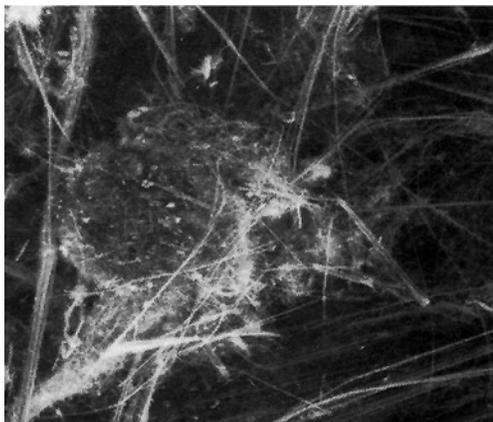
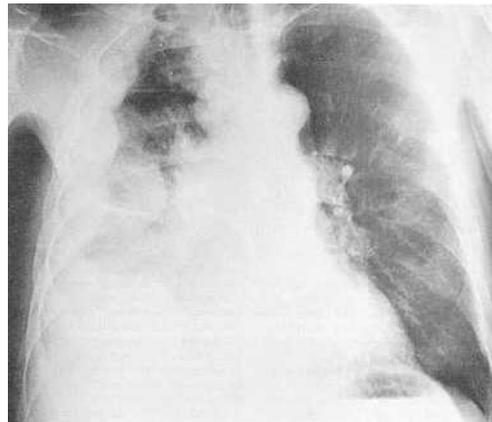


Mesotelioma Pleural y Exposición Ambiental al Amianto



Antonio Agudo Trigueros
Institut Català d'Oncologia, 2003

Mesotelioma pleural y exposición ambiental al amianto

Estudios multicéntricos sobre el riesgo de mesotelioma pleural relacionado con la exposición no ocupacional al amianto en Europa y la exposición ocupacional en España

Mesotelioma pleural i exposició ambiental a l'amiant

Malignant pleural mesothelioma and environmental exposure to asbestos

Antonio Agudo Trigueros

Tesis doctoral adscrita al

**Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, i Medicina Preventiva
Facultat de Medicina, *Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)*
Programa de Doctorat de Salut Pública i Metodologia de la Recerca Biomèdica**

realizada bajo la dirección de

Dr. Carlos A. González Svatetz

Institut Català d'Oncologia (ICO), Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer.

y

Dr. Víctor Moreno Aguado

Institut Català d'Oncologia (ICO), Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer.
Profesor Titular, Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i Medicina Preventiva. Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

Barcelona 2003

“Like Moliere’s *bourgeois gentilhomme* who eventually discovered that he had been speaking prose without knowing it for more than 40 years, there are, I suspect, many inquisitive people who are interested in the prevention of disease who have practiced epidemiology in the same way.

Epidemiology is the simplest and most direct method of **studying the causes of disease in humans**, and many major contributions have been made by studies that have demanded nothing more than an **ability to count, to think logically, and to have an imaginative idea.**

If epidemiological research is becoming more complex, the core of the subject remains essentially simple”

Sir Richard Doll

Foreword to *Epidemiology in Medicine*
Charles H. Hennekens and Julie E. Buring
Little, Brown & Co. Boston, 1987

ÍNDICE

RESUMEN	5
RESUM	6
ABSTRACT	7
 Parte I. MESOTELIOMA PLEURAL y AMIANTO: INTRODUCCIÓN GENERAL y ANTECEDENTES.	
1. EL MESOTELIOMA PLEURAL	
1.1 Patología, clínica y diagnóstico	9
1.2 Tratamiento y pronóstico	10
1.3 Incidencia y mortalidad	11
1.4 Etiología	14
1.5 Prevención	15
2. EL AMIANTO Y SUS EFECTOS SOBRE LA SALUD	
2.1 Características generales del amianto	16
2.2 Efectos sobre la salud	17
2.3 Mecanismos de acción, carcinogenicidad	18
2.4 Aspectos legales, regulación	19
3. ANTECEDENTES	
3.1 El amianto y su relación con el mesotelioma: evolución histórica	20
 Parte II. EXPOSICIÓN AMBIENTAL al AMIANTO y MESOTELIOMA PLEURAL. Estudio caso-control.	
4. OBJETIVOS	23
5. PRESENTACIÓN Y PUBLICACIONES	24
6. MÉTODOS	
6.1 Base del estudio; casos y controles	25
6.2 Información y evaluación de la exposición	26
6.3 Análisis de los datos	28
6.4 Metodología de la selección de controles hospitalarios	28

7.	RESULTADOS	
7.1	Descripción de casos y controles	29
7.2	Exposición no ocupacional	29
7.3	Exposición ocupacional; ocupaciones de riesgo	29
7.4	Información a los casos sobre su exposición	33
7.5	Proporción de casos de mesotelioma atribuibles al amianto en España	33
8.	DISCUSIÓN GENERAL	
8.1	Elementos metodológicos	35
	<i>Resultados de otros estudios</i>	35
	<i>Sesgos de selección, factores de confusión</i>	35
	<i>Calidad de la información</i>	35
8.2	Caracterización de la exposición ambiental	36
8.3	Riesgo de mesotelioma a niveles bajos de exposición, relación dosis-respuesta	39
	<i>Modelos matemáticos de la relación entre mesotelioma y exposición al amianto</i>	40
	<i>Problemas en la interpretación y extrapolación a niveles bajos de exposición</i>	41
	<i>La dosis mínima o umbral de efecto</i>	42
	<i>Evaluación del riesgo de mesotelioma a dosis bajas</i>	43
8.4	Proporción de mesoteliomas causados por el amianto y riesgo de base	43
	<i>Mesoteliomas no relacionados con el amianto y mesoteliomas espontáneos</i>	44
	<i>Proporción de casos de mesotelioma atribuibles al amianto</i>	45
9	CONCLUSIONES	46
EPÍLOGO		
	El mesotelioma y otros efectos sobre la salud tras la prohibición del amianto	49
	<i>Sustitutos del amianto</i>	49
	<i>El amianto instalado</i>	50
	<i>Evolución de la frecuencia del mesotelioma</i>	50
	<i>Seguimiento y control de los expuestos</i>	51
	<i>Perspectivas y propuestas de futuro</i>	51
	BIBLIOGRAFÍA	53
	AGRADECIMIENTOS	65

ÍNDICE de TABLAS y FIGURAS

TABLA 1a. Incidencia de mesotelioma en registros seleccionados, hombres.	12
TABLA 1b. Incidencia de mesotelioma en registros seleccionados, mujeres.	13
TABLA 2. Criterios de evaluación de la exposición.	27
TABLA 3. Riesgo de mesotelioma pleural asociado a la probabilidad e intensidad de la exposición doméstica y ambiental.	30
TABLA 4. Riesgo de mesotelioma pleural asociado a la combinación de las dos fuentes de exposición no ocupacional (doméstica y ambiental).	31
TABLA 5. Riesgo de mesotelioma pleural asociado a la probabilidad e intensidad de la exposición ocupacional.	31
TABLA 6. Principales grupos ocupacionales con riesgo elevado de mesotelioma pleural debido a la exposición al amianto.	32
TABLA 7. Proporción de casos de mesotelioma pleural atribuible a las diferentes fuentes de exposición al amianto en la población.	34
TABLA 7. Niveles de exposición ambiental al amianto.	38
TABLA 8. Niveles de exposición al amianto en tejido pulmonar.	39
FIGURA 1. Incidencia de mesotelioma en España. Tasas específicas por edad y sexo.	14

PUBLICACIONES

Publicación I

Magnani C, Agudo A, González CA, Andrion A, Calleja A, Chellini E, Dalmaso P, Escolar A, Fernández S, Ivaldi C, Mirabelli D, Ramírez J, Turuguet D, Usel M, Terracini B. Multicentric study on malignant pleural mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos. *Br J Cancer* 2000;83:104-11.

Publicación II

Agudo A, González CA, Bleda MJ, Ramírez J, Hernández S, López F, Calleja A, Panadés R, Turuguet D, Escolar A, Beltrán M, González-Moya JE. Occupation and risk of malignant pleural mesothelioma: A case-control study in Spain. *Am J Ind Med* 2000;37:159-68.

Publicación III

Agudo A, González CA. Secondary matching: a method for selecting controls in case-control studies on environmental risk factors. *Int J Epidemiol* 1999;28:1130-3.

Publicación IV

Escolar A, González C, Agudo A, Calleja A, Beltrán M, González-Moya J, Hernández S, Panadés R, Ramírez J, Turuguet D. Information about occupational exposure to asbestos given to cases in an etiological study: ethical aspects. *Eur J Epidemiol* 2001;17:1-6.

Publicación V

GEMEB (Grupo de Estudio del Mesotelioma en Barcelona: González CA, Agudo A, Ruano I, Hernández S, López F, Brosa J, Turuguet D, Bernal X, Ramírez, J). Mortalidad por mesotelioma pleural en la provincia de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1993;101:565-9.

RESUMEN

El término amianto designa de forma genérica un grupo de silicatos fibrosos con tres variedades principales: crisotilo, crocidolita y amosita. Todas ellas son carcinogénicas, capaces de producir mesoteliomas y cáncer de pulmón. El mesotelioma maligno es un tumor poco frecuente que se localiza preferentemente en la pleura. Tiene muy mal pronóstico y un largo período de latencia, de entre 20 y 50 años. Existe una clara relación causal entre el mesotelioma y la exposición ocupacional al amianto. Sin embargo, tras el control de la exposición a concentraciones elevadas propias de algunas ocupaciones, la preocupación por los efectos del amianto se ha centrado en las exposiciones a dosis bajas. Se ha estudiado el efecto de la exposición doméstica de los familiares que lavan la ropa de trabajadores expuestos al amianto; también se ha estudiado el efecto de la exposición ambiental debida a la residencia cerca de una fuente puntual de emisión de amianto. Sin embargo, hasta ahora no se había analizado si la contaminación ambiental o doméstica de la población general en áreas industriales puede ser una causa de mesotelioma pleural.

Se realizó un estudio multicéntrico de casos y controles de base poblacional en seis áreas de Italia, España y Suiza. Incluyó 215 casos nuevos de mesotelioma pleural con confirmación histológica y 448 controles. Un grupo de higienistas industriales evaluó la probabilidad e intensidad de la exposición al amianto de origen ocupacional y no ocupacional, a partir de la información de la historia laboral y de residencias. La exposición doméstica y ambiental se basó en la posible utilización o presencia de amianto en el domicilio, las características de la vivienda y las actividades industriales del entorno.

En los 53 casos y 232 controles sin evidencia de exposición ocupacional se observó un incremento del riesgo de mesotelioma pleural asociado a la utilización de amianto en el domicilio o a la presencia de productos que pudiesen desprender fibras, así como en los residentes en un radio de 2 km respecto a alguna industria que utilizase amianto. Ello supone una exposición a concentraciones de 0.1 a 5 f/l, unas mil veces menores que las habituales en el ambiente laboral. Las principales ocupaciones de riesgo identificadas en el análisis de los 232 casos y 257 controles de los centros españoles fueron: fabricación de fibrocemento, trabajadores del lavado, limpieza y planchado de ropa, ajustadores y mecánicos electricistas, y conductores de maquinaria de la construcción. El 88% de los casos de mesotelioma son atribuibles al amianto, de los cuales 62% a la exposición ocupacional y 26% a la exposición doméstica o ambiental.

El uso de amianto está prohibido casi en la totalidad de países industrializados, pero se utiliza aún en diversos países en vías de desarrollo. Incluso los países donde se ha prohibido el amianto deben prestar especial atención a otros aspectos de interés, tales como la problemática del amianto instalado, los posibles efectos de los materiales utilizados como sustitutos del amianto y el seguimiento de los trabajadores expuestos con vistas a la posible compensación a la que tienen derecho.

RESUM

La paraula amiant s'aplica a una família de silicats fibrosos i inclou tres varietats principals: el crisotil·lè, la crocidolita i l'amosita. Totes les varietats d'amiant són carcinogèniques i poden produir càncer del pulmó i mesotelioma. El mesotelioma maligne és un tumor poc freqüent que es localitza sobre tot a la pleura. Té un pronòstic molt dolent, i el període de latència pot ser molt llarg, de 20 a 50 anys. L'exposició ocupacional a l'amiant és una causa reconeguda de mesotelioma; però un cop s'ha controlat l'exposició a concentracions molt elevades que es donaven a l'ambient laboral, la principal preocupació s'ha desplaçat cap els possibles efectes de l'exposició a dosis baixes. S'ha estudiat l'efecte de l'exposició domèstica que pateixen els familiars de treballadores exposats que porten la roba de feina a casa per la seva neteja. També s'ha estudiat l'efecte de l'exposició ambiental de les persones que viuen prop d'una font puntual d'emissió d'amiant. Malgrat tot, no s'havia analitzat, fins ara, si la contaminació ambiental o domèstica en la població general de zones industrials és una causa de mesotelioma.

Es va dur a terme un estudi multicèntric de casos i controls de base poblacional en sis àrees d'Itàlia, Espanya i Suïssa. Es van incloure 215 casos nous de mesotelioma pleural amb confirmació histològica i 448 controls. Un grup d'higienistes industrials varen classificar els participants segons la seva probabilitat i intensitat d'exposició a l'amiant. La informació de la història laboral va ser la base de l'exposició ocupacional. Per la classificació de l'exposició ambiental i domèstica es van tenir en compte la utilització o presència d'amiant en cada domicili de la història de residències, així com les activitats industrials de l'entorn.

En els 53 casos i 232 controls sense exposició ocupacional es va observar un increment de risc de mesotelioma associat a la utilització domèstica d'amiant o la presència de productes que poden desprendre fibres, així com el fet de viure a menys de 2 km d'un establiment industrial que utilitzava amiant. Aquestes circumstàncies impliquen exposicions a concentracions de 0.1 a 5 f/l, unes mil vegades menys que les mesurades en moltes àrees amb exposició ocupacional. En l'anàlisi dels 232 casos i 257 controls a Espanya es van identificar com ocupacions amb més risc de mesotelioma el treball en la fabricació de fibrociment, la neteja i planxa de roba, el treball com a mecànic electricista, i els conductors de vehicles i maquinària de la construcció. Gairebé el 88% dels casos de mesotelioma són atribuïbles a l'exposició a l'amiant, 62% d'origen ocupacional i 26% no ocupacional.

L'amiant està prohibit actualment en la majoria de països industrialitzats, però encara s'utilitza en alguns països en desenvolupament. D'altra banda, atès el llarg període de latència, el mesotelioma pot ser un problema de salut durant les properes dècades. Cal doncs parar molta atenció a certs aspectes, com ara la problemàtica de l'amiant en edificis i instal·lacions, els efectes sobre la salut dels materials utilitzats en substitució de l'amiant i el seguiment i possible compensació dels treballadors que han estat exposats a l'amiant.

ABSTRACT

Asbestos is a generic term applied to a group of fibrous silicates. There are three commercially important forms: chrysotile, crocidolite, and amosite. All of them are carcinogenic, capable of causing mesothelioma and lung cancer. Malignant mesothelioma is a rare tumour mainly located in the pleura. Most mesotheliomas are fatal within 12-24 months of diagnosis, and have a latency period of 20-50 years. There is strong evidence supporting the causal association between mesothelioma and occupational exposure to asbestos. Nevertheless, with the virtual cessation of high-dose occupational exposure to asbestos, public health attention has turned to the risks of exposure at lower doses arising from non-occupational sources. Domestic exposure results from asbestos fibres brought home by workers exposed in the workplace. Environmental exposure may result from residence in the vicinity of a single well-identified source of asbestos pollution. However, further studies are needed to investigate whether the industrial and domestic use of asbestos may produce sufficient environmental pollution to cause mesothelioma.

A population-based case control study was carried out in six areas from Italy, Spain and Switzerland, including 215 new histologically confirmed cases of pleural mesothelioma and 448 controls. A panel of industrial hygienists assessed the probability and intensity of asbestos exposure separately for occupational, domestic and environmental sources. Each occupational period was classified based on the information collected in the occupational history. Classification of domestic and environmental exposure of each residence was based on the presence and use of asbestos at home, asbestos industrial activities in the surrounding area and their distance from the dwelling.

Among 53 cases and 232 controls without evidence of occupational exposure to asbestos, handling asbestos material or presence of asbestos material at home susceptible to damage, as well as living within 2000 m of asbestos industries was associated with increased risk of mesothelioma. Typically these circumstances entail exposure to concentrations ranging from 0.1 to 5 f/l, about 1000 times lower than those measured in occupational settings. Among the 132 cases and 257 controls in the Spanish centres the main occupations with increased risk of mesothelioma were manufacture of asbestos cement, launderers, cleaners and pressers, electrical fitters, plumbers, and drivers of material-handling and related equipment. Almost 88% of mesotheliomas were attributable to asbestos exposure, 62% due to occupation and 26% from non-occupational origin.

Utilisation of asbestos has almost completely ended in most developed countries as the result of government bans. Nevertheless, asbestos manufacture continues in parts of the developing world. Even countries that have banned the material still have to devise strategies to cope with the asbestos that remains in place, monitoring potential effects of fibres used as asbestos substitutes, and surveillance of former asbestos workers and exposed populations in order to provide them with access to compensation.

Parte I. MESOTELIOMA PLEURAL y AMIANTO: INTRODUCCIÓN GENERAL y ANTECEDENTES.

1. EL MESOTELIOMA PLEURAL

1.1 Patología, clínica y diagnóstico

El mesotelioma maligno es un tumor de origen mesodérmico, que se localiza sobre todo en la pleura (entre el 70 y el 90% de los casos), con menor frecuencia en el peritoneo y muy raramente en el pericardio y la túnica vaginal testicular. Es un tumor poco frecuente, que afecta preferentemente a hombres a partir de los 60 años de edad, asociado al amianto, y con un largo período de latencia.¹

Desde el punto de vista macroscópico el mesotelioma maligno de la pleura (MMP) se presenta como múltiples nódulos en la pleura visceral y sobre todo la parietal, que tienden a producir coalescencias y derrames pleurales. Muy raramente algunos tumores pleurales localizados tienen carácter benigno, por lo que inicialmente el MMP se conocía como ‘mesotelioma difuso’. El tumor crece por extensión local de la serosa pleural, formando masas que invaden los tejidos y estructuras adyacentes, más que por diseminación hematogena. Existen tres variedades histológicas: más de la mitad de los casos presentan un patrón epitelial; el patrón sarcomatoso (mesenquimal o fibroso) es menos frecuente, y casi una tercera parte de los MMP tienen un patrón mixto, con características celulares intermedias.¹ Es importante distinguir el MMP epitelial de las metástasis de adenocarcinomas de otros órganos, especialmente de pulmón, por su gran capacidad de metastatización en la pleura. Para distinguirlos se requieren técnicas inmunohistoquímicas, especialmente la determinación del antígeno carcinoembrionario (CEA), negativo en los mesoteliomas y positivo en los carcinomas. La inmunorreactividad a las citoqueratinas es importante para distinguir los mesoteliomas fibrosos de las metástasis de otros sarcomas indiferenciados.

El dolor torácico y la disnea son los síntomas iniciales más habituales. El dolor suele ser difuso, persistente y progresivo. Posteriormente se acompaña de tos, disnea, afectación restrictiva de la función pulmonar, y sintomatología general, como pérdida de peso, astenia o fiebre. Debe considerarse el diagnóstico de MMP en cualquier paciente con derrame o engrosamiento pleural, especialmente si se acompaña de dolor. La historia previa de exposición al amianto es un elemento adicional de importancia diagnóstica. Aunque en la radiología son típicos el engrosamiento pleural y los derrames, el diagnóstico definitivo

requiere siempre confirmación histológica, en general en biopsia obtenida mediante punción o toracoscopia. La citología del líquido pleural es menos sensible, y un resultado negativo no excluye el diagnóstico de MMP. La tomografía computerizada y la punción biopsia juegan un papel fundamental en el diagnóstico del MMP. Además, tanto la tomografía como otras técnicas de diagnóstico por la imagen, como la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones, son importantes también en el estadiaje del tumor, y por tanto en el manejo terapéutico del mismo.²

1.2 Tratamiento y pronóstico

El estadiaje del MMP tiene importancia capital para identificar a los pocos casos susceptibles de ser tratados mediante cirugía. El protocolo de estadiaje más completo es el IMIG (*International Mesothelioma Interest Group*),³ basado en el sistema TNM. La principal limitación del IMIG es que su aplicación detallada sólo es posible tras la intervención quirúrgica; sin embargo, en la práctica, la tomografía ofrece una buena aproximación. El estadio I corresponde a los pacientes sin afectación ganglionar ni metástasis, con afectación ipsolateral de la pleura. Muy pocos pacientes (menos del 5%), son diagnosticados en fases tan precoces y además tienen un tumor de tipo epitelial, siendo los únicos candidatos a cirugía radical mediante pleuroneumectomía. Aunque este es el único tratamiento curativo del MMP, se trata de una intervención de riesgo y, además de los criterios mencionados, deben tenerse en cuenta la edad y otras características del paciente⁴. Aún así, los únicos resultados positivos se han dado en centros especializados en los que, además, la intervención fue seguida de radioterapia y quimioterapia.

Aparte de la cirugía, el resto de los diversos abordajes posibles del MMP se consideran paliativos. La pleurodesis es el tratamiento de elección para controlar los derrames pleurales persistentes, que también pueden tratarse mediante pleurectomía, aunque es más invasiva. La radioterapia puede aplicarse bien de forma paliativa como tratamiento del dolor o para la reducción de la masa tumoral, o de forma profiláctica para limitar la extensión antes de cualquier procedimiento invasivo. Hasta ahora no se han demostrado efectos positivos de la quimioterapia, aunque hay diversos ensayos en marcha. Nuevos abordajes terapéuticos tales como la terapia génica, los antivirales, la inmunoterapia o la fotodinámica están aun en fase experimental.²

En cualquier caso, el MMP es un tumor de muy mal pronóstico. En la mayoría de las series de pacientes la mediana de supervivencia varía entre los 6 y 14 meses, y la supervivencia al año está en torno al 35%, y poco más del 5% de los pacientes sobrevive dos años o más². En la serie de 119 pacientes de nuestro estudio la probabilidad de supervivencia

al año fue del 30% y del 12% a los dos años, con una mediana de supervivencia de 6 meses. Además del estadiaje se han elaborado otros esquemas de factores pronóstico capaces de predecir la supervivencia y que sean aplicables a todos los pacientes de MMP independientemente del tratamiento, tales como el de la EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) y el CALBG (*Cancer and Leukemia Group B*).^{5,6} Entre los principales factores que determinan un peor pronóstico se encuentra el tipo histológico sarcomatoso, el sexo masculino, el incremento del número de leucocitos, la disminución en la concentración de hemoglobina, y una baja puntuación en los indicadores de afectación general.

1.3 Incidencia y mortalidad

El MMP es un tumor poco frecuente, con una incidencia anual en los países industrializados de 1 a 2 casos por cien mil habitantes en los hombres, y raramente superior a 1 por cien mil en las mujeres. Las tasas son considerablemente menores en los países en vías de desarrollo (tabla 1).⁷ La frecuencia más elevada de mesotelioma se observa en áreas del norte de Italia, Escocia y Australia. En general se trata de zonas donde abunda la extracción o industria del amianto. Entre los países incluidos en este estudio, Italia y Suiza tienen una incidencia relativamente elevada (superior a 2 por cien mil), mientras que España ocupa una posición intermedia, con una tasa bruta de 0.61 (0.43 estandarizada por edad). La situación en las mujeres es similar, aunque con tasas globalmente menores. Destaca, sin embargo, la elevada incidencia de algunos registros españoles, en torno a 1 por cien mil, aunque la media estimada para España es de 0.35 (0.22 estandarizada por edad). Debe tenerse en cuenta que estos datos corresponden al conjunto de mesoteliomas pleurales y peritoneales; si bien en los hombres la gran mayoría (en torno al 90%) corresponden a MMP, aproximadamente el 30% de los tumores en las mujeres podrían ser de origen peritoneal.⁸ En la figura 1 se presenta la incidencia específica por grupo de edad en España. El MMP es extraordinariamente infrecuente en la infancia y muy raramente se presenta antes de los 30 años. A partir de los 45 años la incidencia se incrementa notablemente, alcanzando un pico en torno a los 70-75 años de edad⁷. En parte este patrón está condicionado por la gran asociación con la exposición al amianto y la larga latencia del MMP (de 20 a 40 años). Este término hace referencia al tiempo transcurrido desde que se inicia la exposición hasta que se manifiesta clínicamente el tumor.

En cuanto a la mortalidad, en España (1978-1992) está en torno a los 5 casos anuales por cada millón de habitantes en el sexo masculino, y aproximadamente la mitad en las mujeres. El mayor riesgo de muerte por mesotelioma se registra en Barcelona, Zaragoza, el País Vasco, Canarias, Valencia y Navarra.⁹ En la provincia de Barcelona la mortalidad bruta anual en el período 1983-1990 fue de 8.3 por millón de habitantes en los hombres y 4.7 en las mujeres.¹⁰

TABLA 1a. Incidencia de mesotelioma en los hombres en registros seleccionados. Tasas por 100000 personas-año, bruta y ajustada por la población mundial.

Registro, país (*)	Tasa bruta	Tasa ajustada
Italy, Trieste (1989-1992)	12.96	6.36
Italy, Genoa (1988-1992)	9.80	5.00
UK, Scotland, West (1988-1992)	6.43	4.28
Western Australia (1988-1992)	4.53	4.16
UK, Scotland (1988-1992)	4.62	3.10
Australia	3.09	2.46
US, New Orleans: White (1988-1992)	3.37	2.43
UK, England, Wales, Scotland (2)	3.07	2.06
US, New Orleans: Black (1988-1992)	1.78	2.03
UK, England and Wales (1988-1990)	2.81	1.89
Italy (13)	2.63	1.56
Switzerland (8)	2.06	1.40
US, SEER: White (1988-1992)	1.87	1.38
Scandinavian	1.85	1.19
France (8)	1.26	0.95
Italy, Torino (1988-1991)	1.46	0.86
Spain, Zaragoza (1986-1990)	1.23	0.84
US, SEER: Black (1988-1992)	0.70	0.81
Germany (2)	1.01	0.78
Switzerland, Geneva (1988-1992)	0.99	0.70
Italy, Florence (1988-1991)	0.94	0.56
Spain, Navarra (1987-1991)	0.77	0.55
Spain, Basque Country (1988-1991)	0.65	0.48
Spain (9)	0.61	0.43
Spain, Murcia (1988-1992)	0.55	0.41
Spain, Albacete (1991-1992)	0.59	0.35
Spain, Mallorca (1988-1992)	0.42	0.34
Spain, Asturias (1988-1991)	0.47	0.32
Spain, Granada (1988-1992)	0.36	0.31
Spain, Tarragona (1988-1992)	0.22	0.15
India	0.06	0.09
China	0.06	0.05
Brazil	0.02	0.04

(*) Entre paréntesis: para los registros indica el período de referencia; para los países indica el número de registros en los que se basa la estimación. Fuente: referencia (7).

TABLA 1b. Incidencia de mesotelioma en las mujeres en registros seleccionados. Tasas por 100000 personas-año, bruta y ajustada por la población mundial.

Registro, país (*)	Tasa bruta	Tasa ajustada
Italy, Genoa (1988-1992)	2.18	0.92
Spain, Albacete (1991-1992)	0.87	0.74
Spain, Navarra (1987-1991)	1.15	0.73
US, New Orleans: White (1988-1992)	1.09	0.73
Switzerland, Geneva (1988-1992)	1.00	0.62
Italy, Trieste (1989-1992)	1.07	0.56
Western Australia (1988-1992)	0.63	0.49
Italy, Torino (1988-1991)	0.92	0.43
UK, Scotland, West (1988-1992)	0.78	0.41
Italy (13)	0.80	0.39
UK, Scotland (1988-1992)	0.66	0.35
Australia	0.44	0.33
US, New Orleans: Black (1988-1992)	0.28	0.30
UK, England, Wales, Scotland (2)	0.51	0.29
US, SEER: White (1988-1992)	0.45	0.29
UK, England and Wales (1988-1990)	0.49	0.28
Italy, Florence (1988-1991)	0.49	0.27
Germany (2)	0.51	0.26
Scandinavian	0.51	0.26
Switzerland (8)	0.41	0.25
Spain, Asturias (1988-1991)	0.35	0.24
Spain, Mallorca (1988-1992)	0.40	0.23
Spain (9)	0.35	0.22
France (8)	0.30	0.21
US, SEER: Black (1988-1992)	0.21	0.20
Spain, Basque Country (1988-1991)	0.30	0.19
Spain, Zaragoza (1986-1990)	0.28	0.15
Spain, Murcia (1988-1992)	0.19	0.14
Spain, Granada (1988-1992)	0.20	0.12
Spain, Tarragona (1988-1992)	0.15	0.09
China	0.07	0.05
India	0.03	0.04
Brazil	0.02	0.02

(*) Entre paréntesis: para los registros indica el período de referencia; para los países indica el número de registros en los que se basa la estimación. Fuente: referencia (7).

Teniendo en cuenta la baja supervivencia del mesotelioma, la mortalidad debería ser un buen indicador de la frecuencia de enfermedad. Sin embargo, la mortalidad es altamente dependiente de la calidad de los certificados de defunción, estando por ello sujeta a errores. Es probable que en muchos casos en los que se menciona cáncer de pleura como causa de muerte éste sea una metástasis de adenocarcinomas de otros órganos, especialmente del pulmón. Por otra parte, en una proporción de los casos con mesotelioma pleural éste no se menciona como causa de muerte. Así pues, en los estudios epidemiológicos es preferible utilizar siempre la incidencia mejor que la mortalidad.

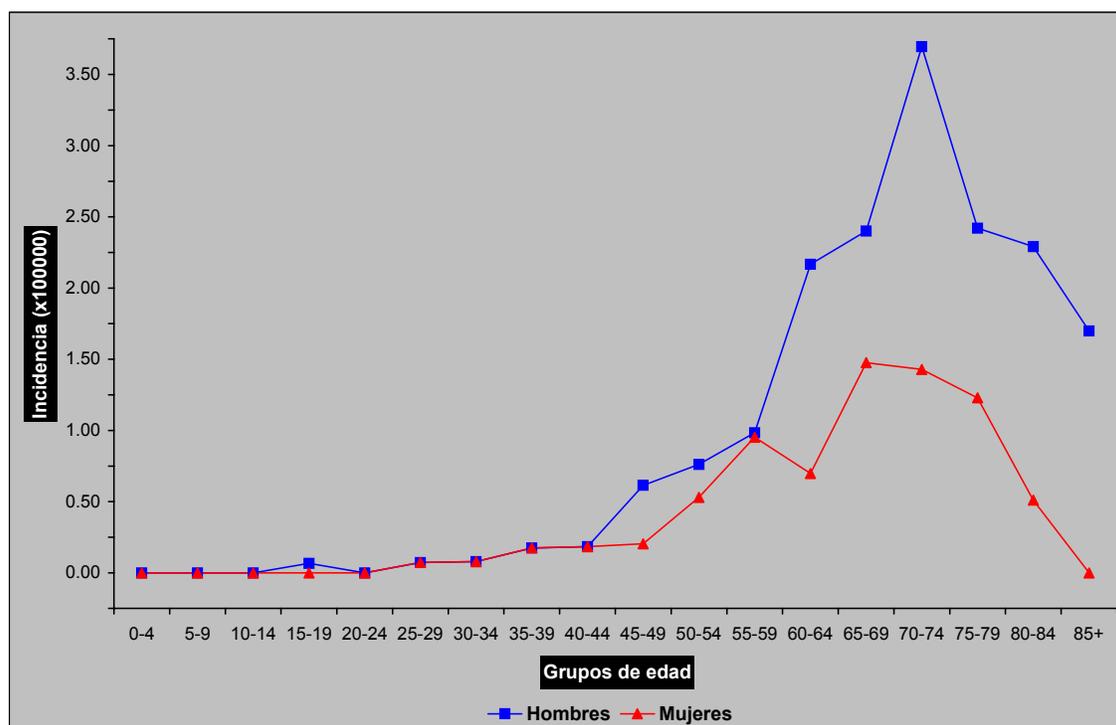


Figura 1. Incidencia anual de mesotelioma en España. Tasas específicas por edad y sexo.

1.4 Etiología

Es ampliamente aceptado que la principal causa de mesotelioma es la exposición al amianto.¹¹ Por otra parte, el estudio de algunos brotes o áreas de elevada incidencia en zonas rurales de Capadocia (Turquía) ha puesto de manifiesto que otra fibra mineral de características similares, la erionita, también es capaz de producir MMP.¹² Además de las fibras minerales, el único factor que se ha visto relacionado con el MMP son las radiaciones; sin embargo esta asociación se limita al incremento del riesgo de mesotelioma entre los pacientes sometidos a radioterapia torácica por diversos tipos de tumores¹³ o en pacientes con

enfermedad de Hodgkin.¹⁴ Repetidamente se ha informado de la existencia de una agrupación familiar de casos de MMP, lo que ha servido de base para atribuir un papel a la susceptibilidad genética en la causalidad del mesotelioma, o incluso para intentar determinar los genes responsables.¹⁵ Sin embargo no ha sido posible, hasta el momento, deslindar el posible riesgo familiar o susceptibilidad de la exposición al amianto o erionita, común a la mayoría de miembros de una misma familia.¹⁶ En la vacuna antipoliomielítica ampliamente difundida al final de los años 50 y principios de los 60 principalmente en Estados Unidos se evidenció la contaminación accidental por un virus de algunos primates, el SV40 (*simian virus 40*). El SV40 es altamente tumorigénico en animales, siendo capaz de inducir la aparición de mesotelioma en hámsteres. Posteriormente se ha evidenciado la presencia de secuencias del ADN vírico en series de tumores humanos, entre ellos el mesotelioma.¹⁷ Sin embargo, los estudios más recientes de seguimiento de la cohorte de expuestos a la vacuna antipolio contaminada, y la comparación con las cohortes de no expuestos, indican que no puede relacionarse la exposición al SV40 y el MMP.¹⁸ Aunque no se puede descartar completamente que el SV40 quizá tenga algún papel en la patogenia de algunos MMP, no es posible, a la luz de las evidencias actuales, considerar al SV40 como un factor causal. Finalmente, sólo un estudio caso-control ha observado una disminución del riesgo de MMP asociada a la ingesta de alimentos ricos en carotenos.¹⁹ Curiosamente, a diferencia de la mayoría de los tumores del sistema respiratorio, el mesotelioma pleural no se asocia al hábito de fumar.

1.5 Prevención

La vigilancia y los exámenes periódicos para la detección y monitorización de las enfermedades ocupacionales asociadas al amianto no se han mostrado nunca claramente efectivos.²⁰ Se han ensayado diversas técnicas para la detección precoz tanto del cáncer de pulmón como del mesotelioma pleural, como la radiografía torácica, la tomografía computerizada de alta resolución y la citología de esputo. Ninguna de ellas se ha mostrado capaz de mejorar la supervivencia. Además del largo período de latencia, la dificultad del abordaje terapéutico y la inexistencia de un tratamiento eficaz constituyen limitaciones mayores para la aplicación de programas de cribado. También se han realizado o están en marcha ensayos de quimiopprofilaxis con micronutrientes, incluyendo beta-caroteno, retinol, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, selenio y acetil-cisteína. En general no se ha observado ningún beneficio.²⁰ La principal justificación del seguimiento de trabajadores expuestos al amianto, incluso tras la conclusión de su vida laboral, es la identificación de casos con derecho legal a compensación al ser reconocidos como enfermedad ocupacional. Por todo ello, la eliminación de la exposición a todo tipo de amianto es la única forma eficaz de prevención del MMP.

2. EL AMIANTO Y SUS EFECTOS SOBRE LA SALUD

2.1 Características generales del amianto

El término amianto o asbesto designa de forma genérica un conjunto de minerales fibrosos muy resistentes al calor, la tracción y la abrasión. La palabra amianto es de origen latino y significa ‘incorruptible’; asbesto es de origen griego y significa ‘incombustible’. Se trata de silicatos complejos constituidos por haces de fibras (estructura cristalina cuya razón entre longitud y diámetro es superior a 3). Desde el punto de vista mineralógico se distinguen dos tipos: las serpentinas y los anfíboles. Las serpentinas tienen una sola variedad, el crisotilo o amianto blanco. Es un silicato de magnesio de fibras flexibles y fácilmente separables, muy largas y finas, con un diámetro de 0.02-0.03 μm . El grupo de los anfíboles incluye varios compuestos, los principales de los cuales son la crocidolita (riebeckita o amianto azul) y la amosita (grunerita o amianto marrón). Ambas son silicatos de hierro y magnesio, aunque la crocidolita contiene también sodio. Las fibras de los anfíboles son rectas y de un diámetro considerablemente mayor que el del crisotilo: 0.06-1.2 μm la crocidolita, 0.15-1.5 μm la amosita. Existen otras tres variedades de anfíboles, la antofilita, la tremolita y la actinolita, aunque tienen escaso o nulo valor comercial.^{21,22}

Las tres variedades de amianto comparten las características de resistencia térmica, mecánica, eléctrica y química. El crisotilo es el más flexible, mientras la amosita es la variedad de mayor dureza. Las tres son resistentes a la acción de los álcalis, pero el crisotilo es vulnerable a la acción de los ácidos. Aunque en menor medida, la amosita es también parcialmente sensible a los ácidos, mientras que la crocidolita es muy resistente. Estas características hacen que el amianto haya sido muy utilizado en toda clase de procesos industriales: como material de aislamiento acústico y térmico, en la construcción, tuberías (en forma de fibrocemento), en la elaboración de tejidos con propiedades aislantes, en la construcción y aislamiento de barcos y trenes, en la industria del automóvil (fricción), en centrales térmicas y refinerías, y en multitud de productos de consumo doméstico que requieren elementos resistentes y aislantes. Actualmente casi el 90% del amianto es de la variedad crisotilo, cuyos principales productores y exportadores son Canadá (Québec) y Rusia. Los anfíboles, además de algunas minas localizadas en Australia, provienen principalmente de Sudáfrica. La producción mundial de amianto ha ido disminuyendo en los últimos años, pasando de más de 5 millones de toneladas anuales en la década de los 70 a menos de 3 millones en 1998.²²

2.2 Efectos sobre la salud

Como ya se ha mencionado el efecto más característico de las fibras de amianto es la producción de mesoteliomas. Aunque este efecto parece ser mayor para los anfíboles, todas las variedades de amianto, incluido el crisotilo, están asociados al mesotelioma, tanto pleural como peritoneal.^{11,22} Además del efecto carcinogénico sobre la pleura o el peritoneo, el amianto es reconocido como agente causal del cáncer de pulmón.¹¹ La patología del carcinoma broncopulmonar causado por amianto no es diferente de la de los demás tumores del pulmón, en su mayor parte causados por el hábito de fumar. El efecto conjunto de ambos factores (amianto y tabaco) produce un incremento del riesgo de cáncer de pulmón casi multiplicativo. Algunos estudios han encontrado un incremento modesto del riesgo de cáncer de laringe asociado al amianto. También se ha sugerido la posible asociación con tumores gastrointestinales, de las vías biliares o hematopoyéticos. Sin embargo no hay evidencias suficientes para concluir que las fibras de amianto sean causa de otros tumores además del mesotelioma y el cáncer de pulmón.¹¹

Además de los efectos carcinogénicos la inhalación de fibras de amianto es causa reconocida de otras patologías.¹ La asbestosis es una neumoconiosis o fibrosis pulmonar asociada a la exposición a niveles altos de amianto. Se trata de una enfermedad de aparición relativamente tardía y de evolución lenta. La fibrosis inducida por la presencia de las fibras de amianto en la pared alveolar produce una progresiva disminución en la transferencia de oxígeno que a largo plazo conduce a grados severos de insuficiencia respiratoria. La historia de exposición previa al amianto y las alteraciones radiológicas características son elementos claves en el diagnóstico. Su presencia se asocia a un mayor riesgo de cáncer de pulmón pero no de mesotelioma. La inhalación de fibras de amianto se asocia también a formas no malignas de patología pleural. Las placas pleurales son engrosamientos focales de fibrosis hialina localizados preferentemente en la pleura parietal, que en algunos casos pueden calcificarse. Con frecuencia son asintomáticas y constituyen un hallazgo radiológico; deben considerarse marcadores de exposición pero no afectan a la función pulmonar. La pleuresía benigna es una reacción inflamatoria y exudativa de la pleura. No debe considerarse como precursor de malignidad y en general se resuelve de forma espontánea, aunque puede ser recurrente. Finalmente, la paquipleuritis o engrosamiento pleural difuso es una afectación de la pleura visceral, con frecuencia asociada a fibrosis pulmonar. Puede provocar disnea, tos seca, y cierto grado de restricción de la función respiratoria. En las fases avanzadas puede acompañarse de la aparición de atelectasias redondeadas, con imágenes radiológicas características.

2.3 Mecanismos de acción, carcinogenicidad

Algunos de los efectos del amianto en el organismo están asociados a las características físico-químicas de las fibras,^{21,22} tales como su diámetro, longitud, estabilidad y composición química. El diámetro de las fibras determina su respirabilidad; sólo las que tienen un diámetro menor de 3 µm alcanzan los alvéolos. Por otra parte, un mayor diámetro y longitud favorece la deposición de las fibras en las bifurcaciones bronquiales y bronquiolares, reduciendo a su vez la cantidad de fibras que alcanzan el compartimiento alveolar. Las fibras que se depositan en el epitelio mucociliar pueden ser parcialmente eliminadas con la mucosidad, mientras que las que alcanzan el espacio alveolar o intersticial pueden ser parcialmente eliminadas o modificadas por los macrófagos. La acción de los macrófagos es sobre todo efectiva sobre las fibras de menor tamaño. El crisotilo, que puede romperse en múltiples microfibras de pequeña longitud y diámetro y es sensible a los ácidos es eliminado por este mecanismo en mucho mayor grado que los anfíboles, que tienen por tanto mayor biodurabilidad y biopersistencia. Los estudios experimentales en animales sugieren que el potencial fibrogénico y carcinogénico del amianto está relacionado con el número de fibras de más de 5-8 µm de longitud. Otro aspecto que justifica la mayor actividad biológica de los anfíboles es su composición: la presencia de hierro en la superficie de la amosita, y muy especialmente de la crocidolita, determina en gran manera la producción de radicales libres (*ROS/RNS, reactive oxygen species, reactive nitrogen species*).

Los mecanismos mediante los cuales las fibras de amianto alcanzan la pleura son aún mal conocidos.²³ Algunos estudios experimentales sugieren que podrían pasar desde el espacio alveolar a la pleura visceral directamente, o bien por vía linfática, por la existencia de conexiones entre el sistema linfático pulmonar y pleural. Parece poco probable que las fibras alcancen la pleura por vía hemática, aunque no puede descartarse. En todo caso, la distribución de las fibras de amianto en la pleura no es homogénea, concentrándose en puntos específicos de la pleura parietal próximos a los vasos linfáticos ricos en macrófagos, células plásticas y linfocitos, de forma parecida a las ‘manchas negras’ de la antracosis.²⁴

Aunque se acepta que las fibras de todos los tipos de amianto tienen capacidad genotóxica, no se conocen completamente sus posibles mecanismos de acción.²⁵ La afectación del ADN celular podría ser resultado del daño oxidativo de los radicales libres producidos por la acción de los iones de la superficie de las fibras. También podría suceder que el ADN se afecte por ROS y otras sustancias (citocinas, factores de crecimiento, y otros mediadores de señales intracelulares) originados a partir de un proceso inflamatorio crónico persistente. En este caso la carcinogénesis estaría relacionada con la fibrogénesis.^{26,27}

Finalmente la genotoxicidad del amianto podría deberse a la acción mecánica de las fibras, por su interferencia en la replicación celular durante la mitosis.

Actualmente hay dos líneas principales de investigación sobre las bases moleculares de la malignización de las células mesoteliales debida al amianto. En primer lugar, los estudios citogenéticos; a pesar de que no se ha encontrado un patrón típico, algunas alteraciones somáticas muy frecuentes en la mayoría de MMP afectan a dos regiones críticas en las que se localizan importantes genes supresores de tumores: p16/CDKN2A en 9p21, y NF2 en 22q12.^{28,29} Por otra parte, se ha demostrado que las fibras son capaces de interferir el ciclo celular e inducir apoptosis en células mesoteliales *in vivo*.³⁰ Esta acción parece ser mediada por la fagocitosis y la actividad de proteínas séricas de adhesión, y se ha demostrado tanto para la crocidolita como para el crisotilo.^{31,32}

Las fibras de amianto entran en el organismo sobre todo por vía inhalatoria, aunque también pueden ingerirse. De hecho se han determinado concentraciones relativamente importantes de fibras de amianto en el agua de consumo de algunas zonas, a la que llegan mediante contaminación atmosférica o liberadas a partir de las conducciones que contienen amianto. También se han encontrado como contaminantes de algunos alimentos y bebidas. En general son fibras de mucho menor tamaño que las encontradas en el aire.²¹ No hay datos que permitan concluir si las fibras penetran a través de la mucosa gastrointestinal o si permanecen en la luz del tracto digestivo y son expulsadas. En cualquier caso, si tal absorción se produce, es extremadamente baja. Las fibras de crisotilo serían en gran medida degradadas por la acción de la secreción ácida del estómago.

2.4 Aspectos legales, regulación

Debido al reconocimiento de los efectos sobre la salud del amianto, su producción, comercialización y utilización están restringidas o reguladas legalmente. Islandia, en 1983, fue el primer país que prohibió el amianto, aunque con algunas excepciones.³³ En la década de los 80 los países escandinavos siguieron el ejemplo de Islandia, y en 1989 Suiza fue el primer país que menciona explícitamente el crisotilo en la prohibición. Durante los años 90 la mayoría de países europeos prohibieron el amianto, aunque en general con excepciones. En 1999 la Unión Europea³⁴ exigió la prohibición de todo tipo de amianto, con referencia expresa al crisotilo; la prohibición debe extenderse a toda la UE y la fecha límite para su aplicación es el 1 de enero de 2005.

En España, en 1984 se prohibió la utilización de la crocidolita.³⁵ En 1989 se impusieron las primeras limitaciones al uso y comercialización del crisotilo.³⁶ En 1993 se fijó la máxima

concentración promedio permisible (CPP) de fibras de amianto en el lugar de trabajo en 0.6 f/ml de crisotilo y 0.3 f/ml para cualquier otra variedad o mezcla; se considera como trabajador expuesto el que está sometido a una concentración calculada en referencia a una jornada de 40 horas semanales igual o superior a 0.2 f/ml de crisotilo o 0.1 f/ml de otras variedades o mezclas.³⁷ En 1994 se prohibió el uso de amosita, antofilita, actinolita y tremolita, y se amplió la limitación a la comercialización del crisotilo.³⁸ Finalmente, en el 2001 se adoptaron las disposiciones de la directiva europea 1999/77/CE y se prohibió la comercialización y uso del crisotilo.³⁹

Antes de plantearse la regulación de la comercialización y uso del amianto se había aceptado que la exposición ocupacional al mismo podía tener serios efectos sobre la salud de los trabajadores. En España el año 1978 se modificó el cuadro de enfermedades profesionales reconocidas por la Seguridad Social y los trabajos con riesgo de producirlas.⁴⁰ En el decreto se recogen el mesotelioma, el carcinoma de bronquios y pulmón y la asbestosis como enfermedades profesionales, y los trabajos expuestos a la inhalación de polvo de amianto como causantes de las mismas.

3. ANTECEDENTES

3.1 El amianto y su relación con el mesotelioma: evolución histórica

En la mayoría de países occidentales se distinguen tres fases en la exposición al amianto.⁴¹ La primera fase está asociada a la extracción y manufactura de material de amianto que se inició entre 1920 y 1930; aunque la intensidad de la exposición era muy elevada, el número de trabajadores afectados era limitado. La segunda fase, a partir de 1940, se caracterizó por el uso industrial del amianto a gran escala: fabricación de barcos, trenes, automóviles, productos textiles y eléctricos, edificios, viviendas y fábricas; en esta fase se produjo un incremento sustancial del número de trabajadores expuestos. La tercera fase, más reciente, consiste en la exposición ocupacional y no ocupacional a los millones de toneladas de amianto colocados en la segunda fase, que comienzan a deteriorarse con el uso y mantenimiento y a desprender fibras; aunque ello supone una exposición a dosis relativamente bajas, ésta es muy amplia y generalizada.

Aunque hay algunas referencias anteriores respecto a posibles efectos perniciosos del amianto, fue en 1920 cuando por primera vez se describieron los efectos respiratorios de la fibrosis producida por el amianto inhalado y se le aplicó el término 'asbestosis'.⁴² En 1931 se alertó en un congreso de los sindicatos británicos de la posible relación con el cáncer de

pulmón, aunque los primeros casos de cáncer brocopulmonar en trabajadores del amianto aparecieron en la literatura médica en 1934. En 1943 el gobierno alemán fue el primero en reconocer el cáncer de pulmón inducido por la exposición a amianto como enfermedad profesional con derecho a compensación. En 1953 la Inspección de Trabajo del Reino Unido incluyó el amianto en su lista de cancerígenos. Durante los años 40 y 50 las principales investigaciones sobre los efectos del amianto se realizaron por encargo la propia industria, que para entonces estaba en el apogeo de su expansión y trató de evitar que tales resultados se hicieran públicos. En 1955 R. Doll publicó el primer estudio epidemiológico sobre la relación entre cáncer de pulmón y amianto, a pesar de la oposición de la compañía Turner & Newall, que le había encargado la investigación. En este trabajo clásico se estimaba que la mortalidad por cáncer de pulmón en los trabajadores expuestos durante 20 años al amianto era aproximadamente 10 veces superior a la de la población general.⁴³

Además de la afectación pulmonar, los patólogos habían observado en las autopsias de trabajadores del amianto diversas alteraciones de la pleura, como placas y efusiones, así como un extraño tipo de tumor inicialmente etiquetado como ‘endotelioma’. En los años 40 ya se sugirió su posible relación con el amianto, y en los años siguientes se informó también de la aparición de casos de localización peritoneal de ese tipo de tumor, ya referido como ‘mesotelioma’. Sin embargo, hasta finales de los 50 se consideró una patología muy infrecuente y de poco interés. Esa apreciación cambió radicalmente cuando un grupo de médicos y patólogos puso de manifiesto la existencia de una verdadera ‘epidemia’ de mesoteliomas en torno a las minas de El Cabo en Sudáfrica, a pesar de los esfuerzos de la compañía minera por encubrirlo. La investigación, que establecía firmemente la asociación entre el mesotelioma y la exposición al amianto, se publicó en 1960 con gran repercusión, siendo uno de los trabajos más citados en el ámbito de la medicina ocupacional.⁴⁴ La relación con este tumor de elevada malignidad fue lo que determinó el cambio en la consideración del amianto de ‘*magic mineral*’ a ‘*killer dust*’.

Una vez establecido el riesgo causado por la extracción del mineral, la relación entre MMP y amianto se extendió rápidamente a la manufactura de productos de amianto o actividades con utilización intensiva del mismo, como la industria del aislamiento, caracterizadas por elevadas dosis de exposición, con fuentes claramente identificables y que afectaban a grupos relativamente reducidos de trabajadores. Sin embargo, mientras disminuía o se controlaba la exposición a dosis altas, se generalizaba la utilización del amianto en múltiples procesos y productos. Un aspecto adicional que debe considerarse es la controversia sobre el papel del tipo de fibra de amianto, ya que a la vez que se producía un cambio en los grupos de riesgo se generalizaba el uso del crisotilo. A partir de la observación de un mayor riesgo asociado a la exposición a la crocidolita o amianto azul y la amosita, ambos anfíboles,

se propuso la conocida como hipótesis anfibólica, según la cual el efecto observado en los expuestos a crisotilo sería debido a la contaminación por tremolita, una fibra de tipo anfibólico altamente carcinogénica. Cabe recordar que la mayoría de los estudios aludiendo a la hipótesis anfibólica para explicar el riesgo de la exposición al crisotilo han sido realizados en Canadá, el mayor productor y exportador mundial de este tipo de amianto. A pesar de estos intentos, la asociación causal del crisotilo con el mesotelioma pleural y el cáncer de pulmón se considera científicamente comprobada, aún reconociendo que su capacidad carcinogénica quizá sea menor que la de los anfíboles.⁴⁵

Por otra parte, además del riesgo que supone la exposición en el ambiente laboral, es conocido que la limpieza y lavado de la ropa de trabajadores expuestos al amianto constituye una fuente de exposición capaz de producir mesotelioma en los familiares que realizan dicha actividad.^{46,47} También se han identificado situaciones de exposición ambiental con elevado riesgo en zonas donde el suelo es rico en fibras de tremolita o erionita, como en algunas áreas rurales de Grecia,⁴⁸ Turquía,⁴⁹ o Nueva Caledonia.⁵⁰ Igualmente se conoce el riesgo de mesotelioma asociado a fuentes puntuales de emisión de amianto; es notorio que el trabajo pionero en Sudáfrica⁴⁴ aludía ya al posible efecto de la exposición ambiental en las personas que residían en la proximidad de las minas. Posteriormente se ha descrito un incremento del riesgo en áreas próximas a las minas de crocidolita en Australia,⁵¹ de crisotilo en Québec,⁵² o en la vecindad de fábricas de fibrocemento en Italia.⁵³ Sin embargo no existe evidencia formal a partir de estudios epidemiológicos demostrando un riesgo elevado de mesotelioma debido a la exposición ambiental en la población general.

Parte II. EXPOSICIÓN AMBIENTAL al AMIANTO y MESOTELIOMA PLEURAL. Estudio caso-control.

4. OBJETIVOS

A partir de los antecedentes expuestos respecto a la relación entre el mesotelioma pleural y el amianto se puede considerar que hay suficientes evidencias para aceptar que existe un incremento del riesgo de padecer mesotelioma pleural debido a: (a) la exposición ocupacional al amianto; (b) la exposición paraocupacional, a partir de la ropa de familiares expuestos en el trabajo; y (c) la residencia en la proximidad de fuentes puntuales de emisión de amianto, como minas o fábricas de fibrocemento. Sin embargo, en el momento de iniciar esta investigación no había evidencias concluyentes respecto al posible riesgo de la exposición ambiental en la población general por la emisión de amianto a partir de los diversos procesos industriales en que se utiliza, o de los muchos productos que lo contienen. La hipótesis del posible efecto del amianto a niveles muy bajos de exposición se consideró, por lo tanto, relevante y de interés científico. Por otra parte, ninguna de las investigaciones previas sobre la relación entre MMP y amianto se había desarrollado en España. Por tanto se planteó realizar un estudio analítico de tipo caso-control con los siguientes objetivos:

- (1) *Analizar la asociación entre la exposición no ocupacional al amianto y la aparición de mesotelioma maligno de la pleura (MMP) en Europa.*

Se consideran dos fuentes de exposición ambiental: la doméstica, derivada de cualquier producto o actividad en el domicilio que pueda entrañar exposición al amianto, y la ambiental, derivada de cualquier actividad industrial o comercial susceptible de producir contaminación atmosférica por amianto.

- (2) *Cuantificar la magnitud del riesgo ocupacional de MMP por exposición al amianto en España, y determinar las principales ocupaciones y actividades de riesgo por exposición al amianto.*
- (3) *Determinar la proporción de casos de MMP en la población española atribuible a cada una de las fuentes de exposición al amianto: ocupacional, doméstica y ambiental.*

5. PRESENTACIÓN Y PUBLICACIONES

La metodología y resultados de esta investigación están contenidos en las siguientes publicaciones:

- I. Magnani C, Agudo A, González CA, Andrion A, Calleja A, Chellini E, Dalmaso P, Escolar A, Fernández S, Ivaldi C, Mirabelli D, Ramírez J, Turuguet D, Usel M, Terracini B. Multicentric study on malignant pleural mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos. *Br J Cancer* 2000;83:104-11.
- II. Agudo A, González CA, Bleda MJ, Ramírez J, Hernández S, López F, Calleja A, Panadés R, Turuguet D, Escolar A, Beltrán M, González-Moya JE. Occupation and risk of malignant pleural mesothelioma: A case-control study in Spain. *Am J Ind Med* 2000;37:159-68.
- III. Agudo A, González CA. Secondary matching: a method for selecting controls in case-control studies on environmental risk factors. *Int J Epidemiol* 1999;28:1130-3.
- IV. Escolar A, González C, Agudo A, Calleja A, Beltrán M, González-Moya J, Hernández S, Panadés R, Ramírez J, Turuguet D. Information about occupational exposure to asbestos given to cases in an etiological study: ethical aspects. *Eur J Epidemiol* 2001;17:1-6.
- V. GEMEBA (Grupo de Estudio del Mesotelioma en Barcelona: González CA, Agudo A, Ruano I, Hernández S, López F, Brosa J, Turuguet D, Bernal X, Ramírez, J). Mortalidad por mesotelioma pleural en la provincia de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1993;101:565-9.

El orden de presentación de los artículos no es cronológico, sino que está en función de su relevancia respecto a los objetivos. La investigación consistió, básicamente, en un estudio caso-control multicéntrico, en seis áreas de tres países europeos: España, Italia y Suiza. El análisis de la relación entre la exposición no ocupacional al amianto y MMP en Europa se encuentra en la publicación I.⁵⁴ La publicación II⁵⁵ se restringe a los dos centros españoles del estudio; analiza la relación entre la exposición ocupacional al amianto y MMP en España, e intenta determinar las principales ocupaciones y actividades de riesgo. Estos dos artículos constituyen el núcleo fundamental de la tesis. Las dos publicaciones siguientes tratan aspectos secundarios, aunque de interés, surgidos en el desarrollo del trabajo. En primer lugar, el artículo III⁵⁶ aborda la solución del problema metodológico derivado de la necesidad de seleccionar controles hospitalarios cuando el factor de riesgo de interés es ambiental, asociado a la residencia de los participantes. Por su parte, en el artículo IV⁵⁷ se considera la situación

derivada del conocimiento de los investigadores sobre la exposición de pacientes con MMP, lo que constituye un elemento importante en la reclamación de derechos de compensación por su enfermedad. En nuestro caso se decidió informar a los casos de MMP expuestos a amianto o a sus familiares; en la publicación se presentan los resultados de ese proceso y se consideran sus implicaciones. Finalmente, el artículo V¹⁰ no se deriva de los resultados del estudio caso-control, sino que es previo a él. En esta publicación se analizó la mortalidad por MMP en una de las áreas en que posteriormente se realizaría el estudio caso-control (Barcelona), su distribución geográfica y su relación con posibles fuentes de contaminación por amianto. Este trabajo, de carácter descriptivo, se realizó con el fin de disponer de un mejor conocimiento del problema en nuestra población, y se utilizó para justificar el interés y relevancia de abordarlo mediante diseños más complejos de tipo analítico.

En las secciones ‘Métodos’ y ‘Resultados’ de esta segunda parte se describe como se realizó el estudio caso-control y sus principales resultados. La presentación se hace de forma muy resumida, ya que la explicación detallada se encuentra en los artículos I⁵⁴ y II⁵⁵. Los resultados de los artículos III⁵⁶ y IV⁵⁷ se comentan también muy brevemente, cuando se discute el problema metodológico al que se refieren (III)⁵⁶, o como un resultado adicional del estudio caso-control (IV)⁵⁷. Al final de la sección se presenta también la estimación de la proporción de casos atribuible al amianto en la población, combinando los resultados de los dos estudios principales (I y II)^{54,55}. No se hace referencia aquí al contenido del artículo V¹⁰, pues sus principales resultados se han mencionado al presentar la mortalidad del MMP (*sección 1.3*). En la discusión general se abordan brevemente algunos elementos de interés metodológico o de la interpretación de los resultados, igualmente contenidos en las publicaciones. En cambio se ofrece un análisis más detallado de tres aspectos que son de especial relevancia respecto al posible papel de la exposición a niveles muy bajos de amianto en la aparición del MMP, que es la principal hipótesis del estudio: la caracterización de la exposición estudiada, la relación dosis-respuesta, y la proporción de casos atribuibles a diferentes fuentes de exposición.

6. MÉTODOS

6.1 Base del estudio; casos y controles

El estudio se realizó en seis áreas de tres países europeos. En Italia, el área metropolitana de Turín (1.3 millones de habitantes), 13 municipios del área de salud de Casale Monferrato en el Piemonte (100000 habitantes), y el área de Florencia y Prato en la Toscana (1.2 millones de habitantes). En España las provincias de Barcelona y Cádiz (4.6 y 1.1 millones de habitantes respectivamente), y en Suiza el Cantón de Ginebra (400000 habitantes). En todos

los centros el período de estudio fue de dos años (1995-96), excepto en Barcelona, donde incluyó también los años 1993 y 1994.

Se consideraron casos todas las personas con un diagnóstico de mesotelioma maligno de la pleura, diagnosticados durante el período de estudio (casos incidentes), residentes en las áreas mencionadas. Todos los casos debían tener confirmación histológica del tumor según el protocolo definido por un panel de patólogos. Los controles se seleccionaron de forma aleatoria en la población general en los centros de Italia y Suiza. En España se seleccionaron controles hospitalarios de acuerdo a una metodología específica (*sección 6.4*). La selección de los controles se realizó de forma aleatoria estratificada según la estructura de edad y sexo de los casos (*frequency matching*), en un número aproximadamente el doble del de los casos.

6.2 Información y evaluación de la exposición

Los participantes en el estudio fueron entrevistados en su domicilio o en el hospital por entrevistadores especialmente formados. En aproximadamente un tercio de los casos se entrevistó a un familiar próximo por haber fallecido el paciente antes de poder ser contactado. El cuestionario incluía información muy detallada, de forma cronológica, de la historia ocupacional y de residencias. En la historia ocupacional, además de las características de cada trabajo referido por el entrevistado, se recogía información adicional sobre una lista de ocupaciones específicas. Esta lista incluía 33 actividades o industrias en las que se consideraba muy probable la exposición a amianto; en cualquier caso, para cada una de ellas, las circunstancias concretas de la exposición debían ser confirmadas o descartadas por el interesado. Además de los módulos de actividades específicas se incluían tres secciones generales sobre trabajos de tipo administrativo, comercial y manual, en las que también se recogía información complementaria sobre posibles circunstancias de exposición al amianto. En la historia de residencias se recogía información detallada sobre su ubicación y las características de la vivienda y del entorno. En concreto se especificaba si se trataba de una zona rural o urbana, el tipo de industrias instaladas en los alrededores y su distancia al domicilio, haciendo mención específica a algunas actividades industriales en las que se utiliza amianto. También se recogía la ocupación de las personas que compartían la vivienda utilizando la lista de actividades mencionada anteriormente, y específicamente se preguntaba si traían a casa la ropa de trabajo para su limpieza. Se consideraba también la realización de actividades domésticas o labores de mantenimiento en las que posiblemente se utilizaba amianto. Finalmente se indagaba sobre la presencia en el domicilio de productos y objetos que contienen amianto, tales como techos de uralita, placas de aislamiento térmico, calderas, aire acondicionado, sistemas de ventilación, y tuberías.

TABLA 2. Criterios de evaluación de la exposición.**(a) Probabilidad de exposición OCUPACIONAL**

Opinión del entrevistado	Opinión del experto			
	Sí	Dudosa	No	Desconocida
Exposición activa	4	3	1	4
Pasiva, mismo espacio	4	3	1	4
Pasiva, diferente espacio	3	2	1	3
No exposición	2	2	0	0
Dudosa	4	2/1	0	1/0
Desconocida	4	2/1	0	9/0

Probabilidad de exposición: 0: No; 1: Baja; 2: Media; 3: Alta; 4: Cierta; 9: Desconocida.

(b) Probabilidad de exposición DOMÉSTICA

NO EXPOSICIÓN: No hay evidencia de material que contenga amianto en el domicilio

BAJA: Material que contiene amianto pero que raramente provoca desprendimiento de fibras.

MEDIA: Material que contiene amianto, del que se pueden desprender fibras por uso continuado o desgaste.

ALTA: Manipulación de amianto en reparaciones y otros usos, o familiar que trabaja en industria de amianto y trae la ropa de trabajo a casa para su limpieza.

DESCONOCIDA: No hay suficiente información para determinar el grado de exposición.

(c) Probabilidad de exposición AMBIENTAL

NO (nivel de base): No hay actividades en las que se utilice amianto a menos de 5 km del domicilio.

BAJA: Minas o canteras de amianto a una distancia de 2-5 km, o industrias que utilizan amianto en gran cantidad a menos de 0.5 km (plantas de cemento, fundición, producción de energía, refineras, almacenes de material de construcción).

ALTA: Minas o canteras de amianto a una distancia menor de 2 km.

DESCONOCIDA: No hay suficiente información para determinar el grado de exposición.

La clasificación de la exposición la realizó un panel de higienistas industriales a partir de la información de los cuestionarios y de su propio conocimiento sobre la utilización de amianto en el área de estudio. Previamente se habían definido unos criterios homogéneos para la evaluación, que se realizaba a ciegas, desconociendo si la información revisada correspondía a un caso o un control. Se clasificó de forma separada la exposición al amianto de origen ocupacional, doméstico o ambiental. Para cada uno se definieron dos características de la exposición: la probabilidad refleja el grado de certeza respecto a que una ocupación o

situación ambiental o doméstica implique exposición al amianto. La intensidad se basa en la concentración de fibras asociada a esa situación; en nuestro caso se usaron para ello datos de publicaciones científicas, así como el conocimiento y experiencia del evaluador, pues no se realizaron mediciones específicas. Los criterios para la clasificación de la probabilidad de exposición se presentan en la tabla 2. La clasificación según la probabilidad de exposición se utilizó también para calcular una puntuación promedio de cada ocupación; esta puntuación fue la base para seleccionar las ocupaciones de riesgo de exposición, así como una categoría de referencia, formada por las ocupaciones con puntuación nula.

6.3 Análisis de los datos

El análisis de los datos se realizó mediante los métodos estándar en estudios caso-control sin apareamiento.⁵⁸ El riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza (IC-95%) se estimaron a partir del *odds-ratio* (OR) calculado mediante un modelo de regresión logística no condicional. Puesto que el muestreo se había realizado de forma estratificada se incluyeron en el modelo, las variables edad, sexo y centro. La fracción atribuible en la población (FAP) y su intervalo de confianza se estimaron a partir de la distribución de la probabilidad o intensidad de exposición en los casos y las estimaciones del RR del modelo logístico.^{59,60}

6.4 Metodología de la selección de controles hospitalarios

Esta metodología se describe en detalle en el artículo III.⁵⁶ Puesto que existía una base poblacional claramente definida y se disponía de datos del censo, inicialmente se planteó la selección de controles de población. Sin embargo, el estudio piloto evidenció una participación inferior al 50%, diferente en áreas urbanas o rurales. La alternativa era la selección de controles hospitalarios, que en general ofrecen una buena respuesta, apareando casos y controles por hospital. Sin embargo el ingreso en un determinado hospital está fuertemente relacionado con la residencia habitual, lo que puede producir un sesgo cuando el factor en estudio es ambiental, también asociado al área de residencia. Para solventar el problema se propuso un sistema de selección de los controles en tres fases. En primer lugar, se realizó una selección aleatoria de controles de población. En segundo lugar, para cada uno de esos ‘controles ficticios’ se identificó el hospital más próximo a su domicilio. Finalmente, en ese hospital se seleccionaba un paciente de las mismas características de sexo, edad, y municipio de residencia. Se excluían como controles hospitalarios los pacientes cuyo motivo de ingreso fuese una patología causada por el amianto. Se consiguió una participación global del 85%. El grupo control seleccionado con este procedimiento presentó una distribución geográfica prácticamente idéntica a la de la población general.

7. RESULTADOS

7.1 Descripción de casos y controles

En total se incluyeron 215 casos y 448 controles. El 75% de los casos eran hombres (72% de los controles), con una edad media de 65 años. La participación fue del 94% y 82% en los casos y controles respectivamente. En un tercio de los casos (32.6%) se entrevistó a un familiar, mientras que en el 98% de los controles la información la proporcionó el interesado. Según la clasificación de los expertos, 53 casos y 232 controles no estuvieron nunca expuestos al amianto en el trabajo; en este grupo se evaluó y analizó el riesgo de la exposición no ocupacional. En este subgrupo de no expuestos había un predominio de mujeres entre los casos (60%) con una distribución más equilibrada en los controles.

7.2 Exposición no ocupacional

En la tabla 3 se presenta el riesgo para las exposiciones doméstica y ambiental mutuamente ajustadas, separadamente para la probabilidad y la intensidad. En todos los casos se observa un incremento del riesgo, que excepto las categorías de menor exposición es significativo. La relación dosis-respuesta parece más evidente al evaluar la intensidad. Tras excluir los pacientes en los que no pudo determinarse el grado de exposición a cualquiera de las dos fuentes, el efecto combinado de ambas se analizó en 41 casos y 182 controles. Sus resultados se presentan en la tabla 4. El incremento de riesgo parece ser mayor para la exposición ambiental y es muy elevado, aunque con un amplio intervalo, en los que están expuestos a ambas fuentes en la categoría de mayor exposición. En conjunto los que están expuestos simultáneamente a la exposición ambiental y doméstica, en cualquier grado de probabilidad o intensidad, tienen un RR de 12.6 (IC-95% 4.4-36.3).

7.3 Exposición ocupacional; ocupaciones de riesgo

El riesgo debido a la exposición ocupacional se analizó en los 132 casos y 257 controles de los dos centros españoles, Barcelona y Cádiz (tabla 5). Comparados con los no expuestos, todas las categorías de exposición presentan RR elevados y, con la excepción de la categoría de baja probabilidad, significativos. Los niveles de probabilidad intermedia y alta se agruparon para disponer de un número de casos suficientes en cada grupo. La dosis-respuesta presenta un patrón más claro para la intensidad: el incremento de exposición de cada categoría respecto a la anterior multiplica aproximadamente por tres el riesgo de MMP.

TABLA 3. Riesgo de mesotelioma pleural asociado a la probabilidad e intensidad de la exposición doméstica y ambiental.

	Casos		Controles		RR	IC-95%
	n	(%)	n	(%)		
PROBABILIDAD						
<i>Exposición Doméstica</i>						
No expuesto	18	(34.0)	146	(62.9)	1	-
Baja	14	(26.4)	32	(13.8)	2.05	(0.83-5.09)
Media / alta	16	(30.2)	15	(6.5)	4.81	(1.77-13.1)
Desconocida	5	(9.4)	39	(16.8)	0.74	(0.22-2.53)
<i>Exposición Ambiental</i>						
No, nivel de base	20	(37.7)	176	(75.9)	1	-
Baja	8	(15.1)	20	(8.6)	2.70	(0.87-8.37)
Alta	17	(32.1)	21	(9.1)	11.5	(3.47-38.2)
Desconocida	8	(15.1)	15	(6.5)	3.54	(1.20-10.4)
INTENSIDAD						
<i>Exposición Doméstica</i>						
No expuesto	18	(34.0)	146	(62.9)	1	-
Baja	15	(28.3)	34	(14.7)	2.01	(0.84-5.06)
Media	6	(11.3)	7	(3.0)	5.68	(1.39-23.3)
Alta	9	(17.0)	4	(1.7)	7.83	(1.69-36.2)
Desconocida	5	(9.4)	41	(17.7)	0.75	(0.21-2.69)
<i>Exposición Ambiental</i>						
No, nivel de base	20	(37.7)	176	(75.9)	1	-
Baja	6	(11.3)	19	(8.2)	2.23	(0.65-7.64)
Media	13	(24.5)	19	(8.2)	9.48	(2.46-36.5)
Alta	6	(11.3)	3	(1.3)	45.0	(6.38-318)
Desconocida	8	(15.1)	15	(6.5)	3.42	(1.15-10.2)

RR: odds ratios calculados mediante regresión logística, ajustados por centro, sexo y edad, en modelos separados para la probabilidad y la intensidad de la exposición. Los efectos de cada una de las dos fuentes de exposición (doméstica y ambiental) ajustados mutuamente (incluidos simultáneamente en el modelo).

Globalmente, la exposición ocupacional al amianto, incluyendo cualquier grado de probabilidad o intensidad, presenta un RR (IC-95%) de 5.05 (2.81-9.08). Un grupo de 22 casos y 4 controles fueron clasificado con el mayor grado posible de exposición, que combina la probabilidad segura y la intensidad alta, con un RR de 41.6 (12.3-140).

TABLA 4. Riesgo de mesotelioma pleural asociado a la combinación de las dos fuentes de exposición no ocupacional (doméstica y ambiental).

Fuente de exposición		Probabilidad de exposición			
		Sí	No	Sí*	Alta
DOMESTICA	No expuesto				
AMBIENTAL	No expuesto	No	Sí	Sí*	Alta
casos	9	11	7	8	6
controles	128	27	15	11	5
RR	1	4.92	11.5	9.53	21.9
IC (95%)		(1.78-13.6)	(2.83-46.5)	(2.88-31.5)	(4.21-114)

RR: odds ratios calculados mediante regresión logística, ajustados por centro, sexo y edad.

Se han excluido del análisis los casos o controles con exposición desconocida a cualquiera de las dos fuentes; en total se incluyen 41 casos y 182 controles.

(*) Esta categoría incluye las siguientes combinaciones de exposición (doméstica / ambiental): baja / baja, baja / alta, media / baja, y alta / baja.

TABLA 5. Riesgo de mesotelioma pleural asociado a la probabilidad e intensidad de la exposición ocupacional.

	Casos		Controles		RR	IC-95%
	n	(%)	n	(%)		
Probabilidad						
No expuesto	30	(22.7)	127	(49.4)	1	-
Baja	15	(11.4)	53	(20.6)	1.89	(0.87-4.13)
Media / alta	27	(20.5)	45	(17.5)	4.05	(1.97-8.30)
Segura	53	(40.2)	29	(11.3)	13.2	(6.44-27.3)
Desconocida	7	(5.3)	3	(1.2)	17.9	(4.10-77.9)
Intensidad						
No expuesto	30	(22.7)	127	(49.4)	1	-
Baja	35	(26.5)	70	(27.2)	3.35	(1.72-6.52)
Media	25	(18.9)	18	(7.0)	9.96	(4.38-22.7)
Alta	22	(16.7)	6	(2.3)	27.1	(9.28-79.3)
Desconocida	20	(15.2)	36	(14.0)	3.68	(1.72-7.87)

RR: odds ratios calculados mediante regresión logística, ajustados por centro, sexo y edad, en modelos separados para la probabilidad y la intensidad de la exposición.

A cada grado de probabilidad se le asignó un valor, de 0 (no expuestos), 1 (baja), 2 (intermedia), 3 (alta) y 4 (exposición segura). Para cada ocupación se calculó un valor promedio a partir de todas sus puntuaciones; las ocupaciones con una media igual o superior a 1 se consideraron como ocupaciones con exposición al amianto. El riesgo relativo de MMP para esas ocupaciones se presenta en la tabla 6. El riesgo más elevado corresponde a los trabajadores de la fabricación de productos no metálicos, que en su mayoría incluye el grupo 943.30, manufactura de fibrocemento, con un RR de 21.2 (4.45-101). Los trabajadores del sector de reparación y construcción de barcos tenían un RR de 11.9 (3.15-44.8).

TABLA 6. Principales grupos ocupacionales con riesgo elevado de mesotelioma pleural debido a la exposición a amianto.

Código CNO	Descripción	casos / controles	RR	IC-95%
560	Trabajadores del lavado, limpieza y planchado de ropa	6 / 1	17.9	(2.08-155)
841	Ajustadores e instaladores de maquinaria	6 / 6	3.59	(1.08-12.0)
849	Montadores y ajustadores de maquinaria	9 / 8	4.07	(1.44-11.5)
851	Ajustadores y mecánicos electricistas	5 / 2	9.10	(1.68-49.5)
855	Electricistas	7 / 9	2.87	(0.97-8.45)
871	Fontaneros, calefactores e instaladores de tuberías	4 / 2	7.49	(1.30-43.3)
872	Soldadores y oxicortadores	6 / 8	2.45	(0.78-7.63)
873	Chapistas y caldereros	5 / 7	2.53	(0.74-8.64)
943	Fabricación de productos derivados de minerales no metálicos	12 / 2	21.2	(4.45-101)
951	Albañiles	20 / 36	1.99	(1.01-3.95)
974	Conductores de máquinas para el movimiento de tierras y similares	3 / 1	10.8	(1.08-107)
	<i>Cualquiera de las ocupaciones de alto riesgo</i>	81 / 109	2.59	(1.60-4.22)

CNO: Clasificación Nacional de Ocupaciones.

En total se identificaron 38 ocupaciones con riesgo de exposición al amianto; sólo se han incluido en la tabla las que incluyen 5 o más casos y/o aquellas para las que su asociación con el riesgo de mesotelioma es significativo. La categoría de referencia en este análisis está formada por los 51 casos y 148 controles que nunca estuvieron expuestos a ninguna de estas 38 ocupaciones.

7.4 Información a los casos sobre su exposición

Tras considerar los aspectos éticos del derecho a la información de los pacientes se decidió enviar una carta informando del resultado de su evaluación de exposición ocupacional al amianto a los 132 casos del estudio en España (artículo IV)⁵⁷. En los 63 casos en los que la probabilidad de exposición era cierta o alta (probable) se les informaba además de la legislación sobre enfermedades profesionales. En la carta se facilitaba también un teléfono de contacto. En total 43 pacientes o familiares llamaron por teléfono para solicitar información adicional (30 de los 63 con exposición cierta o probable). De los 43 pacientes con exposición cierta o probable cuya edad al diagnóstico era inferior a los 65 años sólo dos habían sido dados de baja en su trabajo por enfermedad profesional, y sólo en un caso constaba que había sido reconocido por el INSS (Instituto Nacional de la Seguridad Social). Hay pues una gran discrepancia entre los casos de mesotelioma diagnosticados y con elevada probabilidad de exposición al amianto y el número de casos reconocidos como enfermedad profesional.

7.5 Proporción de casos de mesotelioma atribuibles al amianto en España

Si se acepta que un factor de riesgo es una causa de la enfermedad, se puede estimar la proporción de los casos de esa enfermedad debida a ese factor en una población. El parámetro que estima tal proporción es la fracción atribuible (o etiológica) en la población (FAP), en general expresada como porcentaje. La FAP es una función de la prevalencia de exposición al factor y del RR del mismo. En el presente estudio, las estimaciones de ambos parámetros se llevaron a cabo de forma separada según el origen de la exposición: mientras que la prevalencia y RR de la exposición ocupacional se analizaron en el total de la población, los referidos a las exposiciones doméstica y ambiental sólo se estimaron en los no expuestos ocupacionalmente. En primer lugar se calculó la FAP de la exposición ocupacional (FAP_{OC}). Luego, en los no expuestos ocupacionalmente, se calculó la FAP de la exposición doméstica o ambiental (FAP_{DA}). La FAP no ocupacional (FAP_{NOC}) en la población total se estimó como $FAP_{DA} \times (1 - FAP_{OC})$, y finalmente la proporción total de casos debidos al amianto es la suma de los casos atribuibles a la exposición ocupacional y no ocupacional (FAP_{OC} + FAP_{NOC}).

Los resultados se presentan en la tabla 7. En resumen, en la población española casi nueve de cada diez casos de mesotelioma son atribuibles al amianto (88%). La exposición ocupacional sería responsable de casi el 62%, pero la exposición no ocupacional juega un papel nada despreciable, estando en el origen de algo más de la cuarta parte de los casos de mesotelioma (26%).

TABLA 7. Proporción de casos de mesotelioma pleural atribuible a las diferentes fuentes de exposición al amianto en la población.

Exposición	casos	controles	RR	FAP (%)
<i>Exposición ocupacional</i>				
No exposición	30	127	1.00	
Exposición de intensidad baja	35	70	3.53	22.4%
Exposición de intensidad media	25	18	10.38	20.2%
Exposición de intensidad alta	22	6	27.3	18.9%
<i>FAP ocupacional (IC-95%)</i>				61.5% (46.6 - 72.2)
<i>En los no expuestos a ninguna fuente ocupacional</i>				
No exposición	9	126	1.00	
Doméstica exclusivamente	11	26	5.14	21.6%
Ambiental exclusivamente	7	11	9.89	15.3%
Doméstica y ambiental	14	15	12.6	31.4%
<i>FAP doméstica y/o ambiental (IC-95%)</i>				68.4% (43.2 - 82.4)
<i>En la población general</i>				
FAP ocupacional (IC-95%)				61.5% (46.6 - 72.2)
FAP no ocupacional (IC-95%)				26.3% (9.0 - 40.3)
FAP total (IC-95%)				87.8% (37.1 - 97.6)

FAP: fracción atribuible en la población. IC-95% basados en el $\log(1-FAP)$, referencia (59).
 FAP no ocupacional = FAP doméstica/ambiental x (1 - FAP ocupacional)
 FAP total = FAP ocupacional + FAP no ocupacional

8. DISCUSIÓN GENERAL

8.1 Elementos metodológicos

Resultados de otros estudios

Previamente se había descrito la asociación del MMP con la exposición doméstica originada por la ropa de familiares de trabajadores expuestos,^{46,47} o la exposición ambiental a partir fuentes puntuales de emisión de amianto.⁵¹⁻⁵³ Un metanálisis reciente⁶¹ estimó un RR de 8.1 (5.3-12) para la exposición doméstica, y 7.0 (4.7-11) para la exposición ‘de vecindad’. En este caso, de todas maneras, la exposición estaba definida respectivamente por la convivencia con familiares expuestos y la residencia en la proximidad de minas o fábricas de fibrocemento. En cuanto a la exposición ocupacional, en los estudios que elaboraron un índice sintético basado en la probabilidad de exposición o que definieron globalmente la exposición a partir de una lista predefinida de ocupaciones o de una historia de exposición al amianto, las estimaciones del RR que variaban de 6.3 a 17.7.^{47,62-67} Un estudio determinó que un incremento de 10 veces en el contenido pulmonar de fibras se asociaba a un RR de 29.4 si eran de crocidolita y 15.7 para las de crisotilo.⁶⁸

Sesgos de selección, factores de confusión

Globalmente se alcanzó un alto grado de participación, del 94% en los casos y 82% en los controles; la menor participación se obtuvo en Casale para los casos (72%) y en Ginebra para los controles (40%), con un máximo del 100% para casos y controles en Cádiz. La selección de controles hospitalarios en España se ha discutido en la *sección 6.4*. La prevalencia de fumadores en el estudio era similar en los casos y los controles; la proporción de pacientes con exposición a radiaciones fue muy baja en ambos grupos. Para ambos factores la estimación de su RR fue muy próxima a la unidad. No se recogió información sobre antecedentes familiares de mesotelioma ni se analizó material de los casos para evaluar la posible infección por SV40. Ninguno de estos factores puede considerarse una causa probada de MMP, por lo que no cabe pensar que la asociación observada para la exposición al amianto pueda explicarse por un posible efecto de confusión.

Calidad de la información

La clasificación elaborada por los expertos se hizo a ciegas respecto al tipo de paciente (caso o control) que se estaba evaluando. Sin embargo esta clasificación se basaba en la información proporcionada por los pacientes, que en ocasiones eran de cierta edad o bajo

nivel educacional; en algunos casos dicha información se obtuvo a partir de familiares. En principio una baja calidad de información puede producir errores de clasificación, generalmente no diferencial, lo que produciría una subestimación del riesgo. Sin embargo, la inclusión errónea de expuestos ocupacionalmente como no expuestos podría resultar en un incremento del riesgo doméstico o ambiental. En ambos casos podría influir el hecho de que parte de la información, especialmente en los casos, provenga de familiares. Para evaluar este aspecto se realizó un estudio de validación en una muestra de 18 casos; estos casos habían sido entrevistados personalmente, pero con posterioridad se realizó la misma entrevista a un familiar. Los expertos clasificaron la exposición ocupacional de esos 18 individuos a partir de cada una de las dos fuentes de información y se compararon ambas clasificaciones. Globalmente la concordancia fue elevada, con un índice κ ponderado de 0.59, siendo mayor (0.79) cuando el familiar que respondía era el cónyuge. La diferencia básica consistió en una disminución de la proporción de expuestos en la categoría más elevada de probabilidad de exposición cuando ésta se evaluaba a partir de las respuestas de un familiar (50%) comparada con la obtenida cuando se evaluaba a partir de las respuestas del interesado (56%); en el resto de niveles de exposición la proporción fue la misma en ambas clasificaciones. Finalmente, la asociación entre el amianto y el MMP es en general conocida, por lo que cierto grado de sesgo de memoria es siempre posible. Esta misma circunstancia podría favorecer la aparición de un sesgo de diagnóstico, en la medida en que la exposición ocupacional al amianto podría utilizarse como criterio para diagnosticar el MMP. En ambos casos se produciría una sobrestimación del riesgo, aunque el sesgo de diagnóstico es poco probable en nuestro estudio, ya que la inclusión de casos requería su confirmación histológica, y en todo caso ello afectaría a la evaluación del riesgo ocupacional, no del ambiental o doméstico.

8.2 Caracterización de la exposición no ocupacional

El principal resultado de nuestro estudio es la estimación del riesgo de MMP asociado a la exposición no ocupacional. Sin embargo, el efecto se ha estimado de forma relativa, es decir, comparando diversos grados de exposición, pero sin cuantificar ésta en términos absolutos. Este aspecto es importante también al compararla con la exposición ocupacional. Se ha estimado^{21,69} que en el pasado la concentración de fibras en el ambiente laboral fue excepcionalmente elevada: entre 88 y 564 f/ml antes de 1960, aproximadamente 20 f/ml a partir de 1960, y de 1-2 f/ml en la década de los 70. A partir de 1980 en general las concentraciones son inferiores a 0.5 f/ml. Estas concentraciones deben multiplicarse por mil al expresarlas en f/l. Por otra parte, la mayoría de mediciones en el ámbito laboral se han realizado con microscopio óptico; puesto que la identidad del contaminante es conocida, *a priori* no es necesaria la identificación de las fibras. En cambio en el ambiente el tipo de fibras presentes puede ser muy diverso, por lo que se requiere su identificación. Este aspecto,

así como el nivel de detección necesario para medir concentraciones bajas y el hecho de que con el microscopio óptico sólo se observan bien fibras con diámetro de al menos 0.25 μm , hace necesaria la utilización del microscopio electrónico. Tanto el sistema de barrido (*SEM, scanning electron microscopy*) como el de transmisión (*TEM, transmission electron microscopy*) pueden detectar fibras de mucho menor grosor: 0.04 μm SEM, 0.0002 μm TEM. Además, acoplado la espectrometría de dispersión de energía de rayos X (*EDXA, energy dispersive X-ray spectrometry analysis*) es posible caracterizar químicamente las fibras.²¹

Diversos estudios han realizado mediciones de la concentración de fibras de amianto en el ambiente, tanto en el interior como en el exterior de edificios. Un resumen de dichas mediciones se presenta en la tabla 8. En algunos casos las concentraciones referidas en la tabla provienen de revisiones o recopilaciones, no de la publicación original. Todas ellas corresponden a fibras de amianto de al menos 5 μm de longitud. Como puede observarse, las concentraciones en la proximidad de minas y fábricas de fibrocemento, correspondientes a los niveles más elevados de exposición ambiental, varían ampliamente entre 1 y 50 f/l, mientras que la concentración en ambientes urbanos varía entre 1 y 5 f/l, con la excepción de un estudio japonés, con valores considerablemente mayores. Únicamente dos estudios, en Italia⁷⁰ y Japón,⁷¹ han evaluado la concentración en relación a la distancia a la fuente de emisión con una clara relación. Por otra parte, la concentración en el interior de los domicilios suele ser menor, entre 0.1 y 1 f/l, aunque puede ser bastante más elevada, alcanzando casi 15 f/l, cuando se realizan operaciones de mantenimiento o reparación del amianto.⁷² Es interesante constatar que esta contaminación de hasta 1 f/l puede ser debida simplemente a la corrosión o desgaste de materiales y productos que contienen amianto.⁷³

En cualquier caso, comparada con la exposición ocupacional, la exposición no ocupacional es inferior en varios órdenes de magnitud. Asumiendo concentraciones ocupacionales en torno a 500-1000 f/l, y que de forma muy genérica, las concentraciones ambientales o domésticas podrían oscilar en un rango de 0.1 a 5 f/l, la exposición no ocupacional sería aproximadamente de 100 a 10000 veces menor que la ocupacional. La razón entre la exposición ocupacional y no ocupacional parece ser algo menor (entre 50 y 500 aproximadamente), cuando se compara la concentración de fibras o cuerpos de amianto en tejido pulmonar⁷⁶. Algunos valores de referencia o resultados de mediciones directas en tejido pulmonar se presentan en la tabla 9. En todo caso las mediciones en estos estudios no siempre son claramente definidas, especialmente para los no expuestos. Además la concentración de fibras en el pulmón no refleja estrictamente la concentración pleural. Por otra parte es notable que en algún caso la exposición en familiares de trabajadores expuestos se acerca al rango inferior de la exposición ocupacional.⁷⁷

TABLA 8. Niveles de exposición ambiental al amianto.

Circunstancias de la exposición	Fibras / litro	Referencia
<i>Proximidad a minas o a fuentes puntuales de emisión de amianto</i>		
Fábrica de fibrocemento, USA	0.6 - 2.2	(61)
Minas, fábrica de fibrocemento, Canadá	7.8	(21)
Minas de amianto, Sudáfrica	2.11	(21)
Fábrica de fibrocemento, Austria	0-2.2	(21)
Fábrica de fibrocemento, Italia	48.4	(61)
Minas de crisotilo (1974-1984), Canadá	46 - 10	(52)
Minas de crisotilo, Italia	2.5	(61)
Minas de crisotilo; Francia	1 - 17	(61)
Fábrica de fibrocemento, Italia		(70)
distancia 400 m	11 (3 - 19)	
distancia 800-1600 m	4.5 (0.5 - 8)	
distancia 2000-6000 m	1 (<0.4 - 2)	
Áreas industriales, Japón		(71)
diversas industrias	14	
industrias que procesan amianto	25.3	
cantera de crisotilo, >500 m	> 100	
500-1000 m	20 - 30	
<i>Contaminación ambiental general</i>		
Áreas urbanas, tráfico elevado, USA	0.9 - 9	(61)
Áreas urbanas, tráfico elevado, Austria	4.6	(21)
Áreas urbanas, Canadá	2 - 4	(21)
Áreas urbanas, Alemania	0.2 - 5	(21)
Áreas urbanas, Italia	0.47 - 5.6	(61)
Áreas urbanas, Japón	19.8 (4 -111)	(71)
Áreas urbanas, Alemania	0.05 (0.01-0.11)	(74)
<i>Contaminación en edificios</i>		
Domicilios particulares, UK	0.1 - 0.4	(61)
Edificios con recubrimiento de amianto,		
escuelas, USA	0.24 - 40	(61)
diversos edificios, Canadá	0.42	(61)
escuelas, UK	0.5 (<0.3 - 0.8)	(75)
Edificios con amianto, operaciones de mantenimiento (USA)	14.9	(72)
Diversos edificios con amianto, Canadá	0 - 9	(21)
Diversos edificios con amianto, Alemania	0.1 - 10	(21)
Tras obras de desamiantado, Alemania	2	(74)
Edificios, aparatos de calefacción con amianto, UK	<1 (<0.1 - 2)	
Contaminación a partir de materiales de amianto corroídos o desgastados, Alemania	0.2 -1.2	(73)

TABLA 9. Niveles de exposición al amianto en tejido pulmonar.

Circunstancias de la exposición	fibras (f) o cuerpos de asbesto (CA) / gr de tejido seco	Referencia
Referencia ERS (<i>European Respiratory Society</i>)		(76)
Máximo para exposición no ocupacional	0.3 - 1.5 f x10 ⁶	
Indicador de exposición ocupacional (ERS)	> 1000 CA	
Exposición, USA (tejido no desecado)		(77)
exposición ocupacional al amianto	2300 - 24000 CA	
familiares de trabajadores expuestos	1700 CA	
habitantes de edificios con amianto	0 - 20 CA	
Pacientes sin exposición ocupacional (España)		(78)
área urbana (Barcelona)	52.35 CA (0-430)	
área rural (Albacete)	5.37 CA (0-35)	
Área urbana, Londres (UK)		(79)
pacientes sin exposición ocupacional	35.8 f (x10 ⁶)	
pacientes con exposición ocupacional	263-1142 f (10 ⁶)	
Exposición ocupacional, Vancouver (Canadá)		(80)
anfíboles	30 - 444 f (x10 ⁶)	
crisotilo	330 - 540 f (x10 ⁶)	
población general	0.001 - 0.7 f (x10 ⁶)	
Exposición ocupacional a amosita o crisotilo		(81)
Australia	1.6 f (x10 ⁶)	
UK	5.9 f (x10 ⁶)	
USA	0.2 f (x10 ⁶)	
Sin exposición ocupacional		(81)
Australia	0.30 f (x10 ⁶)	
UK	0.36 f (x10 ⁶)	
USA	0.04 f (x10 ⁶)	

8.3 Riesgo de mesotelioma a niveles bajos de exposición, relación dosis-respuesta

Las mediciones realizadas fuera del ámbito laboral indican que el amianto es un contaminante ambiental muy extendido, aunque su concentración sea mucho menor que la debida a exposición ocupacional. Esto ha dado lugar a una gran preocupación debido al reconocimiento del amianto como cancerígeno. A pesar de las muchas evidencias y trabajos sobre los efectos del amianto, el riesgo asociado a niveles muy bajos de exposición es un tema

no resuelto todavía.⁸² Ello tiene importantes consecuencias en diversos ámbitos: la determinación del riesgo de MMP (en términos absolutos) entre los expuestos, el establecimiento de legislación y regulaciones en relación a la utilización del amianto, la prevención y compensación por enfermedades debidas al amianto, y la comprensión de los mecanismos de carcinogénesis del amianto. Podemos adoptar dos abordajes para evaluar los riesgos sobre la salud: el cualitativo se basa en observaciones empíricas sobre la frecuencia de MMP relacionada con diversas situaciones de exposición. El cuantitativo utiliza modelos matemáticos desarrollados a partir de datos que relacionan niveles de exposición (expresados de numéricamente) y la incidencia de MMP.

Modelos matemáticos de la relación entre mesotelioma y exposición al amianto

El modelo matemático más utilizado⁸³ se expresa mediante la función:

$$I(t) = K \times E \times [(T-T_0)^b - (T-T_0-D)^b],$$

donde $I(t)$ es la incidencia de MMP en el tiempo t , K es una constante que depende del tipo de fibra, E es la exposición media en f/ml, T es el número de años desde el inicio de la exposición, D es su duración y T_0 es el período de tiempo mínimo necesario para observar un incremento del riesgo de MMP. Actualmente los valores más aceptados para los parámetros del modelo son: $b = 3$, $T_0 = 10$, y $K = 1$ y 3 ($\times 10^{-8}$) para el crisotilo y los anfíboles respectivamente, y 1.5 para exposiciones mixtas. Este modelo está basado en una formulación previa de Doll y Peto (modelo D&P)²¹, que utilizaba $b = 4$. Algunas versiones simplificadas del mismo prescinden de T_0 y/o D .

Un modelo alternativo más reciente, propuesto por Hodgson y Darnton (H&D)⁸⁴ se expresa como:

$$P_m = A_t \times X^r,$$

donde P_m es el exceso de mortalidad por MMP (expresado como porcentaje de la mortalidad total), A_t es una función de la mortalidad total ajustada a una determinada edad, X es la exposición acumulada al amianto medida en f/ml-año (la concentración promedio en f/ml multiplicada por el número de años), y r es un parámetro estimado en un modelo de regresión de Poisson. El parámetro r determina la forma de la relación entre el exceso de mortalidad y la exposición acumulada ($r = 1$ indica relación lineal). Los parámetros del modelo H&D se determinan separadamente para cada tipo de fibra.

Problemas en la interpretación y extrapolación a niveles bajos de exposición

Los modelos presentados se basan sobre todo en datos de cohortes de expuestos ocupacionalmente, en general a dosis a partir de 10 f/ml-año, en la mayoría de los casos a anfíboles. Por tanto no es evidente que sus resultados puedan extrapolarse a exposiciones con dosis 100-1000 veces menores. Otro problema que rara vez se considera es el grado de variabilidad o error en la medición de la exposición. Para extrapolar las estimaciones de cualquier modelo a niveles de exposición muy diferentes de los que se han utilizado para calcular los parámetros del mismo (en este caso mucho menores) deben hacerse algunas asunciones. Una asunción habitual es considerar que el riesgo es proporcional a la dosis, y que la relación entre ambas es lineal. Aunque es relativamente razonable y ampliamente aceptada, la asunción de linealidad no siempre tiene una sólida base científica. Por otra parte, si la relación real no es lineal, el grado de error de la extrapolación a dosis muy bajas puede ser de gran magnitud.⁶⁹

El modelo D&P asume linealidad, pero cualquier estimación está en gran manera determinado por los factores temporales. El tiempo desde el inicio de la exposición es muy importante, haciendo que cualquier exposición en edades tempranas tenga un gran impacto. Este período es, sin embargo, el de mayor incertidumbre respecto a la información y el nivel de la exposición. Por su parte, el modelo H&D no considera la edad de inicio ni la duración de la exposición. Además, el uso de una dosis acumulada da el mismo valor a una exposición elevada durante un espacio corto de tiempo (por ejemplo 10 f/ml durante 1 año) que a una exposición menor durante un tiempo más prolongado (1 f/ml durante 10 años).

Una ventaja del modelo H&D es que permite que la relación dosis-respuesta no sea lineal. De hecho la forma de la relación parece ser diferente para la localización pleural y peritoneal.⁸⁴ Esto podría deberse a los factores que determinan la distribución de las fibras en diversos tejidos del organismo, más que a la dosis acumulada. La forma de la relación depende del parámetro de curvatura r , igual a 1 en la relación lineal. A partir de los datos sobre los que se elaboró el modelo las mejores estimaciones para r son 0.75 (IC-95% 0.27-1.3) en el mesotelioma pleural, y 2.1 (1.2-2.9) en el peritoneal. Una relación de tipo convexa ($r < 1$) significa que el riesgo de MMP se incrementa a un ritmo más acelerado a dosis bajas, pero más atenuado a dosis altas. De todas maneras, en ambas localizaciones, la forma de la función en el rango de exposiciones entre 10 y 100 f/ml-año no se desvían mucho de la relación lineal.

Desde el punto de vista biológico una relación no lineal parece más plausible. En muchos ensayos sobre cancerígenos la activación metabólica de los mismos decrece a dosis elevadas; por tanto la asunción de linealidad en el efecto puede dar lugar a una sobrestimación del

riesgo.⁸⁵ Por otra parte, las investigaciones recientes sobre carcinogénesis sugieren que deben tenerse en cuenta la biología y el metabolismo del carcinógeno así como el funcionalismo del órgano afectado.⁸⁶ Una relación no lineal entre amianto y MMP es más compatible con un riesgo de MMP dependiente de la concentración de fibras en el órgano diana, más que del simple número de fibras totales en el aire.

La dosis mínima o umbral de efecto

Una cuestión que ha adquirido un gran interés en relación al amianto es la existencia o no de un umbral de efecto (*threshold*), definido como un nivel de exposición por debajo del cual no existe riesgo. Desde el punto de vista toxicológico podría considerarse que dicho umbral existe en la carcinogénesis inducida por el amianto. Los argumentos se basan sobre todo en la hipótesis de que dicho proceso es una extensión o consecuencia del efecto inflamatorio crónico de la fibrosis, que en general requiere niveles de exposición elevados. Sin embargo, aunque muy probablemente esto sea válido para la carcinogénesis pulmonar, no parece que pueda aplicarse al mesotelioma. De hecho, la asbestosis no es un factor de riesgo de MMP, mientras que sí lo es del cáncer de pulmón. Por otra parte, si la concentración de fibras en el órgano diana es el principal determinante de la carcinogénesis, la existencia de un umbral es más plausible: si se requiere la acción conjunta de diversas fibras para producir un efecto puede haber un cierto nivel (concentración) en el que las fibras se encuentran demasiado separadas para que ese efecto sea posible. En relación a esta hipótesis es interesante constatar que las fibras de amianto tienden a concentrarse preferentemente en áreas determinadas de la pleura parietal en vez de presentar una distribución homogénea.²⁴

Una aproximación algo simplista para determinar cuantitativamente un umbral es definirlo como la menor dosis observada entre los casos.⁸⁶ Sin embargo esta definición es poco consistente conceptualmente: la ausencia de casos a un cierto nivel de exposición no puede interpretarse automáticamente como ausencia de riesgo. En sí mismo, el valor correspondiente a la menor dosis de exposición en los casos no aporta información alguna sobre la existencia de un teórico umbral. Por otra parte, en el contexto de la regulación de la exposición suele definirse como valor límite el nivel de exposición por debajo del cual no se puede detectar un exceso de riesgo. La aplicación de esta definición al concepto de umbral de efecto no parece tampoco adecuada; precisamente el objetivo de la regulación es disminuir el riesgo por debajo de tal nivel. La confirmación directa en términos estadísticos de la existencia de un umbral del efecto en poblaciones humanas es virtualmente imposible; a este respecto probablemente nos hallamos en el límite de lo que podemos resolver mediante los métodos epidemiológicos.⁸⁷

Evaluación del riesgo de mesotelioma a dosis bajas

La estimación del riesgo de MMP a dosis muy bajas de exposición al amianto se ha convertido en un importante problema de salud pública. Sin embargo la mayoría de datos disponibles provienen de estimaciones obtenidas en niveles de exposición mucho mayores. La extrapolación de dicho efecto con algunas asunciones es un procedimiento útil en muchos casos, pero en estas circunstancias presenta muchos problemas. Aunque la estimación directa del efecto en niveles bajos de exposición puede también presentar problemas, es muy probable que las incertidumbres en este caso sean menores que las derivadas de la simple extrapolación. Por supuesto tales estimaciones deben también interpretarse a la luz de sus posibles limitaciones metodológicas.⁸²

En la evaluación de datos empíricos sobre el efecto de la exposición a dosis bajas sería deseable disponer de las tasas de incidencia de MMP a diversos niveles de exposición. Por desgracia este enfoque es, en la práctica, inviable: se necesitarían evaluaciones válidas de niveles muy bajos de exposición en poblaciones amplias seguidas durante un largo período. En la investigación de enfermedades raras con largo período de latencia, siempre que la exposición pasada al factor de interés pueda estimarse de forma razonablemente válida y fiable, la alternativa lógica es el estudio caso-control. Esto nos lleva de nuevo a la consideración del abordaje cualitativo para el análisis del efecto de niveles bajos de exposición, incluyendo la posible existencia de un umbral de efecto. Estrictamente este es el caso en nuestro estudio, ya que no se dispone de una medida directa del nivel de exposición asociada a tasas de incidencia en grupos de población. Sin embargo, dentro del rango de (baja) exposición considerado al analizar únicamente a los no expuestos ocupacionalmente, es posible mostrar una relación dosis-respuesta entre exposición y riesgo de MMP, aunque tal relación se exprese de forma relativa. En conjunto, los resultados de nuestro estudio sugieren que la exposición no ocupacional a niveles bajos o muy bajos de exposición al amianto constituye un riesgo de MMP.

8.4 Proporción de mesoteliomas causados por el amianto y riesgo de base

Además de las fibras minerales (amianto y erionita) no parece haber otros factores de importancia causantes de MMP. Un número mínimo de MMP podría ser debido a las radiaciones aplicadas como tratamiento con radioterapia en pacientes con otros tumores, mientras que el papel del SV40 o posibles factores de susceptibilidad es muy discutible. A efectos prácticos, el impacto de estos factores es despreciable. Así pues, un MMP debe considerarse causado por el amianto, o bien como consecuencia de un nivel de riesgo de base, es decir, a la aparición 'espontánea' del tumor.⁶⁹ Sin embargo, la aceptación del origen

espontáneo en cualquier caso para el que no hay evidencias de exposición al amianto es un error; de hecho multitud de causas permanecerían desconocidas si no se investigasen de forma específica y sistemática. La exposición ocupacional ‘desconocida’ al amianto constituye un problema de salud pública, ya que muchos de esos casos pueden, de hecho, haber estado expuestos en el domicilio o sometidos a exposición ambiental.

Mesoteliomas no relacionados con el amianto y mesoteliomas espontáneos

Los principales datos epidemiológicos a favor de la existencia de un riesgo de base (o MMP espontáneos) provienen de la observación de casos en niños. En una revisión de 80 casos con una edad media de casi 10 años, en sólo dos se encontró una historia previa de exposición al amianto, y aún en estos casos el período de latencia de la enfermedad debió ser muy corto.⁶⁹ Sin embargo también se ha observado la existencia de fibras en los pulmones de niños, incluso de recién nacidos, lo que sugeriría la capacidad de las fibras de traspasar la barrera placentaria. Por otra parte, aunque raramente, en poblaciones adultas se han descrito casos con períodos de latencia de aproximadamente 5 años. Hay otros datos epidemiológicos que estarían a favor de la existencia de un riesgo de base de MMP, no relacionado con el amianto: la razón hombre/mujer en las series de casos sin exposición conocida al amianto tiende a ser 1, a diferencia del claro predominio del sexo masculino si se incluyen los expuestos. Además, tales casos son, en promedio, 10 años más jóvenes que los casos expuestos. Así mismo, mientras que la incidencia de MMP está altamente determinada por el tiempo desde el inicio de la exposición, la curva en los no expuestos es proporcional a la edad, como si la (hipotética) exposición se hubiese iniciado al nacer. Aunque todos estos datos apuntan a su ausencia de relación con el amianto, no puede excluirse que se trate de grupos de población altamente susceptibles, en los que el MMP aparecería tras exposiciones al amianto tan bajas y durante períodos inusualmente cortos, que tal exposición permanece desconocida. También se ha informado de la existencia de posibles MMP antes de la introducción industrial masiva del amianto. Sin embargo la validez de la búsqueda retrospectiva de casos es altamente cuestionable;⁶⁹ de hecho alguno de ellos podría asociarse a otras fibras, como la erionita. Algunas de las evidencias más consistentes sobre el posible origen espontáneo de algunos mesoteliomas provienen de la observación de MMP en algunos animales. Tal como ocurre en el hombre, la exposición ambiental es posible en los animales domésticos. Sin embargo ésta es menos probable en animales salvajes, incluyendo peces.⁶⁹

En resumen, actualmente se acepta que un reducido número de casos de mesotelioma puede ocurrir sin exposición previa al amianto. Sin embargo, la probabilidad de aparición de estos MMP debe ser, en cualquier caso, muy baja. Determinar si esos mesoteliomas aparecen de forma ‘espontánea’, así como la estimación de su incidencia es difícil. Por otra parte, el

problema principal es más bien estimar qué proporción de MMP es atribuible a causas exógenas conocidas, y qué proporción puede ser de aparición espontánea, o al menos no atribuible a causas identificadas.⁸⁸

Proporción de casos de mesotelioma pleural atribuibles al amianto

Según los resultados de nuestro estudio, en España casi nueve de cada diez MMP son atribuibles al amianto (tabla 7). Como máximo un 12% de los MMP podrían ser de origen espontáneo. No puede descartarse totalmente, sin embargo, que algunos de esos casos tengan alguna causa definida aunque desconocida con los datos disponibles, como las radiaciones, o incluso que se trate de casos en los que la fuente de exposición al amianto no se ha identificado aún. Tampoco puede descartarse que existiendo una fuente de exposición ésta no haya sido referida en la entrevista. Debe mencionarse a este respecto que la exposición de origen doméstico o ambiental sería responsable aproximadamente de 1 de cada cuatro casos de MMP (26%). En muchos trabajos estos casos hubiesen sido considerados como posiblemente espontáneos.

La fracción atribuible es un parámetro específico de cada población, que depende de la prevalencia de exposición en la misma y del riesgo relativo. Aunque la estimación en nuestro estudio se refiere a la población española, los datos correspondientes a la exposición no ocupacional provienen del estudio europeo. La razón para ello es disponer de estimaciones más estables dado que el número de casos y controles es bajo. De todas maneras el efecto de las exposiciones doméstica y ambiental es bastante homogéneo entre los diferentes centros. Restringiendo el análisis a los dos centros españoles la estimación puntual de la FAP es muy similar (resultados no presentados), aunque con un intervalo más amplio. Por otra parte, el RR para la estimación de la FAP debe ser el que mejor refleje el efecto de la exposición. En nuestro caso la estimación de RR está ajustada por centro, sexo y edad. Además, la exposición ocupacional se ha expresado categorizada según los niveles de intensidad, que es la que mejor refleja la relación dosis-respuesta. Para la exposición no ocupacional se han usado los estimadores del modelo con tres indicadores de la exposición, dos para la exposición exclusiva a cada una de las fuentes (doméstica o ambiental) y el tercero para la exposición simultánea a ambas.

Las estimaciones de la FAP de origen ocupacional y no ocupacional se han realizado de forma separada, y luego se han combinado. Los niveles de concentración de fibras mencionados en la *sección 8.2* son sólo orientativos. Al no haberse realizado mediciones directas de la exposición en los pacientes de nuestro estudio no es posible establecer una equivalencia de exposición ocupacional y no ocupacional. Se ha mantenido, por tanto, el

enfoque cualitativo antes mencionado. Por otra parte se ha considerado que los expuestos y no expuestos (ocupacionalmente) constituyen, desde el punto de vista estadístico, dos poblaciones independientes. Por lo tanto, en la estimación de la varianza al multiplicar o sumar las FAP de origen ocupacional y no ocupacional se ha asumido covarianza nula.⁸⁹ Muy pocos estudios dan estimaciones de la proporción de casos atribuibles en la población, en algunos casos porque no está clara la base de población de referencia. Entre los estudios caso-control sólo uno en Estados Unidos⁶⁵ tuvo en cuenta el origen doméstico o ambiental, aunque éstos sólo incluían la exposición de familiares de trabajadores expuestos o la residencia en la vecindad de minas de amianto. En conjunto su estimación de la proporción de casos de MMP atribuibles a la exposición al amianto de cualquier origen era del 88% en los hombres y mucho menor en las mujeres (23%), aunque esta última incluía los de origen peritoneal.

9. CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los resultados de los diversos aspectos del estudio que se han presentado y discutido, se pueden formular las siguientes conclusiones:

- (1) La *exposición no ocupacional* al amianto es una *causa de mesotelioma maligno de la pleura*. Dicha exposición no se limita a la de los familiares de trabajadores expuestos o a los residentes en la vecindad de minas o fábricas de fibrocemento. *El riesgo observado corresponde a la contaminación ambiental* por fibras de amianto en áreas industriales, así como la *exposición doméstica* derivada de las fibras desprendidas por corrosión o manipulación de productos y materiales instalados que contienen amianto.
- (2) *No parece haber un nivel seguro de exposición al amianto*, al menos en lo que se refiere al mesotelioma pleural. El riesgo observado en la exposición doméstica y ambiental corresponde a concentraciones muy bajas, de 0.1 a 1 f/l, muy inferiores a las concentraciones consideradas aceptables en la regulación de la exposición ocupacional.
- (3) Además de la fabricación de productos de fibrocemento y el trabajo en astilleros, tradicionalmente conocidos por su elevada exposición al amianto, se han identificado las principales *ocupaciones* que comportan un *incremento del riesgo de mesotelioma pleural en la población española* por su posible exposición al amianto. Los principales grupos ocupacionales son: trabajadores del lavado, limpieza y planchado de ropa; conductores de máquinas para el movimiento de tierra y similares; ajustadores y mecánicos electricistas;

fontaneros, calefactores e instaladores de tuberías; montadores y ajustadores e instaladores de maquinaria; electricistas; y albañiles.

- (4) A pesar de que la relación entre mesotelioma pleural y amianto es bien conocida y se reconoce el mesotelioma como enfermedad profesional en la legislación, entre los pacientes con mesotelioma que han estado expuestos al amianto la *proporción de casos con reconocimiento de enfermedad profesional en España es muy baja*.
- (5) En la población del estudio, o en poblaciones con actividades industriales similares, casi *nueve de cada diez casos de mesotelioma pleural (88%) son atribuibles a la exposición al amianto*. El origen ocupacional de la exposición sería responsable aproximadamente del 62%, mientras que algo más de una cuarta parte de los mesoteliomas pleurales (26%) podría ser debida a la exposición doméstica o ambiental al amianto.

EPÍLOGO

El mesotelioma y otros efectos sobre la salud tras la prohibición del amianto

Aunque la Unión Europea ya había propuesto la prohibición del amianto,³⁴ en el momento en que se publicaron los artículos de la presente investigación aún estaban permitidos algunos usos del crisotilo en España. Sin embargo poco tiempo después (diciembre de 2001) se adoptaron las disposiciones de la directiva europea y quedó prohibida la comercialización y uso de todo tipo de fibras de amianto.³⁹ También en el 2001 se dio un paso de gran importancia cuando la Organización Mundial del Comercio reconoció que no existe un nivel de seguridad para la exposición al amianto, que todos los tipos de amianto son cancerígenos y que no es posible establecer un riesgo controlado en la producción y fabricación de productos con amianto.⁹⁰ Sin embargo la manufactura de productos de amianto no está prohibida en muchos países en vías de desarrollo, y en países productores como Canadá, aunque el uso está prohibido, se permite la exportación de crisotilo. La eliminación del amianto es la única forma eficaz de prevención del MMP, por lo que su prohibición es un elemento fundamental. Sin embargo, las características propias tanto de la exposición como de la enfermedad hacen que la problemática de los efectos sobre la salud del amianto no pueda considerarse aún completamente resuelta. Aunque se trata de una cuestión que va más allá de los objetivos de esta tesis, una visión actualizada del problema no puede dejar de abordar algunos elementos claves en el futuro, tales como: (1) los sustitutos del amianto; (2) la problemática del amianto instalado; (3) el problema de salud del mesotelioma pleural; (4) el seguimiento de la población expuesta; y (5) las perspectivas y propuestas de futuro.

Sustitutos del amianto

A pesar de sus efectos nocivos para la salud el amianto ha sido un elemento muy valioso para la industria, lo que explica su amplia utilización. Así pues, al plantearse su eliminación por sus efectos cancerígenos enseguida se buscaron otros materiales que pudieran sustituirlo. Los principales materiales utilizados para la sustitución del amianto son las fibras minerales artificiales y las orgánicas. Entre las fibras minerales la más utilizada es la fibra de vidrio, tanto en forma de lana como de filamento continuo; también se han usado las lanas de roca, de escorias y las fibras cerámicas refractarias. Las principales fibras orgánicas son las de paramida, celulosa y de alcohol polivinílico. En general todas estas fibras tienen un diámetro superior al de las fibras de amianto, lo que hace que la fracción respirable sea menor. Por otra parte, todas ellas pueden romperse o degradarse mucho más fácilmente que las fibras de amianto. La biopersistencia y la longitud de las fibras son dos elementos determinantes de la

potencia carcinogénica. Actualmente tanto las fibras orgánicas como la fibra de vidrio y las lanas de vidrio, roca y escorias se consideran como no cancerígenas.^{91,92} Sólo las fibras cerámicas refractarias y algunas fibras de vidrio de características especiales, usadas en la fabricación de filtros y baterías, se consideran como posibles cancerígenos (grupo 2B de la IARC), debido a su mayor biopersistencia y a sus efectos en estudios experimentales, a pesar de que no hay evidencias de sus efectos en el hombre.⁹¹ Por otra parte las fibras cerámicas refractarias han mostrado en algunos estudios efectos respiratorios no neoplásicos.^{93,94} En concreto se han asociado a imágenes radiológicas compatibles con neumoconiosis, placas pleurales, incremento de síntomas respiratorios inespecíficos y afectación de la función pulmonar, con disminución de FVC y FEV₁.

El amianto instalado

La amplia difusión del amianto en el pasado hace que éste se encuentre presente en multitud de edificios, productos o medios de transporte. Sin embargo el desamiantado no es una operación exenta de riesgos. Debe recordarse que el peligro para la salud del amianto depende de la inhalación de las fibras. Por tanto la evaluación de la probabilidad de que se desprendan fibras debe ser un elemento clave al decidir si hay o no que retirar el amianto instalado. Por otra parte, la realización del desamiantado requiere personal cualificado y equipos especializados, lo que encarece en gran manera el proceso. Una primera fase en el abordaje de la problemática del desamiantado es la identificación del amianto o piezas de amianto instalado. En un segundo nivel debe considerarse la retirada oportunista: si debe procederse a la reparación de piezas o equipo que contenga amianto, puede aprovecharse esta circunstancia para su sustitución. El desamiantado sistemático sólo debe considerarse tras una exhaustiva evaluación de los costes y beneficios que comportaría. En cualquier caso, sea de forma oportunista o sistemática, el desamiantado es una actividad regulada, que sólo puede llevarse a cabo por parte de empresas y personal autorizados.⁹⁵ El amianto retirado debe considerarse un residuo peligroso cuyo tratamiento y almacenaje están también regulados.

Evolución de la frecuencia del mesotelioma

Una de las características ya mencionadas del mesotelioma es su largo período de latencia entre el inicio de la exposición y la aparición de la enfermedad, que puede ser de 20 a 40 años. Por ello los efectos del amianto pueden permanecer activos mucho tiempo tras su eliminación. Las proyecciones realizadas a partir de los datos de varios países europeos (Gran Bretaña, Francia, Alemania, Italia, Holanda y Suiza) revelan que el número previsto de muertes por cáncer de pleura en el sexo masculino se duplicará entre el quinquenio 1990-94 y el 2015-

2019, a partir del cual comenzaría a declinar.⁹⁶ La elevada incidencia de mesotelioma en la cohorte de hombres nacidos entre 1945-50 refleja la intensiva utilización del amianto en la década de los 60, al inicio de su vida laboral. Por el contrario, la generación con mayor afectación por mesotelioma en los Estados Unidos es la de los nacidos entre 1925-1929, con un máximo en la incidencia esperada alrededor del 2000, como reflejo del período de máxima utilización y consumo de amianto entre 1930 y 1960.⁹⁷ Así pues, a pesar de la eliminación del amianto, el mesotelioma pleural seguirá constituyendo un problema de salud pública en las próximas décadas.

Seguimiento y control de los expuestos

Como ya se ha mencionado (*sección 1.5*) ni la vigilancia periódica ni la quimioprofilaxis han mostrado gran eficacia para disminuir la mortalidad por mesotelioma. Tampoco han sido buenos sus resultados respecto al cáncer de pulmón. Sin embargo no debe olvidarse el aspecto de soporte psicológico que representa para quienes son conscientes de haber estado expuestos saber que son objeto de atención. La correcta información sobre la probabilidad real de MMP, baja en términos absolutos aún en personas con exposición elevada, es importante, aunque no siempre fácil de transmitir. Así mismo, este seguimiento debe asegurar el acceso rápido y efectivo al mejor tratamiento posible si se identifica algún problema de salud potencialmente debido al amianto. Quizá la principal justificación del seguimiento de trabajadores expuestos al amianto, incluso tras la conclusión de su vida laboral, es la identificación de casos con derecho legal a compensación al ser reconocidos como casos de enfermedad profesional. En España, sorprendentemente, estos casos son casi inexistentes. Un elemento adicional que pueden ofrecer los programas de seguimiento de los expuestos al amianto en relación al cáncer de pulmón es la aplicación simultánea de intervenciones dirigidas a eliminar el hábito de fumar, dado el efecto sinérgico de ambos factores.

Perspectivas y propuestas de futuro

La regulación y prohibición del amianto se ha extendido ya a muchos países desarrollados, pero la protección es aún muy deficiente en países en vías de desarrollo. La adopción y eficacia de estas medidas dependen en buena parte de la limitación de las exportaciones en los países productores. Por otra parte, incluso en los países desarrollados y en concreto dentro de la UE, existen importantes diferencias legislativas, especialmente en aspectos relativos a la compensación a las víctimas de enfermedades causadas por el amianto. Se hace necesaria la armonización de criterios en este ámbito.

El MMP es una enfermedad de mal pronóstico por la dificultad de realizar un diagnóstico precoz y su mal abordaje terapéutico. Esta apreciación, unida al hecho de que es un tumor relativamente poco frecuente, provoca que quizá haya habido un déficit de investigación en aspectos clínicos relevantes. Es necesario incrementar la investigación dirigida a la mejora del manejo y tratamiento de la enfermedad y el desarrollo y aplicación de medios de diagnóstico más efectivos en el mesotelioma y otras enfermedades relacionadas con el amianto. La investigación clínica debe integrar, además, los costes humanos y sociales de la enfermedad, tanto para las víctimas como para sus familiares.

Finalmente, la investigación básica aporta elementos necesarios para una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y los mecanismos de acción de los cancerígenos. Algunos aspectos de la susceptibilidad genética o características de la respuesta inflamatoria podrían tener un papel como cofactores de las fibras de amianto. Parte de este conocimiento también puede ser de utilidad en la identificación de nuevos elementos necesarios para el diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, se ha continuado invirtiendo una cantidad no despreciable de recursos en la investigación sobre otros posibles factores de riesgo. Esos trabajos han fracasado repetidamente en su intento de encontrar otras causas de MMP, o al menos no cambian el aspecto sustantivo de que el amianto es responsable de casi el 90% de las muertes por mesotelioma.

La investigación etiológica es fundamental en la prevención y control de las enfermedades. Si se identifica un factor de riesgo susceptible de eliminación, ésta constituye la mejor forma de prevención primaria. Este es el caso del mesotelioma respecto al amianto, que es, además, la única causa claramente identificada. La prohibición de la producción y uso del amianto es su consecuencia lógica. Una vez eliminado el amianto, el tratamiento de sus consecuencias y la compensación por sus perjuicios deben ser las prioridades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bégin R, Chalifour JF. Asbestos-Related Diseases. Editorial related to Chapter 254: Environmental Lung Diseases. In: Brawnwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). Harrison's Online. The McGraw-Hill Companies 2001-2002. (www.harrisonsonline.com). Updated August 16, 2002.
2. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Statement on malignant mesothelioma in the United Kingdom. *Thorax* 2001;56:250-65.
3. Steele JPC, Rudd RM. Malignant mesothelioma: predictors of prognosis and clinical trials. *Thorax* 2000;55:725-6.
4. Grondin SC, Sugarbaker DJ. Pleuropneumectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999;116(6 Suppl):450S-4S.
5. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 1998;16:145-52.
6. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000;55:731-5.
7. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J, eds. Cancer Incidence in Five Continents Volume VII. IARC Scientific Publications No. 143. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997.
8. Kjaergaard J, Andersson M. Incidence rates of malignant mesothelioma in Denmark and predicted future number of cases among men. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:112-7.
9. López-Abente G, Pollán M, Escolar A, Errezola M, Abaira V. Atlas de Mortalidad por Cáncer y Otras Causas en España 1978-1992. Madrid: Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer, 1996.

10. GEMEBBA (Grupo de Estudio del Mesotelioma en Barcelona: González CA, Agudo A, Ruano I, Hernández S, López F, Brosa J, Turuguet D, Bernal X, Ram, J). Mortalidad por mesotelioma pleural en la provincia de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1993; 101:565-9.
11. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs Vol. 1 to 42. Supplement 7. Lyon: IARC, 1987.
12. Baris I, Simonato L, Artvinli M, Pooley F, Saracci R, Skidmore J, Wagner C. Epidemiological and environmental evidence of the health effects of exposure to erionite fibres: a four-year study in the Cappadocian region of Turkey. *Int J Cancer* 1987;39:10-7.
13. Neugut AI, Ahsan H, Antman KH. Incidence of malignant pleural mesothelioma after thoracic radiotherapy. *Cancer* 1997;80:948-50.
14. Weissmann LB, Corson JM, Neugut AI, Antman KH. Malignant mesothelioma following treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1996;14:2098-100.
15. Huncharek M. Genetic factors in the aetiology of malignant mesothelioma. *Eur J Cancer* 1995;31A:1741-7.
16. Saracci R, Simonato L. Familial malignant mesothelioma. *Lancet* 2001;358:1813-4.
17. Carbone M, Rizzo P, Pass HI. Simian virus 40, poliovaccines and human tumors: a review of recent developments. *Oncogene* 1997;16:1877-88.
18. Strickler HD, Goedert JJ, Devesa SS, Lahey J, Fraumeni JF Jr, Rosenberg PS. Trends in U.S. pleural mesothelioma incidence rates following simian virus 40 contamination of early poliovirus vaccines. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:38-45.
19. Muscat JE, Huncharek M. Dietary intake and the risk of malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 1996;73:1122-5.
20. Merler E, Buiatti E, Vainio H. Surveillance and intervention studies on respiratory cancers in asbestos-exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 1997;23:83-92.

21. World Health Organization. Asbestos and Other Natural Mineral Fibres. International Programme on Chemical Safety (IPCS), Environmental Health Criteria No. 53. Geneva: World Health Organization, 1986.
22. World Health Organization. Chrysotile Asbestos. International Programme on Chemical Safety (IPCS), Environmental Health Criteria No. 203. Geneva: World Health Organization, 1998.
23. Suzuki Y, Yuen SR. Asbestos fibers contributing to the induction of human malignant mesothelioma. *Ann N Y Acad Sci* 2002;982:160-76.
24. Boutin C, Dumortier P, Rey F, Viallat JR, De Vuyst P. Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:444-9.
25. Kane AB, Boffetta P, Saracci R, Wilbourn JD (eds). Mechanisms of Fibre Carcinogenesis. IARC Scientific Publications No. 140. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1996.
26. Robledo R, Mossman B. Cellular and molecular mechanisms of asbestos-induced fibrosis. *J Cell Physiol* 1999;180:158-66.
27. Kamp DW, Weitzman SA. The molecular basis of asbestos induced lung injury. *Thorax* 1999;54:638-52.
28. Murthy SS, Testa JR. Asbestos, chromosomal deletions, and tumor suppressor gene alterations in human malignant mesothelioma. *J Cell Physiol* 1999;180:150-7.
29. Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. Mesothelioma. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;127:93-110.
30. Marchi E, Liu W, Broaddus VC. Mesothelial cell apoptosis is confirmed in vivo by morphological change in cytokeratin distribution. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;278:L528-35.
31. Liu W, Ernst JD, Courtney Broaddus V. Phagocytosis of crocidolite asbestos induces oxidative stress, DNA damage, and apoptosis in mesothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:371-8.

32. Wu J, Liu W, Koenig K, Idell S, Broaddus VC. Vitronectin adsorption to chrysotile asbestos increases fiber phagocytosis and toxicity for mesothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:L916-23.
33. International Ban Asbestos Secretariat. National Asbestos Bans. (<http://www.ibas.btinternet.co.uk/index.htm>). Accessed 26-03-2003.
34. Directiva 1999/77/CE de la Comisión, de 26 de julio, por la que se adapta al progreso técnico por sexta vez el anexo I de la Directiva 76/769/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros que limitan la comercialización y el uso de determinadas sustancias y preparados peligrosos (amianto). Bruselas. Diario Oficial de las Comunidades Europeas 6.8.1999.
35. Orden de 31 de octubre de 1984 por la que se aprueba el Reglamento sobre Trabajos con Riesgo de Amianto. B.O.E. núm. 267 de 7 de noviembre de 1984.
36. Real Decreto 1406/1989, de 10 de noviembre, por el que se impone limitaciones a la comercialización y uso de ciertas sustancias y preparados peligrosos. B.O.E. núm. 278 de 20 de noviembre de 1989.
37. Orden de 26 de julio de 1993 por la que se modifican los artículos 2.º, 3.º y 13 de la Orden 31 de octubre de 1984 por la que se aprueba el Reglamento sobre Trabajos con Riesgo de Amianto y el artículo 2.º de la Orden de 7 de enero de 1987 por la que se establecen normas complementarias al citado Reglamento. B.O.E. núm. 186 de 5 de agosto de 1993.
38. Orden de 30 de diciembre de 1993, por el que se modifica el Anexo I del Real Decreto 1406/1989, de 10 de noviembre, por el que se impone Limitaciones a la comercialización y uso de ciertas sustancias y preparados peligrosos. BOE de 5 de enero de 1994.
39. Orden de 7 de diciembre de 2001 por la que se modifica el anexo I del Real Decreto 1406/1989, de 10 de noviembre, por el que se imponen limitaciones a la comercialización y al uso de ciertas sustancias y preparados peligrosos. BOE núm. 299 de 14 de diciembre de 2001.

40. Real Decreto 1995/1978, de 12 de mayo, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social. B.O.E. núm. 203 de 25 de agosto de 1978.
41. Selikoff IJ. Foreword. In: *Asbestos: Guidelines for Workers*. Brussels: International Confederation of Free Trade Unions (ICFTU), 1999. <http://www.icftu.org>.
42. Tweedale G. Asbestos and its lethal legacy. *Nat Rev Cancer* 2002;2:311-5.
43. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955;12:81-6.
44. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and peritoneum and asbestos exposure in the North-Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960;17:260-71.
45. Cullen MR. Chrysotile asbestos: enough is enough. *Lancet* 1998;351:1377-8.
46. Gardner MJ, Saracci R. Effects on health of non-occupational exposure to airborne mineral fibres. En: Bignon J, Peto J, Saracci R (eds). *Non-Occupational Exposure to Mineral Fibres*. IARC Scientific Publications No. 90. p. 375-397. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1989.
47. Howel D, Arblaster L, Swinburne L, Schweiger M., Renvoize E, Hatton P. Routes of asbestos exposure and the development of mesothelioma in an English region. *Occup Environ Med* 1997;54:403-9.
48. Sakellariou K, Malamou-Mitsi V, Haritou A, Koumpaniou C, Stachouli C, Dimoliatis ID, Constantopoulos SH. Malignant pleural mesothelioma from nonoccupational asbestos exposure in Metsovo (north-west Greece): slow end of an epidemic?. *Eur Respir J* 1996; 9:1206-10.
49. Yazicioglu S, Ilcayto R, Balci K, Sayli BS, Yorulmaz B. Pleural calcification, pleural mesotheliomas, and bronchial cancers caused by tremolite dust. *Thorax* 1980;35:564-9.
50. Luce D, Brochard P, Quenel P, Salomon-Nekiriai C, Goldberg P, Billon-Galland MA, Goldberg M. Malignant pleural mesothelioma associated with exposure to tremolite. *Lancet* 1994;344:1777.

51. Hansen J., de Klerk NH, Musk AW, Hobbs MST. Environmental exposure to crocidolite and mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:69-75.
52. Camus M, Siemiatycki J, Meek B. Nonoccupational exposure to chrysotile asbestos and the risk of lung cancer. *N Eng J Med* 1998;338:1565-71.
53. Magnani C, Ivaldi C, Botta M, Terracini B. Pleural malignant mesothelioma and environmental asbestos exposure in Casale Monferrato, Piedmont. Preliminary analysis of a case-control study. *Med Lav* 1997;88:302-9.
54. Magnani C, Agudo A, Gonzalez CA, Andrion A, Calleja A, Chellini E, Dalmaso P, Escolar A, Hernandez S, Ivaldi C, Mirabelli D, Ramirez J, Turuguet D, Usel M, Terracini B. Multicentric study on malignant pleural mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos. *Br J Cancer* 2000;83:104-11.
55. Agudo A, González CA, Bleda MJ, Ramírez J, Hernández S, López F, Calleja A, Panadés R, Turuguet D, Escolar A, Beltrán M, González-Moya JE. Occupation and risk of malignant pleural mesothelioma: A case-control study in Spain. *Am J Ind Med* 2000;37:159-68.
56. Agudo A, Gonzalez CA. Secondary matching: a method for selecting controls in case-control studies on environmental risk factors. *Int J Epidemiol* 1999;28:1130-3.
57. Escolar A, Gonzalez C, Agudo A, Calleja A, Beltran M, Gonzalez-Moya J, Hernandez S, Panades R, Ramirez J, Turuguet D. Information about occupational exposure to asbestos given to cases in an etiological study: ethical aspects. *Eur J Epidemiol* 2001;17:1-6.
58. Breslow EN, Day N. Statistical methods in cancer research. Vol. 1. The analysis of case-control studies. IARC Scientific Publications No. 32. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1980.
59. Benichou J, Gail MH. Variance calculations and confidence intervals for estimates of the attributable risk based on logistic models. *Biometrics* 1990;46:991-1003.
60. Greenland S, Drescher K. Maximum likelihood estimation of the attributable fraction from logistic models. *Biometrics* 1993;49:865-72.

61. Bourdes V, Boffetta P, Pisani P. Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2000;16:411-7.
62. Iwatsubo Y, Pairon JC, Boutin C, Ménard O, Massin N, Caillaud D, Orłowski E, Galateau-Salle F, Bignon J, Brochard P. Pleural mesothelioma: Dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1998;148:133-42.
63. Tuomi T, Huuskonen M, Virtano M, Tossavainen A, Tammilehto L, Mattson K, Lahdensuo A, Mattila J, Karhunen P, Lippo K, Tala E. Relative risk of mesothelioma associated with different levels of exposure to asbestos. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:404-8.
64. Cicioni C, London SJ, Garabrant DH, Bernstein L, Phillips K, Peters JM. Occupational asbestos exposure and mesothelioma risk in Los Angeles County: Application of an occupational hazard survey job-exposure matrix. *Am J Ind Med* 1991;20:371-9.
65. Spirtas R, Heineman EF, Bernstein L, Beebe GW, Keehn RJ, Stark A, Harlow BL, Benichou J. Malignant mesothelioma: attributable risk of asbestos exposure. *Occup Environ Med* 1994;51:804-11.
66. Muscat JE, Wynder EL. Cigarette smoking, asbestos exposure, and malignant mesothelioma. *Cancer Res* 1991;51:2263-7.
67. Teschke K, Morgan MS, Checkoway H, Franklin G, Spinelli JJ, van Belle G, Weiss NS. Mesothelioma surveillance to locate sources of exposure to asbestos. *Can J Public Health* 1997;88:163-8.
68. Rogers AJ, Leigh J, Berry G, Ferguson DA, Mulder HB, Ackad M. Relationship between lung asbestos fiber type and concentration and relative risk of mesothelioma. *Cancer* 1991;67:1912-20.
69. Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999;56:505-13.

70. Marconi A, Cecchetti G, Barbieri M. Airborne mineral fibre concentrations in an urban area near an asbestos-cement plant. En: Non-Occupational Exposure to Mineral Fibres. IARC Scientific Publications No. 90. Bignon J, Peto J, Saracci R (eds). p. 336-346. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1989.
71. Kohyama N. Airborne asbestos levels in non-occupational environments in Japan. En: Non-Occupational Exposure to Mineral Fibres. IARC Scientific Publications No. 90. Bignon J, Peto J, Saracci R (eds). p 262-276. Lyon: 1989. International Agency for Research on Cancer, 1989.
72. Corn M. Airborne concentrations of asbestos in non-occupational environments. *Ann Occup Hyg* 1994;38:495-502.
73. Spurny KR. Asbestos fibre release by corroded and weathered asbestos-cement products. En: Non-Occupational Exposure to Mineral Fibres. IARC Scientific Publications No. 90. Bignon J, Peto J, Saracci R (eds). p. 367-371. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1989.
74. Rödelsperger K, Teicher U, Marfels H, Spurnuy K, Arhelger R, Voitowitz HJ. Measurement of inorganic fibrous particulates in ambient air and indoors with the scanning electron microscope. En: Non-Occupational Exposure to Mineral Fibres. IARC Scientific Publications No. 90. Bignon J, Peto J, Saracci R (eds). p. 361-366. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1989.
75. Burdett GJ, Jaffrey SAMT, Rood AP. Airborne asbestos fibre levels in buildings: a summary of UK measurements. En: Non-Occupational Exposure to Mineral Fibres. IARC Scientific Publications No. 90. Bignon J, Peto J, Saracci R (eds). p. 277-290. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1989.
76. De Vuyst P, Karjalainen A, Dumortier P, Pairen JC, Monso E, Brochard P, Teschler H, Tossavainen A, Gibbs A. Guidelines for mineral fibre analyses in biological samples: report of the ERS Working Group. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1998;11: 1416-26.
77. Roggli VL, Longo WE. Mineral fibre content of lung tissue in patients with environmental exposures: household contacts vs building occupants. *Ann N Y Acad Sci* 1991;643:511-8.

78. Monsó E, Texidó A, López D, Aguilar X, Fiz J, Ruiz J, Rosell A, Vaquero M, Morera J. Asbestos bodies in normal lung of western Mediterranean populations with no occupational exposure to inorganic dust. *Arch Environ Health* 1995;50:305-11.
79. Wagner JC, Newhouse ML, Corrin B, Rossiter CE, Griffiths DM. Correlation between lung fibre content and disease in East London asbestos factory workers. En: Non-Occupational Exposure to Mineral Fibres. IARC Scientific Publications No. 90. Bignon J, Peto J, Saracci R (eds). p. 444-448. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1989.
80. Churg AL, Wright JL. Fibre content of lung in amphibole- and chrysotile-induced mesothelioma: implications for environmental exposure. En: Non-Occupational Exposure to Mineral Fibres. IARC Scientific Publications No. 90. Bignon J, Peto J, Saracci R (eds). p. 314-318. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1989.
81. Berry G, Rogers AJ, Pooley FD. Mesotheliomas – Asbestos exposure and lung burden. En: Non-Occupational Exposure to Mineral Fibres. IARC Scientific Publications No. 90. Bignon J, Peto J, Saracci R (eds). p. 486-496. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1989.
82. Siemiatycki J, Boffetta P. Invited commentary: Is it possible to investigate the quantitative relation between asbestos and mesothelioma in a community-based study? *Am J Epidemiol* 1998;148:143-7.
83. Boffetta P. Health effects of asbestos exposure in humans: a quantitative assessment. *Med Lav* 1998;89:471-80.
84. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000;44:565-601.
85. Commins BT. Estimations of risk from environmental asbestos in perspective. En: Non-Occupational Exposure to Mineral Fibres. IARC Scientific Publications No. 90. Bignon J, Peto J, Saracci R (eds). p. 476-485. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1989.
86. Browne K. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2001;45:327-9.

87. Hodgson JT, Darnton A. Re: The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2001;45:336-8.
88. Pinto C, Soffritti M, Maltoni C. Ignored occupational risks of asbestos mesotheliomas. *Med Lav* 1995;86:484-9.
89. Armitage P, Berry G. Statistical methods in Medical Research. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994.
90. World Trade Organization. European Communities – Measures affecting asbestos and asbestos-containing products. Report of the Appellate Body. WT/DS135/AB/R. 12 March 2001.
91. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Man-Made Vitreous Fibres. Vol. 81 (2002). Lyon: IARC Cancer Databases.
<http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol43/43-01.htm>. Updated: 23 August 2002.
92. Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE). Risk to human health from chrysotile asbestos and organic substitutes. European Commission. Directorate-General Health Consumer Protection. 35th CSTEE plenary meeting. Brussels, 17 December 2002. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sct/outcome_en.html.
93. Cowie HA, Wild P, Beck J, Auburtin G, Piekarski C, Massin N, Cherrie JW, Hurley JF, Miller BG, Groat S, Soutar CA. An epidemiologic study of the respiratory health of workers in the European refractory ceramic fibre industry. *Occup Environ Med* 2001;58: 800-10.
94. Lockey JE, LeMasters GK, Levin L, Rice C, Yiin J, Reutman S, Papes D. A longitudinal study of chest radiographic changes of workers in the refractory ceramic fiber industry. *Chest* 2002;121:2044-51.
95. Calleja A, Hernández S. Amiant en edificis i instal·lacions. Què fer?. Col·lecció Prevenció de Riscos Laborals, 1 (CD). Barcelona: Centre de Seguretat i Condicions de Salut en el Treball (CSCST). Direcció General de Relacions Laborals, Departament de Treball, Generalitat de Catalunya, 2001.

96. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999;79:666-72.
97. Price B. Analysis of current trends in United States mesothelioma incidence. *Am J Epidemiol* 1997;145:211-8.

AGRADECIMIENTOS

EQUIPO INVESTIGADOR

BARCELONA: Antonio Agudo¹, Carlos A. González¹, Josep Ramírez², Santos Hernández³, Assumpta Calleja³, Domènec Turuguet⁴, Rafael Panadés³, Francisca López³

CÁDIZ: Antonio Escolar⁵, Manuel Beltrán⁵, José González-Moya⁵

TURÍN: Corrado Magnani⁶, Alberto Andrión⁷, Paula Dalmaso⁶, Cristiana Ivaldi⁶, Dario Mirabelli⁶, Benedetto Terracini⁶

FLORENCIA: Elisabetta Chellini⁸

GINEBRA: Massimo Ussel⁹

- (1) Institut Català d'Oncologia (ICO), Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). [1992-1999: Institut de Recerca Epidemiològica i Clínica (IREC), Mataró.]
- (2) Servei d'Anatomia Patològica, Hospital Clínic. Barcelona.
- (3) Centre de Seguretat i Condicions de Salut en el Treball (CSCST). Barcelona.
- (4) Servicio de Documentación, Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, y Centro de Investigación y Desarrollo (CSIC). Barcelona.
- (5) Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.
- (6) Servizio de Epidemiologia dei Tumori, CPO (Centro di riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte). Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università di Torino. Torino.
- (7) Dipartimento dei Servizi Diagnostici. Ospedale Martini. Torino.
- (8) Unità Epidemiologia Ambientale-Occupazionale, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (CSPO), Istituto Scientifico della Regione Toscana. Firenze.
- (9) Service du Médecin Inspectrice du Travail, Office Cantonal de l'Inspection et des Relations du Travail (OCIRT), Genève.

COLABORADORES

Coordinación del trabajo de campo, análisis de datos y secretaría: María José Bleda, Ignacio Ruano, Cristina Mas (Institut de Recerca Epidemiològica i Clínica, IREC, Mataró). Elisabet Luquín (Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat). Monica Garbero (Servizio de Epidemiologia dei Tumori, Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università di Torino, Torino).

Entrevistadores: Mercè Roca y Manuel Carro (Barcelona), Marcella Democrito (Torino), Emilia Feretti (Casale Monferrato), Valentina Cacciarini (Firenze).

Patólogos y colaboradores clínicos: X. Matias-Guiu, J. Lirola, J. Lloreta, A. Palacín, R. Bernat, L. Camacho, M. Vaquero, J. Autonell, J. Badal, C. Murcia, C. Admella, A. Serrano, A. Salas, M. Culubret, A. Cabezuelo, I. Moreu, J. Brosa, X. Bernal (Barcelona); Mario Botta, Pier Angelo Piccolini, Pier Giacomo Betta, Giovanni Bussolatti, Luciano Gubetta, Giuliano Maggi. (Torino, Casale:); Stefano Silvestri, Giuseppe Gorini, (Firenze).

FINANCIACIÓN

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Ministerio de Sanidad y Consumo, Contrato 94-0550. Biomedical and Health Research Programme (BIOMED I), Commission of the European Communities, Contract 93-1297.

**Multicentric study on malignant pleural mesothelioma
and non-occupational exposure to asbestos**

C. Magnani, A. Agudo, C. A. González, A. Andrion, A. Calleja, E. Chellini, P. Dalmaso, A. Escolar, S. Hernández, C. Ivaldi, D. Mirabelli, J. Ramírez, D. Turuguet, M. Usel and B. Terracini

British Journal of Cancer 2000;83:104–111

**Occupation and risk of malignant pleural mesothelioma:
A case-control study in Spain**

A. Agudo, C. A. González, M. J. Bleda, J. Ramírez, S. Hernández,
F. López, A. Calleja, R. Panadés, D. Turuguet, A. Escolar, M.
Beltrán and J. González-Moya

American Journal of Industrial Medicine 2000;37:159-168



**Secondary matching: a method for selecting controls
in case-control studies on environmental risk factors**

A. Agudo and C. A. González

International Journal of Epidemiology 1999;28:1130-1133

Information about occupational exposure to asbestos given to cases in an etiological study: ethical aspects

A. Escolar, C. A. González, A. Agudo, A. Calleja, M. Beltrán, J. González-Moya, S. Hernández, R. Panadés, J. Ramírez and D. Turuguet

European Journal of Epidemiology 2001;17:1-6



Mortalidad por mesotelioma pleural en la provincia de Barcelona

Grupo de Estudio del Mesotelioma en Barcelona (GEMEBA):
C. A. González, A. Agudo, I. Ruano, S. Hernández, F. López, J. Brosa, D. Turuguet, X. Bernal, J. Ramírez

Medicina Clínica 1993;101:565-569