

2

Director del capítulo
Paolo Boffetta

Sumario

Introducción
*Neil Pearce, Paolo Boffetta
y Manolis Kogevinas* 2.2

Cancerígenos profesionales
*Paolo Boffetta, Rodolfo Saracci, Manolis Kogevinas, Julian Wilbourn
y Harri Vainio.* 2.4

Cáncer de origen ambiental
Bruce K. Armstrong y Paolo Boffetta 2.8

Prevención
Per Gustavsson 2.15

● INTRODUCCION

*Neil Pearce, Paolo Boffetta
y Manolis Kogevinas*

Magnitud del problema

La primera prueba evidente del origen causal de un cáncer se obtuvo para un cancerígeno profesional (Checkoway, Pearce y Crawford-Brown 1989). Pott (1775) identificó el hollín como la causa del cáncer escrotal en deshollinadores londinenses y describió gráficamente las penosas condiciones en que trabajaban, que exigían a los niños escalar por estrechas chimeneas todavía calientes. A pesar de estas pruebas, los informes sobre la necesidad de prevenir incendios en las chimeneas se utilizaron para retrasar la adopción de disposiciones sobre el trabajo de los niños en este sector hasta 1840 (Waldron 1983). No se demostró un modelo experimental de carcinogénesis por hollín hasta el decenio de 1920 (Decoufle 1982), 150 años después de la observación epidemiológica original.

Con posterioridad se han demostrado otras causas profesionales de cáncer en estudios epidemiológicos (aunque, por lo general, la primera observación de la asociación con el cáncer se debe a un médico del trabajo o a los trabajadores), como el arsénico, el amianto, el benceno, el cadmio, el cromo, el níquel y el cloruro de vinilo. Estos cancerígenos profesionales presentan una gran importancia desde el punto de vista de la salud pública, dadas las posibilidades de prevención que ofrecen la normativa y las mejoras de la higiene industrial (Pearce y Matos 1994). En la mayor parte de los casos, aumentan notablemente el riesgo relativo de determinados tipos de cáncer; es posible que existan otros cancerígenos profesionales que no se han detectado todavía debido a que sólo suponen un pequeño aumento del riesgo, o simplemente porque no han sido estudiados (Doll y Peto 1981). En la Tabla 2.1 se recogen algunos de los factores clave acerca del cáncer profesional.

Las causas profesionales del cáncer han recibido una gran atención en los estudios epidemiológicos realizados. Se discute, no obstante, la proporción de cánceres atribuibles a exposiciones profesionales, ya que los cálculos oscilan entre un 4 y un 40 % (Higginson 1969, Higginson y Muir 1976, Wynder y Gori 1977,

Tabla 2.1 • Cáncer profesional: factores clave.

- Unos 20 productos y mezclas son cancerígenos profesionales establecidos; hay un número similar de sustancias químicas sobre las que existen sospechas muy fundadas de que son profesionales.
- En los países industrializados, el trabajo está ligado causalmente al 2-8 % de los cánceres; sin embargo, entre los trabajadores expuestos esta cifra es más elevada.
- No se dispone de cálculos fiables sobre la carga que supone el cáncer profesional ni sobre el grado de exposición a los cancerígenos en el lugar del trabajo en los países en vías de desarrollo.
- La carga global relativamente baja del cáncer profesional en los países industrializados es el resultado de las estrictas disposiciones adoptadas sobre varios cancerígenos conocidos; sin embargo, aún se permite la exposición a otros agentes que se sabe o se sospecha que son cancerígenos.
- Aunque en muchos países existen varios cánceres profesionales clasificados como enfermedades profesionales, sólo una pequeñísima fracción de casos se reconocen y reciben indemnización.
- El cáncer profesional es en gran medida una enfermedad prevenible.

La Clasificación Internacional de Enfermedades

Las enfermedades humanas se clasifican de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), un sistema que se empezó a utilizar en 1893 y que se actualiza periódicamente bajo la coordinación de la Organización Mundial de la Salud. La CIE se utiliza en casi todos los países para tareas como los certificados de defunción, el registro de los casos de cáncer y los diagnósticos de altas hospitalarias. La décima revisión (CIE-10), aprobada en 1989 (OMS, 1992) difiere considerablemente de las tres revisiones anteriores, parecidas entre sí y que se han venido utilizando desde la década de 1950. Por consiguiente, es probable que en muchos países se siga utilizando durante los próximos años la novena revisión (CIE-9, OMS, 1978), o incluso revisiones anteriores.

Higginson y Muir 1979, Doll y Peto 1981, Hogan y Hoel 1981, Vineis y Simonato 1991, Aitio y Kauppinen 1991). El riesgo atribuible de cáncer expresa el exceso de cáncer en una población producido por la exposición profesional considerada. Puede calcularse tanto para la población expuesta como para una población más amplia. En la Tabla 2.2 se resumen los datos existentes de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades aplicada universalmente (véase el recuadro).

La gran variabilidad en los cálculos se debe a las diferencias en las series de datos utilizadas y en las hipótesis aplicadas. La mayor parte de los cálculos publicados acerca de la proporción de cánceres atribuidos a factores de riesgo profesional se basan en premisas bastante simples. Además, aunque el cáncer sea relativamente menos frecuente en los países en vías de desarrollo, debido a que su estructura de edad es más joven (Pisani y Parkin 1994), la proporción de cánceres de origen profesional posiblemente sea mayor en ellos, debido a las exposiciones relativamente altas existentes (Kogevinas, Boffetta y Pearce 1994).

Las estimaciones más generalmente aceptadas de los cánceres de origen profesional son los que figuran en una detallada revisión de las causas de cáncer en la población de Estados Unidos en 1980 (Doll y Peto 1981). Doll y Peto llegaron a la conclusión de que alrededor del 4 % de las muertes debidas a cáncer pueden ser causadas por cancerígenos profesionales dentro de los "límites aceptables" (esto es, plausibles a la vista de todas las pruebas disponibles) del 2 y el 8 %. Al ser estos cálculos de carácter porcentual, dependen de la forma en que contribuyan a la producción de los cánceres causas distintas a la exposición en el trabajo. Por ejemplo, la proporción sería más elevada en una población que no ha consumido nunca tabaco (como los Adventistas del Séptimo Día) y más baja en otra población constituida, por ejemplo, en un 90 % por fumadores. De igual forma, los cálculos no se aplican de modo uniforme a los dos sexos ni a las diferentes clases sociales. Además, si no se considera la población completa (a la que se refieren los cálculos), sino los segmentos de la población adulta en los que se produce de forma casi exclusiva la exposición a cancerígenos profesionales (los trabajadores manuales de la minería, la agricultura y la industria, tomados en términos generales, que suponían en EE.UU. 31 millones de una población total de 20 o más años de 158 millones), la proporción del 4 % de la población global aumentaría a cerca del 20 % en los expuestos.

Vineis y Simonato (1991) estimaron el número de casos de cáncer de pulmón y de vejiga de origen profesional, obtenidos de una revisión detallada de estudios de casos-controles, que demuestran que, en poblaciones específicas situadas en zonas industriales, la proporción de cáncer de pulmón o de vejiga

debida a exposiciones profesionales puede elevarse hasta el 40 % (dependiendo no sólo de las exposiciones predominantes a nivel local, sino también en cierto grado del método utilizado para definir y valorar la exposición).

Mecanismos y teorías de la carcinogénesis

Los estudios sobre el cáncer profesional son complicados porque no existen cancerígenos "completos"; las exposiciones en el trabajo aumentan el riesgo de desarrollar cáncer, no significa que este desarrollo futuro de cáncer sea seguro. Además, pueden transcurrir 20-30 años (y como mínimo 5) entre la exposición profesional y la inducción posterior del cáncer, y algunos más hasta que éste sea clínicamente detectable y se produzca la muerte (Moolgavkar y cols. 1993). Esta situación, que se da también con los cancerígenos no profesionales, es compatible con las teorías actuales sobre la causalidad del cáncer.

Se han propuesto varios modelos matemáticos de carcinogénesis (p. ej., Armitage y Doll 1961), pero el más sencillo y más compatible con los conocimientos biológicos actuales es el de Moolgavkar (1978). En él se plantea la hipótesis de la mutación ocasional de una célula madre sana (inicio); si una exposición concreta estimula la proliferación de células intermedias (promoción), aumentan las posibilidades de que al menos una célula experimente una o más nuevas mutaciones y produzca un cáncer maligno (progresión) (Ennever 1993).

Así pues, las exposiciones profesionales pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer al causar mutaciones en el ADN o por diversos mecanismos "epigenéticos" de promoción (los que no implican lesiones en el ADN), incluido el aumento de la proliferación celular. La mayor parte de los cancerígenos profesionales descubiertos hasta este momento son mutágenos y, por tanto, parecen ser iniciadores del cáncer. Esto explica el largo período de "latencia" necesario para que tengan lugar nuevas mutaciones; en muchos casos, es posible que éstas no se produzcan nunca y que, por tanto, no se desarrolle el cáncer.

En los últimos años ha aumentado el interés por las exposiciones profesionales (p. ej., benceno, arsénico, herbicidas fenoxi)

que no parecen ser mutágenas, pero que pueden actuar como promotoras. La promoción se puede producir en una fase relativamente tardía del proceso cancerígeno y, por tanto, los períodos de latencia de los promotores pueden ser más cortos que los de los iniciadores. Sin embargo, las pruebas epidemiológicas sobre la promoción del cáncer siguen siendo muy limitadas en estos momentos (Frumkin y Levy 1988).

Transferencia de riesgos

Una preocupación importante en las últimas décadas ha sido el problema del traslado de las industrias peligrosas a los países en vías de desarrollo (Jeyaratnam 1994). Estos traslados se han producido en parte debido a la rigurosa normativa sobre los cancerígenos y a los costes laborales cada vez más elevados en los países industrializados, y en parte a la mano de obra más barata, al desempleo y al impulso de industrialización en los países en vías de desarrollo. Por ejemplo, en la actualidad, Canadá exporta casi la mitad de su amianto a los países en vías de desarrollo, habiéndose trasladado algunas de las industrias que utilizan este compuesto a países como Brasil, India, Pakistán, Indonesia y Corea del Sur (Jeyaratnam 1994). Estos problemas se complican aún más por la magnitud del sector informal, el gran número de trabajadores con escaso apoyo de los sindicatos y otras organizaciones de trabajadores, la falta de seguridad en el trabajo, la ausencia de protección legislativa o su cumplimiento deficiente, el control nacional cada vez menor sobre los recursos y el efecto de la deuda del Tercer Mundo y los programas de ajuste estructural de ella derivados (Pearce y cols. 1994).

Como resultado, no se puede decir que el problema del cáncer profesional haya disminuido en los últimos años, ya que en muchos casos simplemente se ha transferido la exposición desde los países industrializados a los que están en vías de desarrollo, habiendo aumentado incluso en algunos casos la exposición total. Con todo, la historia reciente de la prevención del cáncer profesional en países industrializados ha demostrado que es posible utilizar sustitutos de los compuestos cancerígenos en los procesos industriales sin provocar la ruina de la industria, de

Tabla 2.2 • Porcentajes calculados de cáncer (PAR) atribuible a la profesión en estudios seleccionados.

Estudio	Población	PAR y localización del cáncer	Comentarios
Higginson 1969	No indicada	1 % cáncer oral 1-2 % cáncer de pulmón 10 % cáncer de vejiga 2 % cáncer de piel	Presentación no detallada de los niveles de exposición y de otras hipótesis
Higginson y Muir 1976	No indicada	1-3 % cáncer total	Presentación no detallada de las hipótesis
Wynder y Gori 1977	No indicada	4 % cáncer total en varones, 2 % en mujeres	Basado en un PAR para el cáncer vesical y dos comunicaciones personales
Higginson y Muir 1979	West Midland, Reino Unido	6 % cáncer total en varones, 2 % cáncer total	Basado en un 10 % de cáncer de pulmón no relacionado con el tabaco, mesotelioma, cáncer vesical (30 %) y leucemia en mujeres (30 %)
Doll y Peto 1981	Estados Unidos, principios del decenio de 1980	4 % (límites 2-8 %) Cáncer total	Basado en todas las localizaciones de cáncer estudiadas; presentado como cálculo "provisional"
Hogan y Hoel 1981	Estados Unidos	3 % (límites 1,4-4 %) Cáncer total	Riesgo asociado a la exposición profesional al amianto
Vineis y Simonato 1991	Varias	1-5 % cáncer de pulmón, 16-24 % cáncer vesical	Cálculos basados en datos de estudios de casos-contrroles. El porcentaje del cáncer de pulmón considera sólo la exposición al amianto. En un estudio con una elevada proporción de sujetos expuestos a radiación ionizante, se calculó un PAR del 40 %. Los cálculos del PAR en algunos estudios sobre el cáncer vesical estaban entre el 0 y el 3 %.

Tabla 2.3 • Evaluación de las pruebas de carcinogenicidad en el programa de monografías de la IARC.

1. Se consideran las pruebas de la inducción de cáncer en seres humanos, que desempeñan evidentemente un papel importante en la identificación de los cancerígenos humanos. Tres tipos de estudios epidemiológicos contribuyen a la valoración de la carcinogenicidad en los seres humanos: los estudios de cohorte, los estudios de casos-controles y los estudios de correlación (o ecológicos). También pueden revisarse informes de casos en seres humanos. Las pruebas relevantes para la carcinogenicidad procedentes de estudios en seres humanos se clasifican en una de las siguientes categorías:
 - *Prueba suficiente de carcinogenicidad:* Se ha establecido una relación causal entre la exposición al agente, la mezcla o la circunstancia de la exposición y el cáncer en el ser humano. Es decir, se ha observado una relación positiva entre la exposición y el cáncer en estudios en los que se pudieron descartar con una confianza razonable la casualidad, el sesgo y los elementos de confusión.
 - *Prueba limitada de carcinogenicidad:* Se ha observado una asociación positiva entre la exposición al agente, la mezcla o la circunstancia de la exposición y el cáncer, considerándose creíble una interpretación causal, sin que sea posible descartar con una confianza razonable la casualidad, el sesgo o los elementos de confusión.
 - *Prueba insuficiente de carcinogenicidad:* Los estudios disponibles carecen de la calidad, coherencia o potencia estadística suficientes para llegar a una conclusión en relación con la presencia o ausencia de asociación causal, o no se dispone de datos sobre cáncer en seres humanos.
 - *Pruebas indicativas de ausencia de carcinogenicidad:* Existen varios estudios adecuados que abarcan la gama completa de niveles de exposición a los que se sabe que se someten los seres humanos que coinciden entre sí en no mostrar una asociación positiva entre la exposición al agente y el cáncer estudiado con ninguno de los niveles de exposición observados.
2. Se revisan los estudios en los que se ha expuesto de forma crónica a animales de experimentación (principalmente roedores) a cancerígenos potenciales y se han investigado en ellos las pruebas de cáncer, y se clasifican las pruebas de carcinogenicidad en categorías similares a las utilizadas para los datos en seres humanos.
3. Se revisan los datos sobre los efectos biológicos en seres humanos y en animales de experimentación que tengan especial importancia. Pueden ser consideraciones toxicológicas, cinéticas y metabólicas e indicios de fijación al ADN, de persistencia de lesiones del ADN o de lesiones genéticas en seres humanos expuestos. Se utilizan asimismo información toxicológica, como la relacionada con la citotoxicidad y la regeneración, la unión a receptores y los efectos hormonales e inmunológicos, y datos sobre la relación entre estructura y actividad cuando se consideran relevantes para explicar el posible mecanismo de la acción cancerígena del agente.
4. Se consideran todas las pruebas de forma conjunta, con el fin de realizar una evaluación global de la carcinogenicidad para el ser humano de un agente, mezcla o circunstancia de exposición (véase la Tabla 2.4).

lo que se infiere la posibilidad de conseguir éxitos similares en los países en vías de desarrollo si existieran una normativa adecuada y un control de los cancerígenos profesionales.

Prevención del cáncer profesional

Swerdlow (1990) enunció una serie de opciones para prevenir la exposición a las causas profesionales de cáncer. La más interesante es la que consiste en evitar el uso de cancerígenos humanos reconocidos en el lugar de trabajo. Esta opción rara vez se ha considerado en los países industrializados, puesto que la mayor parte de los cancerígenos profesionales se han identificado por

estudios epidemiológicos de poblaciones ya sometidas a exposición en el trabajo. Sin embargo, al menos en teoría, los países en vías de desarrollo podrían aprender de esta experiencia e impedir la introducción de los productos químicos y de los procesos de producción de peligrosidad demostrada.

La mejor opción siguiente es la eliminación de los cancerígenos una vez establecida o sospechada la carcinogenicidad. Como ejemplos pueden mencionarse el cierre de las plantas productoras de los cancerígenos vesicales 2-naftilamina y bencidina en el Reino Unido (Anon 1965), la finalización de la fabricación de gas en el Reino Unido mediante la carbonización de la hulla, el cierre de las fábricas de gas mostaza japonesas y británicas una vez finalizada la segunda Guerra Mundial (Swerdlow 1990) y la eliminación progresiva del uso del benceno en la industria del calzado en Estambul (Aksoy 1985).

Sin embargo, en muchos casos la eliminación total de un cancerígeno (sin el cierre de la industria) no es posible (porque no se dispone de productos alternativos) o resulta política o económicamente inaceptable. Por tanto, habrá que reducir los niveles de exposición modificando los procesos de producción y mediante prácticas de higiene industrial. Por ejemplo, las exposiciones a cancerígenos reconocidos como el amianto, el níquel, el arsénico, el benceno, los pesticidas y las radiaciones ionizantes se han reducido progresivamente en los países industrializados durante los últimos años (Pearce y Matos 1994).

Un enfoque afín consiste en reducir o eliminar las actividades que implican las exposiciones más intensas. Por ejemplo, tras la aprobación en 1840 de una ley en Inglaterra y Gales que prohibía la entrada de deshojadores en las chimeneas, disminuyó el número de casos de cáncer escrotal (Waldron 1983). La exposición puede también reducirse al mínimo mediante el uso de equipos de protección personal, como mascarillas y ropas protectoras, o imponiendo medidas de higiene industrial más estrictas.

Por lo general, una estrategia global eficaz para el control y la prevención de la exposición a cancerígenos profesionales exige la combinación de varios enfoques. Un ejemplo eficaz es el de un registro finlandés destinado a aumentar la conciencia respecto a los cancerígenos, evaluar la exposición en puestos de trabajo concretos y estimular las medidas de prevención (Kerva y Partanen 1981). Contiene información tanto sobre los lugares de trabajo como sobre los trabajadores expuestos, y se exige a todas las empresas que mantengan y actualicen sus archivos y que faciliten información al registro. Parece que el sistema ha conseguido, al menos parcialmente, reducir las exposiciones a cancerígenos en el lugar de trabajo (Ahlo, Kauppinen y Sundquist 1988).

CANCERIGENOS PROFESIONALES

*Paolo Boffetta, Rodolfo Saracci,
Manolis Kogevinas, Julian Wilbourn y
Harri Vainio*

El control de los cancerígenos industriales se basa en la revisión crítica de investigaciones científicas llevadas a cabo tanto en seres humanos como en sistemas experimentales. En la actualidad hay en curso varios programas en diferentes países con objeto de revisar y controlar las exposiciones profesionales potencialmente cancerígenas para el ser humano. Los criterios utilizados en ellos no son totalmente coincidentes, lo que origina en ocasiones diferencias en el control de los productos. Por ejemplo, la 4,4-metileno-bis-2-cloroanilina (MOCA) fue clasificada como cancerígeno

Tabla 2.4 • Grupos de clasificación del programa de monografías de la IARC.

Se describe el agente, mezcla o circunstancia de exposición según la redacción de una de las siguientes categorías:

Grupo 1—	El agente (mezcla) es cancerígeno para el ser humano. La circunstancia de la exposición supone exposiciones que son cancerígenas para el ser humano.
Grupo 2A—	El agente (mezcla) es probablemente cancerígeno para el ser humano. La circunstancia de la exposición supone exposiciones que son probablemente cancerígenas para el ser humano.
Grupo 2B—	El agente (mezcla) es posiblemente cancerígeno para el ser humano. La circunstancia de la exposición supone exposiciones que son posiblemente cancerígenas para el ser humano.
Grupo 3—	El agente (mezcla, circunstancia de la exposición) no puede clasificarse en cuanto a su carcinogenicidad para el ser humano.
Grupo 4—	El agente (mezcla, circunstancia de la exposición) no es probablemente cancerígeno para el ser humano.

industrial en Dinamarca y los Países Bajos en 1976 y 1988, respectivamente, pero sólo recientemente la Conferencia Americana de Higienistas Industriales del Gobierno (ACGIH) lo ha considerado en Estados Unidos "supuesto cancerígeno para el ser humano".

La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) ha establecido, dentro de su programa de monografías, una serie de criterios para evaluar las pruebas de carcinogénesis de agentes específicos. De hecho, este programa de monografías de la IARC representa uno de los mayores esfuerzos de revisión sistemática y consistente de los datos sobre el cáncer, que goza de gran reputación entre la comunidad científica y ha servido de base para la información contenida en este artículo. Ejerce además un efecto importante sobre las actividades de control del cáncer profesional nacionales e internacionales. En la Tabla 2.3 se explica el sistema de evaluación. En las monografías de la IARC se evalúan las sustancias, mezclas y circunstancias de exposición siempre que existan pruebas de exposición humana y haya datos sobre la carcinogenicidad (ya sea en seres humanos o en animales de experimentación) (véanse los grupos de clasificación de la IARC en la Tabla 2.4).

Cancerígenos industriales conocidos y sospechados

En la actualidad existen 22 sustancias químicas, grupos de sustancias químicas o mezclas a las que la exposición es principalmente profesional (excluidos los pesticidas y los fármacos), que son cancerígenos establecidos para el ser humano (Tabla 2.5). Mientras que algunos agentes, como el amianto, el benceno y los metales pesados, se utilizan en la actualidad ampliamente en muchos países, otros tienen principalmente un interés histórico (p. ej., el gas mostaza y la 2-naftilamina).

Otros 20 productos se clasifican como probablemente cancerígenos para el ser humano (grupo 2A); se enumeran en la Tabla 2.6 e incluyen exposiciones muy habituales en la actualidad en muchos países, como la sílice cristalina, el formaldehído y el 1,3-butadieno. Un gran número de sustancias se clasifican como posibles cancerígenos para el ser humano (grupo 2B, Tabla 2.7); por ejemplo, el acetaldehído, el diclorometano o los compuestos de plomo inorgánicos. Las pruebas de

Tabla 2.5 • Sustancias químicas, grupos de sustancias químicas o mezclas a las que la exposición es fundamentalmente profesional (excluidos los pesticidas y los fármacos): Grupo 1: cancerígenos para los seres humanos¹.

Exposición ²	Organos diana humanos	Sector/aplicación
4-aminobifenilo [92-67-1]	Vejiga	Fabricación de caucho
Arsénico [7440-38-2] y sus derivados ³	Pulmón, piel	Vidrio, metales, pesticidas
Amianto [1332-21-4]	Pulmón, pleura, peritoneo	Aislamiento, material para filtros, textiles
Benceno [71-43-2]	Leucemia	Disolvente, combustible
Bencidina [92-87-5]	Vejiga	Fabricación de tintes/pigmento, producto de laboratorio
Berilio [7440-41-7] y sus compuestos	Pulmón	Industria aeroespacial/metales
Bis(clorometil)éter [542-88-11]	Pulmón	Producto intermedio/subproducto químico
Clorometil metil éter [107-30-2] (grado técnico)	Pulmón	Producto intermedio/subproducto químico
Cadmio [7440-43-9] y sus compuestos	Pulmón	Fabricación de tintes/pigmentos
Compuestos de Cromo [VI]	Cavidad nasal, pulmón	Chapado de metales, fabricación/de tintes/pigmentos
Brea de alquitranes de hulla [65996-93-2]	Piel, pulmón, vejiga	Material de construcción, electrodos
Alquitranes de hulla [8007-45-2]	Piel, pulmón	Combustible
Oxido de etileno [75-21-8]	Leucemia	Intermediario químico, esterilizante
Aceites minerales, sin procesar y ligeramente procesados	Piel	Lubricantes
Gas mostaza (mostaza sulfúrica) [505-60-2]	Faringe, pulmón	Gas de guerra
2-naftilamina [91-59-8]	Vejiga	Fabricación de tintes/pigmentos
Compuestos de níquel	Cavidad nasal, pulmón	Metalurgia, aleaciones, catalizador
Aceites de esquistos [68308-34-9]	Piel	Lubricantes, combustibles
Hollines	Piel, pulmón	Pigmentos
Talco con fibras amiantiformes	Pulmón	Papel, pinturas
Cloruro de vinilo [75-01-4]	Hígado, pulmón, vasos sanguíneos	Plásticos, monómero
Polvo de madera	Cavidad nasal	Industria maderera

¹ Evaluados en las monografías de la IARC, volúmenes 1-63 (1972-1995) (excluidos pesticidas y fármacos).

² El número entre paréntesis es el n° de registro CAS.

³ Esta evaluación se aplica al grupo de sustancias químicas en conjunto, y no necesariamente a todas las que componen el grupo.

Tabla 2.6 • Sustancias químicas, grupos de sustancias químicas o mezclas a las que la exposición es fundamentalmente profesional (excluidos pesticidas y fármacos): Grupo 2A: probablemente cancerígenos para los seres humanos¹.

Exposición ²	Organos diana humanos sospechados	Sector/aplicación principal
Acrilonitrilo [107-13-1]	Pulmón, próstata, linfoma	Plásticos, caucho, textiles, monómero
Tintes bencídicos	–	Papel, cuero, tintes textiles
1,3-butadieno [106-99-0]	Leucemia, linfoma	Plásticos, caucho, monómero
<i>p</i> -cloro- <i>o</i> -toluidina [95-69-2] y sus sales ácidas fuertes	Vejiga	Fabricación de tintes pigmentos, textiles
Creosotas [8001-58-9]	Piel	Conservación de maderas
Diethylsulfato [64-67-5]	–	Intermediario químico
Cloruro de dimetilcarbamil [79-44-7]	–	Intermediario químico
Dimetilsulfato [77-78-1]	–	Intermediario químico
Epiclorohidrina [106-89-8]	–	Monómero de plásticos/resinas
Dibromuro de etileno [106-93-4]	–	Intermediario químico, fumigante, combustibles
Formaldehído [50-0-0]	Nasofaringe	Plásticos, textiles, producto de laboratorio
4,4'-metilo-bis-2-cloroanilina (MOCA) [101-14-4]	Vejiga	Fabricación de caucho
Bifenilos policlorados [1336-36-3]	Higado, vías biliares, leucemia, linfoma	Componentes eléctricos
Silice [14808-60-7], cristalina	Pulmón	Tallado de piedras, minería, vidrio, papel
Oxido de estireno [96-09-3]	–	Plásticos, intermediario químico
Tetracloroetileno [127-18-4]	Esófago, linfoma	Disolvente, limpieza en seco
Tricloroetileno [79-01-6]	Higado, linfoma	Disolvente, limpieza en seco, metales
Tris(2,3-dibromopropil fosfato) [126-72-7]	–	Plásticos, textiles, retardador de la combustión
Bromuro de vinilo [593-60-2]	–	Plásticos, textiles, monómero
Fluoruro de vinilo [75-02-5]	–	Intermediario químico

¹ Evaluado en las monografías de la IARC, volúmenes 1-63 (1972-1995) (excluidos pesticidas y fármacos).

² El número entre paréntesis es el n° de registro CAS.

carcinogénesis de la mayor parte de ellos proceden de estudios en animales de experimentación.

Pueden producirse asimismo exposiciones profesionales durante la producción y utilización de algunos pesticidas y fármacos. En la Tabla 2.8 se presenta la evaluación de la carcinogenicidad de los pesticidas; dos de ellos, el captafol y el

Tabla 2.7 • Sustancias químicas, grupos de sustancias químicas o mezclas a las que la exposición es fundamentalmente profesional (excluidos pesticidas y fármacos): Grupo 2B: Posiblemente cancerígenos para los seres humanos¹.

Exposición ²	Sector/aplicación principal
Acetaldehído [75-07-0]	Fabricación de plásticos, sabores
Acetamida [60-35-5]	Disolvente, intermediario químico
Acrilamida [79-06-1]	Plásticos, agente de lechada
<i>p</i> -aminoazatolueno [60-09-3]	Fabricación de tintes/pigmentos
<i>o</i> -aminoazatolueno [97-56-3]	Tintes/pigmentos, textiles
<i>o</i> -anisidina [90-04-0]	Fabricación de tintes/pigmentos
Trióxido de antimonio [1309-64-4]	Retardador de la combustión, vidrio, pigmentos
Auramina [492-80-8] (grado técnico)	Tintes/pigmentos
Violeta de bencilo 4B [1694-09-3]	Tintes/pigmentos
Betunes [8052-42-4], extractos de refinados al vapor y al aire	Material de construcción
Bromodichlorometano [75-27-4]	Intermediario químico
β -butirolactona [3068-88-0]	Intermediario químico
Extractos de negro de humo	Tintas de impresión
Tetracloruro de carbono [56-23-5]	Disolvente
Fibras cerámicas	Plásticos, textiles, industria aeroespacial
Acido cloréndico [115-28-6]	Retardador de la combustión
Parafinas cloradas de cadenas de carbono de longitud media C12 y grado medio de cloración aproximado 60 %	Retardador de la combustión
Toluenos alfa-clorados	Fabricación de tintes/pigmentos, intermediario químico
<i>p</i> -cloroanilina [106-47-8]	Fabricación de tintes/pigmentos
Cloroformo [67-66-3]	Disolvente
4-cloro- <i>o</i> -fenilendiamina [95-83-9]	Tintes/pigmentos, tintes para el cabello
CI Rojo Acido 114 [6459-94-5]	Tintes/pigmentos, textiles, cuero
CI Rojo Básico 9 [569-61-9]	Tintes/pigmentos, tintas
CI Azul Directo 15 [2429-74-5]	Tintes/pigmentos, textiles, papel
Cobalto [7440-48-4] y compuestos de cobalto	Vidrio, pinturas, aleaciones
<i>p</i> -cresidina [120-71-8]	Fabricación de tintes/pigmentos
<i>N,N'</i> -diacetilbencidina [613-35-4]	Fabricación de tintes/pigmentos
2,4-diaminoanisól [615-05-4]	Fabricación de tintes/pigmentos, tintes para el cabello
4,4'-diaminodifenil éter [101-80-4]	Fabricación de plásticos
2,4-diaminotolueno [95-80-7]	Fabricación de tintes/pigmentos, tintes para el cabello
<i>p</i> -Diclorobenceno [106-46-7]	Intermediario químico
3,3'-Diclorobenceno [91-94-1]	Fabricación de tintes/pigmentos
3,3'-dicloro-4,4'-diaminodifenil éter [28434-86-8]	No se utiliza

¹ Evaluado en las monografías de la IARC, volúmenes 1-63 (1972-1995) (excluidos pesticidas y fármacos).

² El número entre paréntesis es el n° de registro CAS.

Continúa en la página siguiente.

Tabla 2. 7 • Sustancias químicas, grupos de sustancias químicas o mezclas a las que la exposición es fundamentalmente profesional (excluidos pesticidas y fármacos): Grupo 2B: Posiblemente cancerígenos para los seres humanos¹.

Exposición ²	Sector/aplicación principal	Exposición ²	Sector/aplicación principal
1,2-dicloroetano [107-06-2]	Disolvente, combustibles	4,4'-metilenodianilina [101-77-9]	Plásticos/resinas, fabricación de tintes/pigmentos
Diclorometano [75-09-2]	Disolvente	Compuestos de metilmercurio	Fabricación de pesticidas
Diepoxibutano [1464-53-5]	Plásticos/resinas	2-Metil-1-nitroantraquinona [129-15-7] (pureza incierta)	Fabricación de tintes/pigmentos
Combustible diesel, marino	Combustible	Niquel metálico [7440-02-0]	Catalizador
Di(2-etilhexil)ftalato [117-81-7]	Plásticos, textiles	Acido nitrilotriacético [139-13-9] y sus sales	Quelante, detergente
1,2-dietilhidrazina [1615-80-1]	Reactivo de laboratorio	5-nitroacenafteno [602-87-9]	Fabricación de tintes/pigmentos
Diglicidil resorcinol éter [101-90-6]	Plásticos/resinas	2-nitropropano [79-46-9]	Disolvente
Sulfato de diisopropilo [29973-10-6]	Contaminante	N-nitrosodietanolamina [1116-54-7]	Líquidos diluyentes, impureza
3,3'-dimetoxibencidina (o-dianisidina) [119-90-4]	Fabricación de tintes/pigmentos	Aceite naranja SS [2646-17-5]	Tintes/pigmentos
p-Dimetilaminoazobenceno [60-11-7]	Tintes/pigmentos	Fenil glicidil éter [122-60-1]	Plásticos/adhesivos/resinas
2,6-dimetilanilina (2,6-xilidina) [87-62-7]	Intermediario químico	Bifenilos polibromados [Firemaster BP-6] [59536-65-1]	Retardador de la combustión
3,3'-Dimetilbencidina (o-tolidina) [119-93-7]	Fabricación de tintes/pigmentos	Ponceau MX [3761-53-3]	Tintes/pigmentos, textiles
Dimetilformamida [68-12-2]	Disolvente	Ponceau 3R [3564-09-8]	Tintes/pigmentos, textiles
1,1-dimetilhidrazina [57-14-7]	Combustible para cohetes	1,3-propano sulfona [1120-71-4]	Fabricación de tintes/pigmentos
1,2-dimetilhidrazina [540-73-8]	Sustancia química experimental	β-propiolactona [57-57-8]	Intermediario químico; fabricación de plásticos
1,4-dioxano [123-91-1]	Disolvente	Oxido de propileno [75-56-9]	Intermediario químico
Azul disperso 1 [2475-45-8]	Tinte/pigmento, tintes para el cabello	Lana mineral	Aislamiento
Acrilato de etilo [140-88-5]	Plásticos, adhesivos, monómero	Lana de escoria	Aislamiento
Tiourea de etileno [96-45-7]	Sustancia química para el caucho	Estireno [100-42-5]	Plásticos
Aceites combustibles, residuales (pesados)	Combustible	2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) [1746-01-6]	Contaminante
Furano [110-00-9]	Intermediario químico	Tioacetamida [62-55-5]	Textiles, papel, cuero, fabricación de caucho
Gasolina	Combustible	4,4'-tiodianilina [139-65-1]	Fabricación de tintes/pigmentos
Lana de vidrio	Aislamiento	Tiourea [62-56-6]	Textiles, ingrediente del caucho
Glicidaldehído [765-34-4]	Textiles, fabricación de cuero	Diisocianatos de tolueno [26471-62-5]	Plásticos
Azul HC n° 1 [2784-94-3]	Tintes para el cabello	o-tolidina [95-53-4]	Fabricación de tintes/pigmentos
Hexametiltioforamida [680-31-9]	Disolvente, plásticos	Plomo [7439-92-1] y compuestos de plomo, inorgánicos	Tintes/pigmentos
Hidrazina [302-01-2]	Combustible para cohetes, intermediario químico	2-metilaziridina [75-55-8]	Intermediario químico
Plomo [7439-92-1] y compuestos de plomo, inorgánicos	Pinturas, combustibles	4,4'-metileno-bis-2-metilaniilina [838-88-0]	Fabricación de tintes/pigmentos
2-metilaziridina [75-55-8]	Tintes, papel, fabricación de plásticos		
4,4'-metileno-bis-2-metilaniilina [838-88-0]	Fabricación de tintes/pigmentos		

¹Evaluado en las monografías de la IARC, volúmenes 1-63 (1972-1995) (excluidos pesticidas y fármacos).

²El número entre paréntesis es el n° de registro CAS.

dibromuro de etileno, se clasifican como probables cancerígenos para el ser humano, mientras que un total de otros 20 compuestos, incluidos el DDT, la atrazina y los clorofenoles, se clasifican como posibles cancerígenos.

Varios fármacos son cancerígenos para el ser humano (Tabla 2.9): se trata sobre todo de agentes alquilantes y hormonas; otros 12 fármacos, como el cloranfenicol, el cisplatino y la fenacetina, que se clasifican como probables cancerígenos para el ser humano (grupo 2A). La exposición profesional a estos cancerígenos conocidos o supuestos, utilizados principalmente en quimioterapia, puede tener lugar en farmacias y durante su administración por el personal de enfermería.

En la Tabla 2.10 se relacionan varios agentes ambientales que son causantes demostrados o supuestos de cáncer en el ser humano; aunque la exposición a ellos no tiene carácter primordialmente profesional, existen grupos de personas expuestas a ellos a causa de su trabajo: son ejemplos los mineros del uranio expuestos a los productos de la degradación del radón, los trabajadores de hospitales expuestos al virus de la hepatitis B, los manipuladores de alimentos expuestos a las aflatoxinas de alimentos contaminados, los trabajadores al aire libre expuestos a la radiación UV o a los gases de escape de motores diesel y el personal o los camareros de los bares expuestos al humo del tabaco del ambiente.

En el programa de monografías de la IARC se han abordado la mayor parte de las causas de cáncer conocidas o sospechadas; sin embargo, existen algunos grupos importantes de agentes que no han sido evaluados por la IARC, como la radiación ionizante y los campos eléctricos y magnéticos.

Sectores industriales y profesiones

El conocimiento actual de la relación entre las exposiciones profesionales y el cáncer dista de ser completo; de hecho, sólo hay 22 sustancias establecidas como cancerígenos industriales (Tabla 2.5), siendo muchos más los cancerígenos experimentales de los que no existen pruebas claras obtenidas en trabajadores expuestos. En muchos casos, hay pruebas importantes de aumento del riesgo asociado a determinadas industrias y profesiones, pero no ha sido posible identificar agentes concretos como factores etiológicos. En las Tablas 2.11 y 2.12 se relacionan profesiones e industrias asociados a riesgos de cáncer superiores a lo normal, junto a las localizaciones correspondientes del cáncer y a los agentes causales conocidos (o sospechados).

En la Tabla 2.11 se presentan las exposiciones, profesiones e industrias en las que se considera establecida la presencia de un riesgo cancerígeno, mientras que en la Tabla 2.12 se presentan las exposiciones, profesiones y procesos industriales en los que se ha notificado un riesgo de cáncer superior al normal, pero no existen pruebas de carácter definitivo. Se incluyen también en ella algunas profesiones e industrias ya mencionadas en la Tabla 2.11, para las que existen pruebas no concluyentes de asociación con cánceres distintas a las citadas en esta última. Por ejemplo, la industria de producción de amianto figura en la Tabla 2.11 en relación con el cáncer pulmonar y el mesotelioma pleural peritoneal, y también en la Tabla 2.12 en relación con las neoplasias gastrointestinales. Varios de los sectores y profesiones incluidos en las Tablas 2.11 y 2.12 también se han evaluado en el programa de monografías de la IARC. Por ejemplo, "la exposición profesional a neblina ácida inorgánica intensa que contiene ácido sulfúrico" se clasificó dentro del grupo 1 (cancerígeno para los seres humanos).

La creación e interpretación de este tipo de listas de agentes cancerígenos químicos o físicos y su asociación con profesiones e industrias concretas se complica a causa de varios factores: 1) a menudo, la información sobre los procesos y exposiciones es escasa, y no permite una evaluación completa de la importancia de exposiciones cancerígenas específicas en diferentes profesiones o industrias; 2) las exposiciones a cancerígenos perfectamente conocidos, como el cloruro de vinilo o el benceno, se producen a diferentes intensidades en distintas situaciones profesionales; 3) en una determinada situación profesional se producen cambios en la exposición a lo largo del tiempo a causa de la sustitución de agentes cancerígenos identificados por otros agentes o (lo que es más frecuente) por la introducción de nuevos materiales o procesos industriales; 4) cualquier lista de exposiciones profesionales sólo puede referirse al número relativamente pequeño de exposiciones químicas que se han investigado en relación con la presencia de un riesgo cancerígeno.

Todos los problemas anteriores ponen de manifiesto la limitación básica de una clasificación de este tipo, y en particular de su generalización a todas las partes del mundo: la presencia de un cancerígeno en una situación profesional no significa necesariamente que los trabajadores estén expuestos a él y, por el contrario, la ausencia de cancerígenos identificados no excluye la presencia de causas de cáncer todavía no identificadas.

Un problema especial de los países en vías de desarrollo es que gran parte de la actividad industrial está muy fragmentada y tiene lugar en ámbitos locales. Estas pequeñas industrias se suelen caracterizar por el empleo de maquinaria vieja, edificios poco seguros y trabajadores con formación y educación

Tabla 2.8 • Pesticidas evaluados en las monografías de la IARC, volúmenes 1-63 (1972-1995).

Grupo IARC	Pesticida ¹
2A—Probablemente cancerígenos para seres humanos	Captafol [2425-06-1]
	Dibromuro de etileno [106-93-4]
2B—Posiblemente cancerígenos para seres humanos	Amitrol [61-82-5]
	Aramita [140-57-8]
	Atrazina [1912-24-9]
	Clordano [57-74-9]
	Clordecona (Kepone) [143-50-0]
	Clorofenoles
	Herbicidas clorofenoxi
	DDT [50-29-3]
	1,2-Dibromo-3-cloropropano [96-12-8]
	1,3-dicloropropano [542-75-6] (grado-técnico)
	Diclorvos [62-73-7]
	Heptaclor [76-44-8]
	Hexaclorobenceno [118-74-1]
	Hexaclorociclohexanos (HCH)
	Mirex [2385-85-5]
	Nitrofenol [1836-75-5], grado técnico
	Pentaclorofenol [87-86-5]
<i>o</i> -fenilfenato sódico [132-27-4]	
Sulfalato [95-06-7]	
Toxafeno (canfenos policlorados) [8001-35-2]	

¹ El número entre paréntesis es el n° de registro CAS.

limitadas; además, las empresas tienen recursos económicos limitados. Rara vez se utilizan ropas protectoras, respiradores, guantes u otro material de seguridad. Las pequeñas empresas suelen estar geográficamente dispersas y ser inaccesibles a las inspecciones de los organismos competentes en materia de salud y seguridad en el trabajo.

CANCER DE ORIGEN AMBIENTAL

Bruce K. Armstrong y Paolo Boffetta

El cáncer es una enfermedad común en todos los países del mundo. La probabilidad de que una persona lo desarrolle cuando llega a los 70 años, supuesta la supervivencia a esa edad, oscila entre un 10 y un 40 % en ambos sexos. En promedio, en los países desarrollados alrededor de una persona de cada cinco morirá de cáncer. Esta probabilidad es de uno de cada 15 en los países en vías de desarrollo. En este artículo, el cáncer de origen ambiental se define como el causado (o evitado) por factores no genéticos, como el comportamiento, los hábitos y el estilo de vida de las personas, así como por factores externos sobre los cuales el individuo no tiene control. En ocasiones se utiliza una definición más estricta, limitada al efecto de factores como la contaminación del aire y del agua y los residuos industriales.

Tabla 2.9 • Fármacos evaluados en las monografías de la IARC, volúmenes 1-63 (1972-1995).

Fármaco ¹	Órgano diana ²
GRUPO 1 de la IARC—Cancerígenos para los seres humanos	
Mezclas analgésicas con fenacetina	Riñón, vejiga
Azatioprina [446-86-6]	Linfoma, sistema hepatobiliar, piel
N,N-bis(2-cloroetil)-β-naftilamina (clornafacina) [494-03-1]	Vejiga
1,4-butanodiol dimetanosulfonato (Myleran) [55-98-1]	Leucemia
Clorambucilo [305-03-3]	Leucemia
1-(2-cloroetil)-3-(4-metilciclohexil)-1-nitrosourea (Metil-CCNU) [13909-09-6]	Leucemia
Ciclosporina [79217-60-0]	Linfoma, piel
Ciclofosfamida [50-18-0] [6055-19-2]	Leucemia, vejiga
Dietilestilbestrol [56-53-1]	Cérvix, vagina, mama
Melfalán [148-82-3]	Leucemia
8-metoxipsoraleno (Methoxsalen) [298-81-7] más radiación UVA	Piel
MOPP y otros quimioterápicos combinados, incluidos agentes alquilantes	Leucemia
Estrógenos de sustitución	Utero
Estrógenos no esteroideos	Cérvix, vagina, mama
Estrógenos esteroideos	Utero
Anticonceptivos orales combinados	Hígado
Anticonceptivos orales secuenciales	Utero
Tiotepa [52-24-4]	Leucemia
Treosulfán [299-75-2]	Leucemia
GRUPO 2A de la IARC—Probablemente cancerígenos para los seres humanos	
Adriamicina [23214-92-8]	—
Esteroides androgénicos (anabolizantes)	(Hígado)
Azacitidina [320-67-2]	—
Biscloroetil nitrosourea (BCNU) [154-93-8]	(Leucemia)
Cloranfenicol [56-75-7]	(Leucemia)
1-(2-cloroetil)-3-ciclohexil-1-nitrosourea (CCNU) [13010-47-4]	—
Clorozotocina [54749-90-5]	—
Cisplatino [15663-27-1]	—
5-Metoxipsoraleno [484-20-8]	—
Mostaza nitrogenada [51-75-2]	(Piel)
Fenacetina [62-44-2]	(Riñón, vejiga)
Clorhidrato de procarbazona [366-70-1]	—

¹ El número entre paréntesis es el n° de registro CAS.

² Entre paréntesis se indican los órganos diana sospechados.

Variación geográfica

La variación en las tasas de tipos concretos de cáncer según la región geográfica puede ser mucho mayor que la del cáncer en general. En la Tabla 2.13 se resumen las variaciones conocidas en la incidencia de los cánceres más comunes. La incidencia de carcinoma nasofaríngeo, por ejemplo, varía unas 500 veces entre el sureste asiático y Europa. Esta gran variación de la frecuencia ha dado lugar a la opinión de que gran parte de los cánceres del ser humano son causados por factores presentes en el medio ambiente. En particular, se ha aducido que la tasa más baja de un cáncer observada en cualquier población es indicativa de la tasa mínima, posiblemente espontánea, registrada en ausencia de factores causales. Por lo tanto, la diferencia entre la tasa de un cáncer en una población determinada y la tasa mínima observada en cualquier población se corresponde con la tasa atribuible a factores ambientales en la primera. Sobre esta base se ha calculado que, de forma muy aproximada, entre el 80 y el 90 % de los cánceres humanos están determinados por factores ambientales (Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer 1990).

Obviamente, existen otras explicaciones de la variación geográfica de las tasas de cáncer. Es posible que el registro insuficiente de los casos de cáncer en algunas poblaciones exagere el margen de variación, pero no puede explicar en modo alguno diferencias del grado mostrado en la Tabla 2.13. Pueden influir factores genéticos. Sin embargo, se ha observado que cuando las poblaciones se desplazan a lo largo de un gradiente de incidencia de cáncer, suelen adquirir una tasa de cáncer intermedia entre la de su país de origen y la del de acogida. Esto sugiere que un cambio en el medio ambiente, sin cambios genéticos, ha modificado la incidencia de cáncer. Por ejemplo, cuando los japoneses emigran a Estados Unidos, sus tasas de cáncer de colon y mama, que son bajas en Japón, se elevan, mientras que las de cáncer de estómago, que son altas en Japón, descienden. Estas variaciones pueden retrasarse hasta la primera generación posterior a la emigración, pero se producen sin que tengan lugar cambios genéticos. En algunos cánceres, sin embargo, no se producen cambios con la emigración. Por ejemplo, los habitantes del sur de China mantienen una elevada tasa de cáncer de nasofaringe independientemente de dónde vivan, lo que indicaría que es la presencia de factores genéticos o de algunos hábitos culturales que cambian poco con la emigración la responsable de esta enfermedad.

Tendencias a lo largo del tiempo

La observación de las tendencias a lo largo del tiempo ha aportado nuevas pruebas sobre el papel que desempeñan los factores ambientales en la incidencia del cáncer. El cambio más espectacular y conocido ha sido el aumento de las tasas de cáncer de pulmón en ambos sexos en paralelo a la adquisición del hábito de fumar, aunque de 20 a 30 años después, observado en muchas regiones del mundo. Más recientemente, en algunos países, como Estados Unidos, parece que se apunta un descenso de las tasas en los varones, como resultado del descenso del consumo de tabaco. Se sabe menos sobre los importantes descensos observados en la incidencia de los cánceres de estómago, esófago, cérvix y otros que se han producido de forma paralela al desarrollo económico en muchos países. Son de difícil explicación, salvo por una disminución de la exposición a factores causales ambientales o, quizás, por aumento de la exposición a factores protectores, también ambientales.

Principales agentes cancerígenos ambientales

La importancia de los factores ambientales como causas del cáncer en el ser humano ha quedado también demostrada por estudios epidemiológicos que relacionaban determinados agentes

Tabla 2.10 • Agentes y exposiciones ambientales que se sabe o se sospecha que causan cáncer en los seres humanos¹.

Agente/exposición	Organo diana ²	Valor de las pruebas ³	Agente/exposición	Organo diana ²	Valor de las pruebas ³
Contaminantes del aire			Tabaco alcohol y sustancias relacionadas		
Erionita	Pulmón, pleura	1	Bebidas alcohólicas	Boca, faringe, esófago, hígado, laringe	1
Amianto	Pulmón, pleura	1	Humo del tabaco	Labio, boca, faringe, esófago, páncreas, laringe, pulmón, riñón, vejiga, (otros)	1
Hidrocarburos aromáticos policíclicos ⁴	(Pulmón, vejiga)	S	Productos de tabaco sin humo	Boca	1
Contaminantes del agua			Mascada de betel con tabaco	Boca	1
Arsénico	Piel	1	Factores dietéticos		
Subproductos de la cloración	(Vejiga)	S	Aflatoxinas	Hígado	1
Nitrato y nitrito	(Esófago, estómago)	S	Aflatoxina M1	(Hígado)	2B
Radiación			Ocratoxina A	(Riñón)	2B
Radón y sus productos de degradación	Pulmón	1	Toxinas de <i>Fusarium moniliforme</i>	(Esófago)	2B
Radio, torio	Hueso	E	Pescado salado al estilo chino	Nasofaringe	1
Otras radiaciones X	Leucemia, mama, tiroides, otros	E	Verduras en escabeche (tradicionales en Asia)	(Esófago, estómago)	2B
Radiación solar	Piel	1	Helecho	(Esófago)	2B
Radiación ultravioleta A	(Piel)	2A	Safrol	–	2B
Radiación ultravioleta B	(Piel)	2A	Café	(Vejiga)	2B
Radiación ultravioleta C	(Piel)	2A	Acido cafeico	–	2B
Utilización de lámparas y cabinas solares	(Piel)	2A	Mate caliente	(Esófago)	2A
Campos eléctricos y magnéticos	(Leucemia)	S	Frutas y hortalizas frescas (protectoras)	Boca, esófago, estómago, colon, recto, laringe, pulmón (otros)	E
Agentes biológicos			Grasa	(Colon, mama, endometrio)	S
Infección crónica por el virus de la hepatitis B	Hígado	1	Fibra (protectora)	(Colon, recto)	S
Infección crónica por el virus de la hepatitis C	Hígado	1	Nitratos y nitritos	(Esófago, estómago)	S
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Estómago	1	Sal	(Estómago)	S
Infección por <i>Opisthorchis viverrini</i>	Conductos biliares	1	Vitamina A, β-carotenos (protectores)	(Boca, esófago, pulmón, otros)	S
Infección por <i>Chlonorchis sinensis</i>	(Hígado)	2A	Vitamina C (protectora)	(Esófago, estómago)	S
Papillomavirus humano tipos 16 y 18	Cérvix	1	IQ	(Estómago, colon, recto)	2A
Papillomavirus humano tipos 31 y 33	(Cérvix)	2A	MeIQ	–	2B
Papillomavirus humano otros tipos distintos al 16, 18, 31 y 33	(Cérvix)	2B	MeIQx	–	2B
Infección por <i>Schistosoma haematobium</i>	Vejiga	1	PhIP	–	2B
Infección por <i>Schistosoma japonicum</i>	(Hígado, colon)	2B	Comportamiento reproductor y sexual		
			Edad avanzada en el primer embarazo	Mama	E
			Baja paridad	Mama, ovario, cuerpo uterino	E
			Edad temprana del primer coito	Cérvix	E
			Número de parejas sexuales	Cérvix	E

¹ Se excluyen los agentes y exposiciones así como los medicamentos que se producen principalmente en el marco profesional.

² Entre paréntesis aparecen los órganos diana sospechados.

³ Evaluación de la monografía de la IARC notificada siempre que se disponía de ella (1: cancerígeno humano; 2A: probable cancerígeno humano; 2B: posible cancerígeno humano); en caso contrario E: cancerígeno establecido, S: cancerígeno sospechado.

⁴ La exposición humana a los hidrocarburos aromáticos policíclicos se produce en mezclas, como emisiones de los motores, gases de combustión y hollines. La IARC ha evaluado varias mezclas y distintos hidrocarburos.

con cánceres concretos. Los principales agentes que se han identificado se resumen en la Tabla 2.10, en la que no se incluyen los fármacos para los que se ha establecido una relación causal con el cáncer en el ser humano, como el dietilestilbestrol y varios

agentes alquilantes, o en los que se sospecha tal relación, como sucede con la ciclofosfamida (véase también la Tabla 2.9). En estos casos hay que sopesar el riesgo de cáncer frente a las ventajas del tratamiento. De modo análogo, no se incluyen en la Tabla 2.10

Tabla 2.11 • Industrias, profesiones y exposiciones reconocidas como causantes de un riesgo cancerígeno.

Industria (código ISIC)	Profesión/proceso	Localización/tipo de cáncer	Agente causal confirmado o sospechado
Agricultura, silvicultura y pesca (1)	Vinicultores que usan insecticidas arseniales	Pulmón, piel	Compuestos arseniales
	Pescadores	Piel, labio	Radiación ultravioleta
Minería y canteras (2)	Minería del arsénico	Pulmón, piel	Compuestos arseniales
	Minería del hierro (hematita)	Pulmón	Productos de degradación del radón
	Minería del amianto	Pulmón, mesotelioma pleural y peritoneal	Amianto
Industrias químicas (35)	Minería del uranio	Pulmón	Productos de degradación del radón
	Minería y molinos de talco	Pulmón	Talco con fibras amiantiformes
	Trabajadores y usuarios de bis(clorometil) éter (BCME) y clorometil-metil éter (CMME)	Pulmón (carcinoma de células de avena)	BCME, CMME
	Producción de cloruro de vinilo	Angiosarcoma hepático	Monómero de cloruro de vinilo
	Fabricación de alcohol isopropílico (proceso con ácidos fuertes)	Sinonasal	No identificado
	Producción de pigmentos de cromato	Pulmón, sinonasal	Compuestos de cromo (VI)
	Fabricantes y usuarios de tintes	Vejiga	Bencidina, 2-naftilamina, 4-aminobifenilo
Cuero (324)	Fabricación de auramina	Vejiga	Auramina y otras aminas aromáticas usadas en el proceso
	Producción de <i>p</i> -cloro- <i>o</i> -toluidina	Vejiga	<i>p</i> -cloro- <i>o</i> -toluidina y sus sales ácidas fuertes
	Fabricación de botas y zapatos	Sinonasal, leucemia	Polvo de cuero, benceno
Madera y derivados (33)	Ebanistas	Sinonasal	Polvo de madera
Producción de pesticidas y herbicidas (3512)	Producción y empaquetado de insecticidas arseniales	Pulmón	Compuestos arseniales
Industria del caucho (355)	Fabricación de caucho	Leucemia	Benceno
		Vejiga	Aminas aromáticas
	Calandrado, vulcanizado de neumáticos, fabricación de neumáticos	Leucemia	Benceno
	Molineros, mezcladores	Vejiga	Aminas aromáticas
	Producción de látex sintético, vulcanizado de neumáticos, calandrado, regeneración del caucho, fabricación de cables	Vejiga	Aminas aromáticas
Producción de amianto (3699)	Producción de caucho laminado	Leucemia	Benceno
	Producción de materiales aislantes (tuberías, fundas, textiles, ropas, mascarillas, productos de cemento de amianto)	Pulmón, mesotelioma pleural y peritoneal	Amianto
Metales (37)	Producción de aluminio	Pulmón, vejiga	Hidrocarburos aromáticos policíclicos, alquitrán
	Fundición de cobre	Pulmón	Compuestos arseniales
	Producción de cromatos, cromado	Pulmón, sinonasal	Compuestos de cromo (VI)
	Fundición de hierro y acero	Pulmón	No identificado
	Refinado de níquel	Sinonasal, pulmón	Compuestos de níquel
	Operaciones de desoxidado	Laringe, pulmón	Neblinas de ácidos inorgánicos que contienen ácido sulfúrico
	Producción y refinado de cadmio; fabricación de baterías de níquel-cadmio; fabricación de pigmentos de cadmio; producción de aleaciones de cadmio; electrogalvanizado; fundidores de zinc; soldadura y compuestos de cloruro de polivinilo	Pulmón	Cadmio y compuestos de cadmio
	Refinado y mecanizado del berilio; fabricación de productos que contienen berilio	Pulmón	Berilio y compuestos de berilio

Continúa en la página siguiente.

Tabla 2.11 • Industrias, profesiones y exposiciones reconocidas como causantes de un riesgo cancerígeno.

Continuación

Industria (código ISIC)	Profesión/proceso	Localización/tipo de cáncer	Agente causal confirmado o sospechado
Astilleros, fabricación de equipos para automóviles y ferrocarriles (385)	Astilleros, trabajadores de fábricas de automóviles y ferrocarriles	Pulmón, mesotelioma pleural y peritoneal	Amianto
Gas (4)	Trabajadores de plantas de coque Trabajadores del gas	Pulmón Pulmón, vejiga, escroto	Benzo[a]pireno Productos de carbonización del carbón, 2-naftilamina
Construcción (5)	Trabajadores de plantas de gas Aislamiento y cubiertas de conducciones	Vejiga Pulmón, mesotelioma pleural y peritoneal	Aminas aromáticas Amianto
Otras	Techadores, trabajadores del asfalto Personal médico (9331) Pintores (construcción, industria del automóvil y otros usuarios)	Pulmón Piel, leucemia Pulmón	Hidrocarburos aromáticos policíclicos Radiación ionizante No identificado

agentes presentes principalmente en entornos industriales, como el cromo, el níquel y las aminas aromáticas. Para un comentario más detallado al respecto, véase el artículo anterior sobre cancerígenos profesionales. La importancia relativa de los agentes enumerados en la Tabla 2.10 varía mucho dependiendo de su potencia y del número de personas a las que afectan. Las pruebas de carcinogenicidad de varios agentes ambientales se han evaluado en el programa de monografías de la IARC (Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer 1995) (véase al respecto el artículo sobre cancerígenos profesionales); la Tabla 2.10 se basa principalmente en evaluaciones de las monografías de la IARC. Los agentes más importantes de los citados en ella son aquéllos a los que se expone una parte importante de la población en cantidades relativamente grandes, y son especialmente las radiaciones ultravioleta (solares), el tabaquismo, el consumo de alcohol, el mascado de betel, los virus de la hepatitis B, la hepatitis C y el papilomavirus humano, las aflatoxinas, posiblemente las grasas de la dieta y el déficit de fibras y de vitaminas A y C en la dieta, el amianto y el retraso de la maternidad.

Se ha intentado cuantificar las aportaciones respectivas de estos factores al 80 ó 90 % de los cánceres que podrían atribuirse a factores ambientales. Por supuesto, el patrón varía de una población a otra en función de diferencias en la exposición y, posiblemente, en la susceptibilidad genética en diversos cánceres. Sin embargo, en muchos países industrializados es probable que el tabaquismo y ciertos factores dietéticos sean responsables cada uno de ellos de casi una tercera parte de los cánceres de origen ambiental (Doll y Peto 1981); por el contrario, en los países en vías de desarrollo es probable que tengan gran importancia los agentes biológicos, y menos el tabaquismo (aunque la de éste último esté aumentando, debido al incremento del tabaquismo en los últimos años).

Interacciones entre cancerígenos

Otro aspecto que debe considerarse es la existencia de interacciones entre cancerígenos. Así, por ejemplo, en el caso del alcohol y el tabaco, y el cáncer de esófago, se ha demostrado que un consumo creciente de alcohol multiplica la tasa de cáncer originada por un nivel determinado de consumo de tabaco. El alcohol puede facilitar por sí mismo el transporte de cancerígenos del tabaco, o de otros, a las células de tejidos sensibles. Se aprecia asimismo una interacción sinérgica entre los cancerígenos

iniciadores, como sucede entre el radón y sus productos de degradación y el consumo de tabaco en los mineros del uranio. Algunos agentes ambientales pueden actuar estimulando cánceres que han sido iniciados por otro agente; éste es el mecanismo más probable de un efecto de la grasa de la dieta sobre el desarrollo del cáncer de mama (probablemente a través del aumento de la producción de las hormonas que estimulan la mama). También puede suceder lo contrario, como por ejemplo en el caso de la vitamina A, que tiene probablemente un efecto antipromotor sobre el cáncer de pulmón y, posiblemente, sobre otros cánceres iniciados por el tabaco. Pueden producirse interacciones similares entre factores ambientales y constitucionales. En particular, el polimorfismo genético para las enzimas que intervienen en el metabolismo de agentes cancerígenos o en la reparación del ADN es probablemente un requisito importante para la sensibilidad individual al efecto de los cancerígenos ambientales.

Desde el punto de vista del control del cáncer, las interacciones entre cancerígenos suponen que la supresión de la exposición a uno o dos (o más) factores que interactúan mutuamente puede originar una reducción en la incidencia de cáncer mayor de lo que cabría esperar al considerar el efecto del agente por sí solo. Así, por ejemplo, la supresión del consumo de cigarrillos puede eliminar casi por completo la tasa excesiva de cáncer de pulmón en trabajadores del amianto (aunque no influiría en las tasas de mesotelioma).

Consecuencias para la prevención

La percepción de que los factores ambientales son responsables de un gran porcentaje de cánceres en los seres humanos ha sentado las bases para la prevención primaria del cáncer mediante la modificación de la exposición a los factores identificados. Esta modificación puede incluir la eliminación de un único cancerígeno importante; la reducción, como se ha comentado anteriormente, de la exposición a uno de varios cancerígenos que interactúan; el aumento de la exposición a agentes protectores, o diversas combinaciones de estos enfoques. Aunque estos efectos pueden conseguirse en parte, por ejemplo, a través de la legislación sobre el medio ambiente, la importancia aparente de los factores ligados al estilo de vida indica que gran parte de la prevención primaria continuará siendo responsabilidad de los individuos. Con todo, la administración pública puede crear un clima que haga más fácil para éstos la toma de decisiones correctas.

Industria (código ISIC)	Profesión/proceso	Localización/tipo de cáncer	Agente causal conocido (o sospechado)
Agricultura, silvicultura y pesca (1)	Agricultores, trabajadores agrarios	Sistemas linfático y hematopoyético (leucemia, linfoma)	No identificado
	Aplicación de herbicidas	Linfomas malignos, sarcomas de tejidos blandos	Herbicidas clorofenoxi, clorofenoles (presumiblemente contaminados con dibenzodioxinas policloradas)
Minas y canteras (2)	Aplicación de insecticidas	Pulmón, linfoma	Insecticidas no arseniales
	Minería de cinc-plomo	Pulmón	Productos de degradación del radón
	Carbón	Estómago	Polvo de carbón
	Minería de metales	Pulmón	Silice cristalina
Industria alimentaria (3111)	Minería del amianto	Tubo digestivo	Amianto
Industria de bebidas (3131)	Carniceros y trabajadores del sector cárnico	Pulmón	Virus, HAP ¹
	Cerveceros	Tramos altos de aparatos respiratorio y digestivo	Consumo de alcohol
Fabricación textil (321)	Tintoreros	Vejiga	Tintes
	Tejedores	Vejiga, sinonasal, oral	Polvos de fibras e hilos
Cuero (323)	Curtidores y procesadores	Vejiga, páncreas, pulmón	Polvo de cuero, otros productos químicos, cromo
	Fabricación y reparación de botas y zapatos	Sinonasal, estómago, vejiga	No identificado
Madera y derivados (33), industria de la celulosa (341)	Leñadores y trabajadores de aserraderos	Cavidad nasal, linfoma de Hodgkin, piel	Polvo de madera, clorofenoles, creosotas
	Trabajadores de la celulosa	Tejido linfopoyético, pulmón	No identificado
	Carpinteros, ebanistas	Cavidad nasal, linfoma de Hodgkin	Polvo de madera, disolventes
	Trabajadores de la madera, sin especificar	Linfomas	No identificado
	Producción de contrachapado, producción de conglomerado	Nasofaringe, sinonasal	Formaldehido
	Imprentas (342)	Trabajadores de rotativas, encuadernadores, trabajadores de impresión, trabajadores de salas de máquinas y otros trabajos	Sistemas linfático y hematopoyético, boca, pulmón, riñón
Productos químicos (35)	Producción de 1,3-butadieno	Sistemas linfático y hematopoyético	1,3-butadieno
	Producción de acrilonitrilo	Pulmón, colon	Acrilonitrilo
	Producción de cloruro de vinilideno	Pulmón	Cloruro de vinilideno (exposición mixta con acrilonitrilo)
	Fabricación de alcohol isopropílico (procesado con ácidos fuertes)	Laringe	No identificado
	Producción de policloropreno	Pulmón	Cloropreno
	Producción de dimetilsulfato	Pulmón	Dimetilsulfato
	Producción de epiclorohidrina	Pulmón, sistemas linfático y hematopoyético (leucemia)	Epiclorohidrina
	Producción de óxido de etileno	Sistemas linfático y hematopoyético (leucemia), estómago	Oxido de etileno
	Producción de dibromuro de etileno	Sistema digestivo	Dibromuro de etileno
	Producción de formaldehido	Nasofaringe, sinonasal	Formaldehido
	Empleo de retardadores de la combustión y plastificantes	Piel (melanoma)	Bifenilos policlorados
	Producción de cloruro de benzoilo	Pulmón	Cloruro de benzoilo

¹ HAP, hidrocarburos aromáticos policíclicos.

Continúa en la página siguiente.

Tabla 2.12 • Industrias, profesiones y exposiciones en las que se ha informado de una incidencia excesiva de cáncer, pero en las que la valoración del riesgo cancerígeno no es definitiva.

Industria (código ISIC)	Profesión/proceso	Localización/tipo de cáncer	Agente causal conocido (o sospechado)
Producción de herbicidas (3512)	Producción de herbicidas clorofenoxi	Sarcoma de tejidos blandos	Herbicidas clorofenoxi, clorofenoles (contaminados con dibenzodioxinas policloradas)
Petróleo (353)	Refinado del petróleo	Piel, leucemia, cerebro	Benceno, HAP, aceites minerales sin procesar y ligeramente procesados
Caucho (355)	Diversas ocupaciones en la fabricación del caucho	Linfoma, mieloma múltiple, estómago, cerebro, pulmón	Benceno, MOCA, ² otros no identificados
Cerámica, vidrio y ladrillos refractarios (36)	Producción de caucho de estireno-butadieno	Sistemas linfático y hematopoyético	1,3-Butadieno
	Trabajadores de cerámica y alfarería	Pulmón	Silíce cristalina
Producción de amianto (3699)	Trabajadores del vidrio (vidrio artístico, recipientes y loza)	Pulmón	Oxido de arsénico y otros metales, sílice, HAP
	Producción de materiales de aislamiento (tuberías, fundas, textiles, ropas, mascarillas, productos de cemento de amianto)	Laringe, tubo digestivo	Amianto
Metales (37, 38)	Fundición de plomo	Aparatos respiratorio y digestivo	Compuestos de plomo
	Producción y refinado del cadmio; fabricación de baterías de níquel-cadmio; fabricación de pigmentos de cadmio; producción de aleaciones de cadmio; electrogalvanizado; fundición de zinc; soldadura y compuestos de cloruro de polivinilo	Próstata	Cadmio y compuestos de cadmio
Astilleros (384)	Fundición de hierro y acero	Pulmón	Silíce cristalina
	Trabajadores de astilleros	Laringe, sistema digestivo	Amianto
Fabricación de vehículos a motor (3843, 9513)	Mecánicos, soldadores, etc.	Pulmón	HAP, vapores de soldaduras, escapes de motores
Electricidad (4101, 9512)	Generación, producción, distribución, reparación	Leucemia, tumores cerebrales	Campos magnéticos de muy baja frecuencia
		Hígado, vías biliares	BPCs ³
Construcción (5)	Trabajadores de aislamientos y cubiertas de conducciones	Laringe, tubo digestivo	Amianto
	Techadores, trabajadores del asfalto	Boca, faringe, laringe, esófago, estómago	AHP, alquitrán de hulla, brea
Transportes (7)	Trabajadores del ferrocarril, empleados de gasolineras, conductores de autobuses y camiones, conductores de excavadoras	Pulmón, vejiga	Escapes de motores diesel
		Leucemia	Campos magnéticos de muy baja frecuencia
Otras	Empleados de gasolineras (6200)	Leucemia y linfoma	Benceno
	Químicos y otros trabajadores de laboratorios (9331)	Leucemia y linfoma, páncreas	No identificado (virus, sustancias químicas)
	Embalsamadores, personal médico (9331)	Sinonasal, nasofaringe	Formaldehído
	Trabajadores de sanidad (9331)	Hígado	Virus de la hepatitis B
	Empleados de lavanderías y limpieza en seco (9520)	Pulmón, esófago, vejiga	Tri y tetracloroetileno y tetracloruro de carbono
Peluqueros (9591)	Vejiga, leucemia y linfoma	Tintes para el cabello, aminas aromáticas	
Trabajadores con contadores de radiación	Mama	Radón	

²MOCA, 4,4'-metileno-bis-2-cloroanilina. ³BPC, bifenilos policlorados.

Tabla 2.13 • Variación de la incidencia de cánceres comunes en distintas poblaciones en las que existen registros de cáncer¹.

Cáncer (código CIE9)	Area de alta incidencia	TA ²	Area de baja incidencia	TA ²	Limites de variación
Boca (143-5)	Francia, Bas Rhin	2	Singapur (Malasia)	0,02	80
Nasofaringe (147)	Hong Kong	3	Polonia, Varsovia (rural)	0,01	300
Esófago (150)	Francia, Calvados	3	Israel (judíos nacidos en Israel)	0,02	160
Estómago (151)	Japón, Yamagata	11	EE.UU., Los Angeles (Filipinos)	0,3	30
Colon (153)	EE.UU. Hawai (japoneses)	5	India, Madrás	0,2	30
Recto (154)	EE.UU. Los Angeles (japoneses)	3	Kuwait (no kuwaities)	0,1	20
Hígado (155)	Tailandia, Khon Khaen	11	Paraguay, Asunción	0,1	110
Páncreas (157)	EE.UU. Alameda C. (California) (negros)	2	India, Ahmedabad	0,1	20
Pulmón (162)	Nueva Zelanda (maories)	16	Mali, Bamako	0,5	30
Melanoma cutáneo (172)	Australia, Capital Terr.	3	EE.UU., Bay Area (California) (negros)	0,01	300
Otros cánc.cutáneos (173)	Australia, Tasmania	25	España, País Vasco	0,05	500
Mama (174)	EE.UU. Hawai (hawaianos)	12	China, Qidong	1,0	10
Cérvix (180)	Perú, Trujillo	6	EE.UU., Hawai (chinos)	0,3	20
Cuerpo uterino (182)	EE.UU. Alameda C. (California) (blancos)	3	China, Qidong	0,05	60
Ovario (183)	Islandia	2	Mali, Bamako	0,09	20
Próstata (185)	EE.UU. Atlanta (negros)	12	China, Qidong	0,09	140
Vejiga (188)	Italia, Florencia	4	India, Madrás	0,2	20
Riñón (189)	Francia, Bas Rhin	2	China, Qidong	0,08	20

¹ Los datos de los registros de cáncer se incluyen en IARC 1992. Sólo se incluyen las localizaciones del cáncer con tasas acumuladas iguales o superiores al 2 % en el área de alta incidencia. Las tasas se refieren a varones, excepto en los cánceres de mama, cérvix, cuerpo uterino y ovario.

² Porcentaje de tasa acumulada entre 0 y 74 años de edad.

Fuente: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer, 1992.

● PREVENCIÓN

Per Gustavsson

Las exposiciones profesionales sólo explican un pequeño porcentaje del número total de cánceres en el conjunto de la población. Se ha calculado que el 4 % de los cánceres puede atribuirse a exposiciones profesionales, tomando como base datos procedentes de Estados Unidos, con un margen de duda del 2 al 8 %. Esto significa que incluso la prevención total de los cánceres profesionales sólo conseguiría una disminución marginal de las tasas nacionales de cáncer.

Existen, sin embargo, varias razones para no cejar en los esfuerzos por evitar los cánceres de origen profesional. En primer lugar, el cálculo del 4 % es una cifra media para toda la población, incluidas las personas no expuestas. Entre las personas realmente expuestas a los cancerígenos industriales, la proporción de tumores profesionales es mucho mayor. En segundo lugar, las exposiciones profesionales son peligros evitables a los que los individuos se exponen de forma no voluntaria. Nadie tiene por qué aceptar un mayor riesgo de cáncer en el trabajo, especialmente si la causa es conocida. En tercer lugar, los cánceres profesionales pueden evitarse mediante la adopción de las disposiciones pertinentes, al contrario que los cánceres asociados a factores del estilo de vida.

La prevención de los cánceres de origen profesional comprende al menos dos fases: primero, la identificación de un compuesto o de un entorno profesional concretos como cancerígenos, y segundo, la imposición de un control reglamentario

adecuado. Los principios y la práctica del mencionado control de riesgos de cáncer conocidos o sospechados en el medio ambiente de trabajo presentan considerables diferencias, no sólo entre diferentes partes de los países desarrollados y en vías de desarrollo, sino también entre países con un desarrollo socioeconómico similar.

La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC), con sede en Lyon, Francia, recopila y evalúa de forma sistemática datos epidemiológicos y experimentales sobre cancerígenos sospechados o conocidos. Las evaluaciones se presentan en una serie de monografías, que ofrecen una base para tomar decisiones sobre las disposiciones nacionales que deben adoptarse respecto a la producción y utilización de compuestos cancerígenos (véase el artículo anterior sobre cancerígenos profesionales).

Antecedentes

La historia del cáncer profesional se remonta al menos a 1775, año en que Sir Percivall Pott publicó su clásico informe sobre el cáncer escrotal en deshollinadores, relacionando la exposición al hollín con la incidencia del cáncer. El hallazgo tuvo cierto efecto inmediato, puesto que se concedió a los deshollinadores de algunos países del mundo el derecho a bañarse al finalizar la jornada de trabajo. Los estudios actuales sobre los deshollinadores indican que los cánceres de escroto y de piel están controlados, aunque subsiste un riesgo elevado de otros cánceres.

En el decenio de 1890, un cirujano notificó la aparición de un grupo de cánceres de vejiga en una fábrica de colorantes alemana cercana a su hospital. Más adelante, los compuestos

causantes fueron identificados como aminas aromáticas, que desde entonces están clasificadas como sustancias cancerígenas en la mayor parte de los países. Como ejemplos posteriores hay que mencionar el cáncer de piel en los pintores que utilizaban radio, el cáncer de nariz y de senos paranasales entre los trabajadores de la madera provocado por la inhalación de serrín y la "enfermedad de los hilanderos", esto es, el cáncer de escroto en los trabajadores de la industria del algodón provocado por los vapores de aceites minerales. La leucemia inducida por exposición al benceno en la industria de reparación y fabricación de calzado representa otro peligro que se ha reducido tras la identificación de los cancerígenos en el lugar de trabajo.

El caso de la relación del amianto con el cáncer ejemplifica un episodio de retraso importante entre la identificación del riesgo y la adopción de medidas reguladoras. Ya en el decenio de 1930 comenzaron a acumularse resultados epidemiológicos que indicaban que la exposición al amianto estaba asociada a un mayor riesgo de cáncer de pulmón. Hacia 1955 había ya pruebas más convincentes, pero hasta mediados del decenio de 1970 no se dieron los pasos necesarios para la adopción de medidas legales.

La identificación de los peligros asociados al cloruro de vinilo es la otra cara de la moneda, pues en este caso la identificación del cancerígeno fue seguida de la adopción inmediata de medidas legales. En el decenio de 1960, la mayor parte de los países habían adoptado un límite de exposición para el cloruro de vinilo de 500 ppm. En 1974, tras los primeros informes sobre una mayor frecuencia de un raro tumor hepático, el angiosarcoma, en las personas que trabajaban con cloruro de vinilo se inició inmediatamente la realización de estudios en animales de experimentación, que dieron resultados positivos. Una vez identificado el cloruro de vinilo como cancerígeno, se adoptaron medidas legales para la reducción inmediata de la exposición al límite actual de 1-5 ppm.

Métodos utilizados para la identificación de los cancerígenos profesionales

Los métodos seguidos en los ejemplos históricos precedentes varían desde la observación de agrupamientos de enfermedades por parte de clínicos avisados hasta la realización de estudios epidemiológicos más serios, como las investigaciones de la tasa de una enfermedad (tasa de cáncer) en los seres humanos. Los resultados de estos estudios epidemiológicos tienen gran importancia para las evaluaciones del riesgo para los seres humanos. Su mayor inconveniente es que suele requerirse un largo período de tiempo, por lo general un mínimo de 15 años, para demostrar y evaluar los efectos de una exposición a un cancerígeno potencial. De ahí que deban aplicarse otros métodos para conseguir una evaluación más rápida de sustancias introducidas recientemente. Desde comienzos de este siglo, se han utilizado a tal fin los estudios sobre potencial cancerígeno en animales. Sin embargo, la extrapolación de datos obtenidos en animales a los seres humanos introduce dudas importantes. Otra limitación es la necesidad de realizar un seguimiento de un gran número de animales durante varios años.

La necesidad de métodos con una respuesta más rápida quedó parcialmente cubierta en 1971, cuando se introdujo la prueba de mutagenicidad a corto plazo (prueba de Ames). En ella se utilizan bacterias para medir la actividad mutágena de una sustancia (su capacidad para provocar cambios irreparables en el material genético celular, el ADN). No obstante, la interpretación de los resultados de las pruebas bacterianas plantea el problema de que no todas las sustancias que provocan cáncer en el ser humano son mutágenas, y que no todos los mutágenos bacterianos se consideran peligrosos para la producción de cáncer en el ser humano. Con todo, el hallazgo de que una

sustancia es mutágena suele considerarse indicativo de que representa al menos un riesgo de cáncer para el ser humano.

En los últimos 15 años se han desarrollado nuevos métodos de biología genética y molecular para la detección de peligros de cáncer en el ser humano. Esta disciplina se denomina "epidemiología molecular". Se estudian fenómenos genéticos y moleculares para aclarar el proceso de formación del cáncer y desarrollar así métodos para su detección precoz, o indicios de aumento del riesgo de desarrollo de cáncer. Entre estos métodos figura el análisis de la lesión del material genético y de la formación de enlaces químicos (aductos) entre los contaminantes y el material genético. La presencia de aberraciones cromosómicas indica claramente la existencia de efectos sobre el material genético que pueden asociarse al desarrollo de cáncer. Sin embargo, todavía queda por establecer el papel que desempeñan los hallazgos epidemiológicos moleculares en la valoración del riesgo de cáncer humano, y ya hay en curso distintas investigaciones para determinar de manera más clara y exacta cómo deben interpretarse los resultados de estos análisis.

Vigilancia y exploración selectiva

La estrategia para la prevención de los cánceres de origen profesional es diferente a la aplicada para el control del cáncer asociado al estilo de vida o a otras exposiciones ambientales. En el ámbito profesional, la principal estrategia para el control del cáncer ha sido la disminución o la eliminación total de la exposición a los agentes causantes de cáncer. Los métodos basados en la detección precoz mediante programas de exploración selectiva, como los aplicados para el cáncer de cervix o de mama, tienen una importancia muy limitada en la salud en el trabajo.

Vigilancia

Para la vigilancia de la frecuencia del cáncer en diversas profesiones puede utilizarse información procedente de los registros de población sobre tasas de cáncer y profesión. Se han aplicado varios métodos para obtener esta información, en función de los registros disponibles. Las limitaciones y posibilidades existentes dependen en gran medida de la calidad de la información de los registros. La información sobre las tasas de enfermedad (frecuencia de cáncer) suele obtenerse de los registros locales o nacionales de cáncer (véase más adelante), o de los certificados de defunción, mientras que la información sobre la composición por edades y el tamaño de los grupos profesionales se obtiene de los registros de población.

El ejemplo clásico de este tipo de información son los "Suplementos decenales sobre mortalidad profesional", publicados en el Reino Unido desde finales del siglo XIX. Estas publicaciones utilizan la información de los certificados de defunción sobre la causa de la muerte y la profesión, junto a datos del censo sobre frecuencias de profesiones en el conjunto de la población, para calcular las tasas de muerte por una causa concreta en diferentes profesiones. Este tipo de estadística es una herramienta útil para controlar la frecuencia del cáncer en profesiones con riesgos conocidos, pero su capacidad para detectar riesgos no conocidos previamente es limitada. Puede adolecer también de problemas asociados a diferencias sistemáticas en la codificación de las profesiones en los certificados de defunción y en los datos del censo.

La utilización de números de identificación personal en los países nórdicos ha ofrecido una oportunidad especial para vincular los datos del censo relativos a la profesión con los datos de los registros de cáncer, y para calcular así directamente las tasas de cáncer en diferentes profesiones. En Suecia se ha puesto a disposición de los investigadores una conexión permanente entre los censos de 1960 y 1970 y la incidencia de cáncer

durante los años posteriores, que ha sido utilizada por un gran número de estudios. Este registro ambiental y del cáncer sueco ha permitido llevar a cabo una revisión general de determinados cánceres tabulados según la profesión, iniciada por un comité gubernamental que investigaba los peligros en el entorno profesional. Se han realizado conexiones similares en los demás países nórdicos.

Por lo general, las estadísticas basadas en la incidencia de cánceres registrada de forma habitual y en los datos del censo tienen la ventaja de que facilitan abundante información. Esta información versa sobre las frecuencias de cáncer relacionadas con la profesión, no con exposiciones concretas, lo que origina una considerable dilución de las asociaciones, ya que la exposición puede variar considerablemente entre unas personas y otras con la misma profesión. Los estudios epidemiológicos de cohortes (en los que se compara a un grupo de trabajadores expuestos con otro de trabajadores no expuestos equiparables en edad, sexo y otros factores) o los de casos-contróles (en los que se compara la experiencia de exposición de un grupo de personas con la de una muestra de la población general) ofrecen mejores oportunidades para una descripción detallada de la exposición y, por tanto, mejores oportunidades para la investigación de la coherencia de cualquier aumento del riesgo observado, analizando, por ejemplo, la relación exposición-respuesta.

En un estudio prospectivo canadiense de casos-contróles se investigó la posibilidad de obtener datos más refinados sobre la exposición junto a notificaciones de cáncer recopiladas de forma sistemática. Se llevó a cabo en la zona metropolitana de Montreal en 1979. Higienistas especializados obtuvieron el historial profesional de los varones incluidos en el registro local de cánceres y codificaron después esas historias según la exposición a determinados productos químicos. Más adelante, se calcularon y publicaron los riesgos de cáncer en relación con varias sustancias (Siemietycki 1991).

En conclusión, la producción continua de datos de vigilancia basados en información registrada ofrece una forma eficaz y comparativamente sencilla de controlar la frecuencia de cánceres por profesión. El principal objetivo que se consigue es la vigilancia de factores de riesgo conocidos, aunque las posibilidades de identificación de nuevos riesgos son limitadas. No deben utilizarse estudios basados en registros para sacar conclusiones relacionadas con la ausencia de riesgo en una profesión, a menos que la proporción de individuos significativamente expuestos se conozca de forma más exacta. Es bastante frecuente que sólo un porcentaje relativamente pequeño de miembros de una profesión estén realmente expuestos; para ellos, la sustancia puede representar un peligro importante, que no será observable (es decir, se diluirá estadísticamente) cuando se analice de forma conjunta el grupo profesional completo.

Exploración selectiva

La exploración selectiva del cáncer profesional en poblaciones expuestas con fines de diagnóstico precoz se aplica raras veces, pero ha sido analizada en algunos contextos en los que ha resultado difícil eliminar la exposición. Por ejemplo, se han aplicado métodos para la detección precoz del cáncer de pulmón en personas expuestas al amianto. En el caso de la exposición al amianto, persiste un aumento del riesgo durante largo tiempo, incluso después de cesar la exposición. Por tanto, en los individuos expuestos está justificada la evaluación continua del estado de salud. Se han utilizado radiografías de tórax y estudios citológicos del esputo. Por desgracia, cuando se analizan en condiciones comparables, ninguno de estos métodos reduce significativamente la mortalidad, aunque puedan detectarse algunos casos de forma más precoz. Este resultado negativo se debe, en parte, a que el diagnóstico precoz tiene escaso efecto

sobre el pronóstico del cáncer de pulmón. Otro problema es que las propias radiografías representan un peligro de cáncer que, aunque pequeño para el individuo, puede ser significativo cuando se aplica a un gran número de personas (es decir, a todos los estudiados).

También se ha propuesto la exploración selectiva para el cáncer de vejiga en determinadas profesiones, como la industria del caucho. Se han notificado investigaciones de los cambios citológicos de las células en la orina, o de análisis de mutagenicidad de la orina de los trabajadores. Sin embargo, se ha puesto en duda el valor del control de los cambios citológicos para la exploración selectiva de la población, y el valor de los análisis de mutagenicidad requiere una nueva evaluación científica, dado que no se conoce el valor pronóstico de un aumento de la actividad mutágena en la orina.

Los juicios sobre el valor de la exploración selectiva dependen también de la intensidad de la exposición y, por tanto, de la magnitud del riesgo de cáncer esperado. La exploración selectiva podría estar más justificada en grupos pequeños expuestos a niveles altos de cancerígenos que en grupos grandes expuestos a niveles bajos.

Para resumir, no se pueden recomendar métodos de exploración selectiva sistemáticos basándose en los conocimientos actuales. El desarrollo de nuevas técnicas epidemiológicas moleculares puede mejorar las perspectivas de la detección precoz del cáncer, aunque se necesita más información para poder sacar conclusiones.

Registro del cáncer

Durante este siglo se han establecido registros del cáncer en varios lugares de todo el mundo. La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) (1992) ha recopilado datos sobre la incidencia del cáncer en diferentes partes del mundo, en una serie de publicaciones tituladas, "Incidencia del cáncer en cinco continentes". En el volumen 6 de esta publicación se ofrece una lista de 131 registros de cáncer de 48 países.

Dos características principales determinan la posible utilidad de un registro del cáncer: una buena definición de la zona de captación (con definición de la región geográfica abarcada) y la calidad y cantidad de la información del registro. Muchos de los registros creados inicialmente no cubren un área geográfica delimitada, sino que se limitan a la zona de influencia de un hospital.

En la prevención del cáncer de origen profesional se pueden hacer varios usos de los registros del cáncer. Un registro completo, de alcance nacional y alta calidad informativa puede ofrecer excelentes oportunidades para controlar la frecuencia del cáncer en la población. Para ello se requiere el acceso a los datos de la población, a fin de calcular las frecuencias de cáncer normalizadas por edades. Algunos registros contienen también datos sobre la profesión, lo que permite controlar el riesgo de cáncer en cada una de éstas.

Los registros pueden servir también como fuente de identificación de casos para estudios epidemiológicos tanto de cohortes como de casos-contróles. En el estudio de cohortes, se comparan los datos de identificación personal de la cohorte con los del registro para obtener información sobre el tipo de cáncer (es decir, como en los estudios de comparación de registros). Para ello se requiere un sistema de identificación fiable, como el representado por los números de identificación personal en los países nórdicos, y que las leyes sobre confidencialidad no impidan utilizar el registro para ese fin. Para los estudios de casos-contróles puede utilizarse el registro como fuente de casos, aunque se plantean algunos problemas prácticos. En primer lugar, por razones metodológicas, los registros del cáncer no pueden estar totalmente actualizados en lo referente a los casos

recién diagnosticados. El sistema de notificación, y los necesarios controles y correcciones de la información obtenida, provocan un retraso de algunos años. En los estudios concurrentes o prospectivos de casos-controles, en los que es deseable ponerse en contacto con los propios individuos poco después del diagnóstico de cáncer, suele ser preciso establecer una forma alternativa de identificación de casos, por ejemplo por medio de los registros de los hospitales. En segundo lugar, en algunos países las leyes sobre protección de la intimidad prohíben la identificación de los sujetos del estudio con los que se va a establecer contacto personal.

Los registros suponen también una fuente excelente para el cálculo de tasas de cáncer antiguas que vayan a utilizarse para la comparación de la frecuencia de cáncer en estudios de cohorte de ciertas profesiones o industrias.

En el estudio del cáncer, los registros del cáncer tienen varias ventajas sobre los registros de mortalidad habituales. Con frecuencia, la precisión del diagnóstico del cáncer es mejor en aquéllos que en éstos, que habitualmente se basan en los datos de los certificados de defunción. Otra ventaja es que los registros del cáncer a menudo contienen información sobre tipos histológicos de tumores, y permiten además el estudio de personas vivas con cáncer, sin limitarse a los fallecidos. Por encima de todo, los registros incluyen datos sobre la morbilidad del cáncer, lo que permite el estudio de los cánceres que no provocan la muerte con rapidez y/o que no son mortales.

Control ambiental

Existen tres estrategias principales para la reducción de las exposiciones en el lugar de trabajo a cancerígenos conocidos o sospechados: la eliminación de la sustancia, la reducción de la exposición mediante la disminución de la emisión o la ventilación y la protección personal de los trabajadores.

Desde hace mucho se discute sobre la existencia de un umbral real para la exposición a cancerígenos, por debajo del cual no existe riesgo. A menudo se supone que el riesgo debería ser extrapolado linealmente, bajando el riesgo a cero con una exposición cero. Si así fuera, ningún límite de exposición, por bajo que fuera, se consideraría totalmente libre de riesgo. Con todo, muchos países han definido límites de exposición para algunas sustancias cancerígenas, aunque no para otras.

La eliminación de un compuesto puede originar problemas cuando se introducen sustancias para sustituirlo, cuya toxicidad debe ser inferior a la de la sustancia sustituida.

La reducción de la exposición en su origen puede llevarse a cabo con relativa facilidad en el caso de sustancias químicas para procesos, mediante la encapsulación del proceso y la ventilación. Por ejemplo, cuando se descubrieron las propiedades cancerígenas del cloruro de vinilo, el límite de exposición al mismo se redujo en un factor de cien o más en varios países. Aunque al principio este patrón se consideró imposible de cumplir por parte de la industria, técnicas posteriores lo hicieron posible. La reducción de la exposición en su origen puede ser difícil de aplicar a sustancias que se utilizan en condiciones menos controladas o que se forman durante el trabajo (por ejemplo, los gases de escape de los motores). El cumplimiento de los límites de exposición exige el control periódico de los niveles de aire en la sala de trabajo.

Cuando no es posible controlar la exposición eliminando ni reduciendo las emisiones, la única solución que queda es utilizar instrumentos de protección personal, desde mascarillas con filtro hasta cascos con suministro de aire y ropas protectoras. Para decidir la modalidad de protección más adecuada, habrá que considerar la principal vía de exposición a las sustancias. Sin embargo, muchos instrumentos de protección personal causan molestias al usuario, y las mascarillas con filtro suponen un

aumento de la resistencia respiratoria que puede ser muy importante en trabajos que exigen esfuerzo físico. Por lo general, el efecto protector de los respiradores no es previsible y depende del grado de ajuste de la mascarilla a la cara, de la frecuencia de cambio de los filtros, etc. La protección personal debe considerarse el último recurso, y únicamente se intentará cuando fracasen formas más eficaces de reducir la exposición.

Enfoques experimentales

Resulta llamativo el escaso número de investigaciones realizadas para evaluar el efecto de los programas o estrategias para reducir riesgos de cáncer profesional conocidos en los trabajadores. Con la posible excepción del amianto, son escasas las evaluaciones de este tipo realizadas. La mejora de los métodos para el control del cáncer profesional debería incluir una evaluación del uso real que se hace de los conocimientos existentes.

La mejora del control de los cancerígenos profesionales en el lugar de trabajo exige el desarrollo de diferentes áreas de salud y seguridad en el trabajo. En primer lugar, el proceso de identificación de los riesgos es un requisito previo fundamental para reducir la exposición a los cancerígenos en el lugar de trabajo. La identificación del riesgo en el futuro deberá resolver ciertos problemas metodológicos. Si se desea detectar riesgos más pequeños, habrá que adoptar métodos epidemiológicos más refinados. Se necesitarán datos más precisos sobre la exposición tanto para la sustancia estudiada como para posibles exposiciones generadoras de confusión. La mejora de los métodos para la descripción de la dosis exacta del cancerígeno que llega al órgano diana aumentará también la potencia de los cálculos de la relación exposición-respuesta. En la actualidad no es infrecuente la utilización de sustitutos muy toscos para la determinación real de la dosis, como el número de años trabajados en la industria. Es muy evidente que tales estimaciones de la dosis se clasifican muy erróneamente cuando se utilizan como sustitutivo de la dosis. Habitualmente, la presencia de una relación exposición-respuesta se considera una prueba firme de una relación etiológica. Sin embargo, lo contrario, la no demostración de una relación exposición-respuesta, no demuestra necesariamente la ausencia de riesgo, sobre todo cuando se utilizan determinaciones toscas de la dosis soportada por órganos diana. Si se pudiese determinar la dosis recibida por el órgano diana, las tendencias dosis-respuesta reales tendrían todavía más peso como pruebas de causalidad.

La epidemiología molecular es un área de la investigación en rápido crecimiento. Cabe esperar que se logren nuevos conocimientos de los mecanismos de desarrollo del cáncer, y la posibilidad de la detección precoz de efectos cancerígenos llevará a un tratamiento más precoz. Además, los indicadores de exposición a cancerígenos permitirán mejorar la identificación de nuevos riesgos.

El desarrollo de métodos para la supervisión y el control mediante la adopción de medidas legales del ambiente de trabajo son tan necesarios como los métodos para la identificación de riesgos. Los métodos para el control mediante medidas legales presentan importantes diferencias, incluso entre los países occidentales. Los sistemas de regulación utilizados en cada país dependen en gran medida de factores sociopolíticos y de la situación de los derechos del trabajador. La regulación de las exposiciones tóxicas implica, evidentemente, decisiones políticas. Sin embargo, la investigación objetiva de los efectos de diferentes tipos de sistemas normativos puede servir como guía a los políticos y a los responsables de la toma de decisiones.

También es necesario aclarar algunas cuestiones concretas de la investigación. Deben desarrollarse métodos para describir el efecto esperado de la supresión o disminución de la exposición a una determinada sustancia cancerígena (es decir, hay que

valorar el efecto de las intervenciones). El cálculo del efecto preventivo de esta reducción del riesgo plantea ciertos problemas cuando se estudian sustancias que interactúan, como en el caso del amianto y el humo del tabaco. El efecto preventivo de la eliminación de una de dos sustancias que interactúan es comparativamente mayor que cuando una y otra presentan sólo un simple efecto añadido.

Las consecuencias de la teoría multifásica de la carcinogénesis en el efecto esperado de la supresión de un cancerígeno suponen una complicación añadida. Dicha teoría afirma que el desarrollo de cáncer es un proceso en el que participan varios acontecimientos celulares (etapas). Las sustancias cancerígenas pueden actuar en etapas precoces o tardías, o en ambas. Por ejemplo, se cree que la radiación ionizante afecta principalmente a las etapas precoces en la inducción de determinados tipos de cáncer, mientras que el arsénico actúa principalmente en etapas tardías del desarrollo de cáncer de pulmón. El humo del tabaco afecta tanto a las etapas precoces como a las tardías del proceso cancerígeno. El efecto de la supresión de una sustancia que participa en una etapa precoz no se reflejaría en una disminución de la tasa de cáncer en la población durante un tiempo prolongado, mientras que la eliminación de un cancerígeno "de acción tardía" se reflejaría en una disminución de la tasa de cáncer al cabo de algunos años. Se trata de un aspecto muy

importante que se ha de tener en cuenta cuando se evalúan los efectos de los programas de intervención de reducción del riesgo.

Por último, recientemente se ha intensificado el interés por los efectos de nuevos factores preventivos. En los últimos cinco años se han publicado un gran número de informes sobre el efecto preventivo de la ingesta de frutas y hortalizas sobre el cáncer de pulmón. El efecto parece ser muy constante y potente. Por ejemplo, se ha notificado que el riesgo de cáncer de pulmón es doble en las personas que consumen pocas frutas y hortalizas que entre las que presentan un consumo elevado. Por tanto, futuros estudios sobre el cáncer de pulmón profesional tendrían una mayor precisión y validez si se incluyeran en el análisis datos sobre el consumo de frutas y hortalizas.

En conclusión, las mejoras en la prevención del cáncer profesional comprenden tanto un perfeccionamiento de los métodos de identificación del riesgo como la realización de nuevas investigaciones sobre los efectos del control mediante la adopción de medidas legales. Para la identificación del riesgo, los avances de la epidemiología deben ir dirigidos principalmente a una mejor información sobre la exposición, mientras que en el campo experimental es necesaria la validación de los resultados de los métodos epidemiológicos moleculares relacionados con el riesgo de cáncer.

Referencias

- Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC). 1972-1995. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol. 1-63. Lyon: IARC.
- . 1990. *Cancer: Causes, Occurrence and Control*. IARC Scientific Publication, No. 100. Lyon: IARC.
- . 1992. *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol. VI. IARC Scientific Publications, No. 120. Lyon: IARC.
- Aitio, A, T Kauppinen. 1991. Occupational cancer as occupational disease. En *Occupational Diseases*. Helsinki: Instituto de Medicina del Trabajo.
- Aksoy, M. 1985. Malignancies due to occupational exposure to humans. *Am J Ind Med* 7:395-402.
- Alho, M, T Kauppinen, E Sundquist. 1988. Use of exposure registration in the prevention of occupational cancer in Finland. *Am J Ind Med* 13:581-592.
- Anon. Bladder tumours in industry. 1965. *Lancet* 2:1173.
- Armitage, P, R Doll. 1961. Stochastic models for carcinogenesis. En *Proceedings of the Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*, dirigido por J Neyman. Berkeley: Univ. of California Press.
- Checkoway, H, NE Pearce, DJ Crawford-Brown. 1989. *Research Methods in Occupational Epidemiology*. Nueva York: Oxford Univ. Press.
- Decoufle, P. 1982. Occupation. En *Cancer Epidemiology and Prevention*, dirigido por D Schottenfeld y JF Fraumeni. Filadelfia: WB Saunders.
- Doll, R, R Peto. 1981. The causes of cancer. *J Natl Cancer Inst* 66:1191-1308.
- Ennever, FK. 1993. Biologically based mathematical models of lung cancer risk. *Epidemiology* 4:193-194.
- Frumkin, H, BS Levy. 1988. *Carcinogens*. En *Occupational Health*, dirigido por BS Levy y DH Wegman. Boston: Little, Brown & Co.
- Higginson, J, CS Muir. 1976. The role of epidemiology in elucidating the importance of environmental factors in human cancer. *Cancer Detect Prev* 1:79-105.
- . 1979. Environmental carcinogenesis: Misconceptions and limitations to cancer control. *J Natl Cancer Inst* 63:1291-1298.
- Higginson, J. 1969. Present trends in cancer epidemiology. *Proc Canadian Cancer Res Conf* 8:40-75.
- Hogan, MD, DG Hoel. 1981. Estimated cancer risk associated with occupational asbestos exposure. *Risk Anal* 1:67-76.
- Jeyaratnam, J. 1994. Transfer of hazardous industries. En *Occupational Cancer in Developing Countries*, dirigido por NE Pearce, E Matos, H Vainio, P Boffetta y M Kogevinas. Lyon: IARC.
- Kerva, A, T Partanen. 1981. Computerizing occupational carcinogenic data in Finland. *Am Ind Hyg Assoc J* 42:529-533.
- Kogevinas, M, P Boffetta, N Pearce. 1994. Occupational exposure to carcinogens in developing countries. En *Occupational Cancer in Developing Countries*, dirigido por NE Pearce, E Matos, H Vainio, P Boffetta y M Kogevinas. Lyon: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC).
- Moolgavkar, S. 1978. The multistage theory of carcinogenesis and the age distribution of cancer in man. *J Natl Cancer Inst* 61:49-52.
- Moolgavkar, SH, EG Luebeck, D Krewski, JM Zielinski. 1993. Radon, cigarette smoke and lung cancer: A re-analysis of the Colorado Plateau uranium miners' data. *Epidemiology* 4:204-217.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 1978. *Clasificación Internacional de Enfermedades*. Ginebra: OMS.
- . 1992. *International Classification of Diseases and Related Health Problems*. Ginebra: OMS.
- Pearce, NE, E Matos, M Koivusalo, S Wing. 1994. Industrialization and health. En *Occupational Cancer in Developing Countries*, dirigido por NE Pearce, E Matos, H Vainio, P Boffetta y M Kogevinas. Lyon: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC).
- Pearce, NE, E Matos. 1994. Strategies for prevention of occupational cancer in developing countries. En *Occupational Cancer in Developing Countries*, dirigido por NE Pearce, E Matos, H Vainio, P Boffetta y M Kogevinas. Lyon: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC).
- Pisani, P, M Parkin. 1994. Burden of cancer in developing countries. En *Occupational Cancer in Developing Countries*, dirigido por NE Pearce, E Matos, H Vainio, P Boffetta y M Kogevinas. Lyon: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC).
- Pott, P. 1775. *Chirurgical Observations*. Londres: Hawes, Clarke and Collins.
- Siemietycki, J. 1991. *Risk Factors for Cancer in the Workplace*. Londres: CRC Press.
- Swerdlow, AJ. 1990. Effectiveness of primary prevention of occupational exposures on cancer risk. En *Evaluating Effectiveness of Primary Prevention of Cancer*, dirigido por M Hakama, V Veral, JW Cullen y DM Parkin. IARC Scientific Publications, No. 103. Lyon: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC).
- Vineis, P, L Simonato. 1991. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: A systematic approach. *Arch Environ Health* 46:6-15.
- Waldron, HA. 1983. A brief history of scrotal cancer. *Br J Ind Med* 40:390-401.
- Wynder, EJ, GB Gori. 1977. Contribution of the environment to cancer incidence: An epidemiologic exercise. *J Natl Cancer Inst* 58:825-832.

Otras lecturas recomendadas

- Alderson, M. 1986. *Occupational Cancer*. Londres: Butterworths.
- Drever, F. (dir.). 1995. *Occupational Health, The Registrar General's Decennial Supplement for England and Wales*. Londres: Her Majesty's Stationary Office.
- Flamm, WG, RJ Scheuplein. 1988. Use of short-term test data in risk analysis of chemical carcinogens. En *Carcinogen Risk Assessment*, dirigido por CC Travis. Londres: Plenum Press.

- Hakama, M, V Beral, JW Cullen, DM Parkin. 1990. *Evaluating Effectiveness of Primary Prevention of Cancer*. IARC Scientific Publications, No. 103. Lyon: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC).
- Muir, C, J Waterhouse, T Mack, J Powell, S Whelan. 1987. *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol. V. IARC Scientific Publications, No. 88. Lyon: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC).
- Office of Population Censuses and Surveys. 1982. *Cancer Mortality by Occupation and Social Class 1851-1971*. IARC Scientific Publications, No. 36. Londres: Her Majesty's Stationery Office.
- . 1986. *Occupational Mortality 1979-1980, 1982-1983*. Suplemento decenal. Londres: Her Majesty's Stationery Office.
- Parkin, DM, G Wagner, C Muir. 1985. *The Role of the Registry in Cancer Control*. IARC Scientific Publications, No. 66. Lyon: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC).
- Pearce, NE, E Matos, H Vainio, P Boffetta, M Kogevinas. 1994. *Occupational Cancer in Developing Countries*. Lyon: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC).
- Pearce, NE. 1988. Multistage modeling of lung cancer mortality in asbestos textile workers. *Int J Epidemiol* 17:747-752.
- Schottenfeld, D, JF Fraumeni. 1982. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Londres: WB Saunders.
- Vainio, H, J Wilbourn. 1992. Identification of carcinogens within the IARC monograph programme. *Scand J Work Environ Health* 18 Supl. 1:64-73.