



Universidad de Oviedo

*Programa de Doctorado Ciencias de la Salud*

**CÁNCER DE PÁNCREAS EN ASTURIAS  
POR EXPOSICIÓN A AGENTES QUÍMICOS EN EL TRABAJO**

**PANCREATIC CANCER IN ASTURIAS DUE TO EXPOSURE  
TO CHEMICAL AGENTS IN THE WORKPLACE**

**Doctorando**

María Ruth Lobeto Martínez

Oviedo, 19 de diciembre de 2024





Universidad de Oviedo

*Departamento de Medicina Clínica  
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud*

**CÁNCER DE PÁNCREAS EN ASTURIAS  
POR EXPOSICIÓN A AGENTES QUÍMICOS EN EL TRABAJO**  
**PANCREATIC CANCER IN ASTURIAS DUE TO EXPOSURE  
TO CHEMICAL AGENTS IN THE WORKPLACE**

**Doctorando**

María Ruth Lobeto Martínez

**Directora**

Marta María Rodríguez Suárez

Oviedo, 19 de diciembre de 2024





Universidad de Oviedo

## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

| 1.- Título de la Tesis   |  |
|--|--|
| Español/Otro Idioma:<br>Cáncer de páncreas en Asturias por exposición a agentes químicos en el trabajo | Inglés:<br>Pancreatic cancer in Asturias due to exposure to chemical agents in the workplace |

| 2.- Autor                                      |  |
|--|--|
| Nombre:<br>M <sup>a</sup> Ruth Lobeto Martínez |  |
| Programa de Doctorado: Ciencias de la Salud    |  |
| Órgano responsable:                            |  |

### RESUMEN (en español)

El Cáncer de Páncreas supone la octava causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo y ocupa el número 14 entre los cánceres más frecuentes, siendo uno de sus rasgos más relevantes su elevada letalidad. La mayoría de los pacientes con Cáncer de Páncreas tienen un pronóstico de vida extremadamente malo, ya que la enfermedad progresa rápidamente y la mayoría de las terapias tienen un beneficio limitado. La etiología del Cáncer de Páncreas no es del todo conocida. Se cree que los factores genéticos pueden ser responsables del 10% del total de los casos. El 90% restante, se ha atribuido a factores no genéticos como el tabaquismo y la exposición a productos químicos y metales pesados, enfermedades como DM de larga duración, pancreatitis crónica y factores dietéticos. El riesgo de desarrollar Cáncer de Páncreas debido a la exposición laboral a ciertas sustancias o agentes químicos ha sido ampliamente debatido durante años, siendo difícil lograr establecer una relación causal entre este tipo de exposiciones a diferentes agentes potencialmente cancerígenos y la aparición de la enfermedad. Hay artículos en la literatura científica que relacionan la exposición a ciertos compuestos/agentes químicos como las aminas aromáticas, los hidrocarburos aromáticos policíclicos, el amianto, el cromo, la sílice y las emisiones de los motores diesel con un exceso de riesgo de padecer Cáncer de Páncreas. Así, con esta tesis doctoral se trata de establecer relaciones entre estos grupos de agentes y las ocupaciones en las que se usan con más frecuencia y la aparición de Cáncer de Páncreas, a través de un estudio observacional de tipo casos y controles, con revisión de historias clínicas y de entrevistas telefónicas a los familiares de los casos, a los que se les solicitó su participación como "controles" en el estudio, obteniéndose un tamaño muestral final de 693 casos y 584 controles. Las entrevistas se basaron en cuestionarios de estudios sobre cáncer de origen profesional en nuestro entorno, principalmente el cuestionario del estudio "Cáncer de Pulmón en Asturias" (CAPUA) y la adaptación de la matriz FINJEM (matriz empleo-exposición finlandesa) a las condiciones de nuestro país, con el nombre MatEmESp-1. El periodo a estudio establecido a priori recogió los casos diagnosticados desde el 01/01/2014 al 31/12/2019, con diagnóstico principal o secundario de Cáncer de Páncreas, clasificado según el Código de registro Internacional (CIE 10) con el número C-25 (cáncer exocrino y endocrino de cabeza, cuerpo y cola). Este estudio confirma el papel de las exposiciones laborales a algunos agentes químicos como factor de riesgo para el desarrollo de Cáncer de Páncreas, encontrándose evidencias que señalan principalmente a las aminas aromáticas, cromo, aceites

minerales e HAP como factores de riesgo para la aparición de la enfermedad. Del mismo modo se encuentra una mayor probabilidad de enfermar en aquellos pacientes que trabajaron como soldadores, chapistas y caldereros, electricistas de la construcción y afines y mineros y otros operadores de instalaciones mineras.

## RESUMEN (en inglés)

Pancreatic Cancer is the eighth most common cause of death from cancer in the world and ranks 14th among the most common cancers, with one of its most significant features being its high lethality. Most patients with Pancreatic Cancer have an extremely poor life prognosis, as the disease progresses rapidly and most therapies have limited benefit. The etiology of Pancreatic Cancer is not completely known. It is believed that genetic factors may be responsible for 10% of total cases. The remaining 90% has been attributed to non-genetic factors such as smoking and exposure to chemicals and heavy metals, diseases such as long-term DM, chronic pancreatitis and dietary factors. The risk of developing Pancreatic Cancer due to occupational exposure to certain substances or chemical agents has been widely debated for years, making it difficult to establish a causal relationship between this type of exposure to different potentially carcinogenic agents and the appearance of the disease. There are articles in the scientific literature that relate exposure to certain chemical compounds/agents such as aromatic amines, polycyclic aromatic hydrocarbons, asbestos, chromium, silica, and diesel engine emissions with an excess risk of developing Pancreatic Cancer. Thus, this doctoral thesis seeks to establish relationships between these groups of agents and the occupations in which they are most frequently used and the appearance of Pancreatic Cancer, through an observational case-control study, with a review of clinical records and telephone interviews with the relatives of the cases, who were asked to participate as "controls" in the study, obtaining a final sample size of 693 cases and 584 controls. The interviews were based on questionnaires from studies on cancer of professional origin in our environment, mainly the questionnaire from the "Lung Cancer in Asturias" study (CAPUA) and the adaptation of the FINJEM matrix (Finnish employment-exposure matrix) to the conditions of our country, with the name MatEmESp-1. The study period established a priori included cases diagnosed from 01/01/2014 to 12/31/2019, with a primary or secondary diagnosis of Pancreatic Cancer, classified according to the International Registry Code (CIE 10) with the number C-25 (exocrine and endocrine cancer of the head, body and tail). This study confirms the role of occupational exposures to some chemical agents as a risk factor for the development of Pancreatic Cancer, finding evidence that mainly points to aromatic amines, chromium, mineral oils and PAH as risk factors for the appearance of the disease. Likewise, there is a greater probability of getting sick in those patients who worked as welders, sheet metal workers and boilermakers, construction electricians and related workers, and miners and other operators of mining facilities.

## Agradecimientos

Deseo expresar mi agradecimiento más sincero a todas y cada una de las personas que me he ido encontrando en el desarrollo de este trabajo y me han ayudado con la mejor de sus sonrisas.

A mi directora de tesis, la Doctora Marta María Rodríguez Suárez, por la generosidad y confianza mostradas al ofrecerme esta oportunidad.

A Alberto Miyar de León, Facultativo responsable de la Unidad de Cirugía Pancreática del Hospital Universitario Central de Asturias, por facilitarme inicialmente el acceso a los datos de los pacientes.

A los trabajadores de los Servicios de Informática y Codificación del Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo), del Hospital de Cabueñes (Gijón) y del Hospital San Agustín (Avilés) por su amabilidad y colaboración.

A Tania Iglesias Cabo, de la Unidad de Consultoría Estadística de los Servicios Científico-Técnicos de la Universidad de Oviedo, por la paciencia que ha tenido todo este tiempo, conmigo... y con los datos.

A todos los pacientes fallecidos de Cáncer de Páncreas y a todos sus familiares, por su lucha incansable ante esta fatal enfermedad.

A mi abuelo Miguel, por quién soy médico.

A Víctor, por darle sentido a todo.

A Valeria, por creer siempre en mamá.

A mi familia.



# Índice de contenidos

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>  | <b>19</b> |
| 1.1. Epidemiología del Cáncer de Páncreas.....                                     | 21        |
| 1.2. Pronóstico del Cáncer de Páncreas.....  | 24        |
| 1.3. Etiología del Cáncer de Páncreas.....   | 25        |
| 1.3.1. Factores genéticos.....   | 25        |
| 1.3.2. Comorbilidades.....   | 25        |
| 1.3.3. Otros factores etiológicos.....   | 26        |
| 1.4. Agentes cancerígenos y mutágenos en el medio laboral.....                     | 28        |
| 1.4.1. Conceptos generales:.....   | 28        |
| 1.4.2. Grupos de principales carcinógenos laborales:.....                          | 29        |
| 1.5. Industria, uso de agentes químicos y contaminación ambiental en Asturias..... | 32        |
| 1.5.1. Industria Química en Asturias.....  | 32        |
| 1.5.2. Empresas más contaminantes de Asturias.....                                 | 34        |
| 1.5.3. Contaminación ambiental en Asturias.....                                    | 35        |
| 1.5.4. Mapa de riesgo químico en Asturias.....                                     | 37        |
| 1.5.5. Agrupación de agentes químicos por sectores industriales.....               | 38        |
| <b>II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....</b>  | <b>41</b> |
| <b>III. OBJETIVOS.....</b>   | <b>45</b> |
| 3.1. Objetivo principal.....   | 47        |
| 3.2. Objetivos específicos.....  | 47        |
| <b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>   | <b>49</b> |
| 4.1. Diseño y población del estudio.....   | 51        |
| 4.2. Descripción de determinaciones y medidas.....                                 | 53        |
| 4.3. Cuestionario utilizado.....   | 53        |
| 4.4. Recogida de la información.....   | 54        |
| 4.5. Análisis estadístico.....   | 56        |
| <b>V. RESULTADOS.....</b>  | <b>57</b> |
| 5.1. Características principales de la muestra a estudio.....                      | 59        |
| 5.1.1 Edad y Sexo biológico.....   | 59        |

|  |           |
|--|-----------|
| 5.1.2. Lugar de vivienda habitual .....  | 59        |
| 5.1.3. Histología .....  | 59        |
| 5.1.4. Antecedentes familiares de Cáncer de Páncreas .....                       | 59        |
| 5.2. Asociación entre variables y riesgo de enfermar de Cáncer de Páncreas ..... | 61        |
| 5.2.1. Proximidad de vivienda habitual a zona industrial .....                   | 61        |
| 5.2.2. Hipertensión .....  | 61        |
| 5.2.3. Diabetes Mellitus .....   | 61        |
| 5.2.4. Dislipemia .....  | 61        |
| 5.2.5. Pancreatitis .....  | 62        |
| 5.2.6. Tabaquismo .....  | 62        |
| 5.2.7. Consumo de alcohol .....  | 63        |
| 5.3. Exposiciones laborales y relación con la enfermedad .....                   | 65        |
| 5.3.1. Aminas aromáticas .....   | 65        |
| 5.3.2. Amianto .....   | 65        |
| 5.3.3. Compuestos de cromo .....   | 65        |
| 5.3.4. Emisiones de motores diesel .....   | 65        |
| 5.3.5. Aceites minerales .....   | 65        |
| 5.3.6. Hidrocarburos aromáticos policíclicos .....                               | 65        |
| 5.3.7. Polvo de sílice .....   | 66        |
| 5.4. Clasificación ocupaciones según Código CNO11 .....                          | 67        |
| 5.5. Nivel de exposición del trabajador a los agentes químicos .....             | 72        |
| 5.5.1. Tiempo de exposición .....  | 72        |
| 5.5.2. Uso de Equipos de Protección Individual .....                             | 72        |
| 5.6. Riesgo Atribuible asociado a la exposición ocupacional .....                | 73        |
| <b>VI. DISCUSIÓN .....</b>   | <b>75</b> |
| <b>VII. CONCLUSIONES .....</b>   | <b>81</b> |
| <b>VIII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>  | <b>85</b> |
| <b>ANEXO I .....</b>   | <b>97</b> |

# Listado de abreviaturas

**AAS:** Ácido Acetil Salicílico

**AEMA:** Agencia Europea de Medio Ambiente

**AS:** Área Sanitaria

**AP:** Atención Primaria

**AQP:** Agentes Químicos Peligrosos

**BaP:** Benzopireno

**CAPUA:** Cáncer de Pulmón en Asturias

**CC:** Código de color

**CIE10:** Clasificación Internacional de Enfermedades 2010

**CNAE:** Clasificación Nacional Actividades Empresariales

**CNIO:** Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas

**COGERSA:** Consorcio para la Gestión de los Residuos Sólidos de Asturias

**COP:** Compuestos Orgánicos Persistentes

**COVID19:** Coronavirus Disease 2019

**CP:** Cáncer de Páncreas

**Cr(III):** Cromo trivalente

**Cr(VI):** Cromo hexavalente

**DDT:** Dicloro Difenil Tricloroetano

**DL:** Dislipemia

**DM:** Diabetes Mellitus

**ECHI:** European Community Health Indicators

**ECAP:** Estación Clínica de Atención Primaria

**ED:** Emisiones Diesel

**ENSIDESA:** Empresa Nacional Siderúrgica de España Sociedad Anónima

**EPA:** Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos

**EUROCARE:** European Cancer Registry

**EVASCAP:** Equipo de Valoración de Sospecha de Cáncer Profesional del Principado de Asturias

**FINJEM:** Matriz Empleo/Exposición Finlandesa

**GLOBOCAN:** Observatorio Global de Cáncer

**HAP:** Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos

**HC:** Historia Clínica

**HTA:** Hipertensión Arterial

**HUCA:** Hospital Universitario Central de Asturias

**IARC:** International Agency for Research on Cancer

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

**MatEmEsp-1:** Matriz Empleo/Exposición Española

**MESH:** Medical Subject Heading

**NAC:** Nitrato Amónico Cálcico

**NSA:** Nitrosulfatoamónico

**NO<sub>2</sub>:** Dióxido de Nitrógeno

**O<sub>3</sub>:** Ozono Troposférico

**OR:** Odds Ratio

**OMI-AP:** Organización y Management Informático de la Atención Primaria

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PANCAID:** Pancreatic Cancer Initial Detection via liquid biopsy

**PM:** Partículas de Materia

**RD:** Real Decreto

**REDECAN:** Red Española de Registros de Cáncer

**RR:** Riesgo Relativo

**RAE:** Riesgo Atribuible en los expuestos

**RAP:** Riesgo Atribuible en la población

**SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica

**SESPA:** Servicio de Salud del Principado de Asturias

**SiO<sub>2</sub>:** Sílice o Dióxido de silicio

**SO<sub>2</sub>:** Dióxido de Azufre

**SSP:** Superfosfato Simple

**UBE:** Unidad Básica Estándar

**VHB:** Virus de la Hepatitis B

**VHC:** Virus de la Hepatitis C

**VIH:** Virus de Inmunodeficiencia Humana

# Índice de figuras

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad de CP 2020 en ambos sexos, todas las edades ..... | 22 |
| Figura 2. Tasas de mortalidad estimadas estandarizadas por edad de CP 2020 en ambos sexos, todas las edades ..... | 23 |
| Figura 3. Riesgo Relativo de Cáncer de páncreas en España 2003-2012.....  | 24 |
| Figura 4. Superación límites OMS para partículas PM10 en Asturias .....   | 36 |
| Figura 5. Superación límites OMS para partículas PM2.5 en Asturias.....   | 36 |
| Figura 6. Superación límites OMS para Benzopirenos en Asturias.....   | 37 |
| Figura 7. Mapa de Riesgo Químico en Asturias .....  | 38 |
| Figura 8. Diagrama de flujo sobre recogida de datos.....  | 55 |
| Figura 9. Distribución por sexo en casos y controles.....   | 59 |
| Figura 10. Proximidad a un área industrial en casos y controles.....  | 61 |
| Figura 11. Grado consumo de tabaco en casos y controles .....   | 62 |
| Figura 12. Grado consumo de alcohol en casos y controles .....  | 63 |
| Figura 13. Forest plot asociado al modelo multivariante de regresión logística.....                               | 71 |

# Índice de tablas

|   |     |
|---|-----|
| Tabla 1. Clasificación histológica de los tumores pancreáticos .....  | 21  |
| Tabla 2. Clasificación de las industrias más contaminantes de Asturias según actividad industrial y ubicación .....   | 35  |
| Tabla 3. Distribución de la muestra según características epidemiológicas .....                                       | 60  |
| Tabla 4. Duración consumo de tabaco (en años) en casos y controles .....  | 63  |
| Tabla 5. Duración consumo de alcohol (en años) en casos y controles .....   | 64  |
| Tabla 6. Distribución de la muestra según proximidad a zona industrial, antecedentes clínicos y hábitos tóxicos ..... | 64  |
| Tabla 7. Exposición laboral a agentes químicos y relación con la enfermedad.....                                      | 66  |
| Tabla 8. Distribución de ocupaciones según código CNO11 en casos y controles .....                                    | 67  |
| Tabla 9. Modelo de regresión logística .....  | 70  |
| Tabla 10. Distribución de la muestra según las características de la exposición laboral .....                         | 72  |
| Tabla 11. Riesgos Atribuibles según agente químico.....   | 73  |
| Tabla 12. Clasificación de bebedor de riesgo en función del consumo de alcohol semanal .....                          | 100 |
| Tabla 13. Equivalencias de bebidas comunes a UBE.....   | 100 |

# Introducción





## 1.1. Epidemiología del Cáncer de Páncreas

El Cáncer de Páncreas (CP) se engloba dentro de la clasificación de los tumores malignos del páncreas exocrino propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma ductal<sup>1-3</sup>. Aproximadamente el 96% de los tumores pancreáticos son adenocarcinomas exocrinos, siendo menos frecuente el cáncer de origen endocrino (4% de los casos), con apariencia clínica diferente y pronóstico más favorable<sup>4,5</sup>. Otros tipos histológicos poco habituales son los sarcomas y linfomas.

Tabla 1. Clasificación histológica de los tumores pancreáticos

|  |
|--|
| <b>Tumores exocrinos</b>                             |
| Adenocarcinoma ductal                                |
| Adenocarcinoma acinar                                |
| Neoplasia mucinosa papilar intraductal               |
| Carcinoma de célula acinar                           |
| Carcinoma adenoescamoso                              |
| Carcinoma coloide                                    |
| Tumor de células gigantes                            |
| Carcinoma hepatoide                                  |
| Cistoadenoma mucinoso/Neoplasias quísticas mucinosas |
| Pancreatoblastoma                                    |
| Cistoadenoma seroso/Neoplasia quística serosa        |
| Carcinoma de células en anillo de sello              |
| Tumores sólidos y pseudopapilares                    |
| Carcinoma de células escamosas                       |
| Carcinoma no diferenciado                            |
| <b>Tumores endocrinos</b>                            |
| Insulinoma   |
| Glucagonoma  |
| Gastrinoma   |
| Somatostatina  |
| VIPomas  |
| PPomas   |

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad del mundo. La International Agency for Research on Cancer (IARC) estimó que en el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 18,1 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo (excluyendo los tumores cutáneos no melanoma) y que el número de casos aumentará en las dos próximas décadas a 28 millones para el año 2040. Sin embargo, la pandemia de la Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) afectó al número

de diagnósticos de cáncer en muchos países, por lo que probablemente el número real de cánceres diagnosticados en 2020 fuera una cifra inferior a la real<sup>6</sup>.

Durante el año 2020 a nivel mundial, el CP ocupó la duodécima posición entre los cánceres más comunes, con 495.773 casos nuevos diagnosticados y fue la séptima causa de muerte por cáncer, con 466.003 fallecimientos, siendo uno de sus rasgos más relevantes su elevada letalidad<sup>6,7</sup>.

A nivel general las cifras de afectación del CP son un 50% mayor en hombres que en mujeres<sup>8</sup>. En cuanto a la edad de presentación, en general y según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), alrededor de las 2/3 partes de los tumores malignos se presentan en pacientes mayores de 65 años, con un riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años de 25,1%<sup>9</sup>. La edad media de diagnóstico es de 70 años<sup>10</sup>. Es muy raro que el CP se presente antes de los 45 años, solo alrededor del 7% de las personas desarrollan este tumor por debajo de los 55 años, pero al contrario de otros tumores malignos, su incidencia aumenta rápidamente a partir de entonces, siendo ésta una característica importante, ya que el riesgo de exposición se encuentra presente en la población trabajadora activa.

Desde la década de 1970, ha habido un aumento en la incidencia y la mortalidad del CP que puede ser atribuido muy probablemente en parte a la combinación de las mejoras de los métodos de diagnóstico<sup>8,11</sup>, aunque en este hecho también puedan estar influyendo cambios en el estilo de vida y en el medio ambiente<sup>9</sup>. Sin embargo, parece que estos datos se hayan estabilizado y comenzado a disminuir en los últimos años en los Estados Unidos y Europa occidental<sup>8,12,13,14</sup>. El 60% de los CP se datan en países desarrollados, mientras que las tasas de incidencia más bajas se observan en países de África y Asia, esto probablemente se explica por la expectativa de vida, que de forma general es menor en estos países y a la dificultad al acceso de los diferentes sistemas sanitarios de los habitantes de los países subdesarrollados. Según las estimaciones del Observatorio Global de Cáncer (GLOBOCAN) 2020, la mayor tasa de incidencia estandarizada por edad para CP en el mundo correspondió a América del Norte con un 8.0 por 100.000 habitantes, seguido de Europa con una tasa de 7.8 por 100.000 habitantes<sup>7</sup>. Según la misma fuente la mayor tasa de mortalidad estandarizada por edad para CP en el mundo correspondió a Europa con un 7,2 por 100.000 habitantes, seguido de América del Norte con una tasa de 6,5 por 100.000 habitantes<sup>7</sup>.

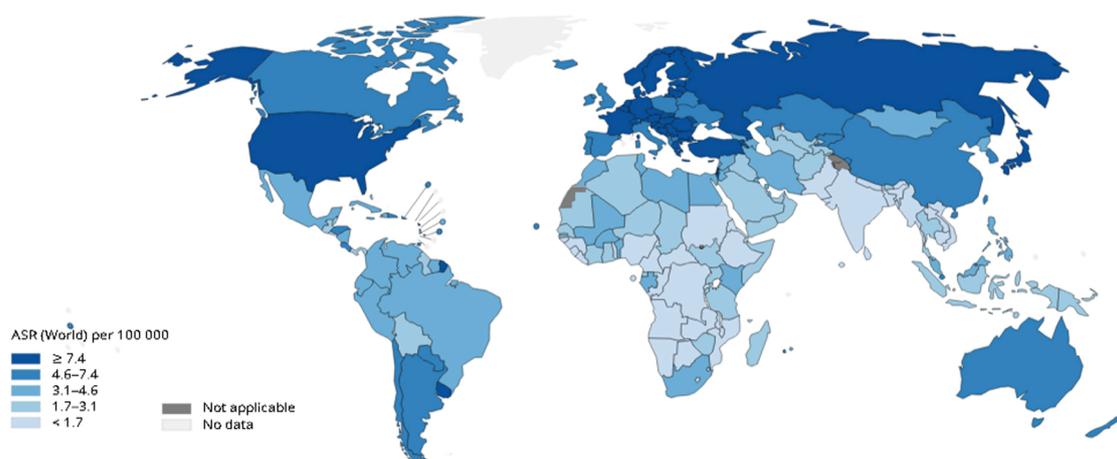


Figura 1. Tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad de CP 2020 en ambos sexos, todas las edades\*

\*Tomado de: GLOBOCAN 2020. Map production: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>). World Health Organization

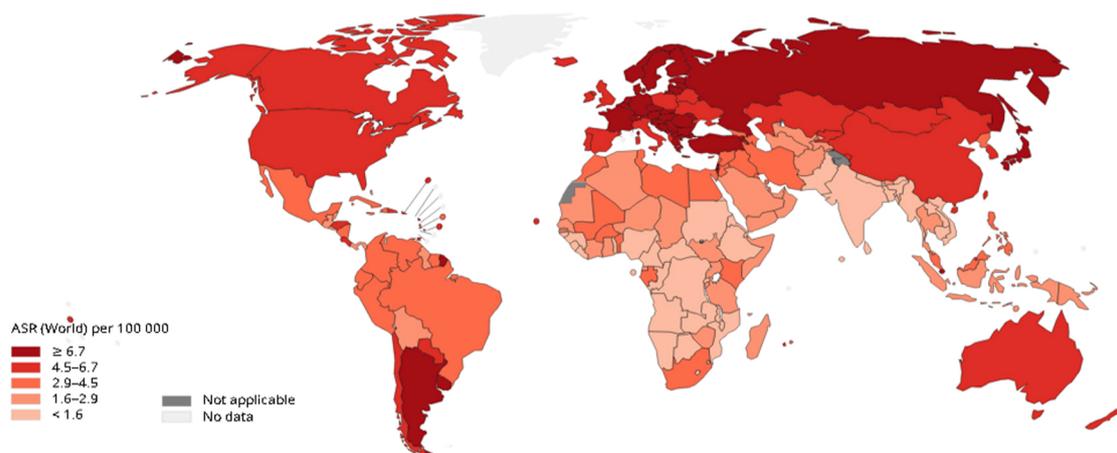


Figura 2. Tasas de mortalidad estimadas estandarizadas por edad de CP 2020 en ambos sexos, todas las edades\*

\*Tomado de: GLOBOCAN 2020. Map production: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>). World Health Organization

En Europa encontramos las tasas más altas de incidencia de CP en los países del Centro y Este, mientras que las tasas de mortalidad más altas están en los países del Oeste del continente. Las tasas de incidencia y mortalidad fueron superiores en hombres que en mujeres (9.4 por 100.000 habitantes frente a 6.4 por 100.000 habitantes y 8.8 por 100.000 habitantes frente a 5.8 por 100.000 habitantes respectivamente)<sup>7</sup>.

En España, el cáncer es también una de las principales causas de morbimortalidad. El número de cánceres diagnosticados en nuestro país en el año 2023 se estima que alcanzará los 279.260 casos, según los cálculos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), lo que supone un ligero incremento con respecto a los años anteriores, pero una estabilización con respecto al año anterior. Al igual que se espera un incremento en la incidencia del cáncer a nivel mundial, en España se estima que en 2040 la incidencia alcance los 341.000 casos. Sin embargo, la realidad puede ser ligeramente diferente, ya que esta estimación no incluye aún el posible efecto de la pandemia de la COVID-19. En nuestro país el CP fue el 7º cáncer más diagnosticado en 2022, con un total de 9.252 casos (4.743 en hombres y 4.509 en mujeres) y fue el 3º con mayor número de fallecimientos, con un total de 7.663 muertes (3.921 en hombres y 3.742 en mujeres)<sup>6</sup>. Durante el periodo 2003-2012, se produjeron 51.387 muertes por CP en España. El riesgo relativo (RR) de mortalidad por CP es bajo en el sur y este de España, a excepción de dos pequeños conglomerados de alto valor en Murcia y la Comunidad Valenciana. Las regiones con exceso de riesgo se distribuyen principalmente a lo largo de la cornisa cantábrica, desde la parte oriental de Asturias hasta Cantabria y el País Vasco, y se extienden hasta Navarra, La Rioja y el noroeste de Aragón para ambos sexos. También hay zonas de mayor mortalidad (más extensas en los hombres) en la zona central de Castilla y León (principalmente Valladolid), la costa de Pontevedra, el norte de La Coruña, en la Ribera Alta y Baja de Valencia, en la comarca de La Huerta de Murcia y en Badajoz<sup>15</sup>.

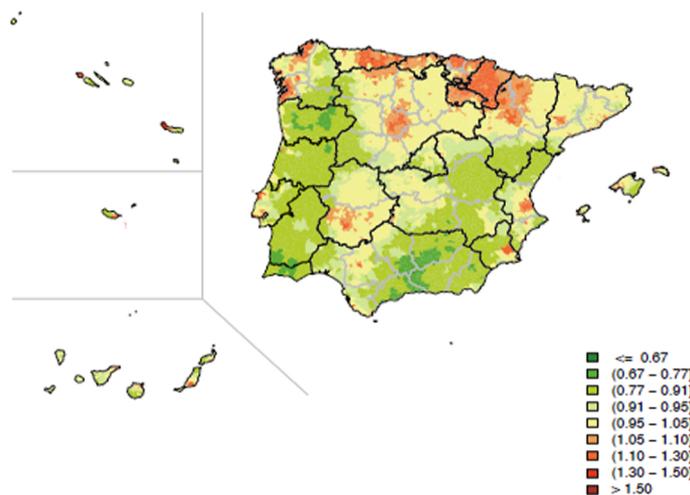


Figura 3. Riesgo Relativo de Cáncer de páncreas en España 2003-2012

## 1.2. Pronóstico del Cáncer de Páncreas

La mayoría de los pacientes con CP tienen un pronóstico extremadamente malo, ya que la enfermedad progresa rápidamente y la mayoría de las terapias tienen un beneficio limitado<sup>16</sup>. Según los datos del European Cancer Registry (EUROCORE) la supervivencia relativa del CP (ajustada por otras causas de muerte) al año del diagnóstico es del 21%, y la supervivencia relativa a los 3 y 5 años está alrededor del 7% y 5%, respectivamente. De hecho, la supervivencia relativa del CP a los 5 años del diagnóstico es la más baja de todos los cánceres en España, tanto en varones (4,6%) como en mujeres (5,4%). En pacientes con enfermedad metastásica, la mediana de supervivencia global desde el diagnóstico es de 4,6 meses<sup>13,17</sup>. Otros cánceres con mal pronóstico, (supervivencia a los 5 años menor del 20%) son los de pulmón, esófago, tumores cerebrales y hepáticos. Estos cánceres, constituyen el 25% de todos los tumores malignos diagnosticados en adultos en Europa, son relativamente inaccesibles y con frecuencia se encuentran en estadios muy avanzados cuando se realiza el diagnóstico, de forma que el tratamiento curativo rara vez es posible<sup>18</sup>.

Están surgiendo nuevas vías de investigación que pueden suponer una disminución de la mortalidad por CP. Un estudio del año 2023 publicado en la revista Nature hace referencia a la aparición de una vacuna de neoantígenos de ARNm obtenidos a partir de las células del tumor del paciente, que se inoculan tras la cirugía junto a atezolizumab, cevumeran autógeno y una versión modificada de un régimen de quimioterapia de cuatro fármacos. Tras rastrear los clones de células T específicas de neoantígeno inducidas por la vacuna durante un seguimiento de 18 meses, los pacientes con células T expandidas a la vacuna (respondedores) tuvieron una mediana de supervivencia libre de recurrencia más larga en comparación con los pacientes no respondedores a la vacuna<sup>19</sup>. En una línea similar, otro estudio ha publicado resultados favorables en cuanto a supervivencia del CP cuando se combina un tipo concreto de quimioterapia con la inhibición del gen LAMC2, que se asocia con el grado de crecimiento del tumor, deteriorando el ciclo celular e induciendo la apoptosis en pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas<sup>20</sup>.

## 1.3. Etiología del Cáncer de Páncreas

La etiología del CP no es del todo conocida. Se cree que los factores genéticos pueden ser responsables del 10% del total de los casos. El 90% restante, se ha atribuido a factores no genéticos como el tabaquismo y la exposición a productos químicos y metales pesados, enfermedades benignas como la Diabetes Mellitus (DM) de larga duración, pancreatitis crónica y factores dietéticos. El papel de la exposición ambiental a productos químicos y metales pesados sigue sin estar claro.

### 1.3.1. Factores genéticos

La agregación familiar de la enfermedad sugiere la existencia de unos factores genéticos que pueden contribuir a la aparición de CP; sin embargo, los genes que se han relacionado con la enfermedad son responsables solo de una pequeña proporción de los casos<sup>7</sup>. Se estima que entre un 2 y un 10% de los tumores pancreáticos pueden estar causados por una predisposición genética, en ocasiones formando parte de síndromes familiares<sup>21</sup>, como el Síndrome de Peutz-Jeghers (causado por una mutación STK11/LKB1), estos pacientes tienen un riesgo mucho mayor (unas 120 veces más) de desarrollar CP<sup>4,5</sup>. Algunos estudios en gemelos elevan el riesgo del posible componente genético hasta un 36%, lo que podría sugerir un papel relevante de genes de baja penetrancia en su aparición<sup>22</sup>.

Así, enfermedades que pueden estar estrechamente relacionadas con el CP, como la pancreatitis hereditaria, se ha encontrado asociada a la existencia de una línea germinal de mutaciones en el tripsinógeno catiónico del segmento 7q35. Este síndrome es caracterizado por la aparición temprana de episodios recurrentes graves de pancreatitis aguda, y los individuos afectados tienen un riesgo del 40% de desarrollar CP.

Por otra parte, parece existir una asociación de las interacciones genético-ambientales entre exposiciones a diferentes factores y el polimorfismo genético del gen K-ras<sup>23</sup>, genes supresores de tumores como el p53, P-16 y el FHIT y de genes involucrados en la reparación del ADN<sup>24-28</sup>. Individuos con anomalías genéticas en PALB2, BRCA2 y p16/CDKN2A tienen mayor riesgo (unas 10 veces más) en relación con las personas sin esta carga genética para desarrollar CP. Según la bibliografía consultada parece que hay más de 1000 mutaciones genéticas diferentes que pueden ocurrir durante la tumorigénesis pancreática<sup>4</sup>.

### 1.3.2. Comorbilidades

- **Tabaco:** El hábito tabáquico es el único factor que se ha relacionado causalmente con el CP<sup>29</sup>, aunque solo alrededor del 25% de los casos (un 20-30% en hombres y un 10% en mujeres) pueden atribuirse claramente al tabaco<sup>8,10,16</sup>. Aunque el humo del cigarrillo contiene varios agentes químicos cancerígenos como arsénico, benceno, nicotina y nitrosaminas, éstas dos últimas han sido las únicas que se han encontrado en el jugo pancreático de los fumadores, lo que hace pensar que pudieran estar directamente relacionadas con la aparición del CP<sup>4,30</sup>. Las N-nitrosaminas son xenobióticos orgánicos a base de nitrógeno, que han sido clasificados como “posibles carcinógenos humanos” por el Departamento de Salud de Estados Unidos. La documentación para esta clasificación se basa en la evidencia experimental de que las N-nitrosaminas causan CP en peces, hámsteres y ratones con explantes de tejido humano pero no hay evidencia humana directa<sup>14</sup>.

El riesgo de CP aumenta cuando fumar se combina con otros factores de riesgo como el alcohol, la pancreatitis o la DM<sup>4,5,31</sup>. La exposición pasiva al humo del tabaco también se ha demostrado que aumenta el riesgo de desarrollar CP<sup>4,5,14</sup>.

- **Diabetes y alimentación:** Múltiples estudios que incluyen meta análisis han confirmado que el riesgo de CP se incrementa en pacientes con DM. En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 80% de los pacientes con CP presentaban una intolerancia a la glucosa o una aparición reciente de DM<sup>32</sup>. La asociación entre dieta y riesgo de CP es controvertida ya que algunos estudios han arrojado resultados contradictorios. Por el contrario, las dietas ricas en frutas y verduras parecen conferir protección frente al desarrollo de esta enfermedad<sup>4,5</sup>.
- **Alcohol:** El consumo excesivo de alcohol es un factor sospechoso de aumentar el riesgo de CP. Se estima que este tipo de consumo podría explicar hasta el 20% de los casos, sin embargo, hasta el momento no se han podido establecer conclusiones al respecto<sup>4,5,8</sup>.
- **Pancreatitis:** Todas las formas de pancreatitis crónica se pueden asociar a CP en mayor o menor grado. Por otra parte, el riesgo de desarrollar la enfermedad es menor después de un episodio de pancreatitis aguda que ante la presencia de pancreatitis crónica<sup>33</sup>.

### 1.3.3. Otros factores etiológicos

- **Agentes infecciosos:** Existen evidencias científicas de la existencia de una endotoxina lipopolisacárida, componente de la pared celular de las bacterias gramnegativas que actúa como un contaminante muy extendido del algodón y otros materiales orgánicos, que podría incrementar el riesgo de CP en trabajadores expuestos. Los estudios realizados hasta ahora no han encontrado una asociación significativa en esta exposición<sup>34</sup>.

En algunos estudios se especula con la posibilidad de que entre el 4 y el 25% de los casos de CP sean atribuibles a infección bacteriana por especies de *Helicobacter*. Otras especies bacterianas, como *Porphyromonas gingivalis*, también se ha demostrado que pueden aumentar el riesgo de desarrollar CP.

Según la bibliografía revisada se ha identificado un aumento de riesgo para CP en trabajadores de plantas avícolas, que podría explicarse por su alta exposición a virus oncogénicos. También aumentó el riesgo entre veterinarios y otros profesionales que trabajaron con mascotas<sup>35</sup>. Del mismo modo parece haber una correlación positiva entre el riesgo de padecer CP y la infección activa por el virus de la hepatitis B (VHB). El virus de la hepatitis C (VHC) también se ha implicado como un posible factor de riesgo. Sin embargo, los resultados de los meta análisis que investigan la correlación del VHC con tumorigénesis pancreática son contradictorios, por lo tanto, a día de hoy, el VHC no puede establecerse realmente como un factor de riesgo para el desarrollo de CP. Otros estudios han demostrado que el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) puede estar relacionado con un mayor riesgo de CP<sup>4,5</sup>.

- **Epigenética:** Se basa en el estudio de los primeros cambios histológicos y moleculares que tienen lugar durante la carcinogénesis. La identificación de estos rasgos (ADN, histonas y microARN) involucrados en el inicio, progresión y metástasis de la enfermedad, pueden servir en el futuro para realizar un diagnóstico más precoz, así como objetivos terapéuticos que mejoren el pronóstico y la morbilidad del CP<sup>36,37</sup>.

- **Contaminación ambiental:** La OMS estima que en 2019 la contaminación del aire ambiental (exterior) provocó en todo el mundo 4,2 millones de muertes prematuras<sup>38</sup>. Las últimas estimaciones globales de la Agencia Europea de Medio Ambiente (AEMA) y la OMS sobre la repercusión sanitaria de la contaminación atmosférica son muy preocupantes; elevan en el año 2020 hasta en torno a 300.000 las muertes prematuras en los países europeos por la mala calidad del aire.

En España, las víctimas de la contaminación ascendieron ese año hasta las 25.000. Entre aquellos contaminantes más problemáticos para nuestra salud, destacan las partículas de materia (PM) en suspensión PM10 y PM2.5, el dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>), el ozono troposférico (O<sub>3</sub>), el dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>) y el benzopireno (BaP). Los componentes de las PM2.5 que probablemente sean más relevantes para la etiología del cáncer son compuestos orgánicos, metales e hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), que pueden afectar al riesgo de cáncer al aumentar el estrés oxidativo y la inflamación celular<sup>39</sup>.

En un reciente estudio se encontró una asociación significativa entre las PM2.5 y el riesgo de CP, mientras que no hubo asociación entre las PM10 y los contaminantes gaseosos con la enfermedad, de forma que se concluyó que la contaminación del aire puede aumentar el riesgo de CP a través de la acumulación de metales pesados en el páncreas<sup>40</sup>. Otros estudios mostraron que los residentes cerca de complejos industriales tienen un mayor riesgo de CP, con lo que el hecho de la ubicación de la vivienda habitual en la proximidad de los complejos industriales petroquímicos debe reconocerse como un factor de riesgo para el CP, encontrando como significativo un mayor riesgo de determinados tumores en la proximidad de establecimientos industriales como fábricas de cemento o incineradoras de residuos, por la emisión de metales pesados y compuestos orgánicos persistentes (COP)<sup>41</sup>.

- **Exposición ocupacional:** A las exposiciones laborales, se les atribuye como mínimo un 4% de la totalidad de la etiología de los cánceres, esta cifra es más relevante cuando asimilamos que legal y éticamente todos ellos son prevenibles. Hasta la década de 1970, la mayoría de los factores cancerígenos humanos reconocidos se observaron principalmente en el entorno laboral<sup>28</sup>.

El cáncer de origen profesional tiene por causa las condiciones del trabajo. Supone un gran impacto en la población trabajadora y en la sociedad en general, ya que implica elevados costes de atención sanitaria, de prestaciones por incapacidad temporal y/o permanente, así como costes para las empresas y para el sistema económico en general y, fundamentalmente, en costes directos para el trabajador tanto para su tratamiento como otros destinados a la ayuda al cuidado. Igualmente, supone un elevado riesgo de no retorno al trabajo y de exclusión social. El cáncer de origen laboral es igual a los cánceres de otra etiología, tanto en su forma histológica como en su desarrollo clínico. Suele haber un gran periodo de latencia entre la exposición y el desarrollo de los síntomas de la enfermedad. Una vez iniciada, ésta no se detiene, aunque lo haga la exposición al factor desencadenante y también va a depender de la variabilidad individual, en función de la base genética de cada individuo. Como características propias es posible la existencia de factores de confusión de origen extra laboral que dificulten su tipificación como cáncer de origen profesional (como el consumo de alcohol o tabaco, entre otros). Una vez identificado el posible carcinógeno laboral, no existe un límite mínimo fiable de exposición por debajo del cual no exista riesgo de desarrollar la enfermedad.

Actualmente la relación causal con la exposición laboral está suficientemente probada, aunque escasamente registrada. La OMS estima que en torno al 19% de las neoplasias se deben a factores medioambientales, representando el cáncer de origen laboral, como ya se mencionó anteriormente, un 4% de los casos globales, aunque se plantea que esta cifra pueda ser mayor debido a la dificultad de establecer una relación causal con la exposición laboral. Las proporciones de cáncer causadas por exposición a agentes carcinogénicos ocupacionales en subpoblaciones de trabajadores son más altas, pero raramente se conocen con exactitud y frecuentemente ni siquiera se toman en cuenta. Por ejemplo, la fracción de casos de CP causada por la exposición ocupacional a solventes orgánicos clorados, como el tricloroetileno, el tetracloroetileno y el diclorometano, es del 1% para las poblaciones nacionales totales, pero del 29% para las poblaciones expuestas a estos compuestos en su trabajo. Además, los cánceres comunes actuales, en los que se presupone un origen ambiental, en su mayoría reflejan las condiciones ambientales de diez o hasta más de 30 años antes. Análogamente, los cánceres causados por los agentes laborales de hoy aparecerán dentro de décadas<sup>41-43</sup>.

El riesgo de desarrollar CP debido a la exposición laboral a ciertas sustancias o agentes químicos ha sido ampliamente debatido durante años, es difícil lograr establecer una relación causal entre este tipo de exposiciones a diferentes agentes potencialmente cancerígenos y la aparición de la enfermedad<sup>29</sup>. La falta de información, la ausencia de un conocimiento preciso de las propiedades intrínsecas de los distintos productos químicos, de la exposición derivada de un uso concreto de los mismos, y de los tratamientos para su eliminación, dificultan en gran medida la prevención de los trabajadores expuestos a los riesgos derivados del uso de agentes químicos en los puestos de trabajo<sup>28</sup>.

Según el último informe sobre exposición laboral a cancerígenos en España elaborado en 2004, mediante el sistema CAREX Esp<sup>44</sup>, se estima que en nuestro país existen más de 5 millones de trabajadores expuestos a los agentes químicos clasificados por la IARC<sup>45</sup>. A pesar de esto, según las estadísticas oficiales del Ministerio de Trabajo y Seguridad Social, las enfermedades laborales apenas existen en España. En el año 2023 se diagnosticaron 8887 enfermedades profesionales, de las que solamente 94 fueron cánceres de origen laboral<sup>45, 46</sup>.

## 1.4. Agentes cancerígenos y mutágenos en el medio laboral

### 1.4.1. Conceptos generales:

Según la legislación vigente, se define como agente cancerígeno o mutágeno una sustancia o mezcla que cumpla los criterios para su clasificación como cancerígeno o mutágeno en células germinales, de categoría 1A o 1B establecidos en el anexo I del Reglamento (CE) nº 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas; también se incluye una sustancia, mezcla o procedimiento de los mencionados en el anexo I del Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, así como una sustancia o mezcla que se produzca durante uno de los procedimientos mencionados en dicho anexo.

En cuanto a la clasificación establecida en el Reglamento (CE) nº 1272/2008<sup>47</sup>, los carcinógenos se dividen en dos categorías:

**Categoría 1.** Carcinógenos o supuestos carcinógenos para el hombre.

- Categoría 1A: Sustancia que se sabe que es un carcinógeno para el hombre, en base a la existencia de pruebas en humanos.
- Categoría 1B: Sustancia que se supone que es un carcinógeno para el hombre, en base a la existencia de pruebas en animales.

**Categoría 2.** Sospechoso de ser carcinógeno para el hombre.

En relación a los agentes cancerígenos y mutágenos, los conocimientos científicos actuales no permiten identificar niveles de exposición por debajo de los cuales no exista riesgo de que la mayoría de ellos produzcan efectos perjudiciales para 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, aunque mantener la exposición por debajo de un valor máximo determinado no permitirá evitar completamente el riesgo, sí podrá limitarlo. Por esta razón, los límites adoptados para algunas de estas sustancias no son una referencia para garantizar la protección de la salud, sino unas referencias máximas para la adopción de las medidas de protección necesarias. Como mecanismo oncogénico puede ser que la exposición crónica a carcinógenos ocupacionales module la respuesta del sistema inmune, lo que llevaría a un aumento en la producción de citocinas inflamatorias, las cuales podrían promover la aparición de un estado de inflamación crónica que favorecería el desarrollo de tumores.

Hasta la fecha, el riesgo de desarrollar CP como resultado de la exposición ocupacional ha estado positivamente relacionado con hidrocarburos, metales pesados, nitrosaminas, radiación ionizante y ocupaciones sedentarias. De estos, la exposición a los hidrocarburos es la mejor documentada<sup>4,5,8</sup>.

#### 1.4.2. Grupos de principales carcinógenos laborales:

Los agentes químicos más frecuentemente relacionados con el cáncer de origen laboral según la bibliografía revisada son:

- **Aminas aromáticas:** Las aminas aromáticas heterocíclicas son compuestos genotóxicos que presentan actividad mutagénica. Su formación es inducida mediante procesos físico-químicos, particularmente durante el calentamiento térmico que se aplica en las etapas de elaboración de alimentos, o durante la combustión de diversos materiales (quema de biomasa, maderas, tabaco, incendios forestales). A través del material particulado generado, estos contaminantes ubicuos pueden migrar a la atmósfera y contaminar áreas remotas, ya sea por permanencia en el aire, transformación y/o deposición<sup>48</sup>. Por ejemplo algunos pesticidas son en sí mismos agentes genotóxicos, suficientes para causar mutaciones genéticas o reordenamientos del ADN, otros pueden modular la expresión de oncogenes, incluidos los genes ras y alterar la función inmune.

En la década de 1980, la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) redujo los niveles de exposición permitidos a nitrosaminas de los pesticidas, e incluso prohibió el uso de dicloro difenil tricloroetano (DDT), (carcinógeno de categoría 1B)<sup>47</sup>, por lo que es posible que los niveles de exposición permitidos actualmente no tengan efectos cancerígenos en individuos expuestos regularmente. Además, todos los tipos de pesticidas pueden no tener las mismas propiedades con respecto a la modulación del riesgo de cáncer<sup>13</sup>.

Los seres humanos pueden estar expuestos a N-nitrosaminas (N-nitroso dimetilamina, carcinógeno categoría 1B)<sup>47</sup> en algunas fuentes ocupacionales como las industrias del caucho, el cuero y el metal<sup>14</sup>. Se usan en la fabricación de tintes y pigmentos para telas, peluquerías y tintorerías, como producto intermedio de la industria farmacéutica, revelador de fotografías, fabricación de explosivos y pesticidas, en tareas de procesamiento de caucho y fabricación de neumáticos y como aditivo de la gasolina. Algunos autores han demostrado una posible asociación entre la exposición a pesticidas y un mayor riesgo de CP, mientras que otros no han encontrado una asociación constante<sup>28</sup>.

Las asociaciones entre el uso de acetocloro (no se considera carcinógeno según el Reglamento (CE) N° 1272/2008<sup>47</sup>, un tipo de herbicida y el CP son sugerentes. Sin embargo, la falta de tendencias de respuesta a la exposición, el pequeño número de casos expuestos y el tiempo relativamente corto entre el uso de acetocloro y el desarrollo del cáncer, dificultan el hecho de obtener conclusiones definitivas. En la actualidad la EPA considera que este producto tiene “evidencia sugestiva de potencial carcinogénico”, hecho basado en una mayor incidencia de ciertos tumores en animales de laboratorio. Según los estudios realizados, hay un riesgo significativamente mayor de CP entre los trabajadores agrícolas expuestos a acetocloro<sup>49</sup>. La pendimetalina (que tampoco se considera carcinógeno según el Reglamento (CE) N° 1272/2008<sup>47</sup> es otro herbicida que se asocia con un mayor riesgo de CP, posiblemente a través de la formación de compuestos N-nitrosos<sup>49</sup>.

Las ocupaciones agrícolas, con exposición a pesticidas, se han asociado con un mayor riesgo de CP en algunos estudios, aunque no de forma consistente<sup>16,29,50</sup>.

- **Amianto:** El amianto es un silicato natural estructurado en forma de fibras finas<sup>51</sup>, (carcinógeno de categoría 1A)<sup>47</sup>. En España el uso de amianto en diferentes industrias fue especialmente alto entre 1960 y 1984. Se espera que, dado el prolongado período de latencia, al menos algunas de las enfermedades producidas por su inhalación se incrementen en Europa hasta aproximadamente la segunda década del siglo XXI<sup>52</sup>.

El amianto está presente en las zapatas de frenos y discos de embrague y como protección anti-corrosión, se usa para fabricación de ropa ignífuga, equipos de seguridad, cuerdas y cables, como revestimiento de generadores y estaciones productoras de electricidad, relleno de materiales aislantes y plásticos, mezclado con breas para la fabricación de pinturas, mezclado con caucho para la fabricación de juntas de estanqueidad, en trabajos de mantenimiento de sistemas de calefacción, climatización, fontanería, conducciones de agua, gas, colocación o retirada de falsos techos...

Se ha sugerido que la exposición al asbesto puede aumentar el riesgo de desarrollar CP<sup>4,21,29,53</sup>.

- **Compuestos de cromo:** Los compuestos de cromo pueden encontrarse en el medio ambiente como resultado de la erosión de los depósitos crómicos naturales o generarse de forma natural como consecuencia de la transformación del cromo trivalente (CrIII, carcinógeno de categoría 1B)<sup>47</sup> bajo las condiciones adecuadas, por ejemplo, exposición a luz ultravioleta, altas temperaturas, niveles reducidos de humedad, valores de pH bajos o agentes oxidantes. Los compuestos de Cr también pueden generarse artificialmente durante procesos industriales como la galvanoplastia, la metalurgia, el curtido de cuero, la producción textil, la fabricación de pigmentos y la preservación de madera, entre otras, o pueden ser liberados al ambiente al quemar gas natural, petróleo o carbón<sup>54</sup>.

El cromo hexavalente (CrVI, carcinógeno de categoría 1B)<sup>47</sup> se clasificó como carcinógeno tipo I por la IARC en 1996<sup>55</sup>. Los compuestos de cromo se utilizan principalmente en metalurgia para aportar

resistencia a la corrosión y dar acabado brillante, en colorantes y pinturas, para la fabricación de materiales refractarios, en el curtido del cuero o para preservar la madera.

Existe un estudio donde se analizaron las concentraciones de cromo entre otros muchos metales como manganeso, aluminio, hierro, vanadio, cobre o zinc en las uñas de los pies (reflejan exposiciones más largas, de varios meses) de pacientes con CP, que habían trabajado en actividades como el uso de pesticidas, el manejo de derivados del petróleo, la industria química, las artes gráficas, la fabricación de joyas, la fabricación o reparación de automóviles, el curtido de cuero y la industria textil. Se obtuvieron unas concentraciones de cromo y otros metales significativamente mayores en pacientes con CP expuestos a pesticidas, hidrocarburos clorados solventes, formaldehído, compuestos volátiles de azufre e HAP<sup>56</sup>.

Los estudios actuales sugieren que la exposición regular a metales pesados como el cromo, puede aumentar el riesgo de adenocarcinoma ductal pancreático, pero estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas<sup>54</sup>.

- **Emisiones de diesel:** Las emisiones de los motores diesel (ED) son una mezcla compleja de partículas, aerosoles líquidos, gases y vapores que se generan durante el funcionamiento de motores que utilizan el gasóleo como producto de la combustión. Las principales sustancias de las ED son acetaldehído (carcinógeno de categoría 2)<sup>47</sup>, anilina (no se considera carcinógeno)<sup>47</sup>, arsénico (carcinógeno de categoría 1A)<sup>47</sup>, benceno (carcinógeno de categoría 1A)<sup>47</sup>, 1-3- butadieno (carcinógeno de categoría 1A)<sup>47</sup>... y se hallan catalogadas la mayoría de ellas como contaminantes atmosféricos con diversos efectos tóxicos, mutágenos y cancerígenos<sup>57</sup>.

Las exposiciones personales más altas se dan en la minería de interior y en la construcción de túneles seguidos de los trabajos en muelles de carga, mecánicos y de mantenimiento, tripulación de trenes, construcción y carga y descarga de equipajes de aviones y conductores profesionales.

- **Aceites minerales:** Los hidrocarburos de aceites minerales, son compuestos químicos derivados principalmente de la destilación del petróleo crudo, que también se pueden producir sintéticamente a partir de carbón, gas natural y biomasa. Tienen aplicaciones como lubricantes y aceites de motor, aditivos alimentarios y en la industria cosmética y farmacéutica.
- **Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos:** Los HAP son compuestos que surgen como productos secundarios durante los procesos de combustión. A nivel industrial, los procesos que constituyen las fuentes de emisión de HAP más significativas son la fundición de aluminio, industria del hierro, siderurgia, trabajo en hornos de coque, destilación de alquitrán, betún o creosota, producción y operaciones de asfaltado, reparación y construcción de carreteras, refinado de petróleo, aceites minerales y betún, gasificación del carbón, recubrimiento de canalizaciones, impregnado y embreado de madera y cerámica, fabricación de neumáticos, incineración de residuos, operadores y mecánicos de maquinaria y automóviles y ahumadores de alimentos<sup>58</sup>.

En el sector limpieza, el tricloroetileno (carcinógeno de categoría 1B)<sup>47</sup> es un componente frecuente de los productos abrillantadores y captadores de polvo. Habitualmente suelen ser de origen mineral, obtenidos a partir del petróleo<sup>59</sup>.

El estireno (carcinógeno de categoría 1B)<sup>47</sup> es otro HAP, que se utiliza en la fabricación de productos plásticos, espumas y resinas. La mortalidad por CP en trabajadores expuestos al estireno mostró

una asociación con el grado y duración de la exposición, pero las estimaciones del efecto fueron imprecisas y las tendencias no fueron estadísticamente significativas<sup>60</sup>. La población general también puede estar expuesta al estireno en muy bajas concentraciones debido a la contaminación del aire y los alimentos y al humo de los cigarrillos. La exposición ocupacional se debe principalmente a la inhalación de gases y partículas, pero en algunos casos puede haber un fuerte componente de absorción cutánea. La exposición ocupacional puede ser de un orden de magnitud de 10.000 a 100.000 veces mayor que la ambiental. Con frecuencia la exposición ocurre en lugares confinados, sometidos a condiciones no habituales de temperatura, y en muchas ocasiones con exposición concomitante a otros compuestos químicos.

- **Polvo de Sílice:** La sílice es un compuesto formado por silicio y oxígeno, que en forma de dióxido de silicio o sílice cristalina, ( $\text{SiO}_2$ ), (no se considera carcinógeno), aparece en la naturaleza en forma de arena, granito y arcillas<sup>61</sup>. Se usa en las zonas de prensado y pulido-rectificado de la industria cerámica, en los procesos de extracción, transporte y triturado de empresas cementeras, excavación de rocas y construcción de túneles en minería, procesamiento de materiales como mármol, granito, pizarra o arenisca y en tareas como trituración, corte o grabado, revestimiento y reparación de hornos en industria siderúrgica, industria del vidrio, fabricación de materiales refractarios, pulido de las piezas metálicas mediante chorros de arena a presión en metalurgia, sector textil y farmacéutico y fabricación de pinturas, plásticos, gomas o papel<sup>62</sup>.

Algunos estudios concluyen que la exposición a las fibras de sílice puede aumentar el riesgo de desarrollar CP<sup>4,21,29,53</sup>.

En resumen, los HAP y los metales pesados como el cromo, se han postulado como posibles factores de riesgo, pero aún no se ha establecido una conclusión firme<sup>10,24,29,34,63-65</sup>. Por el contrario, otros autores, no encuentran asociación sobre la exposición ocupacional a aminas, pesticidas o ED y la aparición de CP<sup>8,14</sup>. Apoyan esta conclusión otros estudios que encontraron una ausencia de asociación entre exposición laboral a ED y CP. Trabajadores cuyo empleo conlleva exposición a este agente, trabajadores de la minería y el transporte no han mostrado tener un mayor riesgo de desarrollar CP<sup>8</sup>.

De todos estos agentes, el cromo, los HAP, las aminas y la sílice se encuentran en el Anexo I del Cuadro de Enfermedades Profesionales del RD 1299/2006, aunque ninguno de ellos se ha establecido hasta la fecha como causante de CP.

## 1.5. Industria, uso de agentes químicos y contaminación ambiental en Asturias

### 1.5.1. Industria Química en Asturias

Tradicionalmente la aparición de CP en el medio laboral se ha asociado con el ejercicio de ciertas ocupaciones como la impresión y elaboración de papel, mecánica, transporte, minería, construcción y canteras, industria del petróleo, goma, limpieza en seco, teñido de pieles, metalurgia y productos químicos, así como la producción y uso de productos fitosanitarios<sup>13,21,66</sup>.

Desde el punto de vista de la seguridad y salud en el trabajo, es un hecho constatable que en España, y en particular, en Asturias, existe una escasez de fuentes de información específicas relacionadas con la cantidad y variedad de agentes químicos en muchos de los sectores de trabajo, lo que constituye un enorme obstáculo que dificulta el conocimiento del riesgo químico. Por otra parte, la ausencia de un conocimiento preciso de las propiedades intrínsecas de un producto químico, de la exposición derivada de un uso concreto y de su eliminación, sumado al desconocimiento de los trabajadores a las sustancias químicas a las que están expuestos durante su vida laboral, dificulta en gran medida la prevención de los trabajadores frente a los riesgos derivados del uso de agentes químicos en los puestos de trabajo y explica buena parte de los daños a la salud. Si no conocemos los riesgos, no podremos evitarlos.

Del total de 97 empresas pertenecientes a la Industria química en Asturias en 2021, 48 corresponden al subsector de industria química y farmacéutica y 49 son las dedicadas a la fabricación de productos de caucho y materias plásticas<sup>67</sup>.

Para conocer el marco a nivel industrial del que provienen a nivel laboral el grueso de los pacientes del estudio, enumeramos algunos de los nombres más conocidos e importantes de las empresas de la Industria química en Asturias. Inicialmente se extrajeron los datos del Directorio de Empresas Industriales y de Servicios del Principado de Asturias elaborado por el Instituto de Desarrollo Económico del Principado de Asturias (IDEPA)<sup>67</sup>, pero al observarse que dicho directorio está elaborado con los nombres de las empresas que de forma voluntaria se inscriben en el mismo, se decidió completar el listado obteniendo un registro no exhaustivo:

- **Arcelor Mittal:** Es la única planta siderúrgica de España donde se desarrolla el proceso integral de producción de acero. Usan como materias primas mineral de hierro, hidrógeno y oxígeno, carbón, zinc, aluminio, níquel, caliza y estaño. Su actividad industrial se clasifica principalmente con el código CNAE (2009): 24.10 Fabricación de productos básicos de hierro, acero y ferroaleaciones<sup>68</sup>.
- **Ence Energía y Celulosa:** Produce celulosa a partir de eucalipto y energía renovable con biomasa forestal y agrícola. Su actividad industrial se clasifica con el código CNAE (2009): 1711 Fabricación de pasta papelera<sup>69</sup>.
- **Chemastur, Asturiana de Fertilizantes:** Fabrica superfosfato simple (SSP). Su actividad industrial se clasifica con el código CNAE (2009): 20.15 Fabricación de fertilizantes y compuestos nitrogenados<sup>70</sup>.
- **Asturquimia:** Su actividad industrial se clasifica con el código CNAE (2009): 20.41 Fabricación de jabones, detergentes y otros artículos de limpieza y abrillantamiento, utilizando como materias primas hipoclorito sódico, papel y cartón<sup>71</sup>.
- **Bayer:** Es el único centro de producción mundial de ácido acetilsalicílico (AAS) de esta empresa. Su actividad industrial se clasifica con el código CNAE (2009): 21.10 Fabricación de productos farmacéuticos de base y 21.20 Fabricación de especialidades farmacéuticas<sup>72</sup>.
- **Corteva Agriscience:** Su actividad industrial se clasifica con el código CNAE (2009): 46.75 Comercio al por mayor de productos químicos<sup>73</sup>.
- **Dupont:** Fabrica Nomex a partir de aramida, que se usa como aislante eléctrico. Su actividad industrial se clasifica con el código CNAE (2009): 20.60 Fibra aramida nómex, sontara y fitosanitarias<sup>74</sup>.

- **Fertiberia:** Produce ácido nítrico, nitrato amónico-cálcico (NAC), nitrosulfatoamónico (NSA) y abonos solubles (nitrato magnésico principalmente). Su actividad industrial se clasifica con el código CNAE (2009): 20.15 Fabricación de fertilizantes y compuestos nitrogenados<sup>75</sup>.
- **Industrial Química del Nalón, S.A.:** Produce arrabio, esta actividad se clasifica según los códigos CNAE (2009): 20.14 Fabricación de otros productos básicos de química orgánica y 19.10 Coque-rías. Las aplicaciones más importantes son la fundición férrea y no férrea, sector del aislamiento, industria química y la industria azucarera<sup>76</sup>.
- **Saint-Gobain:** Fabricación de vidrio laminado, vidrios con capa y espejos. Su actividad se clasifica según el código CNAE (2009): 23.11 Fabricación de vidrio plano<sup>77</sup>.
- **Cementos Tudela Veguín:** Fabrica cemento blanco, cal para la industria siderúrgica y dolomía calcinada. Su actividad se clasifica según el código CNAE (2009): 23.51. Fabricación de cemento<sup>78</sup>.
- **Asturiana de Zinc:** Realiza actividades de investigación, explotación y comercialización de toda clase de sustancias minerales, especialmente el zinc y los productos asociados a su explotación como el plomo, germanio o ácido sulfúrico. Su actividad se clasifica según el código CNAE (2009): 2443. Producción de plomo, zinc y estaño<sup>79</sup>.
- **Consortio para la Gestión de los Residuos Sólidos de Asturias (COGERSA):** Realiza, entre otras actividades, tratamiento térmico de residuos no peligrosos y peligrosos que producen HAP. El Centro de Tratamiento de Residuos, está situado en Serín (Gijón), y es único y común para todos los ayuntamientos asturianos<sup>80</sup>. Según la bibliografía consultada, los niveles de metabolitos detectados en trabajadores de plantas incineradoras de residuos no suponen exposiciones laborales reseñables<sup>81,82</sup>.

### 1.5.2. Empresas más contaminantes de Asturias

Asturias es una de las regiones del país con mayor exceso de riesgo de CP, coincidiendo con este dato, cabe resaltar que las emisiones de gases de efecto invernadero provocadas por las industrias en la región suponen el 12% del total de gases efecto invernadero generados por fuentes fijas en España. Dos de las cinco compañías que más contaminan en España están ubicadas en el Principado. Son EDP, que emite el 48% del volumen de gases efecto invernadero generados en el Principado y Arcelor Mittal, que emite el 38%, juntas suponen el 83% de la polución generada por las empresas de la comunidad. A mucha distancia (4%) se sitúa Cementos Tudela Veguín. Las empresas más contaminantes<sup>83</sup> de Asturias según el informe «Descarbonización 2020» elaborado por el Observatorio de la Sostenibilidad se recogen en la tabla 2. Algunas de las empresas de este listado, debido a la política de cierre de centrales de carbón, ya han sido desconectadas de la red eléctrica, como la Central térmica de Soto de la Barca, cuyo cese de actividad tuvo lugar el 30 de junio de 2020 y la Central térmica de Lada, en febrero de ese mismo año.

Estos importantes niveles de contaminación ambiental, pueden suponer una de las posibles etiologías del CP, de forma que en las zonas próximas a ellas pudiera haber una mayor incidencia de enfermedad.

Tabla 2. Clasificación de las industrias más contaminantes de Asturias según actividad industrial y ubicación

| Empresa                                 | Actividad                               | CP    | Localización      | AS   |
|---|---|-------|-------------------|------|
| Industrias Lácteas Asturianas           | Combustión de carbón y gas              | 33719 | Anleo             | I    |
| Celulosas de Asturias                   | Producción de pulpa                     | 33710 | Navia             | I    |
| Asturias Naturgy Generación             | Combustión de carbón y gas              | 33876 | Soto de la Barca  | II   |
| Saint-Gobain Cristalería                | Fabricación de vidrio                   | 33401 | Avilés            | III  |
| Alu Ibérica AVL                         | Producción de aluminio primario         | 33401 | Avilés            | III  |
| Fertiberia                              | Producción de ácido nítrico             | 33400 | Valliniello       | III  |
| ArcelorMittal                           | Producción de arrabio o acero           | 33400 | Trasona           | III  |
| Industrial Química del Nalón            | Combustión de carbón y gas              | 33417 | San Juan de Nieva | III  |
| EDP España                              | Combustión de carbón y gas              | 33172 | Soto de Ribera    | IV   |
| Industrial Química del Nalón            | Combustión de carbón y gas              | 33119 | Trubia            | IV   |
| Corporación Alimentaria Peñasanta       | Combustión de carbón y gas              | 33199 | Granda            | IV   |
| Asturias Cementos Tudela Veguín         | Producción de clinker de cemento, cal   | 33910 | Tudela Veguín     | IV   |
| Calera de San Cucao                     | Producción de cal, calcinación dolomita | 33425 | Llanera           | IV   |
| EDP España                              | Combustión de carbón y gas              | 33492 | Aboño             | V    |
| Performance Specialty Products Asturias | Combustión de carbón y gas              | 33469 | Tamón             | V    |
| ArcelorMittal                           | producción de arrabio o acero           | 33211 | Fresno            | V    |
| Iberdrola Generación Térmica            | Combustión de carbón y gas              | 33934 | Lada              | VIII |

### 1.5.3. Contaminación ambiental en Asturias

Ante el hecho contrastado de la existencia de multitud de empresas generadoras de emisiones en el Principado, surge la duda de en qué medida, dichas emisiones pueden ser responsables de la aparición de ciertas enfermedades tumorales en la población general, posibilidad que se ha valorado en el estudio.

En el análisis de la estimación de las consecuencias de las emisiones a la atmósfera de contaminantes procedentes de actividades industriales, uno de los aspectos clave a considerar es su dispersión en el medio ambiente. La mayor parte de los contaminantes se difunden en la parte baja de la troposfera, donde interactúan entre sí y con los demás compuestos presentes, antes de su deposición. Otros ascienden a alturas considerables y son transportados hasta lugares muy alejados del foco emisor. Un tercer grupo, más reducido, puede llegar a traspasar la troposfera e introducirse en la estratosfera<sup>84</sup>.

Se han realizado numerosos estudios con el fin de evaluar la relación entre la contaminación atmosférica y sus efectos en la salud. En el proyecto ECHI (European Community Health Indicators), llevado a cabo en el marco del Programa sobre vigilancia de la salud y el Programa comunitario de salud pública 2003-2008, se establece una lista de «indicadores» en el ámbito de la sanidad pública ordenados con arreglo a una visión conceptual sobre la salud y los factores determinantes de la salud<sup>85</sup>. Durante el año 2020, se recopilaron los datos de 77 estaciones de control de la contaminación de diferentes organismos oficiales del Principado de Asturias. Pese a la reducción general de la movilidad y la actividad

económica derivada de los dos estados de alarma declarados durante la pandemia de la COVID-19, las partículas PM10 y PM2,5 y el SO2 continuaron afectando al territorio central asturiano, superando los valores recomendados por la OMS.

**Partículas PM10 en el aire de Asturias:** El mayor número de superaciones del límite diario para las PM10 de la zona central, se localiza en la zona Norte de Oviedo permaneciendo más o menos estable a lo largo de los años, aunque cumpliendo los límites desde el año 2010<sup>85</sup>. Los valores de esta zona están claramente relacionados con la contaminación generada por el tráfico. Una problemática similar ocurre en Avilés donde se desarrollan importantes actividades de movimiento de graneles sólidos y su almacenamiento, estando cercanas las factorías de Alcoa, Saint Gobain, Arcelor-Mittal, Asturiana de Zinc y Asturiana de Fertilizantes. Merece la pena reseñar los elevados niveles de partículas PM10 detectados en los puertos de Avilés y Gijón, que pueden conllevar una repercusión severa sobre la calidad del aire de las áreas residenciales cercanas en ambas localidades. En el municipio de Gijón, los estudios publicados adjudican a las fuentes industriales la responsabilidad principal de los altos niveles de partículas PM10 en el oeste de la ciudad, y en particular a Arcelor-Mittal Gijón, así como en menor medida al puerto, aumentando la contribución del tráfico hacia el centro urbano. En el caso de Avilés, la contribución del sector industrial sobre los niveles de partículas es predominante en el conjunto de la zona<sup>85</sup>.

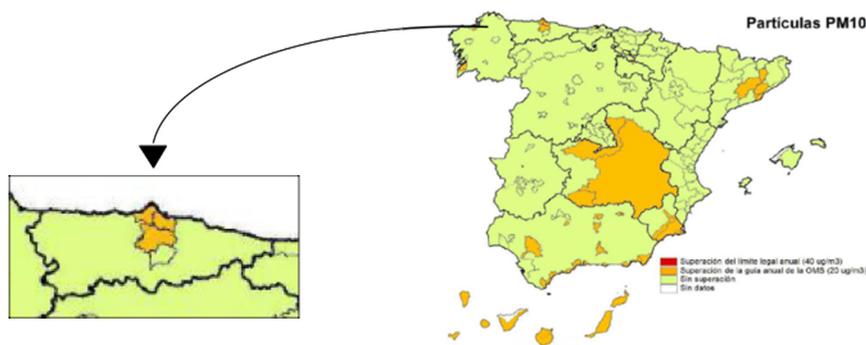


Figura 4. Superación límites OMS para partículas PM10 en Asturias\*

\* En color naranja se pueden observar las superaciones localizadas del valor límite diario de PM10 en las estaciones Matadero y Balsas en Avilés, Jove, El Laurelal y Tranqueru en Gijón, así como en los puertos de Avilés y Gijón.

**Partículas PM2.5 en el aire de Asturias:** Más significativo ha sido el descenso de los niveles de partículas PM2.5, por la menor importancia de las emisiones industriales y portuarias de esta fracción, registrando en 2020 su nivel más bajo de la última década. Los peores registros tuvieron lugar en la estación del oeste de Gijón, así como en la estaciones de Avilés.

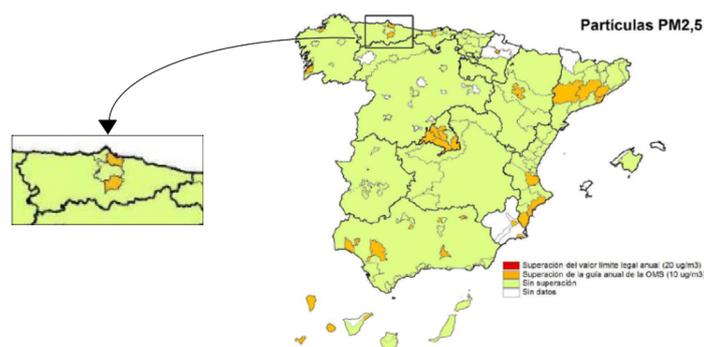


Figura 5. Superación límites OMS para partículas PM2.5 en Asturias

**Benzopirenos en el aire de Asturias:** El BaP es un HAP que se encuentra en partículas finas procedentes de una combustión incompleta. Una fuente principal de BaP es la calefacción doméstica, y en particular la quema de biomasa, la incineración de residuos, la producción de coque y acero y el transporte, así como la combustión al aire libre. El BaP está clasificado como carcinógeno de categoría 1B<sup>47</sup>, por lo que no existe una concentración máxima de seguridad por debajo de la cual no se produzcan efectos adversos para la salud. Según la AEMA, el BaP es el único contaminante regulado que ha aumentado su presencia en el aire ambiente europeo en la última década, a pesar de la escasez de mediciones existentes sobre este producto.

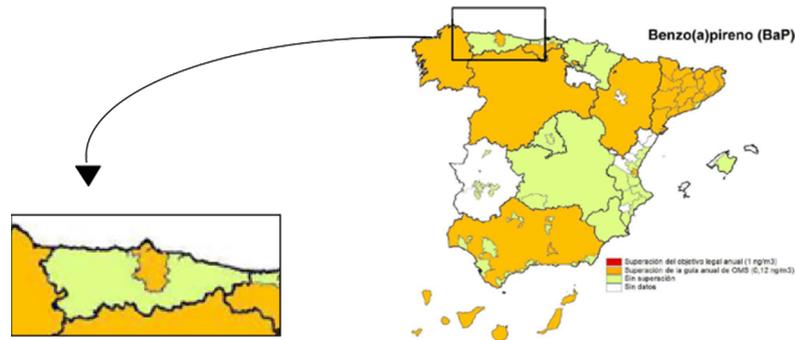


Figura 6. Superación límites OMS para Benzopirenos en Asturias\*

\*Se observa claramente el aumento de las concentraciones de este compuesto en la zona central de Asturias con mayor densidad de población.

El cuadro general de Asturias presenta algunos puntos de contaminación importantes, como son los polígonos industriales que se reparten por todo el territorio asturiano, los puertos de Avilés y Gijón (que además del tráfico marítimo albergan una gran cantidad de actividades industriales básicas y de movimiento de graneles sólidos) y el tráfico rodado de las áreas metropolitanas de Oviedo y Gijón, además de las grandes centrales térmicas de carbón. Las zonas centrales de Asturias (Oviedo, Avilés, Cuencas y Gijón), son las que presentan una peor calidad del aire, pudiendo ser esta contaminación ambiental una de las causas del mayor número de casos de cáncer en nuestra comunidad. Como consecuencia, y pese a la significativa mejora de la calidad del aire en los últimos años en Asturias, a día de hoy al menos 800.000 asturianos (el 78% de la población) siguen respirando un aire perjudicial para la salud según las recomendaciones de la OMS, en todas las zonas salvo la rural<sup>84,85</sup>.

#### 1.5.4. Mapa de riesgo químico en Asturias

En el siguiente mapa se representan las empresas del Sector Químico en Asturias, dedicadas a la producción de productos químicos, productos de caucho y materias plásticas<sup>67</sup> según su ubicación. Además se han agrupado según una clave de color (CC) en función del código CNAE 2009 con el que se identifican (el número CNAE es un código que sirve para identificar el tipo de negocio que tiene una empresa o un trabajador autónomo). Se aprecia que el grueso de las empresas químicas se ubica en la zona central del Principado, al ser ésta la más industrializada de la región, coincidiendo con las zonas con una peor calidad del aire en Asturias.

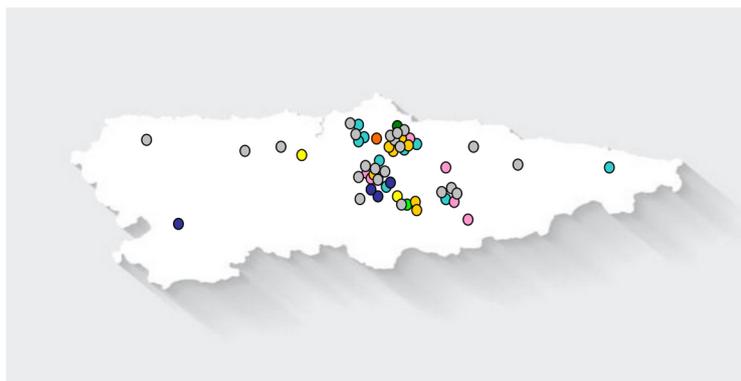


Figura 7. Mapa de Riesgo Químico en Asturias

- CNAE2009: 201. Fabricación de productos químicos básicos, compuestos nitrogenados, fertilizantes, plásticos y caucho sintético en formas primarias
- CNAE2009: 202. Fabricación de pesticidas y otros productos agroquímicos
- CNAE2009: 203. Fabricación de pinturas, barnices y revestimientos similares; tintas de imprenta y masillas
- CNAE 2009: 204. Fabricación de jabones, detergentes y otros artículos de limpieza y abrillantamiento; fabricación de perfumes y cosméticos
- CNAE2009: 205. Fabricación de otros productos químicos
- CNAE 2009: 206. Fabricación de fibras artificiales y sintéticas
- CNAE 2009: 211. Fabricación de productos farmacéuticos de base
- CNAE 2009: 221. Fabricación de productos de caucho
- CNAE 2009: 222. Fabricación de productos de plástico

### 1.5.5. Agrupación de agentes químicos por sectores industriales

**Sectores Químico y Siderometalúrgico:** En este sector se agrupan empresas como Arcelor Mittal, Bayer, Chemastur, Asturquimia, Dupont, Fertiberia o Química del Nalón. Los agentes cancerígenos y mutágenos más frecuentes en estas empresas son los derivados del petróleo (brea, nafta y alquitrán de hulla), derivados aromáticos (benceno, bencidina, hidracina y naftaleno), fibras diversas (cerámicas refractarias y silicoaluminosas), agentes químicos orgánicos (tricloroetileno) y compuestos metálicos derivados del cromo, níquel y cadmio<sup>86</sup>.

Asimilados a los grupos de agentes químicos del estudio, los trabajadores de estas empresas estarían expuestos a aminas aromáticas, compuestos de cromo, HAP y polvo de sílice.

**Sector Sanitario:** Engloba subsectores de actividad como actividades médicas, hospitalarias y odontológicas, laboratorios de análisis clínicos y actividades veterinarias. Del total de trabajadores del sector sanitario, aproximadamente un 70% puede estar potencialmente expuesto a agentes químicos peligrosos (AQP). El más conocido a nivel global es el formaldehido, que se usa para la fijación de muestras de tejidos para su posterior estudio y diagnóstico. Además, se emplean medicamentos peligrosos que pueden conllevar un riesgo importante para los trabajadores que los manipulan<sup>87</sup>.

Respecto al estudio, estos trabajadores pueden estar expuestos al grupo de agentes químicos de aceites minerales principalmente, que suelen utilizarse como aditivo en la industria farmacéutica.

**Sector Limpieza:** Se trata de un sector empresarial, básicamente privado, formado fundamentalmente por empresas pequeñas que desarrollan su actividad principalmente en la limpieza doméstica. La mano

de obra en el sector limpieza europeo se caracteriza por ser predominantemente femenina (alrededor del 77%) y con una alta proporción de inmigrantes y minorías étnicas (alrededor de un 30%). En concreto, en España, 1 de cada 4 mujeres que trabajan, lo hace en el sector de la limpieza. Los trabajadores de este sector están expuestos a productos químicos muy variados como jabones, detergentes, disolventes, cristalizadores, aditivos, perfumes... pero también a las sustancias presentes en la suciedad, en el polvo o en la grasa. Los productos de limpieza que suelen contener más agentes cancerígenos son decapantes, cristalizadores, desinfectantes y fungicidas.

En estos productos se ha encontrado diclorometano, percloroetileno y tricloroetileno, identificados en el estudio en el grupo de HAP y nitrilotriacetato trisódico, de la familia de las aminas aromáticas<sup>88</sup>.

**Sector Peluquería:** Engloba además de peluquerías, salones de manicura, pedicura y/o depilación, centros de formación, estudios de tatuajes y peluquerías caninas. Se trata de un sector empresarial privado, formado, en gran parte, por trabajadores autónomos que desarrollan su actividad en centros de trabajo muy pequeños, o en sus propios domicilios. La mayoría de los productos que utilizan contienen disruptores endocrinos, sustancias químicas que interfieren con el sistema endocrino y pueden ser causantes de cáncer, alteraciones del comportamiento y anomalías en la reproducción, también suelen contener aminas aromáticas, aunque la Directiva 80/1107/CEE<sup>18</sup> prohibió la producción y empleo de la 2-naftilamina, 4-aminobifenil, bencidina y 4-nitrodifenil<sup>89</sup>. Otros compuestos son los parabenos, utilizados como conservantes en productos cosméticos y de cuidado personal, como desodorantes, geles de ducha y cremas corporales. Un estudio científico del año 2004 expuso el hallazgo de parabenos en muestras de tumores mamarios<sup>90</sup>. A pesar de que la validez de este estudio fue ampliamente discutida en la literatura científica<sup>91</sup>, estudios posteriores han seguido arrojando resultados contradictorios. Aunque no se ha establecido una clara relación entre la exposición a parabenos y la aparición de enfermedades tumorales, tampoco ha sido posible afirmar que sean seguros, ya que los efectos de su exposición a largo plazo en la salud son desconocidos. De hecho, a partir del 30 de julio de 2015, el isobutilparabeno y el isopropilparabeno se consideran sustancias prohibidas en productos cosméticos, según el Reglamento (UE) N° 358/2014 de la Comisión, de 9 de abril, que modifica los Anexos II y V del Reglamento (CE) N° 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre los productos cosméticos.

**Sector Artes Gráficas:** La peligrosidad de los productos químicos empleados en este sector depende de las técnicas utilizadas, que han ido evolucionando mucho a lo largo de los años. Posiblemente sean las tintas uno de los productos químicos más característicos de este sector, pero coexisten otros muchos productos como aditivos, reveladores, pegamentos o productos de limpieza<sup>92</sup>, que contienen agentes químicos del grupo de las aminas aromáticas y de los compuestos cromo principalmente.

**Sector Construcción:** Los productos químicos y materiales que se utilizan en construcción pueden ser cemento, hormigón, mortero, yeso, mármol, arena, desencofrantes, poliuretanos, combustibles, pinturas y barnices, disolventes, mezclas bituminosas derivadas del alquitrán de hulla, adhesivos, resinas y siliconas, limpiadores, grasas, aceites y lubricantes, entre otros. Además la sílice, uno de los químicos evaluados en el estudio, es un componente básico de la tierra, arena, granito y otros muchos minerales, al que pueden estar expuestos los trabajadores de este gremio en aquellas operaciones en las que se trituran, cortan, perforan, tallan o muelen materiales, productos o materias primas que contienen sílice cristalina. La inhalación de este polvo está asociada a enfermedades como el cáncer de pulmón, la enfermedad renal, la pérdida de función pulmonar o el incremento del riesgo de tuberculosis.

Los HAP también evaluados en el estudio, son compuestos abundantes en las mezclas bituminosas y en humos de asfalto. La exposición a estos productos puede darse en la demolición o retirada de determinados elementos constructivos como cables, pavimentos o paramentos con pintura asfáltica, la pavimentación de caminos con asfaltos, uso de pinturas y esmaltes a base de alquitrán y revestimiento e impermeabilización de cubiertas. La IARC estableció a los betunes y su exposición ocupacional durante el asfaltado de carreteras y sus emisiones en el grupo 2B<sup>47</sup> de los agentes cancerígenos, a pesar de ello llega a la conclusión de que existe una deficiente evidencia de carcinogenicidad.

En este sector, también está presente la exposición a amianto, una fibra natural inorgánica, (cuyo uso está prohibido actualmente en la Unión Europea), durante los trabajos de retirada de materiales que contengan amianto instalado. Estos trabajos, a día de hoy, tienen que cumplir una normativa específica de aplicación. La comercialización y uso del amianto como materia prima se ha ido limitando progresivamente hasta su total prohibición (Orden de 7 de diciembre de 2001), por lo que en el momento actual el amianto sólo se puede encontrar en los materiales y productos de cuya composición forma parte, que fueron fabricados con anterioridad ya que fue ampliamente utilizado por sus buenas cualidades aislantes y de resistencia al calor. Podemos encontrar materiales con amianto en el sector de la construcción durante la demolición, retirada y eliminación, reparación y mantenimiento de estructuras, incluyendo también las operaciones de limpieza y descontaminación y la eliminación de los residuos.

Prácticamente cualquier trabajador de la construcción también puede estar expuesto en mayor o menor medida a humos procedentes de motores diesel, ampliamente empleados por su autonomía y gran capacidad de trabajo en maquinaria para mantenimiento o transporte, excavadoras y hormigoneras. Las ED dan lugar a una contaminación química compuesta por un conjunto de gases y partículas de carbón, tanto finas como ultrafinas, sobre las que se absorben compuestos orgánicos de composición compleja y entre los que pueden estar presentes los HAP, aerosoles ácidos, sulfatos y óxidos metálicos<sup>93</sup>.

A priori, y tras revisión de la bibliografía se puede observar cómo varias de las empresas presentadas en el estudio, realizan tareas que implican la exposición de sus trabajadores a los compuestos químicos identificados en la literatura con el riesgo de padecer CP.

# Justificación e Hipótesis



Son evidentes las carencias de investigación en Salud Laboral de nuestro país, por lo que resultan de gran interés todos aquellos estudios que puedan ayudar a enriquecer este campo aún escasamente explorado, haciéndose absolutamente necesario identificar factores de riesgo sobre los que sea posible actuar para implantar las medidas necesarias de prevención primaria.

La priorización de registro electrónico de las historias clínicas en el Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), y la divulgación en nuestra comunidad autónoma de la línea de acción del Equipo de Valoración de Sospecha de Cáncer Profesional del Principado de Asturias (EVASCAP), que promueve la recogida de datos de exposición laboral (tipo de industria, puesto y duración de la exposición entre otros) en las historias clínicas oncológicas, es una oportunidad para la investigación en Medicina del Trabajo. La legislación sobre el tema hace referencia a la importancia de la creación de unos registros laborales que describan las tareas realizadas por los trabajadores y los agentes químicos que utilizan.

La pertinencia del estudio radica en:

- Constatar la identificación de los agentes químicos de los trabajadores expuestos a los riesgos químicos.
- Ofertar indicadores objetivables para que la protección (equipos colectivos, individuales, forma de realizar las tareas...) sea medible.
- Aportar evidencia científica para implementar la legislación, como el precedente publicado en el BOE del 5 de mayo de 2018, del Real Decreto (RD) 257/2018, de 4 de mayo, en el que se modificó el Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprobaba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecían criterios para su notificación y registro, con el objeto de incorporar en el mismo el Cáncer de Pulmón en trabajos expuestos a la inhalación de polvo de sílice, incluyéndose éste en el grupo 6 de agentes cancerígenos. En el citado RD no hay ningún agente químico cuya exposición esté relacionada con la aparición del CP. A pesar de ello, y ya que en la bibliografía se ha relacionado algún agente químico con la aparición de CP, esta tesis doctoral trata de establecer relaciones entre los principales grupos de agentes cancerígenos descritos en la literatura y la aparición de CP, e intenta determinar en qué actividades económicas y ocupaciones hay mayor riesgo, lo que contribuiría a aumentar la escasa información disponible sobre el tema, tanto a nivel nacional como internacional.

Hipótesis: La exposición a determinados agentes químicos en el entorno laboral aumenta el riesgo de padecer CP.



# III

## Objetivos



### 3.1. Objetivo principal

Valorar el exceso de riesgo de CP en población trabajadora de Asturias expuesta a agentes químicos asociados en la literatura científica con el riesgo de padecer la enfermedad.

### 3.2. Objetivos específicos

1. Identificar los agentes químicos que se asocian a un exceso de riesgo para el CP en Asturias.
2. Analizar en qué actividades económicas y/o ocupaciones se utilizan estos agentes químicos, conocer si hay un aumento de riesgo de enfermedad y ver su distribución por:
  - Edad y sexo.
  - Tipo histológico.
  - Nivel de exposición del trabajador.
3. Medir el riesgo atribuible de CP asociado a la exposición ocupacional de dichos agentes químicos en Asturias.



# IV

## Material y métodos



## 4.1. Diseño y población del estudio

Se planteó un estudio observacional de tipos casos y controles, con revisión de historias clínicas en pacientes diagnosticados de CP.

Los criterios de inclusión para la selección de casos fueron pacientes con diagnóstico de CP (clasificado según el Código de registro Internacional (CIE10)<sup>94</sup> con el número C25 (cáncer exocrino y endocrino de cabeza, cuerpo y cola) en todo el Principado de Asturias, España, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2019. Mientras que los criterios de inclusión para los controles fueron familiares de primer o segundo grado de cada caso sin diagnóstico de CP que aceptaron participar en el estudio y realizar la entrevista telefónica (ANEXO I) emparejados por edad (+/- 5 años) y sexo biológico. Al establecerse previamente este periodo de estudio de 5 años con un amplio número de casos, no se calculó tamaño muestral.

Inicialmente se realizó una revisión bibliográfica para identificar los agentes químicos de riesgo para CP. La búsqueda tuvo lugar en las principales bases de datos bibliográficas del ámbito sanitario, y en especial de la medicina laboral, entre las que se seleccionaron MEDLINE, LILACS, SCIELO, CISDOC e Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la salud (IBECS) y OSH UPDATE. Las palabras clave, Medical Subject Heading (MESH), que se establecieron para la búsqueda en Pubmed fueron: "pancreatic cancer" and "occupational exposure" and "chrome" and "asbestos" and "aromatic amines" and "vehicle emissions" and "mineral oils" and "silic" and "polycyclic aromatic hydrocarbons". No se describen de forma exhaustiva los resultados de la búsqueda bibliográfica, por considerarse información redundante. No obstante, cabe señalar que los artículos utilizados fueron sometidos a las herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas, AMSTAR-2 y PRISMA.

Tras la obtención de los permisos adecuados a la investigación y con la aprobación del Comité de Ética del Principado de Asturias (cód CEImPA 2020.392), se inició la fase de obtención de datos. En un primer momento la población a estudio se constituyó a partir de los datos extraídos de los partes quirúrgicos diarios de pacientes con CP susceptibles de intervención quirúrgica, en el periodo comprendido del 01/01/2014 al 31/12/2019. Estos datos fueron facilitados por el S. de Cirugía General del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) a través del Dr. Miyar, Facultativo responsable de la Unidad de Cirugía Pancreática, por ser éste el servicio de referencia de nuestra comunidad autónoma, Asturias, para el tratamiento quirúrgico de estos tumores. Se incluyeron datos de fecha de la intervención quirúrgica, nombre completo y número de historia clínica hospitalaria.

En un principio, todos los pacientes con diagnóstico de CP en Asturias son derivados para valoración quirúrgica a la Unidad de Páncreas del HUCA. Tras un tiempo de trabajo de campo surgió la duda sobre la posibilidad de pérdida de casos en aquellos pacientes que por estar en un estadio avanzado no fueran subsidiarios de cirugía y ya solo precisaran valoración por los Servicios de Oncología o Cuidados Paliativos, por este motivo en noviembre del año 2019, a través de una carta dirigida a la Gerencia del Área IV se solicitó permiso para obtener un listado con los números de historia clínica (HC) del HUCA, fecha de nacimiento, edad, sexo, fecha de ingreso y alta del proceso y servicio responsable al ingreso, del 01/01/2014 al 31/12/2019 con diagnóstico principal o secundario de CP, clasificado según el (CIE 10)<sup>94</sup> con el número C-25, tanto ingresos hospitalarios como consultas médicas, al Servicio de Atención al Ciudadano a través de Codificación e Informática. Tras una primera revisión, se desecharon las HC duplicadas y se retiraron del listado aquellos pacientes que no tenían diagnóstico de cáncer o tenían algún

otro tumor digestivo, pero no de etiología pancreática. Así mismo se recogió una primera información sobre filiación, hábitos tóxicos, enfermedades de interés y diagnóstico histológico del tumor. Durante la revisión de las historias clínicas se comprobó que la información de origen laboral recogida era prácticamente inexistente, por lo que se hizo necesario encontrar una fuente adicional de información.

Posteriormente se realizaron llamadas telefónicas a los familiares de los casos fallecidos (cuyo número de teléfono estaba recogido en la propia historia clínica electrónica en el campo "otro teléfono"). Al concluir esta primera fase era notable que la mayoría de los pacientes tenían como lugar de residencia habitual el Área Sanitaria (AS) IV (Oviedo), en proporción con los casos de las AS III (Avilés) y AS V (Gijón), hecho que carecía de lógica en sí mismo, por lo que se solicitó permiso a las Gerencias de las AS III y AS V y a los Servicios de Oncología Médica para obtener un listado de los casos de CP de dichas áreas en el mismo periodo comprendido entre el 01/01/2014 y el 31/12/2019. En teoría, el AS III (Avilés) deriva a sus pacientes con CP a los servicios de Oncología y Cirugía General del AS IV (Oviedo), mientras que el área V, sólo deriva a los pacientes quirúrgicos, tratando aquellos casos que precisan tratamiento quimioterápico.

De forma paralela, una vez identificados los agentes de riesgo de CP en la literatura revisada, se recogieron datos de acuerdo a diversas ocupaciones relacionadas con la utilización de agentes químicos, así como tipo de tarea, puesto de trabajo y tipo de exposición y se valoró si hubo o no exposición en los pacientes de nuestro estudio a dichos agentes en el medio laboral.

Se optó por realizar una revisión de historias clínicas en lugar de entrevista con el paciente, debido a la alta mortalidad del CP, que hubiera limitado el número de casos para el estudio, además debido al delicado momento personal de estos enfermos con una esperanza de vida muy corta en el tiempo, probablemente se hubiera obtenido una baja tasa de respuestas. Al revisar bibliografía sobre el tema se observó que una solución adoptada a menudo en los estudios clínicos y epidemiológicos cuyos individuos de interés no pueden proporcionar información por padecer enfermedades rápidamente letales o incapacitantes, es la realización de las entrevistas a algún familiar o persona próxima<sup>35</sup>. En tal circunstancia, una cuestión primordial es saber si la información que proporcionan los familiares es similar a la que hubiesen facilitado los propios individuos. Debido a la alta letalidad de algunos tumores, es particularmente frecuente que los investigadores recurran a familiares para obtener información sobre las exposiciones u otras variables de interés. Para la elección del familiar se priorizaron aquellos con un vínculo estrecho (preferentemente, los cónyuges) o con un periodo de convivencia largo. El grado de concordancia observado entre el paciente y el familiar fue, en conjunto, excelente o moderado para aspectos clínicos<sup>95</sup>. Las entrevistas realizadas con familiares suelen ser a menudo más escuetas y miden las exposiciones de una forma generalmente más agregada que las entrevistas personales. Pero ante la imposibilidad de obtener la información por otros medios se trabajó con este método. Según la bibliografía consultada en caso de incapacidad o muerte, los familiares pueden constituir una fuente de información razonablemente fiable<sup>35</sup>. El vínculo familiar más frecuente en los entrevistados fue la pareja, seguido de los hijos. Se aprovechó esta circunstancia para solicitar a los familiares su participación en el trabajo como controles, de forma que se les hicieron las mismas preguntas que las referidas a sus familiares. Este tipo de controles se conocen "controles de familiares o amigos" y tienen una elevada probabilidad de que provengan de la misma base poblacional que los casos<sup>96</sup>. El número total de controles fue de 593 sujetos, 91 individuos menos que los casos. Esta diferencia fue debida a la negativa de algunos familiares a su propia entrevista personal tras la realizada sobre su familiar fallecido afecto de CP atribuida principalmente a falta de tiempo.

La principal dificultad de nuestro estudio fue la selección de los controles para evitar posibles sesgos de selección y factores de confusión. Se debe tener en cuenta que los casos que se incluyeron en el estudio son el total de los casos ocurridos, por ello no existe sesgo de selección de caso, en referencia a la selección de controles rechazaron participar el 13% de los familiares con los que contactamos. Se excluyeron los controles y los casos de aquellos familiares validados como controles de CP que no quisieron participar en la entrevista telefónica, ya que eran una de las fuentes de información. El total de los casos había fallecido en el momento de la entrevista. La base de datos se creó por un único investigador, evitando sesgos de selección de la información. Pudo darse la situación de que algún familiar trabajara en la misma empresa que el caso y por lo tanto tuviera más conocimientos sobre las preguntas realizadas.

## 4.2. Descripción de determinaciones y medidas

Para valorar la exposición ocupacional, se utilizaron de forma adaptada las preguntas relativas a la exposición ocupacional utilizadas en otros cuestionarios de estudios sobre cáncer de origen profesional en nuestro entorno. Principalmente el cuestionario del estudio "Cáncer de Pulmón en Asturias" (CAPUA), un análisis caso-control de base hospitalaria, que se ha convertido en el estudio epidemiológico en investigación en cáncer de pulmón más grande en España con 880 casos incidentes y 844 controles con datos socio demográficos, de antecedentes de cáncer y todos los posibles factores de riesgo, incluyendo la historia ocupacional<sup>97</sup>. Otro de los cuestionarios utilizado como referencia fue el MCC Spain, un estudio multicaso-control poblacional para investigar la influencia de factores ambientales y su interacción con factores genéticos en tumores frecuentes o con características epidemiológicas peculiares en nuestro país, en los que los factores ambientales implicados no son suficientemente conocidos. Incluye información detallada sobre factores socio demográficos, ocupación, antecedentes personales y familiares, hábitos de vida y dieta<sup>98</sup>.

Para conocer la exposición real de los trabajadores a agentes químicos, se realizaron consultas vía telefónica y mediante e-mail sobre el empleo de dichos productos (no se solicitaron datos de carácter confidencial sobre la Vigilancia de la Salud de los trabajadores) a las principales empresas del sector Químico en Asturias y a los Servicios de Prevención de Riesgos Laborales de dichas empresas. Este estudio se basó en la información clínica del paciente y las entrevistas con sus familiares, no teniéndose en cuenta aspectos relativos a la Higiene Industrial de los lugares de trabajo.

A pesar de no formar parte de los objetivos del estudio como tal y tras encontrarse mucha información en la literatura sobre el posible impacto de la contaminación ambiental procedente de las industrias químicas en las enfermedades tumorales, se incluyeron en el estudio conceptos relacionados con este tema con la intención de poder emprender otras investigaciones en el futuro.

## 4.3. Cuestionario utilizado

Para la elaboración del cuestionario se consultó el CAREX, la adaptación de la matriz FINJEM (Matriz Empleo-Exposición Finlandesa) a las condiciones de nuestro país, realizada desde el año 1996 al 2005, con el nombre Matriz Empleo/Exposición Española (MatEmESp-1)<sup>44</sup> y la versión de las estimaciones para Asturias (CAREX-AST). El formulario consta de una primera parte sobre datos de afiliación, fecha de nacimiento, (edad al diagnóstico, se categorizó en franjas de 10 años, desde los 40 a los 90 años de edad

y también menores de 40 años y mayores de 90 años), sexo biológico (femenino y masculino), zona de residencia habitual, (Área Sanitaria (AS), se refiere a la forma de organización territorial en el Principado, con ocho áreas sanitarias), proximidad a zona industrial (se consideró como vivienda cercana a una zona industrial a aquella en la que coincidía el código postal de la vivienda del paciente estudiado con el código postal de las industrias más contaminantes de Asturias), e información clínica sobre hábitos tóxicos (consumo de tabaco y alcohol<sup>99</sup>, (ANEXO I) antecedentes personales y familiares de enfermedades, y una segunda parte con preguntas dirigidas, principalmente con respuestas cerradas sobre ocupación laboral más duradera (codificada según la Clasificación Nacional de Ocupaciones (CNO11))<sup>100</sup>, estado laboral actual al diagnóstico, conocimiento sobre exposición a agentes químicos en el puesto de trabajo, tiempo y tipo de exposición laboral y uso de equipos de protección personal, (principalmente uso de máscaras autofiltrantes). Toda la información obtenida se trató de manera confidencial.

#### 4.4. Recogida de la información

El número de sujetos a los que se realizó entrevista telefónica previa revisión de su historia clínica informatizada en el hospital de referencia fue de 684 casos y 593 controles, con un tamaño muestral total de 1277 participantes.

En un primer momento la población a estudio, constituida a partir de los datos extraídos de los partes quirúrgicos diarios de pacientes con CP susceptibles de intervención quirúrgica fue de un total de 218 pacientes. Como se mencionó anteriormente un tiempo después, surgió la duda sobre la posibilidad de pérdida de casos en aquellos pacientes que no fueran subsidiarios de cirugía y ya solo precisaran valoración por los Servicios de Oncología o Cuidados Paliativos, por este motivo en noviembre del año 2019 se solicitó un listado con los diagnósticos de CP, tanto ingresos hospitalarios como consultas médicas del Área IV. Obteniéndose un listado con 541 casos, que incluía a pacientes quirúrgicos de todas las áreas sanitarias y a pacientes del área IV con consultas en Oncología Médica y Radioterápica. En ese momento la muestra total contenía 759 casos.

Tras una primera revisión, se desecharon las HC duplicadas y aquellas cuyos pacientes no tenían diagnóstico de cáncer o tenían algún otro tumor digestivo, pero no de etiología pancreática, resultando 555 casos.

Tras presentación como entrevistador, explicación del trabajo y los objetivos principales, accedieron a participar tras ceder su consentimiento de forma verbal y voluntaria, un total de 428 familiares (10 individuos procedentes del AS I, 15 del AS II, 35 del AS III, 252 del AS IV, 45 del AS V, 26 del AS VI, 27 del AS VII y 18 del AS VIII). Esta tarea finalizó en agosto de 2022. En este momento se puso de manifiesto la enorme discordancia que había entre el volumen de casos del AS IV, respecto a otras AS con grandes tamaños de población como Gijón o Avilés. Por lo que se solicitó un nuevo listado a los Servicios de Oncología Médica de los hospitales de Gijón y Avilés para comprobar la veracidad de los datos existentes. Tras un nuevo proceso de revisión de las HC y eliminación de duplicados, se obtuvieron unas muestras de 195 casos para el AS III y 220 casos para el AS V. Al completar las entrevistas telefónicas de aquellos sujetos que aceptaron participar en el estudio, el tamaño muestral final fue de 116 casos en el Área III y 220 casos en el Área V. Con lo que la muestra finalmente fue de 684 casos.

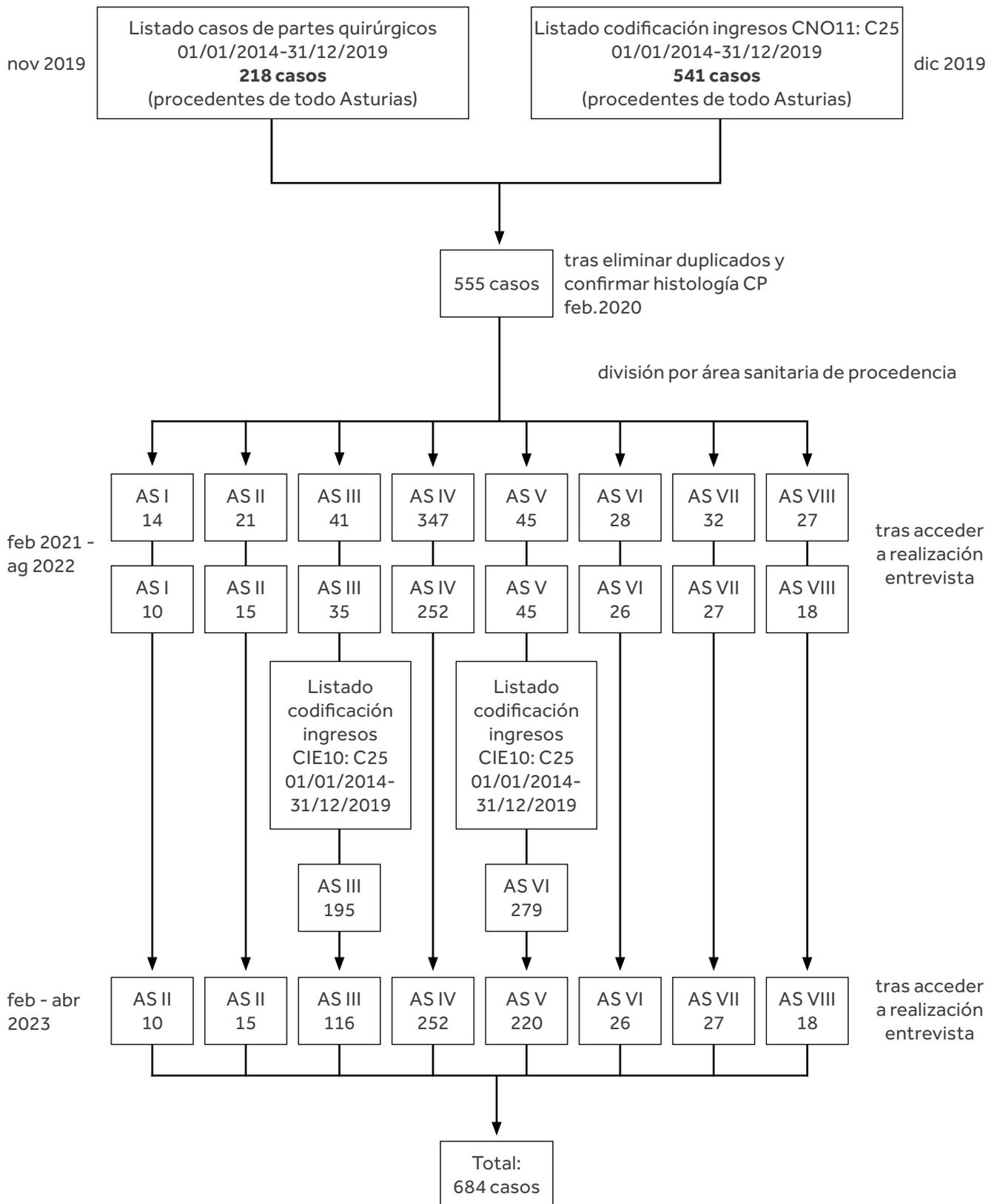


Figura 8. Diagrama de flujo sobre recogida de datos

## 4.5. Análisis estadístico

Tras la recogida de la información se realizó un análisis descriptivo proporcionando distribuciones de frecuencias relativas y absolutas para variables cualitativas, y medidas de posición y dispersión para las cuantitativas. La asociación entre variables cualitativas se estudió con el test Chi cuadrado de Pearson o con el test de Fisher, según se cumpliera o no la hipótesis sobre frecuencias esperadas. Se construyeron modelos de regresión logística para predecir la enfermedad, en función de los agentes químicos estudiados. Para minimizar el efecto de los sesgos, en la etapa de análisis se construyeron modelos de regresión logística para estudiar los agentes químicos asociados a priori a la enfermedad según los factores de confusión registrados (tabaco, sexo biológico y edad al diagnóstico), proporcionando Odds Ratio (OR) junto con sus intervalos de confianza al 95% asociados. También se calcularon los riesgos atribuibles de los compuestos más relevantes, tanto a nivel poblacional como en el grupo de expuestos, junto con los intervalos de confianza al 95%.

El análisis estadístico se efectuó mediante el programa R (R Development Core Team), versión 4.1.3<sup>101,102</sup>.



# Resultados



Se revisaron un total de 1277 HC, 684 casos y 593 controles.

## 5.1. Características principales de la muestra a estudio

### 5.1.1 Edad y Sexo biológico

La franja de edad más frecuente al diagnóstico en los casos fue la comprendida entre los 61 y 80 años, afectando a un 57.7% de los pacientes revisados, siendo similar para los controles, con un 56% de los familiares en el momento de la entrevista. La distribución por sexo fue similar en los casos y los controles, el 59.9% de los casos fueron varones frente al 40.1% en mujeres. En el grupo de los controles, el 53.1% de los entrevistados fueron varones y un 46.9%, mujeres. (Figura 9) (Tabla 3)

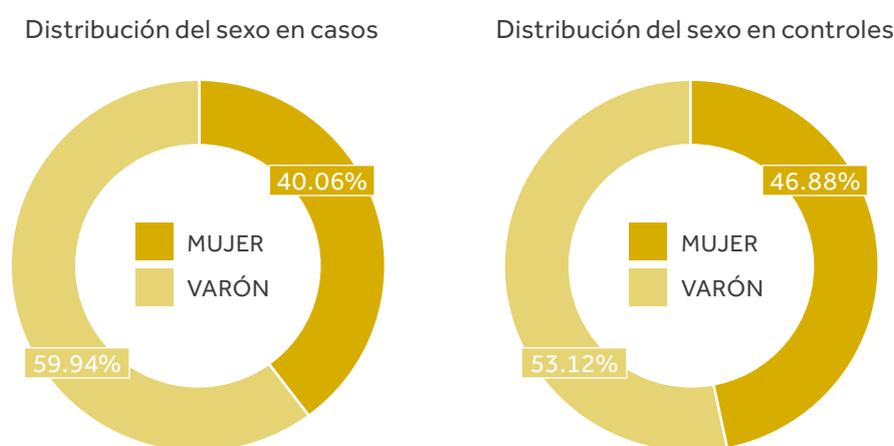


Figura 9. Distribución por sexo en casos y controles

### 5.1.2. Lugar de vivienda habitual

La mayoría de los casos se encontraron en pacientes cuyo domicilio habitual estaba en el AS IV (Oviedo) con un 36.8% de los casos (252) y el 43.5% de los controles (258), seguidos por las AS V (Gijón) y III (Avilés) con un 32.2% de casos (220) y un 25.3% de controles (150) y un 17% de los casos (116) y un 14.5% de los controles (86) respectivamente.

Al comparar la incidencia por área sanitaria, no se apreciaron diferencias significativas ( $p=1$ ). (Tabla 3)

### 5.1.3. Histología

El 91.74% de los casos que fueron quirúrgicos (218) presentaron una histología compatible con un adenocarcinoma ductal (200), muy por detrás la neoplasia neuroendocrina fue el hallazgo histológico del 5.04% (11) de los casos. (Tabla 3)

### 5.1.4. Antecedentes familiares de Cáncer de Páncreas

El 7.6% de los casos tenía antecedentes familiares de CP en familiares de primer grado: padres, herma-

nos o hijos. Esta variable no se recogió en los controles, ya que la mayoría de éstos eran familiares de primer o segundo grado de los casos.

Tabla 3. Distribución de la muestra según características epidemiológicas

| Variables                                      | CASOS total: 684 |      | CONTROLES total: 593 |      |
|--|------------------|------|----------------------|------|
|  | número           | %    | número               | %    |
| <b>Sexo biológico</b>                          |                  |      |                      |      |
| femenino                                       | 274              | 40,1 | 277                  | 46,9 |
| masculino                                      | 410              | 59,9 | 316                  | 53,1 |
| <b>Edad al diagnóstico</b>                     |                  |      |                      |      |
| <40 años                                       | 5                | 0,7  | 6                    | 1    |
| 41-50 años                                     | 36               | 5,3  | 38                   | 6,4  |
| 51-60 años                                     | 145              | 31,2 | 145                  | 24,5 |
| 61-70 años                                     | 198              | 28,9 | 173                  | 29,2 |
| 71-80 años                                     | 197              | 28,8 | 159                  | 26,8 |
| 81-90 años                                     | 78               | 11,4 | 57                   | 9,6  |
| >90 años                                       | 25               | 3,7  | 15                   | 2,5  |
| <b>Lugar de vivienda habitual (AS)</b>         |                  |      |                      |      |
| AS I: habitantes* 43072 (incidencia 0,023%)    | 10               | 1,5  | 23                   | 3,9  |
| AS II: habitantes* 24373 (incidencia 0,061%)   | 15               | 2,2  | 16                   | 2,7  |
| AS III: habitantes* 143817 (incidencia 0,080%) | 116              | 17   | 86                   | 14,5 |
| AS IV habitantes* 326057 (incidencia 0,077%)   | 252              | 36,8 | 258                  | 43,5 |
| AS V habitantes* 292916 (incidencia 0,075%)    | 220              | 32,2 | 150                  | 25,3 |
| AS VI habitantes* 48544 (incidencia 0,053%)    | 26               | 3,8  | 15                   | 2,5  |
| AS VII habitantes* 57274 (incidencia 0,047%)   | 27               | 3,9  | 21                   | 3,5  |
| AS VII habitantes* 68623 (incidencia 0,026%)   | 18               | 2,6  | 24                   | 4    |
| <b>Histología</b>                              |                  |      |                      |      |
| adenocarcinoma ductal                          | 200              | 29,2 | -                    | -    |
| neoplasia neuroendocrina                       | 11               | 0,7  | -                    | -    |
| otros tipos histológicos                       | 7                | 1    | -                    | -    |
| sin diagnóstico histológico                    | 466              | 68,1 | -                    | -    |
| <b>Antecedentes familiares CP</b>              |                  |      |                      |      |
| sí   | 52               | 7,6  | -                    | -    |
| no   | 632              | 92,4 | -                    | -    |

\* Datos extraídos de la Actualización demográfica del Mapa Sanitario de Asturias 2022 (MAPA\_PADRÓN\_2022 en Astursalud.es)

HTA (Hipertensión Arterial), DM (Diabetes mellitus), DL (Dislipemia), HAP (Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos), EPI (Equipo de Protección Individual). Notas: Los controles eran población sana, sin diagnóstico de CP, por lo que carecen de estudio histológico. Los controles eran familiares de los casos, por lo que no se recogió la variable de AP de CP.

## 5.2. Asociación entre variables y riesgo de enfermar de Cáncer de Páncreas

### 5.2.1. Proximidad de vivienda habitual a zona industrial

No se encontró asociación entre la cercanía a un área industrial y la probabilidad de enfermar de CP, (según el test Chi Cuadrado de Pearson,  $p$ valor=0.835). La proximidad a un área industrial fue baja, tanto en casos como en controles, (el 20.6% y el 21.2% respectivamente). (Figura 10) (Tabla 6)

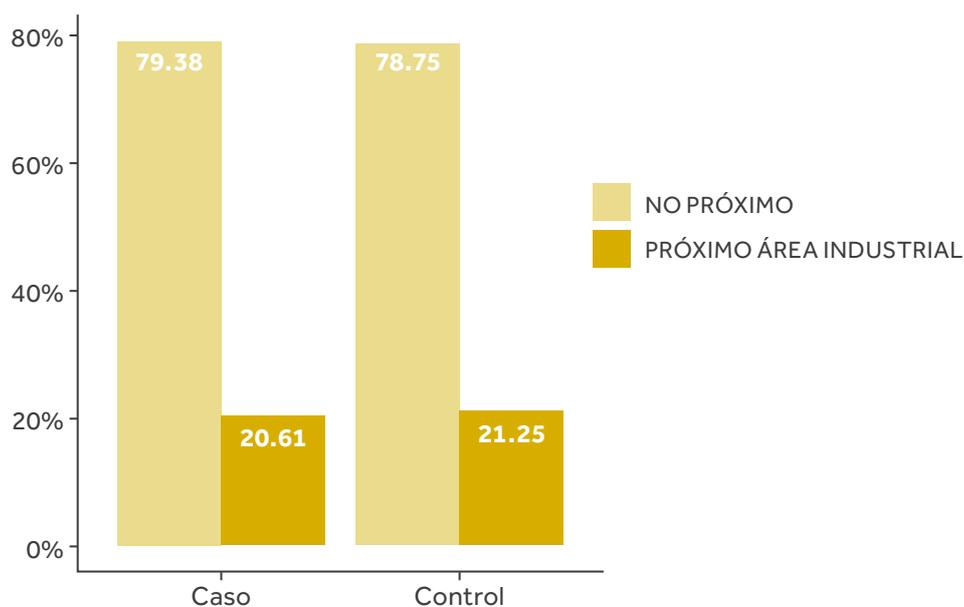


Figura 10. Proximidad a un área industrial en casos y controles

### 5.2.2. Hipertensión

No se encontró asociación (test Chi Cuadrado de Pearson,  $p$ -valor=0.778), entre el antecedente personal de hipertensión (HTA) y la presencia o no de enfermedad. Respecto a esta variable, su frecuencia fue prácticamente igual tanto en los casos (54.04%), como en los controles (45.96%). (Tabla 6)

### 5.2.3. Diabetes Mellitus

Al estudiar la relación entre la posibilidad de enfermar y el diagnóstico de DM, se encontró una asociación positiva (test Chi Cuadrado de Pearson,  $p$  valor<0.001). El 58,24% de los casos que tenían DM desarrollaron CP, mientras que los que no tenían diagnóstico previo el 47,32% desarrolló la enfermedad. (Tabla 6)

### 5.2.4. Dislipemia

Por el contrario, no se encontró asociación (test Chi Cuadrado de Pearson,  $p$ -valor=0.399), entre el antecedente personal de dislipemia (DL) y la presencia o no de enfermedad. Del mismo modo, la ausencia de diagnóstico de DL fue más frecuente tanto en casos como en controles (el 52.66% y el 47.34% respectivamente). (Tabla 6)

### 5.2.5. Pancreatitis

Respecto al diagnóstico previo de pancreatitis, se encontró una asociación positiva (test Chi Cuadrado de Pearson,  $p$  valor $<0.001$ ) El 76,71% de los que tuvieron CP habían tenido previamente algún episodio de pancreatitis, mientras que los que nunca la tuvieron desarrollaron la enfermedad en el 52.16% de los casos. La mayoría de los casos no contaban con el antecedente personal de haber padecido una pancreatitis (91.81%), al igual que ocurrió en los controles (97.13%). (Tabla 6)

### 5.2.6. Tabaquismo

Existe asociación entre el consumo de tabaco y la enfermedad (test Chi Cuadrado de Pearson,  $p$ -valor=0.008). El 49,39% de los casos no habían sido fumadores, mientras que el 56,96% de los que desarrollaron la enfermedad sí habían estado expuestos al humo del tabaco. El 58.6% de los casos eran fumadores en el momento del diagnóstico o lo habían sido previamente. El 73.3% de los fumadores había tenido un consumo severo (más de 20 cigarrillos al día). En los controles, el 51.1% eran o habían sido fumadores en el momento de la entrevista, y el 64% de ellos, había tenido un consumo severo. La mayoría de los casos (39.1%) y de los controles (39.6%) tuvieron un consumo de tabaco en un periodo prolongado de entre 31-40 años. (Figura 11) (Tabla 4 y Tabla 6)

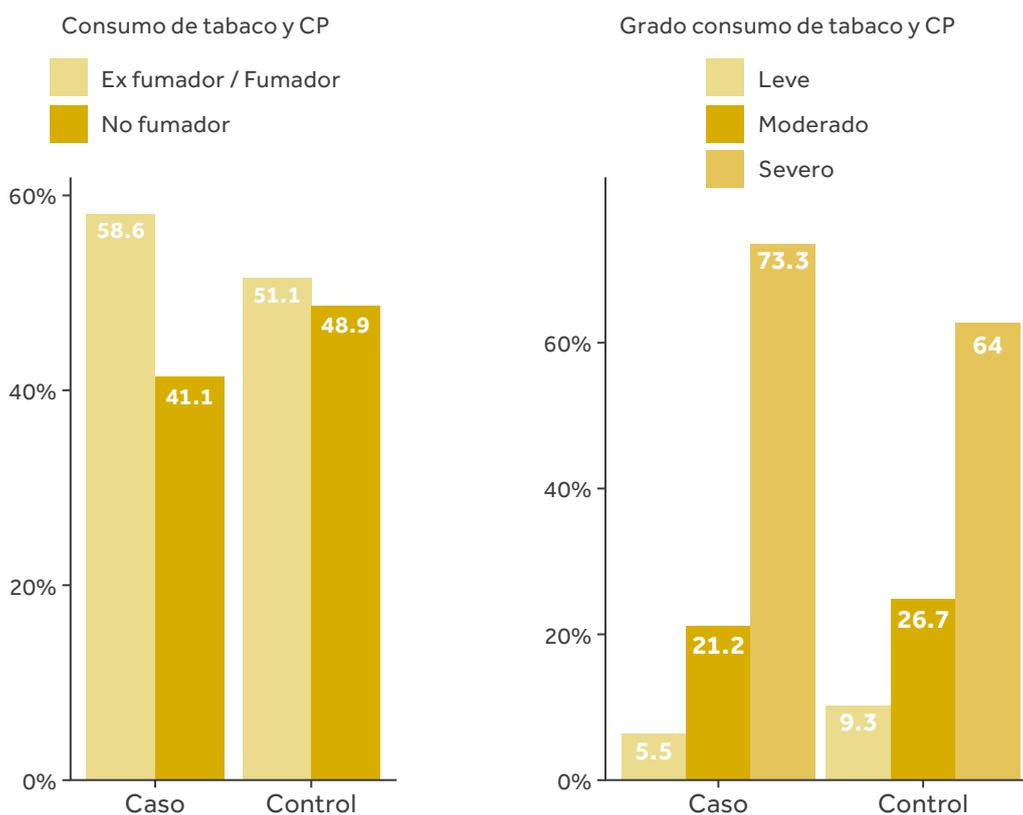


Figura 11. Grado consumo de tabaco en casos y controles

Tabla 4. Duración consumo de tabaco (en años) en casos y controles

|              | CASOS      |            | CONTROLES  |            |
|--------------|------------|------------|------------|------------|
|              | n          | %          | n          | %          |
| <10 años     | 4          | 1          | 2          | 0,7        |
| 11-20 años   | 20         | 5          | 31         | 10,2       |
| 21-30 años   | 145        | 36,2       | 104        | 34,3       |
| 31-40 años   | 157        | 39,1       | 120        | 39,6       |
| >40 años     | 75         | 18,7       | 46         | 15,2       |
| <b>Total</b> | <b>401</b> | <b>100</b> | <b>303</b> | <b>100</b> |

### 5.2.7. Consumo de alcohol

No se encontró asociación entre el consumo de alcohol y la aparición de la enfermedad, (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.252). El 57.3% de los casos eran bebedores en el momento del diagnóstico o lo habían sido previamente. En el 43,6% de los casos el consumo de alcohol fue moderado. En los controles, el 54% era bebedor o lo había sido, el consumo fue moderado en el 44.4% de los controles. La mayoría de los casos (39.2%) estuvo expuesto al alcohol durante un periodo entre 31 y 40 años, al igual que los controles, con un 38.6%. (Figura 12) (Tabla 5 y Tabla 6)

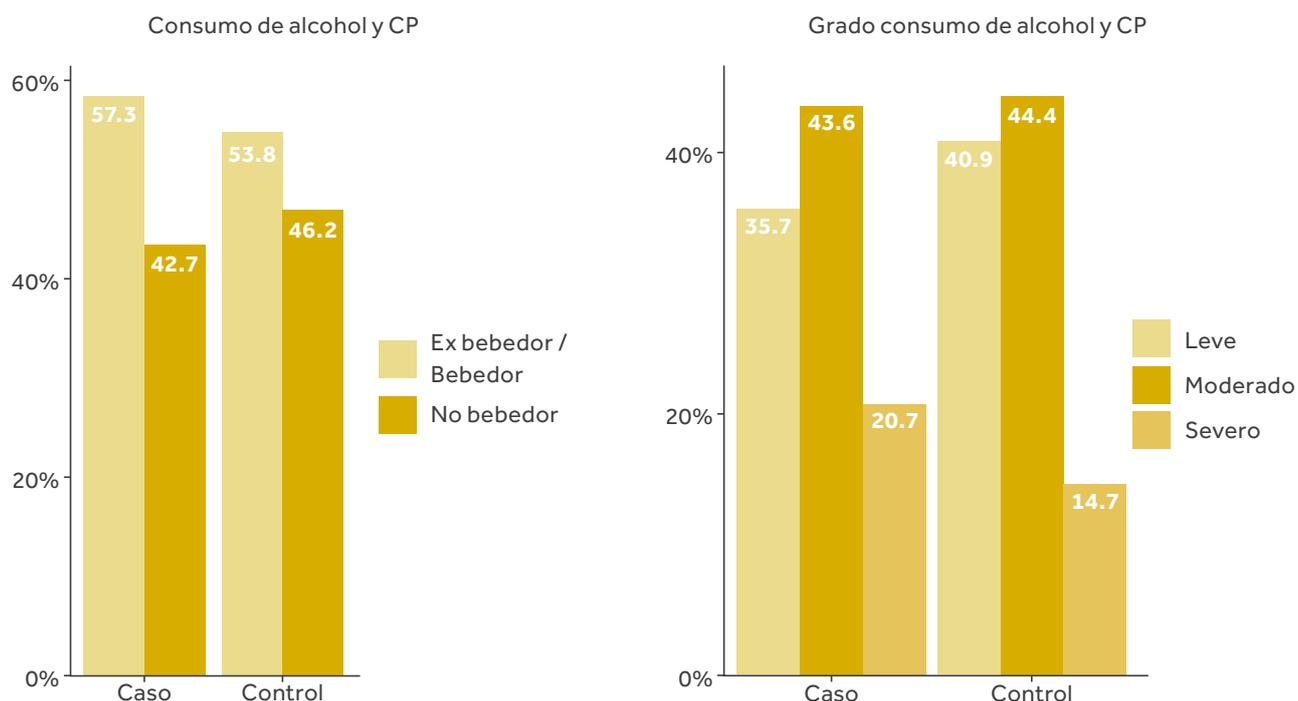


Figura 12. Grado consumo de alcohol en casos y controles

Tabla 5. Duración consumo de alcohol (en años) en casos y controles

|              | CASOS      |            | CONTROLES  |            |
|--------------|------------|------------|------------|------------|
|              | n          | %          | n          | %          |
| <10 años     | 1          | 0,3        | 0          | 0          |
| 11-20 años   | 13         | 3,3        | 9          | 2,8        |
| 21-30 años   | 98         | 25,1       | 88         | 27,6       |
| 31-40 años   | 153        | 39,2       | 123        | 38,6       |
| >40 años     | 125        | 32,1       | 99         | 31         |
| <b>Total</b> | <b>390</b> | <b>100</b> | <b>419</b> | <b>100</b> |

Tabla 6. Distribución de la muestra según proximidad a zona industrial, antecedentes clínicos y hábitos tóxicos

| Variables                  |    | CASOS total: 684 |      | CONTROLES total: 593 |      | Chi Cuadrado p valor | Asociación estadística |
|----------------------------|----|------------------|------|----------------------|------|----------------------|------------------------|
|                            |    | número           | %    | número               | %    |                      |                        |
| Proximidad área industrial | sí | 141              | 20,6 | 126                  | 21,2 | 0,835                | no                     |
|                            | no | 543              | 79,4 | 467                  | 78,8 | -                    | -                      |
| Antecedente HTA            | sí | 341              | 54   | 290                  | 45,9 | 0,778                | no                     |
|                            | no | 343              | 46   | 303                  | 54,1 | -                    | -                      |
| Antecedente DM             | sí | 260              | 58,2 | 121                  | 31,7 | <0.001               | sí                     |
|                            | no | 424              | 41,8 | 472                  | 68,3 | -                    | -                      |
| Antecedente DL             | sí | 239              | 55,3 | 193                  | 44,6 | 0,399                | no                     |
|                            | no | 445              | 44,7 | 400                  | 55,4 | -                    | -                      |
| Antecedente pancreatitis   | sí | 56               | 76,7 | 17                   | 23,2 | <0.001               | sí                     |
|                            | no | 628              | 23,3 | 576                  | 76,8 | -                    | -                      |
| Consumo de tabaco          | sí | 401              | 58,6 | 303                  | 51,1 | 0,008                | sí                     |
|                            | no | 292              | 41,4 | 290                  | 48,9 | -                    | -                      |
| Consumo de alcohol         | sí | 392              | 57,3 | 320                  | 53,8 | 0,252                | no                     |
|                            | no | 292              | 42,7 | 273                  | 46,2 | -                    | -                      |

## 5.3. Exposiciones laborales y relación con la enfermedad

### 5.3.1. Aminas aromáticas

El 17.54% de los casos (120) estuvieron expuestos a aminas, frente al 7.93% de los controles (47). Existe asociación entre la exposición laboral a aminas y la aparición de CP. Según el test Chi Cuadrado de Pearson, el p-valor=0.001, por lo que es menor de 0.05. Un 17.54% de los casos estuvieron expuestos a aminas, mientras que solo un 7.93% de los controles lo estuvo. El 71.86% de los sujetos expuestos, tuvieron CP, mientras que el 28.14% de los expuestos se mantuvieron sanos. (Tabla 7)

### 5.3.2. Amianto

El 23.68% de los casos (162) estuvieron expuestos a amianto, frente al 19.39% de los controles (115). No existe relación entre la exposición a amianto y la probabilidad de enfermar de CP. Según el test Chi Cuadrado de Pearson, el p-valor=0.074. (Tabla 7)

### 5.3.3. Compuestos de cromo

El 15.35% de los casos (105) estuvieron expuestos a cromo, frente al 5.4% de los controles (32). Existe asociación entre la exposición laboral a cromo y la aparición de CP. Según el test Chi Cuadrado de Pearson, el p-valor<0.001, por lo que es menor de 0.05. Un 15.35% de los casos estuvieron expuestos a cromo, mientras que solo un 5.40% de los controles lo estuvo. Desarrollaron la enfermedad el 76.64% de los sujetos expuestos, mientras que el 23.36% de los expuestos no tuvieron CP. (Tabla 7)

### 5.3.4. Emisiones de motores diesel

El 25% de los casos (171) estuvieron expuestos a ED, frente al 20.24% de los controles (120). No existe relación entre la exposición a ED y la probabilidad de enfermar de CP. Según el test Chi Cuadrado de Pearson, el p-valor=0.05. (Tabla 7)

### 5.3.5. Aceites minerales

El 14.47% de los casos (99) estuvieron expuestos a aceites minerales, frente al 8.26% de los controles (49). Existe asociación entre la exposición laboral a aceites minerales y la aparición de CP. Según el test Chi Cuadrado de Pearson, el p-valor=0.001, por lo que es menor de 0.05. Un 14.47% de los casos estuvieron expuestos a aceites minerales, mientras que solo un 8.26% de los controles lo estuvo. Desarrollaron la enfermedad el 66.89% de los sujetos expuestos, mientras que el 33.11% de los expuestos se mantuvieron sanos. (Tabla 7)

### 5.3.6. Hidrocarburos aromáticos policíclicos

El 42.98% de los casos (294) estuvieron expuestos a HAP, frente al 33.56% de los controles (199). Existe asociación entre la exposición laboral a HAP y la aparición de CP. Según el test Chi Cuadrado de Pearson, el p-valor=0.001, por lo que es menor de 0.05. Un 42.98% de los casos estuvieron expuestos a HAP, mientras que solo un 33.56% de los controles lo estuvo. Desarrollaron la enfermedad el 59.63% de los

sujetos expuestos, mientras que el 40.37% se mantuvieron sanos. (Tabla 7)

### 5.3.7. Polvo de sílice

El 16.37% de los casos (112) estuvieron expuestos a sílice, frente al 15% de los controles (89). No existe relación entre la exposición a sílice y la probabilidad de enfermar de CP. Según el test Chi Cuadrado de Pearson, el p-valor=0.554. (Tabla 7)

Tabla 7. Exposición laboral a agentes químicos y relación con la enfermedad

| Variables                      | CASOS total: 684 |     | CONTROLES total: 593 |     | Chi Cuadrado p valor | Asociación estadística |    |
|--------------------------------|------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|------------------------|----|
|                                | número           | %   | número               | %   |                      |                        |    |
| Exposición a aminas            | sí               | 120 | 17,5                 | 47  | 7,9                  | 0,001                  | sí |
|                                | no               | 564 | 82,5                 | 546 | 92,1                 | -                      | -  |
| Exposición a amianto           | sí               | 162 | 23,6                 | 114 | 19,3                 | 0,074                  | no |
|                                | no               | 522 | 76,4                 | 479 | 80,7                 | -                      | -  |
| Exposición a cromo             | sí               | 105 | 15,3                 | 32  | 5,4                  | <0,001                 | sí |
|                                | no               | 579 | 84,7                 | 561 | 94,6                 | -                      | -  |
| Exposición a emisiones diesel  | sí               | 171 | 25                   | 120 | 20,2                 | 0,05                   | no |
|                                | no               | 513 | 75                   | 473 | 79,8                 | -                      | -  |
| Exposición a aceites minerales | sí               | 99  | 14,47                | 49  | 8,2                  | 0,001                  | sí |
|                                | no               | 585 | 85,53                | 544 | 91,8                 | -                      | -  |
| Exposición a HAP               | sí               | 294 | 42,9                 | 198 | 33,5                 | 0,001                  | sí |
|                                | no               | 390 | 57,1                 | 395 | 66,5                 | -                      | -  |
| Exposición a sílice            | sí               | 112 | 16,3                 | 89  | 15                   | 0,554                  | no |
|                                | no               | 572 | 83,7                 | 504 | 85                   | -                      | -  |

## 5.4. Clasificación ocupaciones según Código CNO11

Tabla 8. Distribución de ocupaciones según código CNO11 en casos y controles

| Ocupaciones   | CNO11 | casos  |     | controles |     |
|---|-------|--------|-----|-----------|-----|
|   |       | número | %   | número    | %   |
| Miembros del poder ejecutivo y de los cuerpos legislativos; directivos de la Administración Pública y organizaciones de interés social; directores ejecutivos | 11    | 1      | 0,1 | 2         | 0,3 |
| Directores de departamentos administrativos y comerciales   | 12    | 3      | 0,4 | 4         | 0,7 |
| Directores de producción y operaciones  | 13    | 0      | 0   | 1         | 0,2 |
| Directores y gerentes de empresas de alojamiento, restauración y comercio   | 14    | 3      | 0,4 | 3         | 0,5 |
| Profesionales de la salud   | 21    | 19     | 2,8 | 22        | 3,7 |
| Profesionales de la enseñanza infantil, primaria, secundaria y postsecundaria   | 22    | 10     | 1,5 | 23        | 3,9 |
| Otros profesionales de la enseñanza   | 23    | 0      | 0   | 2         | 0,3 |
| Profesionales de la ciencias físicas, químicas, matemáticas y de las ingenierías  | 24    | 8      | 1,2 | 12        | 2   |
| Profesionales en derecho  | 25    | 3      | 0,4 | 2         | 0,3 |
| Especialistas en organización de la Administración Pública y de las empresas y en la comercialización   | 26    | 8      | 1,2 | 8         | 1,3 |
| Profesionales en ciencias sociales  | 28    | 6      | 0,9 | 3         | 0,5 |
| Profesionales de la cultura y el espectáculo  | 29    | 1      | 0,1 | 1         | 0,2 |
| Técnicos de las ciencias y de las ingenierías   | 31    | 4      | 0,6 | 3         | 0,5 |
| Supervisores en ingeniería de minas, de industrias manufactureras y de la construcción  | 32    | 3      | 0,4 | 0         | 0   |
| Técnicos sanitarios y profesionales de las terapias alternativas  | 33    | 3      | 0,4 | 5         | 0,8 |
| Representantes, agentes comerciales y afines  | 35    | 6      | 0,9 | 12        | 2   |
| Profesionales de apoyo a la gestión administrativa; técnicos de las fuerzas y cuerpos de seguridad  | 36    | 15     | 2,2 | 19        | 3,2 |
| Empleados en servicios contables, financieros, y de servicios de apoyo a la producción y al transporte  | 41    | 12     | 1,7 | 14        | 2,3 |
| Otros empleados administrativos sin tareas de atención al público   | 43    | 11     | 1,6 | 14        | 2,3 |
| Empleados de agencias de viajes, recepcionistas y telefonistas; empleados de ventanilla y afines (excepto taquilleros)  | 44    | 5      | 0,7 | 1         | 0,2 |
| Empleados administrativos con tareas de atención al público no clasificados bajo otros epígrafes  | 45    | 7      | 1   | 9         | 1,5 |
| Camareros y cocineros propietarios  | 50    | 3      | 0,4 | 4         | 0,7 |
| Trabajadores asalariados de los servicios de restauración   | 51    | 23     | 3,4 | 15        | 2,5 |
| Dependientes en tiendas y almacenes   | 52    | 17     | 2,5 | 30        | 5   |
| Comerciantes propietarios de tiendas  | 53    | 4      | 0,6 | 0         | 0   |

| Ocupaciones   | CNO11 | casos      |            | controles  |            |
|---|-------|------------|------------|------------|------------|
|   |       | número     | %          | número     | %          |
| Vendedores (excepto en tiendas y almacenes)   | 54    | 3          | 0,4        | 0          | 0          |
| Trabajadores de los cuidados a las personas en servicios de salud   | 56    | 16         | 2,3        | 21         | 3,5        |
| Otros trabajadores de los cuidados a las personas   | 57    | 4          | 0,6        | 4          | 0,7        |
| Trabajadores de los servicios personales  | 58    | 10         | 1,5        | 7          | 1,2        |
| Trabajadores de los servicios de protección y seguridad   | 59    | 2          | 0,3        | 6          | 1          |
| Trabajadores cualificados en actividades agrícolas  | 61    | 22         | 3,2        | 17         | 2,9        |
| Trabajadores cualificados en actividades ganaderas, (incluidas avícolas, apícolas y similares)              | 62    | 11         | 1,6        | 13         | 2,2        |
| Trabajadores cualificados en actividades forestales, pesqueras y cinegéticas                                | 64    | 3          | 0,4        | 2          | 0,3        |
| Trabajadores en obras estructurales de construcción y afines  | 71    | 23         | 3,4        | 8          | 1,3        |
| Trabajadores de acabado de construcciones e instalaciones (excepto electricistas), pintores y afines        | 72    | 8          | 1,2        | 7          | 1,2        |
| Soldadores, chapistas, montadores de estructuras metálicas, herreros, elaboradores de herramientas y afines | 73    | 31         | 4,5        | 11         | 1,8        |
| Mecánicos y ajustadores de maquinaria   | 74    | 10         | 1,5        | 8          | 1,3        |
| Trabajadores especializados en electricidad y electrotecnología   | 75    | 20         | 2,9        | 6          | 1          |
| Mecánicos de precisión en metales, ceramistas, vidrieros, artesanos y trabajadores de artes gráficas        | 76    | 6          | 0,9        | 1          | 0,2        |
| Trabajadores de la industria de la alimentación, bebidas y tabaco   | 77    | 7          | 1          | 4          | 0,7        |
| Trabajadores de la madera, textil, confección, piel, cuero, calzado y otros operarios en oficios            | 78    | 8          | 1,2        | 2          | 0,3        |
| Operadores de instalaciones y maquinaria fijas  | 81    | 118        | 17,2       | 74         | 12,5       |
| Maquinistas de locomotoras, operadores de maquinaria agrícola y de equipos pesados móviles, y marineros     | 83    | 5          | 0,7        | 4          | 0,7        |
| Conductores de vehículos para el transporte urbano o por carretera  | 84    | 20         | 2,9        | 22         | 3,7        |
| Empleados domésticos  | 91    | 13         | 1,9        | 13         | 2,2        |
| Otro personal de limpieza   | 92    | 18         | 2,6        | 20         | 3,3        |
| Ayudantes de preparación de alimentos   | 93    | 1          | 0,1        | 1          | 0,2        |
| Recogedores de residuos urbanos, vendedores callejeros y otras ocupaciones elementales en servicios         | 94    | 1          | 0,1        | 4          | 0,7        |
| Peones de la construcción y de la minería   | 96    | 32         | 4,7        | 30         | 5          |
| Peones de las industrias manufactureras   | 97    | 2          | 0,3        | 1          | 0,2        |
| Peones del transporte, descargadores y reponedores  | 98    | 7          | 1          | 4          | 0,7        |
| Ama de casa   | -     | 108        | 15,8       | 94         | 15,9       |
| <b>Total</b>  |       | <b>684</b> | <b>100</b> | <b>593</b> | <b>100</b> |

En los casos, las ocupaciones que se repitieron con más frecuencia fueron las codificadas con los números 51 (camareros asalariados), 61 (trabajadores cualificados en actividades agrícolas, trabajadores cualificados en huertas, invernaderos, viveros y jardines), 71 (carpinteros (excepto ebanistas), instaladores de cerramientos metálicos y carpinteros metálicos, canteros, tronzadores, labrantes y grabadores de piedras, encofradores y operarios de puesta en obra de hormigón), 73 (trabajadores de la fabricación de herramientas, mecánico-ajustadores, modelistas, matriceros y afines, montadores de estructuras metálicas, soldadores y oxicortadores, chapistas y caldereros), 75 (electricistas de la construcción y afines, mecánicos y reparadores de equipos eléctricos), 81 (operadores de máquinas de lavandería y tintorería, mineros y otros operadores en instalaciones mineras, operadores de máquinas para elaborar productos alimenticios, bebidas y tabaco, operadores de máquinas pulidoras, galvanizadoras y recubridoras de metales, operadores de hornos e instalaciones de vidriería y cerámica, operadores en instalaciones para la preparación de pasta de papel y fabricación de papel, operadores de máquinas de blanquear, teñir, estampar y acabar textiles), 84 (Camioneros autónomos, Conductores asalariados de automóviles, taxis y furgonetas, Conductores, cobradores de autobús, Marineros de puente, marineros de máquinas y afines), 96 (Peones de la construcción de edificios) y las amas de casa sin código de ocupación CNO11. (Tabla 8)

En los controles, las ocupaciones más frecuentes fueron las codificadas con los números 21 (Médicos de familia, Otros médicos especialistas, Enfermeros no especializados, Fisioterapeutas, Farmacéuticos), 22 (Profesores de formación profesional (materias específicas), Maestros de educación infantil, Profesores de enseñanza primaria, Profesores de enseñanza secundaria (excepto materias específicas de formación profesional), Profesores de universidades y otra enseñanza superior (excepto formación profesional), Técnicos en educación infantil), 52 (Vendedores en tiendas y almacenes, Jefes de sección de tiendas y almacenes), 56 (Trabajadores de los cuidados a las personas en servicios de salud no clasificados bajo otros epígrafes, Auxiliares de enfermería hospitalaria), 81 (operadores de máquinas de lavandería y tintorería, mineros y otros operadores en instalaciones mineras, operadores de máquinas para elaborar productos alimenticios, bebidas y tabaco, operadores de máquinas pulidoras, galvanizadoras y recubridoras de metales, operadores de hornos e instalaciones de vidriería y cerámica, operadores en instalaciones para la preparación de pasta de papel y fabricación de papel, operadores de máquinas de blanquear, teñir, estampar y acabar textiles), 84 (Camioneros autónomos, Conductores asalariados de automóviles, taxis y furgonetas, Conductores, cobradores de autobús, Marineros de puente, marineros de máquinas y afines), 92 (Personal de limpieza de oficinas, hoteles y otros establecimientos similares, Otro personal de limpieza), 96 (Peones de la construcción de edificios) y las amas de casa sin código de ocupación CNO11. (Tabla 8)

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre los códigos de ocupación de la clasificación CNO11 y la existencia o no de enfermedad, obteniéndose que sí existe asociación (test de Fisher,  $p$ -valor=0.005).

En los test que relacionan variables cualitativas se comparan las frecuencias observadas en la muestra, con lo que se llaman frecuencias esperadas, que serían las frecuencias que debería haber si no hubiera asociación entre las variables. En este caso se detecta asociación significativa ( $p < 0.05$ ), y revisando la tabla 8, se observa que en las ocupaciones 73, 75 y 81 hay más casos que los que debería haber si fueran variables independientes. En el caso de la ocupación codificada con el número 73, que corresponde a Soldadores, chapistas y caldereros, la muestra total ha sido de 42 sujetos entre casos y controles, de la que el 73.81% tuvo CP. En la ocupación número 75, Electricistas de la construcción y afines, la muestra fue de 26 individuos, el 76.92% tuvieron cáncer. Por último la ocupación con el número 81, que corres-

ponde a Mineros y otros operadores en instalaciones mineras, tuvo un tamaño muestral de 192 sujetos, de los que el 61.46% tuvo cáncer.

Con el modelo de análisis indicado por el estadístico del estudio se construyeron modelos de regresión logística binaria para estudiar los factores asociados a la enfermedad, considerando como posibles predictoras la exposición a aminas, hidrocarburos, amianto, cromo, aceites minerales, sílice, y emisiones diesel, también se incluyó al tabaco como agente tóxico, y se ajustó por sexo y edad al diagnóstico. Primero se realizó de forma univariante y después multivariante, incluyendo todas las variables anteriores de forma simultánea. Ante la existencia de coeficientes no significativos, se procedió a simplificar el modelo mediante un algoritmo de selección paso a paso. Finalmente aparecen las aminas (no significativa pero muy cerca del nivel fijado), el amianto, los hidrocarburos aromáticos y el cromo como factores de riesgo, junto con el tabaco. Por lo tanto, estar expuesto a estos agentes, incrementa de forma significativa la probabilidad de enfermar. (Tabla 9)

Tabla 9. Modelo de regresión logística

| Enfermedad               | Exposición | CONTROL    | CASO       | OR univariante            | OR multivariante          |
|--------------------------|------------|------------|------------|---------------------------|---------------------------|
| aceites minerales        | no         | 544 (48,2) | 585 (51,8) | -                         | -                         |
|                          | sí         | 49 (33,1)  | 99 (66,9)  | 1,88 (1,32-2,72, p=0,001) | -                         |
| aminas                   | no         | 546 (49,2) | 564 (50,8) | -                         | -                         |
|                          | sí         | 47 (28,1)  | 120 (71,9) | 2,47 (1,74-3,56, p<0,001) | 1,53 (0,97-2,41, p=0,067) |
| hidrocarburos aromáticos | no         | 394 (50,3) | 390 (49,7) | -                         | -                         |
|                          | sí         | 199 (40,4) | 294 (59,6) | 1,49 (1,19-1,88, p=0,001) | 1,40 (1,07-1,82, p=0,013) |
| amianto                  | no         | 478 (47,8) | 522 (52,2) | -                         | -                         |
|                          | sí         | 115 (41,5) | 162 (58,5) | 1,29 (0,99-1,69, p=0,064) | 1,35 (1,02-1,80, p=0,039) |
| cromo                    | no         | 561 (49,2) | 579 (50,8) | -                         | -                         |
|                          | sí         | 32 (23,4)  | 105 (76,6) | 3,18 (2,13-4,87, p<0,001) | 1,99 (1,22-3,32, p=0,007) |
| sílice                   | no         | 504 (46,8) | 572 (53,2) | -                         | -                         |
|                          | sí         | 89 (44,3)  | 112 (55,7) | 1,11 (0,82-1,50, p=0,504) | -                         |
| ED                       | no         | 473 (48,0) | 513 (52,0) | -                         | -                         |
|                          | sí         | 120 (41,2) | 171 (58,8) | 1,31 (1,01-1,71, p=0,043) | -                         |
| tabaco                   | no         | 290 (50,6) | 283 (49,4) | -                         | -                         |
|                          | sí         | 303 (43,0) | 401 (57,0) | 1,36 (1,09-1,69, p=0,007) | 1,36 (1,07-1,73, p=0,012) |
| sexo biológico           | mujer      | 278 (50,4) | 274 (49,6) | -                         | -                         |
|                          | varón      | 315 (43,4) | 410 (46,6) | 1,32 (1,06-1,65, p=0,014) | -                         |
| edad al diagnóstico      | <50 años   | 44(51,8)   | 51 (48,2)  | -                         | -                         |
|                          | 50-70 años | 318 (48,1) | 343 (51,9) | 1,16 (0,74-1,82, p=0,526) | -                         |
|                          | >70 años   | 231 (43,5) | 300 (56,5) | 1,39 (0,88-2,21, p=0,156) | -                         |

A continuación se representan los Odds Ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% para las variables del modelo multivariante. La Figura 13 muestra un diagrama *forest plot*, que muestra los OR (representados con un cuadrado azul en la figura) y los IC del 95% para cada compuesto de acuerdo con el estudio específico de la exposición a dichos agentes y la aparición de CP. Para cada compuesto se incluyen dos niveles: el asociado a la categoría de referencia, que se corresponde con no estar expuesto, etiquetado como No, la cual se marca en la línea de referencia vertical, y otro nivel que se asocia a la otra categoría y que se corresponde con estar expuesto o cuya etiqueta es Sí, en el que se marca el OR de enfermar si se está expuesto al agente concreto.

El amianto, los hidrocarburos aromáticos policíclicos y el cromo aparecen como factores de riesgo junto con el tabaco, alcanzando el nivel de significación fijado con OR superiores a 1, por lo que se deduce que son factores de riesgo asociados a CP. Las aminas (no significativa pero muy cerca del nivel de significación fijado), también pueden considerarse factor de riesgo para CP.

Se evaluó la bondad del ajuste del modelo de regresión a través del test de Razón de Verosimilitud, obteniéndose significación estadística ( $p < 0.001$ ), y de la capacidad de discriminación evaluada con el área bajo la curva ROC o AUC, que es del 0.606. Al estar comprendido este valor entre 0.5 y 0.7, la exactitud es baja, en nuestro caso es aceptable, pero sería mejorable de cara al futuro.

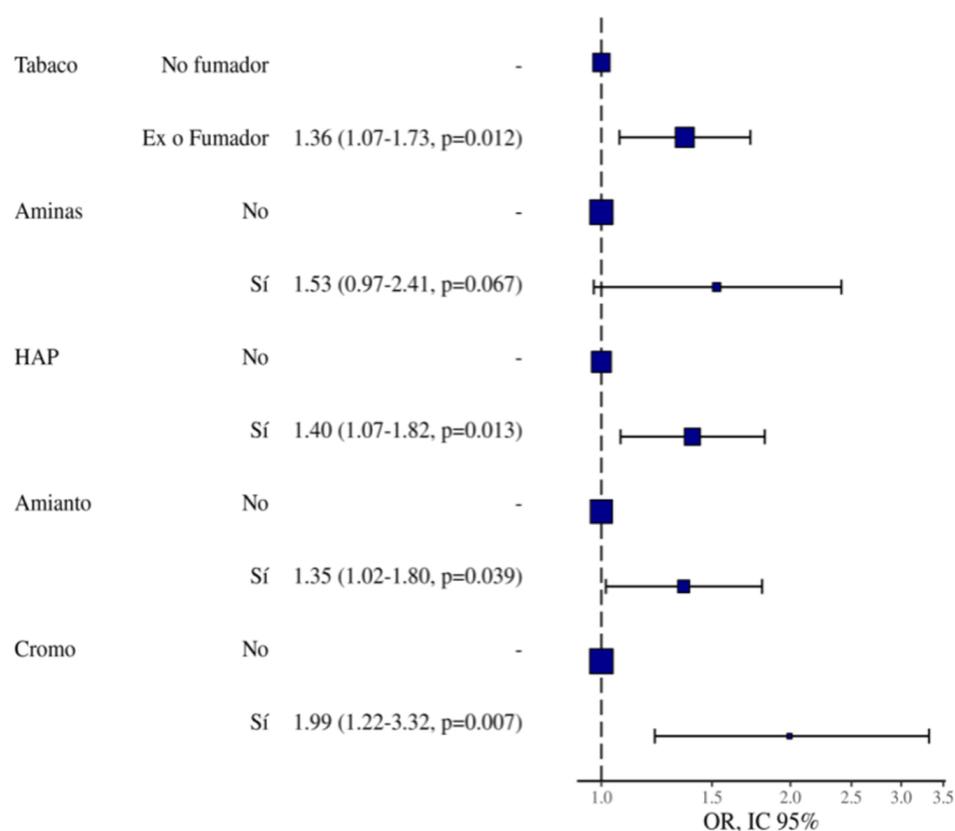


Figura 13. Forest plot asociado al modelo multivariante de regresión logística

Previamente se hizo el cálculo del riesgo de enfermar de CP al estar expuesto a cualquier agente de los identificados en el estudio, incluido el tabaco, obteniéndose una OR 2.14, IC 95% (1.55-2.98). Concluyendo con que estar expuesto a dichos agentes químicos aumenta 2.14 veces el riesgo de enfermar de CP.

## 5.5. Nivel de exposición del trabajador a los agentes químicos

### 5.5.1. Tiempo de exposición

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre la duración de la exposición en años y la clasificación de los individuos en el grupo de casos y controles, obteniéndose que sí existe asociación (test de Fisher,  $p$ -valor=0.022). El 66.32% de los casos estuvieron expuestos a agentes químicos en su puesto de trabajo durante un periodo de tiempo mayor a 30 años, mientras que el 33.68% de los casos estuvieron expuestos menos de 30 años. (Tabla 10)

### 5.5.2. Uso de Equipos de Protección Individual

No existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson,  $p$ -valor=0.434) entre el uso de equipos de protección individual (EPI) y la presencia o no de enfermedad. En el 79.6% (389) de los casos, sus familiares refirieron que éstos no utilizaban EPIs de forma habitual, en los controles entrevistados, el 82% (282) tampoco hacía uso de ello. (Tabla 10)

Tabla 10. Distribución de la muestra según las características de la exposición laboral

| Variables                    | CASOS total: 684 |     | CONTROLES total: 593 |     | Chi Cuadrado p valor | Asociación estadística |
|------------------------------|------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|------------------------|
|                              | número           | %   | número               | %   |                      |                        |
| Tiempo de exposición laboral | >30 años         | 321 | 66,3                 | 195 | 58,2                 | 0,022                  |
|                              | <30 años         | 363 | 33,7                 | 398 | 41,8                 | -                      |
| Uso de EPI                   | sí               | 100 | 20,4                 | 62  | 38,2                 | 0,434                  |
|                              | no               | 584 | 79,6                 | 531 | 61,8                 | -                      |

## 5.6. Riesgo Atribuible asociado a la exposición ocupacional

Tras identificar en el estudio a los compuestos más asociados con el riesgo de enfermar de CP, aminas, cromo, amianto e HAP, se calcularon los Riesgos Atribuibles correspondientes. Para el global de la muestra, se presenta el Riesgo atribuible poblacional, que se trataría del porcentaje de enfermos que se habrían evitado si no hubieran estado sometidos a la exposición del agente y el Riesgo atribuible en los expuestos, que del mismo modo, se trataría del porcentaje del daño evitado entre los expuestos si se eliminara esa exposición. (Tabla 11)

**Aminas:** En el 59.51% de los trabajadores expuestos a aminas, se podría haber evitado la aparición de CP si se hubiera eliminado esta exposición. Mientras que a nivel poblacional, el 10.45% de los casos de CP se habrían evitado si no hubieran estado expuestos a aminas.

**Amianto:** En el 22.46% de los trabajadores expuestos a amianto, se podría haber evitado la aparición de CP si se hubiera eliminado esta exposición. Mientras que a nivel poblacional, el 5.32% de los casos de CP se habrían evitado si no hubieran estado expuestos a amianto.

**Cromo:** En el 68.52% de los trabajadores expuestos a cromo, se podría haber evitado la aparición de CP si se hubiera eliminado esta exposición. Mientras que a nivel poblacional, el 10.52% de los casos de CP se habrían evitado si no hubieran estado expuestos a cromo.

**HAP:** En el 32.98% de los trabajadores expuestos a HAP, se podría haber evitado la aparición de CP si se hubiera eliminado esta exposición. Mientras que a nivel poblacional, el 14.18% de los casos de CP se habrían evitado si no hubieran estado expuestos a HAP.

Tabla 11. Riesgos Atribuibles según agente químico

|         | OR IC 95%        | RAE IC 95%           | RAP IC 95%          |
|---------|------------------|----------------------|---------------------|
| AMINAS  | 2,47 (1,73-3,53) | 59,51% (41.55-72.32) | 10,45% (6.62-14.12) |
| AMIANTO | 1,29 (0,99-1,69) | 22,46% (0-41.38)     | 5,32% (0-10.61)     |
| CROMO   | 3,18 (2,10-4,80) | 68,52% (51.93-79.85) | 10,52% (7.13-13.79) |
| HAP     | 1,49 (1,19-1,87) | 32,98% (15.31-47.02) | 14,18% (6.42-21.31) |



# VI

## Discusión



Con este estudio caso-control retrospectivo se pretende demostrar que la exposición a determinados agentes químicos en el entorno laboral puede aumentar el riesgo de padecer CP. Tradicionalmente la aparición de esta enfermedad en el medio laboral se ha asociado con el ejercicio de ciertas ocupaciones como la impresión y elaboración de papel, mecánica, transporte, minería, construcción y canteras, la industria del petróleo, limpieza en seco, teñido de pieles, metalurgia y la producción y uso de productos fitosanitarios<sup>13,21,66</sup>.

Como parte de los hallazgos más significativos del estudio, aparecieron las aminas, el amianto, los HAP y el cromo como factores de riesgo, junto con el tabaco. Por lo que estar expuesto a estos agentes, incrementó de forma significativa la probabilidad de enfermar. En la bibliografía revisada sobre el tema, se hallaron excesos de riesgo de CP en expuestos a tintes y anilinas (aminas aromáticas)<sup>53,103,104</sup> y entre el personal expuesto a amianto<sup>53</sup>, siendo los hidrocarburos uno de los factores de riesgo ocupacional más investigados y establecidos para el CP<sup>24</sup> coincidiendo nuestros hallazgos con este aspecto. Respecto al cromo, también se obtuvieron tendencias positivas en varios estudios<sup>24,105</sup>. Así mismo encontramos una mayor probabilidad de CP en aquellos pacientes que trabajaron en labores de soldadura y calderería, electricidad y minería. En estas ocupaciones, y de acuerdo con la bibliografía consultada estos trabajadores estuvieron expuestos con mayor frecuencia a aceites minerales<sup>57</sup>, aminas<sup>14,16,28,29,49</sup>, cromo<sup>56</sup> e HAP<sup>4,8,59,60</sup>.

No se encontraron asociaciones entre la exposición laboral a aceites minerales, sílice y ED y probabilidad de enfermar de CP. Esta conclusión se apoya en los hallazgos de otros autores que encontraron una ausencia de asociación entre exposición laboral a ED y CP<sup>7</sup>, trabajadores cuyo empleo conlleva exposición a este agente en el transporte por carretera o ferrocarril no han mostrado tener un mayor riesgo de desarrollar CP.

Tras identificar en el estudio a los compuestos más asociados con el riesgo de enfermar de CP, aminas, cromo, amianto e HAP, se calcularon los Riesgos Atribuibles correspondientes. Cabe destacar que se podrían haber evitado un número significativo de los casos si los trabajadores no hubieran estado expuestos principalmente a cromo y aminas.

Respecto a otros datos del estudio, la mayor parte de los casos se dieron en pacientes de edad más avanzada, siendo más frecuente el CP en el sexo biológico masculino<sup>8</sup>, lo que puede responder a la desigualdad de acceso al mercado laboral en algunos puestos de trabajo por razón de sexo biológico en los años 80 y 90 y que coincide con el periodo que cubre el tiempo de latencia de expresión de algunos cánceres tras exposición en el trabajo a agentes químicos. Las áreas sanitarias con mayor número de casos fueron las áreas centrales de Asturias (AS III, IV y V) donde coincidentemente hay una mayor actividad industrial y contaminación ambiental, con una peor calidad del aire<sup>42</sup>. Un estudio de 2023, mostró que los residentes cerca de complejos industriales tenían mayor riesgo de padecer CP, a pesar de ello no se encontró asociación entre la cercanía a un área industrial y el riesgo de enfermar de CP. El tipo histológico más frecuente en el estudio, fue el adenocarcinoma ductal, coincidiendo con los hallazgos bibliográficos<sup>2</sup>. Se encontraron asociaciones positivas entre la posibilidad de enfermar de CP y el diagnóstico de DM, el diagnóstico previo de pancreatitis y el consumo de tabaco, teorías apoyadas por la bibliografía actual. Así mismo y como cabía esperar los trabajadores expuestos laboralmente a agentes químicos durante más tiempo (>30 años), tuvieron mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, lo que concuerda con la dureza de las condiciones de trabajo que mantenían al operario durante su vida laboral en el mismo puesto, hecho que no se observa en la actualidad, ya que por regla general suele haber rotaciones o cambios por promociones. No se encontraron asociaciones entre el antecedente personal de HTA, DL,

ni entre el consumo de alcohol, con la probabilidad de enfermar de CP, a pesar de que tradicionalmente se ha asociado con las alteraciones dietéticas o el consumo de alcohol<sup>8</sup>. Tampoco se encontró asociación entre el uso de equipos de protección individual (EPI) y la presencia o no de enfermedad, este hallazgo puede no ser muy fiable ya que la recogida de la información fue muy inespecífica al ser aportada por los familiares.

Los resultados obtenidos deben interpretarse en el contexto de varias limitaciones. Se valoró la posibilidad de tomar más de un control por cada caso para aumentar la potencia estadística del estudio, pero finalmente se desestimó la idea debido a la existencia de un único investigador/entrevistador en el proyecto. Puede haber existido un sesgo en la precisión de los datos sobre hábitos tóxicos, ya que esta información dependió de lo que el familiar refirió fundamentalmente, aunque se comprobó con la información que estaba recogida en la HC y resultó ser concordante en la mayoría de los casos. También es posible que a la hora de datar los familiares sus propios hábitos tóxicos no hayan facilitado sus consumos reales, tendiendo a ser éstos infravalorados (aunque también fueron comparados con los datos recogidos en la HC). Lo mismo ocurre con los datos de origen laboral, puede ser que no recordaran con exactitud las cuestiones sobre las que se les preguntó (sesgo de memoria) o que desconocieran los hechos, siendo las respuestas muy amplias, lo que puede haber empobrecido los hallazgos del estudio. Hay que recordar que los datos laborales no estaban presentes en la HC electrónica y al haber fallecido los casos no hubo otra posible fuente de información que los familiares. Apoyando esta forma de metodología, hay un estudio sobre la fiabilidad de los datos aportados por los familiares de casos que señala que suele producirse un buen grado de acuerdo entre la información proporcionada por los familiares en cuanto a antecedentes personales de los casos y su recogida en la historia clínica<sup>95</sup>. Es posible la existencia de factores confusores a lo largo del desarrollo del estudio debido a las diferencias de susceptibilidad por sexo biológico a las diferentes sustancias estudiadas, el nivel variable o intervalos de exposición laboral a determinadas sustancias a las que haya podido encontrarse sometido un trabajador a lo largo de su vida laboral, las exposiciones ambientales o domésticas a diferentes agentes, la predisposición familiar o la carga genética individual, entre otros, pueden haber afectado a los resultados obtenidos. Por ejemplo, los niveles de exposición a un agente pueden variar ampliamente bajo las mismas condiciones de acuerdo con factores físicos o ambientales, incluso entre individuos en el mismo lugar de trabajo puede haber variaciones de exposición.<sup>28</sup> Todas estas circunstancias aumentan la complejidad del estudio de las exposiciones, de forma que los resultados obtenidos pueden no ajustarse a la realidad y el grado de asociación obtenido en cada caso y su significación clínica pueden estar infra o sobrevalorada. Los seres humanos estamos expuestos a multitud de factores en multitud de ambientes, siendo difícil establecer relaciones de forma independiente, lo que puede resultar otro factor de confusión que nos hace imposible conocer si realmente la exposición a ciertos agentes puede haber sido en realidad la causa de la aparición de la enfermedad.

El hecho de que los agentes químicos estudiados se hayan obtenido de una revisión bibliográfica y no de la entrevista con el propio trabajador afectado también supone una de las limitaciones del estudio, ya que los datos son muy generales y no hemos podido establecer agentes concretos, sino grupos de productos. Estas limitaciones nos han llevado a la idea de realizar un nuevo estudio en el que la entrevista laboral se realice al paciente recientemente diagnosticado de CP, de forma que las respuestas sobre manipulación de agentes químicos, tiempo de exposición, uso de EPI y realización de Vigilancia de Salud sean mucho más precisas.

Para evitar conflictos de intereses, aunque en las entrevistas realizadas se recogieron los nombres de las empresas en las que habían trabajado los casos, no se transcribieron al estudio. Como apoyo a las

fuentes de información bibliográfica se realizó una consulta vía e-mail sobre el empleo de productos químicos y su tiempo de uso en años, a las principales empresas del Sector Químico en Asturias sin obtener contestación de ninguna de ellas, por lo que finalmente se utilizaron datos generales sobre el uso de productos químicos de sus páginas web.

La muestra de pacientes con la que trabajamos fue grande, siendo el tamaño muestral uno de los puntos fuertes de nuestro estudio. Hubo una pequeña diferencia entre el número total de casos y controles debida a la negativa de algunos familiares a realizar su propia entrevista personal tras finalizar la realizada sobre su familiar fallecido afecto de CP, atribuida esta causa principalmente a falta de tiempo.

Se ha puesto de manifiesto el importante nivel de desconocimiento que existe a nivel sanitario sobre las enfermedades profesionales. Por ejemplo, en la mayoría de los informes clínicos revisados en las HC no hay ninguna referencia a los antecedentes laborales del enfermo, ni se recogen datos como tiempo de duración del empleo, exposición a agentes cancerígenos, uso de EPI o realización de vigilancia de la salud por parte del empresario. Únicamente en los informes de Medicina Interna y con más frecuencia en los de Oncología Médica, el facultativo deja constancia por escrito de los antecedentes laborales aunque de forma muy escueta, principalmente recogiendo de forma general la ocupación y la empresa, por ejemplo: electricista en ENSIDESA (Empresa Nacional Siderúrgica de España Sociedad Anónima). por lo que sería necesario incidir tanto durante el desarrollo de los estudios de los estudiantes de Medicina y Enfermería como durante la formación MIR y EIR en la importancia de la etiología laboral de un buen número de cánceres y de la enorme utilidad de la recogida de los antecedentes laborales para así poder filiar las enfermedades de origen profesional y facilitar futuros estudios sobre este tema.

Cabe destacar que la escasez de estudios sobre exposiciones laborales y CP y otros factores como la agresividad clínica de este tumor, limitan la selección de los casos, así como la obtención de información de calidad sobre las ocupaciones y exposiciones durante la vida laboral de los pacientes, lo que complica la realización de este tipo de estudios. Aunque no se desarrolle en el plano de la exposición laboral, resulta esperanzadora la noticia de que el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) participa en un gran proyecto europeo, PANcreatic CAncer Initial Detection via liquid biopsy, (PANCAID) que mediante un análisis de sangre pretende identificar marcadores de biopsia líquida que predigan la presencia de CP en estadios precoces<sup>106</sup>.

Esta investigación surge como el primer estudio realizado en Asturias sobre exposición laboral a agentes químicos. La asociaciones encontradas están de acuerdo con otros resultados de estudios realizados sobre exposición laboral y cáncer<sup>8-10,21,24,53,103-105,107-113</sup>. A pesar de las limitaciones del estudio, los aumentos de riesgo observados en pacientes expuestos a aminas, amianto, HAP y cromo pueden merecer una mayor atención y la realización de más estudios sobre el tema.

Otras conclusiones indirectas que se pueden extraer del estudio son la necesidad de promover de forma activa la identificación de los peligros oncológicos en el lugar de trabajo, de implantar un circuito de derivación hacia las Unidades Básicas de Salud de los SPRL desde la medicina asistencial poblacional, ya que hasta el 15% de las consultas en Atención Primaria (AP) son debidas a una situación originada o agravada en el trabajo y se están tratando como una enfermedad común por personal sanitario no especializado en Medicina y Enfermería del Trabajo<sup>114</sup>. Diseñar sistemas informáticos con recogida de antecedentes laborales para facilitar futuros estudios sobre este tema y aumentar la investigación y publicación sobre exposiciones laborales y cáncer contribuyendo al apoyo a la legislación para la determinación de la contingencia laboral.



# VIII

## Conclusiones



1. Existe asociación entre la exposición laboral a aminas, cromo, amianto e HAP y la aparición de CP. Por lo tanto, estar expuesto a estos agentes, incrementa de forma significativa la probabilidad de enfermar (aumenta el riesgo 2.14 veces). No se pudo constatar la asociación entre la exposición laboral a sílice, aceites minerales y emisiones de motores diesel con la probabilidad de enfermar de CP.
2. En su globalidad, en el 68.52% de los casos de CP que estuvieron expuestos a cromo se podrían haber evitado si no hubiera habido tal exposición, del mismo modo, el 59.51% de los casos de CP que estuvieron expuestos a aminas también podrían haberse evitado.
3. Hay una mayor probabilidad de enfermar de CP en aquellos pacientes que trabajaron como soldadores, chapistas y caldereros, (251: Fabricación de elementos metálicos para la construcción), electricistas de la construcción y afines (432: Instalaciones eléctricas, de fontanería y otras instalaciones en obras de construcción) y mineros y otros operadores de instalaciones mineras, (072: Extracción de minerales metálicos no férreos.)
4. La franja de edad en la que se realizaron más diagnósticos de CP fue la comprendida entre los 61 y 80 años, siendo también el número de casos mayor en hombres que en mujeres.
5. Las áreas sanitarias con mayor número de casos fueron las áreas centrales de Asturias donde coincidentemente hay una mayor actividad industrial y contaminación ambiental, con una peor calidad del aire. A pesar de ello no se encontró asociación entre la proximidad de la vivienda habitual a un área industrial y la probabilidad de padecer CP.
6. El adenocarcinoma ductal fue el tipo histológico más frecuente.
7. Aquellos trabajadores que estuvieron expuestos durante más de 30 años a aceites minerales, aminas, cromo e HAP tuvieron más probabilidad de enfermar.
8. Se recoge una asociación positiva entre la presencia de DM y el antecedente personal de pancreatitis y la probabilidad de enfermar de CP. No se obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de DL y la enfermedad.
9. Respecto a los hábitos tóxicos, se describe una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de tabaco y el riesgo de CP, por el contrario no se asocia de forma significativa el consumo de alcohol con la probabilidad de enfermar de CP.

De la realización de este estudio podemos establecer la necesidad de:

10. Promover de forma activa la identificación de los peligros oncológicos en el lugar de trabajo registrando adecuadamente todos los agentes peligrosos, como contaminantes, compuestos, productos, subproductos, residuos y otras fuentes de exposición química, física o biológica de los trabajadores.
11. Implantar un circuito de derivación hacia la Unidad Básica de Salud de los SPRL desde la medicina asistencial poblacional (tanto AP como hospitalaria).
12. Mejorar el diseño informático de historia clínica laboral en los Servicios de AP (MAP y personal de enfermería), así como inculcar a los distintos profesionales implicados (FEA de Oncología y Medicina Interna principalmente) la enorme utilidad de la recogida de los antecedentes laborales incluidas las posibles exposiciones laborales para filiar las enfermedades de origen profesional, facilitar futuros estudios sobre este tema y realizar prevención a distintos niveles.

- 13.** Aumentar la investigación y publicación sobre exposiciones laborales y cáncer para contribuir al apoyo a la legislación para la determinación de la contingencia laboral.
- 14.** Implementar programas concretos de Prevención de Riesgos Laborales para contribuir a la disminución de la incidencia de las enfermedades oncológicas relacionadas con el trabajo.

# VIII

## **Bibliografía**



1. Iglesias J, Lariño J, Domínguez JE. Enfermedades del aparato digestivo. Patología pancreática y biliar. *Medicine (Baltimore)*. 2012; 11(8): 473-480.
2. Mauro LA, Herman JM, Jaffee EM, Laheru DA. *Carcinoma of the pancreas*. 5ª ed. Philadelphia: Elsevier: 2014.
3. Winter JM, Brody JR, Abrams RA, Lewis NL, Yeo CJ. *Cancer of the Pancreas. Principles and Practice of Oncology*. 10ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
4. Muñoz AR, Chakravarthy D, Gong J, Halff GA, Ghosh R, Kumar AP. Pancreatic Cancer: Current Status and Challenges. *Curr Pharma col Rep*. 2017; 3(6): 396-408.
5. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; 19(5): 753-781.
6. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2023. [Internet]. España: SEOM; 2023 [Consultado 17 nov 2023]. Disponible en: [https://seom.org/images/Las\\_cifras\\_del\\_Cancer\\_en\\_Espana\\_2023.pdf](https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf)
7. Cancer Today. Global Cancer Observatory. GLOBOCAN 2020 [Internet]. France: IARC, WHO; 2020 [Consultado 17 nov 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars>
8. Boffetta P. Lack of association between occupational exposure to diesel exhaust and risk of pancreatic cancer: a systematic evaluation of available data. *Int Arch Occup Environ Health*. 2014; 87(5): 455-462.
9. Santibañez M, Vioque J, Alguacil J, García de la Hera M, Moreno-Osset E, Carrato A et al. Occupational exposures and risk of pancreatic cancer. *Eur J Epidemiol*. 2010; 25(10): 721-30.
10. Hansen J, Wagner P, Uhrskov AS, Larsen AI. Increased pancreas cancer in a biotechnological research laboratory: Pancreas Cancer and Laboratory Work. *Am J Ind Med*. 2015; 58(7): 788-790.
11. Quist AJL, Inoue-Choi M, Weyer PJ, Anderson KE, Cantor KP, Krasner S et al. Ingested nitrate and nitrite, disinfection by-products, and pancreatic cancer risk in postmenopausal women: Ingested nitrate and nitrite, disinfection by-products, and pancreatic cancer. *Int J Cancer*. 2018; 142(2): 251-261.
12. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019; 10(1): 10-27.
13. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Estève J, Sant M, Storm H et al. EURO CARE-3 summary: Cancer Survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol*. 2003; 14 (5): 128-149.
14. Fritschi L, Benke G, Risch HA, Schulte A, Webb PM, Whiteman DC et al. Occupational exposure to N-nitrosamines and pesticides and risk of pancreatic cancer. *Occup Environ Med*. 2015; 72(9): 678-683.
15. Fernández-Navarro P, Roquette R, Nuñez O, de Sousa-Uva M, García-Pérez J, López-Abente G et al. Atlas of Cancer Mortality in Portugal and Spain 2003-2012. [Internet]. España y Portugal: National Institute of Health Doutor Ricardo Jorge (Portugal) and National Institute of Health Carlos III (Spain); 2021 [Consultado 17 Jun 2023]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12105/13570>

16. Wei D-H, Mao Q-Q. No association between pesticide exposure and pancreatic cancer risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Me.* 2018; 11(12): 12917-12925.
17. Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, Ameijide A, Mateos A, Torrella A, et al. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. *Clin Transl Oncol.* 2018; 20(2): 201-211.
18. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol.* 2005; 16(3): 481-488.
19. Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, Olcese C, Pang N, Erin Patterson E et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature.* 2023; 618: 144-150.
20. Erice O, Narayanan S, Feliu I, Entrialgo-Cadierno R, Malinova A, Vicentini C et al. LAMC2 Regulates Key Transcriptional and Targetable Effectors to Support Pancreatic Cancer Growth. *Clin Cancer Res.* 2023; 29(6): 1137-1154.
21. Bosch de Basea M, Porta M, Alguacil J, Puigdomènech E, Gasull M, Garrido JA, et al. Relationships between occupational history and serum concentrations of organochlorine compounds in exocrine pancreatic cancer. *Occup Environ Med.* 2011; 68(5): 332-338.
22. Partanen T, Monge P, Wesseling C. Causas y prevención del cáncer ocupacional. *Acta méd. costarric.* 2009; 51(4): 195-205.
23. Alguacil J, Pollán M, Gustavsson P. Occupations with increased risk of pancreatic cancer in the Swedish population. *Occup Environ Med.* 2003; 60(8): 570-576.
24. Andreotti G, Silverman DT. Occupational risk factors and pancreatic cancer: a review of recent findings. *Mol Carcinog.* 2012; 51(1): 98-108.
25. Alguacil J, Porta M, Kauppinen T, Malats N, Kogevinas M, Carrato A, et al. Occupational exposure to dyes, metals, polycyclic aromatic hydrocarbons and other agents and K-ras activation in human exocrine pancreatic cancer. *Int J Cancer.* 2003; 107(4): 635-641.
26. Alguacil J. Occupational exposure to organic solvents and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Carcinogenesis.* 2002; 23(1): 101-106.
27. López-Abente G, Ramis R, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Gómez-Barroso D, et al. Atlas municipal de mortalidad por cáncer en España: 1989-1998. [Internet]. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2006 [Consultado 17 Jun 2023]. Disponible en: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesCronicas/Documents/atlas/Atlas\\_municipal.pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesCronicas/Documents/atlas/Atlas_municipal.pdf).
28. Falzone L, Marconi A, Loreto C, Franco S, Spandidos DA, Libra M. Occupational exposure to carcinogens: Benzene, pesticides and fibers (Review). *Mol Med Rep.* 2016; 14(5): 4467-4474.
29. Antwi SO, Eckert EC, Sabaque CV, Leof ER, Hawthorne KM, Bamlet WR et al. Exposure to environmental chemicals and heavy metals, and risk of pancreatic cancer. *Cancer Causes Control.* 2015; 26(11): 1583-1591.
30. Ballén MA, Gualdrón AJ, Álvarez DL, Rincón A. El cigarrillo: Implicaciones para la salud. *Rev Fac Med Univ Colomb* 2006; 54 (3): 191-205.

31. Farrokhzad S, Nedjat S, Kamangar F, Kamali M, Malekzadeh R. Validity and Reliability of a Questionnaire Designed to Assess Risk Factors of Pancreatic Cancer in Iran. *Arch Iran Med.* 2014; 17(2): 102-105.
32. Fukai K, Kojimahara N, Hoski K, Toyota A, Tatemichi M. Combined effects of occupational exposure to hazardous operations and lifestyle-related factors on cancer incidence. *Cancer Sci.* 2020; 111: 4581-4593.
33. López A. Factores de riesgo y diagnóstico temprano del cáncer de páncreas. *Gastroenterol Hepatol.* 2010; 33(5): 382–390.
34. Reul NK, Li W, Gallagher LG, Ray RM, Romano ME, Gao D, et al. Risk of Pancreatic Cancer in Female Textile Workers in Shanghai, China, Exposed to Metals, Solvents, Chemicals, and Endotoxin: Follow-Up to a Nested Case-Cohort Study. *J. Occup. Environ. Med.* 2016; 58(2): 195-199.
35. Faramawi MF, Abouelenein S, Johnson E. A case-control study of occupational risk factors for pancreatic cancer in poultry plant workers: a random forest approach. *J. Public Health.* 2022; 44(2): 296-301.
36. Neurieter D, Jager t, Ocker M, Kiesslich T. Epigenetics and pancreatic cancer: Pathophysiology and novel treatment aspects. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(24): 7830-7848.
37. Hong SM, Park JY, Hruban RH, Goggins M. Molecular Signatures of Pancreatic Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135 (6): 716–727.
38. Contaminación del aire ambiente (exterior). Organización Mundial de la Salud, OMS. [Internet]. Ginebra, Suiza: OMS; 2023 [Consultado 17 nov 2023]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
39. Ceballos MA, Segura P, Gutiérrez E, Gracia JC, Ramos P, Reaño M et al. La calidad del aire en el Estado español durante 2022. [Internet]. Madrid, España: Ecologistas en acción; 2023 [Consultado 17 nov 2023]. Disponible en: <https://www.ecologistasenaccion.org/wp-content/uploads/2023/06/informe-calidad-aire-estado-2022.pdf>
40. Bogumil D, Wu AH, Stram D, Yang J, Tseng CC, Le Marchand L et al. The Association Between Ambient Air Pollutants and Pancreatic Cancer in the Multiethnic Cohort Study. *Environ Res.* 2021; 202: 111608-111624.
41. Partanen T, Guzmán C, Blanco L, Vega L y Chaves J. Programa de la Estrategia Iberoamericana de Seguridad y Salud en el Trabajo. *Med. segur. trab.* 2017; 63 (246): 4-17.
42. Boonhat H, Lin RT, Lin JT. Association between residential exposure to petrochemical industrial complexes and pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Health Res.* 2023; 33(1): 116-127.
43. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013 [Consultado 16 Jun 2023]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Databases/larc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>.

44. García AM, González-Galarzo MC. La matriz empleo-exposición española: MatEmESp. Arch Prev Riesgos Labor. 2012; 15 (3): 121-123.

45. Ministerio de Inclusión, Seguridad Social y Migraciones. Enfermedades profesionales (CE-PROSS) [Internet]. España: Seguridad Social; 2024 [Consultado 8 julio 2024]. Disponible en: <https://www.segsocial.es/wps/portal/wss/internet/EstadisticasPresupuestosEstudios/Estadisticas/EST231/2082/EST268/3730>

46. Observatorio de Condiciones de Trabajo. Instituto Asturiano de Prevención de riesgos Laborales. Estudio de patologías laborales en Asturias. Enfermedades profesionales y PANOTRASS 2022. [Internet]. España: Instituto Asturiano de prevención de Riesgos Laborales; 2023. [Consultado 10 octubre 2024] Disponible en [https://www.iaprl.org/images/contenidos/biblioteca-publicaciones-y-campanas/publicaciones/publicaciones-seriadas/estudio\\_patologias\\_laborales\\_asturias\\_2022.pdf](https://www.iaprl.org/images/contenidos/biblioteca-publicaciones-y-campanas/publicaciones/publicaciones-seriadas/estudio_patologias_laborales_asturias_2022.pdf)

47. Reglamento (CE) N° 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento (CE) n° 1907/2006. [Internet]. España: BOE; 2008. [Consultado 16 Jun 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2008-82637>.

48. Gilbert B. Nuevas metodologías analíticas basadas en espectrometrías de masas para el análisis multi-residuo de plaguicidas y otros contaminantes en vegetales con alto contenido graso y en productos alimenticios de origen vegetal. [Tesis Doctoral]. Jaén: Universidad de Jaén; 2010.

49. Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, Hines CJ, Blair A, Lubin J, et al. Use of acetochlor and cancer incidence in the Agricultural Health Study: Use of acetochlor and cancer incidence. Int J Cancer. 2015; 137(5): 1167-1175.

50. Kachuri L, Harris MA, MacLeod JS, Tjepkema M, Peters PA, Demers PA. Cancer risks in a population-based study of 70570 agricultural workers: results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC). BMC Cancer. 2017; 17(1): 343-358.

51. Velasco-García MI, Recuero R, Cruz MJ, Panades R, Martí G, Ferrer J. Prevalencia y distribución del depósito pulmonar de amianto en población urbana española. Arch Bronconeumol. 2010; 46(4): 176-181.

52. Tarrés J, Abós-Herrandíz R, Albertí C, Martínez Artés X, Rosell-Murphy M, García-Allas I. Enfermedad por amianto en una población próxima a una fábrica de fibrocemento. Arch Bronconeumol. 2009; 45(9): 429-434.

53. Alguacil J, Porta M, Malats N, Benavides F, Kogevinas M. Exposiciones laborales y cáncer de páncreas: una revisión de la bibliografía internacional. Arch Prev Riesgos Labo. 2002; 5(1): 21-29.

54. García-Rodríguez MC, Valle-Castillo GA, Hernández-Cortés LM. Antigenotoxicidad de la isoflavona de soya genisteína en ratones expuestos a compuestos cancerígenos del cromo hexavalente. Nutr Hosp. 2023; 40(1): 151-159.

55. Domingo-Pueyo A, Sanz-Valeroa J, Wanden-Berghe C. Efectos sobre la salud de la exposición laboral al cromo y sus compuestos: revisión sistemática. Arch Prev Riesgos Labor. 2014; 17 (3): 142-153.

56. Camargo J, Pumarega JA, Alguacil J, Sanz-Gallén P, Gasull M, Delclos GL et al. Toenail concentrations of trace elements and occupational history in pancreatic cancer. *Environ Int.* 2019; 127: 216-225.
57. Ferrís J, Ortega JA, López JA, García, J, Aliaga J, Cánovas A. Autobuses escolares y motores diesel: contaminación atmosférica, exposición pediátrica y efectos adversos en la salud humana. *Rev Esp Pediatr.* 2003; 59 (2):132-145.
58. Luna-Sánchez S, Lobeto Martínez MR. Exposición laboral a hidrocarburos clorados y cáncer de páncreas: revisión de la bibliografía reciente. *Med Segur Trabajo.* 2014; 60 (235): 406-419.
59. Plan general de actividades Preventivas de la Seguridad Social. Prevención del riesgo químico en el sector de la limpieza. [Internet]. España: Egarsat; 2015. [Consultado el 20 Jul 2023]. Disponible en <https://www.egarsat.es/wp-content/uploads/2018/10/PrevencionDelRiesgoQuimicoEnElSectorDe-LaLimpieza.pdf>
60. Loomis D, Guha N, Kogevinas M, Fontana V, Gennaro V, Kolstad HA, et al. Cancer mortality in an international cohort of reinforced plastics workers exposed to styrene: a reanalysis. *Occup Environ Med.* 2019; 76(3): 157-162.
61. Vicente MA, Díaz C, Hervás P, Guisasola A. Exposición laboral a sílice y cáncer de pulmón: un recorrido por las evidencias. *Arch Prev Riesgos Labor.* 2014; 17 (3): 129-131.
62. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el trabajo (INSST), O.A., M. P. Directrices para la decisión clínica en enfermedades profesionales. Enfermedades profesionales causadas por agentes carcinógenos. Principios generales de actuación en el diagnóstico precoz del Cáncer de Origen Profesional. [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST), O.A., M.P; 2021. [Consultado 22 Jun 2023]. Disponible en: <https://www.insst.es/documents/94886/2870094/DDC-CAN-01+-Enfermedades+profesionales+causadas+por+agentes+carcin%C3%B3genos+principios+generales+de+actuaci%C3%B3n+en+el+diagn%C3%B3stico+precoz+del+c%C3%A1ncer+de+origen+profesional.pdf/0a62d970-f3bc-929d-e9c2-69d803ca3516?t=1643249031462>.
63. Hoppin JA, Tolbert PE, Holly EA, Brock JW, Korrick SA, Altshul LM, et al. Pancreatic cancer and serum organochlorine levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000; 9(2): 199-205.
64. Beard J, Sladden T, Morgan G, Berry G, Brooks L, McMichael A. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers. *Environ Health Perspect.* 2003; 111(5): 724-730.
65. Cocco P, Fadda D, Billai B, D'Atri M, Melis M, Blair A. Cancer mortality among men occupationally exposed to dichlorodiphenyltrichloroethane. *Cancer Res.* 2005; 65(20): 9588-9594.
66. Lo A-C, Soliman AS, El-Ghawalby N, Abdel-Wahab M, Fathy O, Khaled HM, et al. Lifestyle, occupational, and reproductive factors in relation to pancreatic cancer risk. *Dis Colon Rectum.* 2007; 35(2): 120-129.
67. Sekuens. Agencia de Ciencia, Competitividad Empresarial e Innovación del Principado de Asturias. Principales empresas del sector químico en Asturias. [Internet]. Sekuens: España; 2019. [Consultado 28 Jun 2023]. Disponible en: <https://www.idepa.es/conocimiento/directorio-empresas?BPPT2C=22.2%20Fabricaci%C3%B3n%20de%20productos%20de%20pl%C3%A1stico&BPCC=C=aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa>

68. Arcelor Mittal. Qué hacemos. [Internet]. España: Arcelor Mittal.; 2023. [Consultado 28 Jun 2023]. Disponible en: <https://m.corporate.arcelormittal.com/>

69. Ence. Energía y celulosa. [Internet]. España: Ence; 2023. [Consultado 28 Jun 2023]. Disponible en: <https://ence.es/biofabricas/navia/>

70. CHEMASTUR. Asturiana de Fertilizantes, S.A. Productos. [Internet]. España: CHEMASTUR Asturiana de Fertilizantes, S.A.; 2023. [Consultado 28 Jun 2023]. Disponible en: <http://www.chemastur.es/productos>

71. UNEX. Asturquimia, S.L. Empresa. Historia [Internet]. España: Grupo Unex; 2013. [Consultado 28 Jun 2023]. Disponible en: <http://www.asturquimia.com/Empresa/Historia...>

72. Bayer Global. Products. [Internet]. España: Bayer; 2018 [Consultado 28 Jun 2023]. Disponible en: <https://www.bayer.es/sobre-bayer/>

73. Corteva Agriscience. Nuestra historia [Internet]. España: Corteva Agriscience; 2023. [Consultado 28 Jun 2023]. Disponible en: <https://www.corteva.es/quienes-somos/nuestra-historia.htm>.

74. Dupont. Marcas y productos. [Internet]. España: Dupont; 2023. [Consultado 28 Jun 2023]. Disponible en: <https://www.dupont.com>

75. Fertiberia. Qué hacemos. [Internet]. España: Fertiberia; 2023. [Consultado 28 Jun 2023]. Disponible en: <https://www.fertiberia.com/es/agricultura/>

76. Ferroaleaciones Industrial Química del Nalón. Líneas de negocio. [Internet]. España: Química del Nalón; 2010. [Consultado 28 Jun 2023]. Disponible en: <http://www.nalonchem.com/es/portal.do;-jsessionid=DF2F7E7863D41E08A55A37AB1B0666B4...>

77. Saint-Gobain, la cristalería Española. Soluciones. [Internet]. España: Saint-Gobain; 2023. [Consultado 28 Jun 2023]. Disponible en: <https://www.saint-gobain.es/saint-gobain/saint-gobain-espana>

78. Cementos Tudela Veguín. Productos. [Internet]. España: Cementos Tudela Veguín; 2018. [Consultado 28 Jun 2023]. Disponible en: <http://www.cementostudelaveguin.com>

79. Glencore. Asturiana de Zinc. Qué hacemos. [Internet]. España: Glencore; 2023. [Consultado 4 agosto 2023]. Disponible en: <https://www.azsa.es/que-hacemos>

80. Cogersa. Memoria anual 2022. [Internet]. España: Cogersa; 2011. [Consultado 4 agosto 2023]. Disponible en: [https://www.cogersa.es/mtsp\\_cache/56296.pdf](https://www.cogersa.es/mtsp_cache/56296.pdf)

81. Mari M, Nadal M, Schuhmacher M, Domingo JL. Monitorización de la carga corporal de dioxinas y otras sustancias orgánicas en los trabajadores de una incineradora de residuos peligrosos. Arch. prev. riesgos labor; 2013. 16(4): 190-191.

82. Miranda M, Miranda C, Villota V. Valoración del metabolito de HAP en trabajadores. Estudio de caso en un laboratorio de monitoreo ambiental. FACSALUD-UNEMI; 2021, 5(8), 51-61.

83. Observatorio de Sostenibilidad. Descarbonización 2023. [Internet]. España: Observatorio de Sostenibilidad; 2014. [Consultado 4 agosto 2023]. Disponible en <https://www.observatoriosostenibilidad.com/documents/RESUMEN%20EJECUTIVO%20DC23.pdf>

84. Turmo E, Cuscó JM. NTP 329. Modelos de dispersión de gases y/o vapores en la atmósfera: fuentes puntuales continuas. [Internet]. España: INSHT; 1999. [Consultado 28 Jun 2023]. 211-94-008-1. Disponible en: [https://www.insst.es/documents/94886/326853/ntp\\_329.pdf/ca5c-fe19-f1cb-429c-9545-984c3d132f7f?version=1.2&t=1683191345217](https://www.insst.es/documents/94886/326853/ntp_329.pdf/ca5c-fe19-f1cb-429c-9545-984c3d132f7f?version=1.2&t=1683191345217)

85. Resolución de 18 de junio de 2014, de la Consejería de Fomento, ordenación del Territorio y Medio Ambiente, por la que se ordena la publicación en el Boletín oficial del Principado de Asturias del Plan de mejora de la calidad del aire en la zona es 0302 Asturias Central. [Internet]. Asturias: BOPA; 2014. [Consultado 28 Jun 2023]. 211-94-008-1. Disponible en: [https://sede.asturias.es/ast/bopa-disposiciones?p\\_p\\_id=pa\\_sede\\_bopa\\_web\\_portlet\\_SedeBopaDispositionWeb&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=normal&p\\_p\\_mode=view&\\_pa\\_sede\\_bopa\\_web\\_portlet\\_SedeBopaDispositionWeb\\_mvcRenderCommandName=%2Fdisposition%2Fdetail&p\\_r\\_p\\_dispositionText=bopa&p\\_r\\_p\\_dispositionReference=2017-09227&p\\_r\\_p\\_dispositionDate=14%2F08%2F2017&\\_pa\\_sede\\_bopa\\_web\\_portlet\\_SedeBopaDispositionWeb\\_isTextDateSearch=false](https://sede.asturias.es/ast/bopa-disposiciones?p_p_id=pa_sede_bopa_web_portlet_SedeBopaDispositionWeb&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&_pa_sede_bopa_web_portlet_SedeBopaDispositionWeb_mvcRenderCommandName=%2Fdisposition%2Fdetail&p_r_p_dispositionText=bopa&p_r_p_dispositionReference=2017-09227&p_r_p_dispositionDate=14%2F08%2F2017&_pa_sede_bopa_web_portlet_SedeBopaDispositionWeb_isTextDateSearch=false)

86. IAPRL. Mapa de Riesgo Químico en Asturias. 1ª Parte. Sectores Químico y Siderometalúrgico. [Internet]. Asturias: IAPRL; 2011. [Consultado 28 Jun 2023]. Disponible en: [https://www.iaprl.org/images/contenidos/biblioteca-publicaciones-y-campanas/publicaciones/monografias/mapa\\_de\\_riesgo\\_quimico\\_en\\_asturias\\_1\\_parte.pdf](https://www.iaprl.org/images/contenidos/biblioteca-publicaciones-y-campanas/publicaciones/monografias/mapa_de_riesgo_quimico_en_asturias_1_parte.pdf)

87. IAPRL. Mapa de Riesgo Químico en Asturias 2ª Parte. Sector Sanitario. [Internet]. Asturias: IAPRL; 2013. [Consultado 28 Jun 2023]. Disponible en: [https://www.iaprl.org/images/contenidos/biblioteca-publicaciones-y-campanas/publicaciones/monografias/mapa\\_riesgo\\_quimico\\_asturias\\_2\\_parte\\_sector\\_sanitario.pdf](https://www.iaprl.org/images/contenidos/biblioteca-publicaciones-y-campanas/publicaciones/monografias/mapa_riesgo_quimico_asturias_2_parte_sector_sanitario.pdf)

88. IAPRL. Mapa de Riesgo Químico en Asturias 3ª Parte. Sector Limpieza. [Internet]. Asturias: IAPRL; 2014. [Consultado 28 Jun 2023]. Disponible en: [https://www.iaprl.org/images/contenidos/biblioteca-publicaciones-y-campanas/publicaciones/monografias/mapa\\_riesgo\\_quimico\\_asturias\\_3\\_parte\\_sector\\_limpieza.pdf](https://www.iaprl.org/images/contenidos/biblioteca-publicaciones-y-campanas/publicaciones/monografias/mapa_riesgo_quimico_asturias_3_parte_sector_limpieza.pdf)

89. IAPRL. Mapa de Riesgo Químico en Asturias 4ª Parte. Sector Peluquería. [Internet]. Asturias: IAPRL; 2016. [Consultado 28 Jun 2023]. Disponible en: [https://www.iaprl.org/images/contenidos/biblioteca-publicaciones-y-campanas/publicaciones/monografias/mapa\\_riesgo\\_quimico\\_asturias\\_4\\_parte\\_sector\\_peluqueria.pdf](https://www.iaprl.org/images/contenidos/biblioteca-publicaciones-y-campanas/publicaciones/monografias/mapa_riesgo_quimico_asturias_4_parte_sector_peluqueria.pdf)

90. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol*. 2004. 24(1): 5-13.

91. Harvey PW, Darbre P. Endocrine disrupters and human health: Could estrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women? A review of evidence and call for further research. *J. Appl. Toxicol*. 2004; 24(3), 167-176.

92. IAPRL. Mapa de Riesgo Químico en Asturias 5ª Parte. Sector Artes Gráficas. [Internet]. Asturias: IAPRL; 2018. [Consultado 28 Jun 2023]. Disponible en: [https://www.iaprl.org/images/contenidos/biblioteca-publicaciones-y-campanas/publicaciones/monografias/mapa\\_riesgo\\_quimico\\_asturias\\_5\\_parte\\_sector\\_artes\\_graficas.pdf](https://www.iaprl.org/images/contenidos/biblioteca-publicaciones-y-campanas/publicaciones/monografias/mapa_riesgo_quimico_asturias_5_parte_sector_artes_graficas.pdf)

93. IAPRL. Mapa de Riesgo Químico en Asturias 6ª Parte. Sector Construcción. [Internet]. Asturias: IAPRL; 2022. [Consultado 28 Jun 2023]. Disponible en: [https://www.iaprl.org/images/contenidos/biblioteca-publicaciones-y-campanas/publicaciones/monografias/mapa\\_riesgo\\_quimico\\_asturias\\_6\\_parte\\_sector\\_construccion\\_v2.pdf](https://www.iaprl.org/images/contenidos/biblioteca-publicaciones-y-campanas/publicaciones/monografias/mapa_riesgo_quimico_asturias_6_parte_sector_construccion_v2.pdf)
94. Ministerio de Sanidad. Edición electrónica de la CIE-Maps-CIE-10-ES Diagnósticos. [Internet]. España: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social; 2020. [Consultado 24 de enero de 2020]. Disponible en: [https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index\\_10\\_mc\\_old.html](https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc_old.html)
95. Gavaldá L, Porta M, Malats N, Piñol J, Fernández E, Maguire A et al. Concordancia entre la información facilitada por el paciente y un familiar sobre antecedentes patológicos, consumo de tabaco, de alcohol, de café y dieta en el cáncer de páncreas exocrino y del sistema biliar extrahepático. *Gac Sanit.* 1995; 9: 334-342.
96. González Garay A, Díaz García L, Chicharu Murata, Anzo osorio A, García de la Puente S. Generalidades de los estudios de casos y controles. *Acta Pediatr Mex.* 2018; 39 (1): 72-80.
97. Instituto Universitario de Oncología. Estudio CAPUA (CAncer de PUlmon en Asturias). [Internet]. Asturias: Instituto Universitario de Oncología. 2022. [Consultado 8 agosto 2023]. Disponible en: <https://www.unioviedo.es/IUOPA/investigacion/epidemiologia-molecular-del-cancer/>
98. CIBERESP. MCC Spain. Multicaso-control poblacional, incluyendo tumores de alta incidencia en España. Presentación. [Internet]. España: Instituto de Salud Carlos III. [Consultado 3 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.mccspain.org/presentacion/>
99. Martín. A, Rojano. P. Conceptos y anamnesis del consumo de alcohol en la consulta de Atención Primaria. *MEDICINA GENERAL* 2000; 29: 957-962.
100. Instituto Nacional de Estadística. INE. Clasificación Nacional de Ocupaciones. CNO-11. [Internet]. España: Instituto Nacional de Estadística; 2024. [Consultado 20 febrero 2024]. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736177033&menu=ultiDatos&idp=1254735976614](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177033&menu=ultiDatos&idp=1254735976614)
101. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. [Internet]. Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020. [Consultado 8 agosto 2023]. Disponible en: <https://www.R-project.org/>.
102. Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2º ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1998.
103. Alguacil J, Kauppinen T, Porta M, Partanen T, Malats N, Kogevinas M et al. Risk of pancreatic-cancer and Occupational Exposures in Spain. *Ann. occup. Hyg.* 2000; 44(5): 391-403.
104. Lamba AB, Ward MH, Weeks JL, Dosemeci M. Cancer mortality patterns among hairdressers and barbers in 24 US states, 1984 to 1995. *J Occup Environ Med* 2001; 43:250-8.
105. Ojajärvi A, Partanen T, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jourenkova N, Kauppinen T, Kogevinas M, Vainio H, Weiderpass E, Wesseling C. Risk of pancreatic cancer in workers exposed to chlorinated hydrocarbon solvents and related compounds: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2001 May 1;153(9):841-850.

106. Instituto Ramón y Cajal de Investigación sanitaria. Concesión de un nuevo proyecto europeo para desarrollar un análisis de sangre para la detección temprana del cáncer de páncreas. [Internet]. Madrid: Instituto Ramón y Cajal de Investigación sanitaria; 2023 [Consultado 15 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.iryccis.org/es/comunicacion/noticias/279/concesion-de-un-nuevo-proyecto-europeo-para-desarrollar-un-analisis-de-sangre-para-la-deteccion-temprana-del-cancer-de-pancreas>
107. Tolbert PE. Oils and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997 May; 8(3): 386-405. doi: 10.1023/a:1018409422050. PMID: 9498901.
108. Weiderpass E, Vainio H, Kauppinen T, Vasama-Neuvonen K, Partanen T, Pukkala E. Occupational exposures and gastrointestinal cancers among Finnish women. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 305–315.
109. Boffetta P, Dosemeci M, Gridley G, Bath H, Moradi T, Silverman D. Occupational exposure to diesel engine emissions and risk of cancer in Swedish men and women. *Cancer Causes Control* 2001;12:365–374.
110. Shao J, Fu P, Wang S, Cheng H, Zhang X. Occupational exposure to silica and risk of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int Arch Occup Environ Health*. 2024 Apr;97(3):231-251.
111. Castelló A, Pérez-Gómez B, Lora-Pablos D, Lope V, Castaño-Vinyals G et al. Validation of self-reported perception of proximity to industrial facilities: MCC-Spain study. *Environ Int*. 2020 Feb;135:105316.
112. Pérez J, Fernández de Larrea-Baz N, Lope V, Molina AJ, O'Callaghan-Gordo C et al. Residential proximity to industrial pollution sources and colorectal cancer risk: A multicase-control study (MCC-Spain). *Environ Int*. 2020 Nov;144:106055.
113. Friesen MC, Betenia N, Costello S, Eisen EA. Metalworking fluid exposure and cancer risk in a retrospective cohort of female autoworkers. *Cancer Causes Control*. 2012 Jul; 23(7): 1075-1082.
114. Cabeza P, Domínguez A, Domínguez M, Mier JJ, Tomé, P. Diseño y Validación de un cuestionario sobre salud laboral en atención Primaria. En: 9º Premio Nacional de Investigación en Enfermería Raquel Recuero Díaz. Talavera de la Reina, España: Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla. IDI-VAL; 2014. 1-16.



# Anexo I



## CUESTIONARIO

A rellenar antes de la entrevista telefónica:

- NHC electrónica del caso/control.
- Nombre y apellidos del caso/control.
- Sexo caso/control.
- Domicilio habitual (código postal) y fecha de nacimiento del caso/control.
- Edad del caso al diagnóstico de la enfermedad/del control en el momento de la entrevista.
- Tipo histológico tumor en el caso.
- Fecha de la entrevista.
- Número de teléfono, nombre completo y grado de parentesco del familiar entrevistado.

### 1. ¿Cuál era su relación con el fallecido?

Respuesta: padre, madre, hijo/a, hermano/a, cónyuge, otro.

### 2. ¿Dónde nació su familiar?

Respuesta: Ciudad y provincia, pregunta abierta.

### 3. ¿Dónde vivió la mayor parte de su vida su familiar?

Respuesta: Ciudad y provincia, pregunta abierta.

### 4. ¿Vivía cerca de un área industrial?<sup>1</sup>

Respuesta: SÍ o NO.

### 6. ¿Sabe si su familiar tenía antecedentes personales de DM en el momento del diagnóstico de CP?

Respuesta: SÍ o NO.

### 7. ¿Sabe si su familiar tenía antecedentes personales de DL en el momento del diagnóstico de CP?

Respuesta: SÍ o NO.

### 8. ¿Sabe si su familiar tenía antecedentes personales de pancreatitis en el momento del diagnóstico de CP?

Respuesta: SÍ o NO.

### 9. ¿Sabe si su familiar tenía antecedentes en su familia biológica de otros casos de CP?

Respuesta: SÍ o NO.

### 10. ¿Sabe si su familiar era o fue fumador de tabaco alguna vez?

Respuesta: Fumador<sup>2</sup>, Ex-fumador y no fumador.

### 11. ¿Sabe cuál era el consumo de tabaco que realizaba su familiar?

Respuesta: Fumador leve, moderado y severo<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Se define área industrial, como un espacio territorial en el cual se agrupan una serie de actividades industriales, que pueden o no estar relacionadas entre sí. Según el criterio del familiar. Respecto al concepto de la proximidad a un área industrial, para determinar si los pacientes habían vivido cerca o no de un polígono industrial se preguntó a los familiares sobre su opinión/ conocimiento del tema y se confirmó este dato con la coincidencia de los códigos postales de los casos y controles con los de las industrias de cada zona.

<sup>2</sup> Según la OMS, un fumador es una persona que ha fumado diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos, incluso uno. Los fumadores se clasifican en Fumador leve: consume menos de 5 cigarrillos diarios. Fumador moderado: fuma un promedio de 6 a 15 cigarrillos diarios. Fumador severo: fuma más de 16 cigarrillos por día en promedio.

**12. ¿Sabe durante cuánto tiempo fue fumador su familiar?**

Respuesta: <10 años, 11-20 años, 21-30 años, 31-40 años, >40 años.

**13. ¿Sabe si su familiar era o fue consumidor de alcohol alguna vez?**

Respuesta: Bebedor, Ex-bebedor y no bebedor.

**14. ¿Sabe cuál era el consumo de alcohol que realizaba su familiar? (Tabla 12 y Tabla 13)**

Respuesta: Riesgo bajo, moderado o elevado.

Tabla 12. Clasificación de bebedor de riesgo en función del consumo de alcohol semanal

|                 | Mujer                     | Hombre                    |
|-----------------|---------------------------|---------------------------|
| riesgo bajo     | 12-16 U/semana (24 gr/d)  | 17-28 U/semana (40gr/d)   |
| riesgo moderado | 17-28 U/semana (>24 gr/d) | 29-40 U/semana (>40 gr/d) |
| riesgo elevado  | >28 U/semana (>40 gr/d)   | >40 U/semana (>60 gr/d)   |

Tabla 13. Equivalencias de bebidas comunes a UBE

| Bebidas  | Equivalencia en UBE |
|--|---------------------|
| 1 caña (200ml)                                       | 1 UBE               |
| 1 vermut, jerez, cava (50 ml)                        | 1 UBE               |
| 1 whisky   | 2 UBE               |
| 1 vaso vino (100 ml)                                 | 1 UBE               |
| 1 copa ginebra, ron, brandy                          | 2 UBE               |
| <b>1 Unidad básica estándar (UBE); 10 gr alcohol</b> |                     |

**15. ¿Sabe durante cuánto tiempo fue bebedor su familiar?**

Respuesta: <10 años, 11-20 años, 21-30 años, 31-40 años, >40 años.

**16. ¿Sabe cuál fue el empleo en el que su familiar trabajó durante más años?**

Respuesta abierta (incluía nombre de la empresa, sector de la misma a nivel general, cargo que ocupaba y principales actividades o tareas).

**17. ¿Sabe durante cuántos años trabajó aproximadamente en ese empleo?**

Respuesta: <30 años, >30 años.

**18. ¿Sabe si su familiar usaba equipos de protección individual durante el desempeño de sus tareas?**

Respuesta; Sí o NO.

**En caso de respuesta afirmativa: ¿Recuerda que equipos utilizaba?**

**19. ¿Cuando se produjo el diagnóstico de la enfermedad cuál era la situación laboral de su familiar?**

Respuesta: En activo, jubilado u otro.



Universidad de Oviedo