de la piel)(EXCLUIDO POR DEFINICIÓN)</li> </ul>
	2º cuartil	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trabajo con exposición fuerte a humo de escape de motores (transporte en minería subterránea)</li> <li>- Algunas operaciones de impresión</li> <li>- Uso de aceites minerales sin tratar y semi-tratados en salas de prensa de periódicos</li> <li>- Construcción y mantenimiento de líneas de energía (postes de creosota, contacto de la piel)</li> <li>- Construcción y soldadura de raíles (emisiones de traviesas impregnadas con creosota)</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Soldadura de acero pintado</li> <li>- Tratamiento de corrosión de coches con productos de brea</li> </ul>
	3º cuartil	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Posible exposición fuerte a humo de escape de motores (pruebas de coches)</li> <li>- Gasificación de carbón (replicas de gas-ciudad etc.)</li> <li>- Trabajo con exposición fuerte a humo de escape de motores (construcción de túneles, algunos trabajos de excavación)</li> <li>- Trabajo con una posible exposición fuerte a humo de escape de motores (reparación y mantenimiento de coches)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limpieza y mantenimiento de hornos en la industria del vidrio</li> <li>- Limpieza y mantenimiento de hornos en la industria de ladrillos</li> <li>- Recubrimiento/pintado con una superficie de resina-epoxi en astilleros (pinturas de base alquitranada)</li> <li>- Quemado de alquitrán de carbón (como combustible)</li> <li>- Limpieza y mantenimiento de hornos en plantas de energía</li> <li>- Pavimentación de carreteras y aceras con alquitrán</li> <li>- Trabajo con exposición al humo de tabaco en restaurantes y bares (fumador pasivo)(EXCLUIDO POR DEFUNCIÓN)</li> <li>- Bomberos (humo)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Producción de petróleo de esquisto</li> <li>- Limpieza y mantenimiento de hornos en industrias de acero y fundiciones</li> <li>- Fundición de aluminio</li> <li>- Soldadura de acero pintado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uso de aceites minerales sin tratar y semi-tratados como fluido en proceso de metales en torneado</li> <li>- Soldadura de acero pintado en espacios reducidos (Ej. camarotes en astilleros)</li> </ul>
	4º cuartil		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trabajadores con alta exposición a humos de maquinaria (transporte en minería subterránea)</li> <li>- Limpieza y mantenimiento de hornos en la industria de ladrillos</li> <li>- Alquitránado de tejados</li> <li>- Barrido de chimeneas (hollín)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limpieza y mantenimiento de hornos en la industria de cerámica</li> <li>- Fundición</li> <li>- Fundición de hierro (uso de polvos de alquitrán o carbón en tierras de fundición)</li> <li>- Uso de aceites minerales sin tratar y semi-tratados como fluido en proceso de metales en torneado</li> <li>- Trabajo con una posible exposición fuerte a humo de escape de motores (reparación de coches)</li> <li>- Trabajo con exposición fuerte a humo de escape de motores (cabinas de peaje, aparcamientos)</li> <li>- Construcción y mantenimiento de líneas telefónicas (postes de creosota, contacto de la piel)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limpieza y mantenimiento de hornos en industrias de acero y fundiciones</li> <li>- Destilación de alquitrán, producción de alquitrán, brea, creosota y coque</li> <li>- Hornos de coque en fabricas de acero</li> <li>- Fundición</li> <li>- Tratamiento de corrosión de coches con productos de brea</li> </ul>

ANEXO V. Actividad docente, publicaciones y comunicaciones de esta doctoranda relacionadas con el tema de esta tesis.

### Actividad docente

- 2007. Cursos de formación Ocupación y Cáncer laboral (2007FE622/1). Instituto Asturiano de Administración Pública Adolfo Posada.
- 2009. Ocupación y Cáncer. Profesora en el curso de Extensión Universitaria de la Universidad de Oviedo.
- 2010. Cáncer y prevención. Profesora en cursos de verano de la Universidad de Oviedo.
- 2010. Máster en Prevención de Riesgos Laborales de la Universidad de Oviedo. Profesora visitante.
- 2011. Prevención y cáncer. Profesora en el curso de Extensión Universitaria de la Universidad de Oviedo. Vicerrectorado de extensión universitaria, cultura y deportes.

### Publicaciones.

- 2005. Cáncer laboral en España. Disponible en [www.istas.es](http://www.istas.es).
- Kogevinas M, Castaño-vinyals G, Rodríguez MM, Tardón A, Serra C. Kauppinen T. Estimación de la incidencia y mortalidad por cáncer laboral en España, 2002. Arch Prev Riesgos Labor 2008; 11(4):180-187.
- Kogevinas M, Castaño-Vynials G, Rodríguez MM, Tardo A, Serra C. Estimación de la incidencia y mortalidad por cáncer laboral en España (2002). Revista Asturias Prevención.2009 N°13; 21-26.
- Rodríguez Suárez MM, Rudolf van der Haar R, Tardón García A. CAREX-Asturias. Revista Asturias prevención. 2010. N° 16; 29:32.
- Rodríguez Suárez MM. Cáncer en los trabajadores del sector de la madera. Asturias. Revista Asturias Prevención. 2011. N° 18; 22:27.
- Informes estadísticos de la Siniestralidad Laboral Asturias. 2007-2010. IAPRL. Disponibles en:

[http://iaprl.asturias.es/opencms/es/instituto/secretaria/planificacion\\_y\\_programacion/dossieres/index.html](http://iaprl.asturias.es/opencms/es/instituto/secretaria/planificacion_y_programacion/dossieres/index.html)

### Comunicaciones.

- 2006. Comunicación oral "Infradeclaración de Enfermedades Profesionales". 50 Aniversario Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina y Seguridad en el Trabajo. Madrid.
- 2008. Ponente en el taller "Gestión de la Prevención de Riesgos Laborales en las Administraciones Públicas". VI Congreso Internacional de prevención de riesgos laborales. A Coruña.
- 2008. Cáncer laboral en Asturias versus España en el contexto de las enfermedades profesionales. Comunicación oral. VI Congreso Internacional de prevención de riesgos laborales. A Coruña.
- 2009. Ponente en la Jornada ¿Qué es el cáncer ocupacional?. Secretaría de Salud Laboral. Sindicato provincial construcción, metal y afines (MCA) Asturias.
- 2010. Ponente en la Jornada Dermatología laboral. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos y la enfermedad profesional declarada. Sociedad Asturiana de Dermatología. Hospital de Jarrío

### Actividad investigadora.

- 2005-2007. Cáncer laboral en España en el contexto de las enfermedades profesionales. Proyecto de Investigación en la Universitat Pompeu Fabra. Barcelona. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM).

### INDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Cáncer laboral por cancerígenos. España 2007- 2010.....	12
Tabla 2. Cáncer laboral declarado por HAPs. España 2007- 2010 .....	13
Tabla 3. Cáncer laboral declarado y estimado en países europeos .....	24
Tabla 4. Fracción atribuible a exposición laboral del cáncer de pulmón según distinto autores .....	26
Tabla 5. Incidencia y mortalidad del cáncer del pulmón .....	27
Tabla 6. Número de cánceres de pulmón atribuibles a exposiciones laborales en España .....	27
Tabla 7. Mortalidad por cáncer de pulmón atribuible a exposición laboral en España .....	28
Tabla 8. Composición de los HAPs presentes en el humo del tabaco.....	31
Tabla 9. HAPs cancerígenos en la quema de sustratos .....	33
Tabla 10. Actividades laborales donde hay cancerígenos para el pulmón	39
Tabla 11. Contenido de benzo (a) pireno en distintas sustancias .....	40
Tabla 12. Emisión de benzo (a) pireno por quema de combustible.....	41
Tabla 13. Límite para los HAPs según la declaración EPER.....	42
Tabla 14. HAPs seleccionados por la EPA .....	43
Tabla 15. Correspondencia entre CNAE 93 y 09 en las empresas del IDEPA con exposición a HAPs. Año 2009.....	55
Tabla 16. Módulos del CAPUA expuestos a HAPs clasificados en la lista A	80
Tabla 17. Lista A de actividades económicas y ocupaciones con alto riesgo de cáncer de pulmón para el estudio CAPUA .....	82
Tabla 18. Tiempo trabajado en años para los módulos ocupacionales del estudio CAPUA clasificados en la lista A.....	84
Tabla 19. Expuestos y no expuestos a HAPs en los módulos ocupacionales del CAPUA con alto riesgo de cáncer de pulmón .....	87
Tabla 20. Exposición y no exposición a HAPs en el estudio CAPUA .....	90
Tabla 21. Asociaciones ajustadas entre la exposición a HAPs y el riesgo de cáncer de pulmón en el estudio CAPUA .....	92
Tabla 22. Asociaciones ajustadas entre la exposición a HAPs y el riesgo de cáncer de pulmón en el estudio CAPUA (Continuación).....	93
Tabla 23. Fracción atribuible a los HAPs para el cáncer de pulmón de los módulos ocupacionales del estudio CAPUA con alto riesgo de cáncer de pulmón .....	94
Tabla 24. Tareas con más trabajadores expuestos a HAPs.....	96

### INDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Incidencia y mortalidad por tipo de cáncer para hombres en España. ....	14
Figura 2. El top de las cinco principales causas de cáncer de pulmón.....	17
Figura 3. Mortalidad por cáncer de pulmón para hombres en Europa.....	20
Figura 4. Mortalidad por cáncer de pulmón para mujeres en Europa. ....	21
Figura 5. Porcentaje de supervivencia de personas con cáncer de pulmón a los cinco años del diagnóstico. España 1990- 2002.....	22
Figura 6. Cáncer laboral declarado en España. 2002-2010. ....	25
Figura 7. Impacto de los principales tipos de cáncer ocupacional por sexo. España. 2002-2004. ....	26
Figura 8. Cáncer ocupacional de pulmón en hombres. España 2022.....	28
Figura 9. Cáncer ocupacional de pulmón en mujeres. España 2002.....	29
Figura 10. Estructura química de HAPs cancerígenos.....	34
Figura 11. Formación de la especie cancerígena en el caso del benzo (a) pireno.....	45
Figura 12. Regiones bahía en el dibenzo (a,h) antraceno. ....	46
Figura 13. Tiempo de inducción y de latencia del cáncer en relación con la exposición a cancerígenos. ....	108