

LA MEDIDA DE LA EXPOSICIÓN PROFESIONAL EN LA INVESTIGACIÓN ETIOLÓGICA DEL CÁNCER

Patricia Mur Pastor

Departamento de Salud Comunitaria. Universidad de Alicante

Resumen

Cuando se desea estudiar el efecto cancerígeno de la exposición profesional a tóxicos, hay que tener en cuenta dos aspectos fundamentales: en primer lugar, que el cáncer es una enfermedad con un largo período de latencia, y en segundo lugar, que son los productos químicos a los que un individuo está expuesto, y no la profesión, los responsables del efecto carcinógeno. En estos últimos años, algunos autores están investigando métodos que permitan abordar estos dos aspectos, para solventar con ello la dudosa validez de algunas de las asociaciones profesiones-cáncer aparecidas hasta el momento en la literatura. Las matrices, de ocupación-exposición y sobre todo la cuantificación individual de la exposición a productos químicos, son métodos que abren nuevas vías en el conocimiento de la etiología del cáncer, especialmente aquella atribuible a la exposición a productos químicos en el puesto de trabajo.

Palabras clave: Métodos epidemiológicos. Definición de exposición. Medida de la exposición profesional. Matrices profesión-exposición.

THE MEASURE OF OCCUPATIONAL EXPOSURE IN CANCER ETIOLOGY RESEARCH

Summary

When planning a study about the effect of occupational exposure on cancer incidence, two main aspects should be taken into account. In the first place, cancer is a disease of long latency. Secondly, the exposure to chemical products, and not the occupation itself, is responsible for the carcinogenic effect. Recently, some authors have developed methods to deal with these aspects in order to improve the validity of the associations which have been described between occupations and cancer. Job-exposure matrix and a method for quantifying the exposure to chemical products are new approaches to investigate the etiology of cancer, specially the part which can be attributed to chemical exposure at work.

Key words: Epidemiologic methods. Definition of exposure. Occupational exposure measurement. Job-exposure matrix.

Introducción

Cuando se estudia la etiología de enfermedades con largo período de latencia, es indispensable conocer las exposiciones ocurridas en períodos de tiempo muy anteriores a la aparición de la enfermedad, para poder llegar así a identificar agentes tóxicos o carcinógenos¹. Por tanto, si lo que se pretende es evaluar la influencia de la exposición profesional sobre la aparición del cáncer, es necesario estimar la cantidad total de agentes químicos a los que cada uno de los individuos ha estado expuesto a lo largo de toda su historia profesional. La agrupación de los individuos con ex-

posiciones comunes es relativamente sencilla cuando se estudia retrospectivamente una cohorte de trabajadores de una industria o de un grupo profesional determinado, ya que se asume que todos ellos comparten la misma exposición. Sin embargo, cuando se trata de estudios de casos y controles, la evaluación de la exposición se vuelve más complicada, debido a la diversidad de profesiones y actividades que pueden estar representadas entre los sujetos del estudio. La complejidad es aún mayor si, como ocurre frecuentemente, se estudia un amplio espectro de exposiciones para generar hipótesis o para evaluar la toxicidad y/o carcinogenicidad de los productos químicos¹.

Problemas metodológicos de los métodos clásicos

Para evaluar los efectos de la exposición profesional, los estudios de casos y controles utilizan diversas fuentes de información, tales como certificados de defunción, registros de tumores, historias clínicas y entrevistas personales. Estas fuentes pueden proveer información sobre la profesión y la industria, pero generalmente carecen de información sobre la exposición a carcinógenos y/o a tóxicos específicos. Por ello, la mayoría de estudios evalúan la asociación entre el cáncer y determinadas profesiones y/o industrias, pero no con la

Correspondencia: Patricia Mur. Departamento de Salud Comunitaria. Universidad de Alicante. 03690 SAN VICENTE DEL RASPEIG. Alicante. Este artículo fue recibido el 1 de junio de 1989 y fue aceptado, tras revisión, el 10 de noviembre de 1989.

exposición a productos químicos. La validez de sus resultados es cuestionable, ya que en una industria, la proporción de trabajadores expuestos a una sustancia puede ser pequeña, y si se relaciona el cáncer con todos los trabajadores de esa industria, podrá no detectarse la presencia de una asociación en ese grupo de personas expuestas. Y lo mismo ocurre cuando se agrupa a los individuos según la profesión: dependiendo de la industria en la que trabajen, estarán o no expuestos a una sustancia determinada.

En un intento de resolver este problema y aumentar con ello la validez de sus resultados, algunos autores clasifican a los individuos simultáneamente según la industria y la profesión. De esta manera disminuye la probabilidad de cometer errores de clasificación, pero se generan numerosas categorías de exposición. El resultado es una pérdida de precisión en los estimadores², e incluso, en casos extremos, la imposibilidad de realizar inferencias razonables debido al pequeño número de personas expuestas. De todas formas, aun en los casos en los que el tamaño del estudio permite obtener estimadores precisos, el problema de validez continúa existiendo: si una profesión aparece relacionada con una enfermedad debido a la exposición a productos tóxicos en el puesto de trabajo, es lógico suponer que otras ocupaciones con exposiciones similares estén relacionadas también con esa enfermedad. Por tanto, lo más razonable es reunir a las profesiones que comparten las mismas exposiciones dentro de una misma categoría, lo que llevaría, por una parte, a un menor número de categorías de exposición y a una mayor precisión en los estimadores, y por otra, al cálculo de los riesgos debidos a la exposición a productos tóxicos, es decir, a unos resultados más válidos³.

Ahora bien, la agrupación de ocupaciones en función de sus exposiciones tóxicas no siempre resulta evidente, y constituye una de las causas de clasificación errónea más importante en este tipo de estudios. En efecto, en los estudios de casos y controles que evalúan la exposición profesional como factor de riesgo, existen dos fuentes fundamen-

tales de error. La primera de ellas depende tanto de los sujetos del estudio, que pueden proveer una información incorrecta, como de los errores de registro en las fuentes secundarias. La segunda fuente de error se produce al agrupar profesiones e industrias según la exposición a tóxicos, carcinógenos o productos químicos, puesto que supone asumir que cada uno de los grupos de profesiones (y/o de industrias) es relativamente homogéneo en relación con una exposición determinada. Además, como la proporción de casos y controles expuestos a una profesión o a un tóxico suele ser pequeña, el poder estadístico del estudio no suele ser muy alto, por lo que, aunque los errores cometidos en la clasificación de la exposición no sean muy numerosos, el riesgo puede aparecer sesgado hacia la nulidad de forma importante⁴.

La matriz de Hoar

En estos últimos años se han desarrollado métodos que combinan profesiones o profesiones-industrias en grupos, de forma que cada uno de los grupos se caracteriza por tener una exposición común. Un ejemplo de estos métodos lo constituyen las matrices, que consisten en colocar la clasificación de profesiones a lo largo de un eje, una lista de exposiciones potenciales a lo largo del otro eje, y una indicación en el cuerpo de la matriz de si una exposición particular ocurre o no en una profesión determinada. La aplicación de matrices permite inferir, a partir de la información sobre profesiones e industrias, los agentes a los cuales un individuo ha estado expuesto, con lo que los individuos pueden agruparse para el análisis según la exposición que comparten^{1,2,4}.

La matriz de Hoar et al² ha sido la más utilizada. Tiene tres componentes: un código para la profesión (compuesto por una combinación industria-actividad), una lista de agentes (carcinógenos sospechados o probados y otras sustancias tóxicas con efectos agudos o crónicos, todos ellos identificados mediante una exhaustiva revisión de la literatura) y un código (de 1 a 3) que re-

fleja la fuerza de la unión entre profesión y exposición, es decir, el grado de exposición a un agente dado en una profesión determinada. La matriz consiste en un fichero que contiene 15.000 pares profesión-exposición, acompañados por el grado de exposición. Los autores recomiendan su utilización en el análisis de datos ocupacionales recogidos de certificados de defunción, registros de cáncer, historias clínicas e incluso cuestionarios, ya que generalmente estas fuentes no proveen información sobre la exposición a tóxicos.

Este mismo grupo de autores aplicó posteriormente la matriz en el análisis de un estudio de casos y controles sobre la relación entre la exposición profesional y el cáncer de vejiga³. Para facilitar su utilización, las profesiones fueron agrupadas según las exposiciones que compartían, y los productos químicos según sus propiedades físicas y químicas. Finalmente, la matriz quedó resumida a 24 grupos de exposiciones, 30 categorías profesionales, y el grado de unión entre ellos (sobre un total de 720 pares). Los autores aconsejan el empleo de este tipo de agrupaciones en el análisis de estudios exploratorios, en los que no existen hipótesis previas específicas que relacionen un agente con una enfermedad, y también cuando se desea controlar la profesión como factor de confusión. Además de reducir el número de comparaciones, el método tiene la ventaja de evitar el contraste de hipótesis no independientes dentro de un simple grupo de datos (puesto que se han agrupado las profesiones correlacionadas en relación con la exposición.)

Como principales inconvenientes de este método, los autores señalan la posibilidad de cometer errores en la clasificación de la exposición, en parte debidos a una mala especificación de los grupos³. En efecto, algunas de estas agrupaciones son cuestionables, puesto que se está forzando un gran número de profesiones dentro de un pequeño número de categorías. Por otra parte, es posible que la matriz inicial en la que se basan² haya pasado por alto algunas exposiciones presentes en determinadas profesiones. Tampoco hay que olvidar que la exposición a productos

químicos puede variar con el tiempo, dependiendo de las actividades dentro de cada profesión, los procesos de fabricación y las áreas geográficas. Por último, el hecho de agrupar diversos agentes en una sola variable supone asumir que todos los agentes de un grupo tienen un mecanismo de carcinogénesis similar; si los mecanismos son diferentes, habrá también una mala especificación de los grupos. Todos estos problemas potenciales pueden ser causa de una mala clasificación de la exposición y de la consiguiente infraestimación del efecto^{1,3}.

En el curso de un estudio de casos y controles sobre la leucemia linfocítica crónica, Linet et al.⁴ examinaron diversos métodos de tratar la información sobre la exposición profesional. Obtuvieron mediante encuestas información sobre la exposición a industrias, profesiones y tóxicos, y compararon las asociaciones obtenidas al analizar estos tres tipos de información por separado con las que aparecieron tras aplicar a estos mismos datos la matriz de Hoar et al.² y un sistema de agrupación basado en datos recogidos por el NOSH (National Occupational Hazard Survey) (citado por Linet)⁴. Estudiaron la correlación entre estas dos aproximaciones, y la correlación entre cada una de ellas y los resultados del análisis simple de los datos de las encuestas. Los resultados obtenidos con ambos métodos de agrupación no se correlacionaron consistentemente con los obtenidos tras el análisis independiente de la información, y también aparecieron discrepancias entre los dos métodos indirectos de agrupación al estimar los riesgos para exposiciones específicas. Como conclusiones, los autores señalan la necesidad de validar estas aproximaciones indirectas con algún método similar al que describimos a continuación.

Medida de la historia profesional

La forma probablemente más válida de abordar el problema de la medida de la exposición profesional en el cáncer ha sido llevada a cabo por Siemiatycki et al.^{1,5-8} Un equipo, en el que colaboran químicos e higienistas industriales,

examina cuidadosamente cada una de las historias profesionales obtenidas mediante entrevistas personales. A partir del contenido de las encuestas, y utilizando sus conocimientos como expertos y la información que recogen sobre los diferentes procesos industriales, consiguen finalmente identificar y cuantificar la exposición a productos químicos de cada uno de los sujetos del estudio. Por lo ambicioso del proyecto, y la complejidad e innovaciones que el método introduce en la medida de la exposición profesional, vamos a detenernos en la descripción de algunos aspectos del mismo.

Para crear su lista de exposiciones, Siemiatycki et al.^{1,5-9} encuestaron a más de 2.000 sujetos diagnosticados de cáncer en el área de Montreal y codificaron unas 2.500 historias profesionales que representaban alrededor de 8.000 trabajos. Los criterios que les guiaron para seleccionar las exposiciones que iban a ser incluidas en la lista fueron los siguientes¹: las exposiciones debían ser lo suficientemente frecuentes en el área estudiada para que aparecieran en número suficiente en la muestra; debían estar suficientemente documentadas para permitirles una evaluación razonablemente fiable; no debían estar asociadas sistemática y exclusivamente con otra exposición de la lista, para no hacer redundante su inclusión; las exposiciones escogidas debían cubrir la mayor variedad posible de productos químicos y de materiales; debían también incluirse los carcinógenos conocidos o sospechosos; por último, el número total de exposiciones debía ser lo suficientemente pequeño para que el trabajo de codificación fuera factible.

La lista incluye varios tipos de exposiciones químicas¹: productos químicos simples y bien definidos (monóxido de carbono, acetona); grupos y funciones químicas (cianida, compuestos de berilio); mezclas de composición conocida y relativamente fija (gas natural, humo de automóviles); materiales complejos (polvo de carbón, asfalto); y categorías generales (plástico, disolventes). Por conveniencia, la lista está organizada en siete secciones, cuatro de las cuales están basadas en la naturaleza física de la sustancia: sólidos,

gases, humos y líquidos y vapores. La sección 5 está destinada a familias de productos químicos, sin tener en cuenta su estado físico, y la categoría 6, a amplias clases de productos no clasificables en los apartados anteriores. La sección 7 agrupa las radiaciones. La presencia en la lista de categorías generales de sustancias definidas a partir de elementos químicos comunes (compuestos de níquel) o bien definidas por el uso (productos fotográficos), permite codificar productos químicos o familias de productos químicos que no aparecen especificadas en la lista (sulfato de níquel), o codificarlos cuando no se conocen sus componentes (pinturas), y permite también analizar todas las exposiciones que comparten una sustancia química común (níquel y sus compuestos). Hay que tener en cuenta que la mayoría de los carcinógenos humanos sospechosos o probados han sido identificados como categorías generales más que como productos químicos específicos (humo del tabaco).

Esta lista incluye casi 300 entradas, cantidad similar a la de la matriz de Hoar et al.² y muy superior a las utilizadas en la mayoría de los estudios de casos y controles basados en entrevistas, en los que el número de exposiciones es raramente superior a 20 o 30. (Pero incluso estas listas resultan insuficientes si se considera que existen unas 8.000 sustancias potencialmente adversas en el medio ambiente.)

Estudio de la relación dosis-respuesta

Generalmente los estudios de casos y controles utilizan índices sencillos para cuantificar la exposición, como la duración y, ocasionalmente, el nivel de exposición. Pero a Siemiatycki et al.^{1, 5-8}, la información que obtienen en las encuestas y la participación de expertos les permiten obtener estimadores cuantitativos sobre la fiabilidad de la exposición (segura, probable y posible), el modo de contacto (respiratorio, cutáneo, radiaciones), el nivel de exposición (directa o indirecta), y la frecuencia (del 1 al 5 % del tiempo de trabajo, del 5 % al 30 %, o más del 30 %). A partir de estas medidas derivan diversos índices

de dosis, como el que resulta de combinar el nivel, frecuencia y duración de la exposición. Aunque estos índices no tienen significado cuantitativo, pueden ser utilizados para distinguir exposiciones relativamente elevadas y exposiciones relativamente bajas, lo cual es importante en una situación generadora de hipótesis, en la que los índices de exposición pueden ser usados para evaluar la consistencia interna de las asociaciones mediante el examen de las relaciones dosis-respuesta.

A pesar de la minuciosidad con la que miden la exposición, tampoco estos autores descartan la existencia de errores de clasificación al aplicar su método. Aunque consideran que los individuos informan sobre sus actividades con suficiente validez⁹, y que la combinación de esta información con la participación de expertos hace que éste sea el mejor método para reconstruir las historias de exposición, siempre cabe la posibilidad de que el trabajador describa incorrectamente su historia profesional, o que la documentación téc-

nica sobre una industria o una profesión sea insuficiente, e incluso, aunque se tenga la certeza de que toda la información obtenida es correcta, siempre pueden persistir dudas sobre si una determinada sustancia de un proceso industrial está realmente en contacto con el trabajador¹.

Es evidente pues, que a pesar de la complejidad y de la considerable carga económica que este método comporta, el trabajo realizado por Siemiatycki et al.^{1,5-9} aparece, hoy en día, como el método que asegura una mayor validez en la estimación del riesgo de padecer cáncer debido a la exposición a productos químicos en el puesto de trabajo.

Bibliografía

1. Gerin M, Siemiatycki J, Kemper H, Begin D. Obtaining occupational exposure histories in epidemiologic case-control studies. *J Occup Med* 1985; 27: 420-6.
2. Hoar SK, Morrison AS, Cole P, Silverman DT. An occupation and exposure linkage system for the study of occupational carcinogenesis. *J Occup Med* 1980; 22: 722-6.
3. Hsieh CH-CH, Walker AM, Hoar SK. Grouping occupations according to carcinogenic potential: occupation clusters from an exposure linkage system. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 575-89.
4. Linet MS, Stewart WS, Van Natta ML, McCaffrey LD, Szklo M. Comparison of methods for determining occupational exposure in a case-control interview study of chronic lymphocytic leukemia. *J Occup Med* 1987; 29: 136-41.
5. Siemiatycki J, Day NE, Fabry J, Cooper JA. Discovering carcinogens in the occupational environment: A novel epidemiologic approach. *JNCI* 1981; 66: 217-25.
6. Siemiatycki J, Gerin M, Richardson L, Hubert H, Kemper H. Preliminary report of an exposure-based, case-control monitoring system for discovering occupational carcinogens. *Teratogenesis Carcinog Mutagen* 1982; 2: 169-77.
7. Gerin M, Siemiatycki J, Richardson L, Pellerin J, Lakhani R, Dewar R. Nickel and cancer associations from a multicancer occupation exposure case-referent study: Preliminary findings. En: Sunderman, F.W. et al (eds.) *Nickel in the human environment*. Lyon: IARC Scientific Publications, N° 53. 1984.
8. Siemiatycki J, Richardson L, Gerin M, et al. Associations between several sites of cancer and nine organic dusts: results from an hypothesis generating case-control study in Montreal, 1979-1983. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 235-49.
9. Baumgarten M, Siemiatycki J, Gibb GW. Validity of work histories obtained by interview for epidemiologic purposes. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 583-95.

