

Revisiones**Exposición laboral a hidrocarburos clorados y cáncer de páncreas: revisión de la bibliografía reciente****Occupational exposure to chlorinated hydrocarbons and pancreatic cancer: review of recent literature****Shirley Luna-Sánchez^{1,4,5}, María Ruth Lobeto Martínez^{2,4,5}****Colaboradora: Jeny Soledad Garay Muñoz^{3,4,5}**

1. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.
2. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.
3. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. España.
4. Unidad Docente de Medicina del Trabajo del Principado de Asturias. España.
5. Unidad Docente de Medicina del Trabajo de la Comunidad de Madrid. España.

Recibido: 23-01-14

Aceptado: 24-02-14

Correspondencia

Shirley Luna-Sánchez: lunasshirley@gmail.com

Resumen

La proporción de cáncer de páncreas que puede atribuirse a exposiciones laborales es aproximadamente 12%, aunque representan un pequeño porcentaje, estos factores pueden ser prevenibles, siendo importante identificarlos. Algunas ocupaciones se han relacionado con el aumento de riesgo de cáncer de páncreas, y al parecer habría una asociación estadísticamente significativa para la exposición a hidrocarburos clorados u organoclorados. Objetivo: Revisar la literatura científica reciente, buscando evidencias sobre la relación entre la exposición laboral a organoclorados y cáncer de páncreas. Metodología: Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos utilizando descriptores relacionados y aplicando criterios de pertinencia, inclusión y exclusión seleccionándose 10 artículos. Resultados: Se analizaron tres meta-análisis, tres estudios de cohortes y 4 estudios de casos y controles, encontrando una mayor producción bibliográfica entre los períodos 2000-2003 y 2007-2011. Conclusiones: Algunas exposiciones se han relacionado con el exceso de riesgo para el cáncer pancreático, sin embargo en la mayoría de estudios se encuentra un efecto débil o moderado a menudo relacionado con la limitada cantidad de participantes. Los estudios que investigan esta asociación por tipo de ocupación no suelen precisar los agentes específicos a los que se encuentra expuesto el trabajador, dificultando establecer asociaciones concretas. Es importante seguir estudiando las interacciones genético-ambientales relacionadas como la asociación con el gen K-ras en busca de resultados más concluyentes que permitan avanzar en el campo de la prevención de riesgos laborales.

*Med Segur Trab (Internet) 2014; 60 (235) 406-419***Palabras clave:** *Exposición Profesional, Hidrocarburos Clorados, Neoplasias Pancreáticas.***Abstract**

The proportion of pancreatic cancer that can be attributed to occupational exposures is about 12 %, although that is a small percentage, these factors can be prevented and it is important to identify them. Some occupations have been associated with an increased risk of pancreatic cancer, and these apparently have a statistically significant association for exposure to organochlorine or chlorinated hydrocarbons. Objective: To

review the recent scientific literature looking for evidence on the relationship between occupational exposure to organochlorines and pancreatic cancer. Methods: A search was conducted in major databases using related descriptors and applying relevance, inclusion and exclusion criteria; finally we selected 10 articles. Results: Three meta-analysis, three cohort studies and four case-control studies were analyzed, finding more bibliographic production between the 2000-2003 and 2007-2011 periods. Conclusions: Some exposures have been associated with increased risk for pancreatic cancer, but in most studies the effect is weak or moderate, often associated with the limited number of participants. Studies that investigate the association by type of occupation do not usually determine specific agents to which the worker is exposed, making it difficult to establish specific associations. It is important to continue studying gene-environment interactions related to the association with K-ras gene in search of more conclusive results that advance the field of prevention of occupational hazards..

Med Segur Trab (Internet) 2014; 60 (235) 406-419

Keywords: *Occupational Exposure, Chlorinated Hydrocarbons, Pancreatic Neoplasms.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas provoca la muerte de más de 250.000 personas en el mundo cada año, y muestra una tendencia creciente. Parece encontrarse asociado al hábito de consumo de tabaco y a la obesidad, que podrían presentarse como factores de riesgo modificables, aunque pueden existir otros factores sobre los que no existe una evidencia demostrada, que deberían ser estudiados para poder actuar igualmente sobre ellos. La alta mortalidad de este cáncer, hace que sea necesario identificar factores de riesgo sobre los que sea posible actuar, llevando a cabo una prevención primaria¹⁻³.

Las tasas más altas de incidencia y mortalidad del cáncer de páncreas se encuentran en los países desarrollados³, la enfermedad es rara antes de los 45 años, pero la incidencia aumenta rápidamente a partir de entonces.

El tabaco es el factor de riesgo más asociado al cáncer de páncreas^{2,3,4,6}, pero sólo se puede atribuir a éste un 25% de los casos con reciente diagnóstico⁴. Otros factores que probablemente aumenten el riesgo son la edad, la diabetes, la pancreatitis crónica y la obesidad^{2,3,7}. La mutación del gen K-ras es la alteración genética más común en el cáncer de páncreas^{8,9} y a su vez el cáncer de páncreas exocrino es el tumor humano con mayor prevalencia de diagnóstico de mutaciones del K-ras⁹. Otros factores relacionados son los genes supresores de tumores p53, p 16, FHIT, los polimorfismos en los genes que codifican las enzimas que metabolizan algunos de los agentes potencialmente carcinógenos para el páncreas como las familias CYP,NAT y GST y los polimorfismos de genes involucrados en la reparación del ADN¹⁰.

La proporción de cáncer de páncreas que puede ser atribuido a exposiciones laborales es aproximadamente del 12%, aunque representan un pequeño porcentaje, estos factores pueden ser prevenibles, por eso, es importante identificarlos y establecer las oportunas medidas preventivas⁴.

Según la literatura consultada, parece que hay una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a hidrocarburos clorados (organoclorados) y el cáncer de páncreas^{3,4}. Tradicionalmente se han asociado con el aumento de riesgo de cáncer de páncreas, ciertas ocupaciones como la impresión y elaboración de papel, químicos, industria del petróleo y goma, transportes, limpieza en seco, teñido de pieles, metalurgia, producción y uso de pesticidas; así como mineros, cortadores de piedra, mecánicos, constructores, conductores de vehículos de motor en hombres, oficinistas en mujeres y camareros en ambos sexos^{1,3,7,10,11}. Otros agentes específicos como el amianto, radiaciones ionizantes y ocupaciones caracterizadas por la actividad sedentaria, también se han relacionado con el riesgo de padecer cáncer pancreático^{3,10,12}. Recientemente algunos estudios intentan relacionar las ocupaciones de riesgo, el tipo y la cuantía del tóxico, relacionados con la aparición de cáncer de páncreas.

Los hidrocarburos clorados u organoclorados son probablemente los agentes cuya exposición se ha asociado con más consistencia al cáncer de páncreas³. Se trata de un grupo muy diverso de compuestos orgánicos usados en una amplia variedad de aplicaciones, como disolventes, pesticidas o plásticos⁴. Los pesticidas organoclorados fueron usados ampliamente en agricultura y control de plagas a nivel mundial entre 1940 y 1960. Debido al riesgo que producen para la salud y su persistencia en el ambiente su uso ha sido restringido. El compuesto organoclorado DDT fue prohibido en USA en 1972 y alrededor del mundo para uso en agricultura en el 2004, aunque aún se usa de forma limitada en el control de vectores y agricultura en algunos países como la India y Corea del Norte⁴. En Egipto hasta inicios de la última década se reportaba la detección en el ambiente de DDT y otros pesticidas organoclorados¹¹.

Durante la década de 1960, se hizo evidente que el uso persistente de plaguicidas tenía un impacto negativo sobre el medio ambiente. Esto condujo a desarrollar más investigaciones epidemiológicas que exploraban el posible impacto de estas exposiciones sobre la salud humana.

La exposición ocupacional por hidrocarburos clorados puede ocurrir en diferentes industrias por una variedad de agentes, como en la producción de caucho y plásticos, manufactura química, industria farmacéutica, industria del metal, limpieza en seco, remoción de pinturas y laboratorios¹³.

Los organoclorados comprenden una variedad de compuestos químicos con aplicaciones industriales y de investigación¹³:

- Triclorometano (cloroformo) y tetraclorometano (tetracloruro de carbono).
 - Aplicados principalmente como solventes de laboratorio.
 - Carcinógenos Grupo 2B+ (posiblemente carcinogénicos en humanos).
- Tricloroetileno, tetracloroetileno (percloroetileno) y 1,1,1- tricloroetano.
 - Usados principalmente en lavanderías y desengrasado de metal.
 - Carcinógenos del Grupo 2A+ (probablemente carcinogénicos en humanos).
- Diclorometano (cloruro de metileno).
 - Se aplica en desengrasado de metal y remoción de pintura.
- Cloroetileno, mejor conocido como cloruro de vinilo.
 - Monómero de vinilo usado en la manufactura de plásticos.
 - Carcinógeno del Grupo 1+ (Carcinogénico para humanos).
- Bifenilospoliclorados (PCBs).
 - Se han usado en la manufactura de condensadores eléctricos y transformadores.
 - Carcinógenos del Grupo 2A+ (probablemente carcinogénicos en humanos).

+ En la clasificación de la agencia Internacional para Investigación en Cáncer (IARC).

El principal objetivo de nuestro trabajo es revisar la literatura científica reciente, buscando evidencias sobre la relación entre la exposición laboral a hidrocarburos clorados y el cáncer de páncreas, así como identificar si existen diferencias en la frecuencia de presentación relativas a la edad y sexo, variaciones de frecuencia en relación a la distribución geográfica y describir las ocupaciones con mayor riesgo de desarrollar cáncer pancreático.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas del ámbito sanitario, y en especial de la medicina laboral, entre las que se seleccionaron MEDLINE (a través de PubMed), LILACS, SCIELO, CISDOC, Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS), OSH UPDATE y SCOPUS.

Para establecer la estrategia de búsqueda se utilizaron los siguientes descriptores MeSH-DecS: *Pancreatic Neoplasms* (Español: *Neoplasias Pancreáticas*), *Hydrocarbons, Chlorinated* (Español: *Hidrocarburos Clorados*), *Occupational Exposure* (Español: *Exposición Profesional*) y *Pesticides* (Español: *Plaguicidas*).

Se obtuvo como resultado un total de 80 artículos, tras la eliminación de duplicados resultó una colección de 48 artículos, que fue depurada aplicando los criterios de pertinencia, de inclusión y exclusión establecidos previamente. Tras este primer cribado, se obtuvieron 11 artículos que cumplían los criterios requeridos para el estudio; la mayoría obtenidos a través de PubMed, SCOPUS y LILACS, de estos 11 trabajos, 2 se correspondían con artículos de revisión, por lo que no se incluyeron en el estudio de evaluación de resultados, aunque sí se tuvieron en cuenta en la elaboración de los apartados de introducción, discusión y conclusiones. Se añadió luego un artículo procedente de la bibliografía de uno de los artículos de revisión. Finalmente se seleccionaron 10 artículos para la revisión (Tabla I).

Tabla I. Resultados de la búsqueda

Base de datos	N.º de artículos resultado de la búsqueda	N.º de artículos seleccionados *
MEDLINE	48	9
Vía PubMed		
IBECs vía BVS	0	0
LILACS vía BVS	15	3
SCIELO	0	0
OSH UPDATE	0	0
CISDOC	0	0
COCHRANE LIBRARY	0	0
SCOPUS	17	4

* Tras eliminar duplicados, análisis de pertinencia y aplicar criterios de inclusión y exclusión.

Selección de artículos

Se realizó una primera selección de los artículos obtenidos en base a la revisión de resúmenes de los mismos, atendiendo a criterios de pertinencia. A los artículos seleccionados se les aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Trabajos realizados sobre población humana.
- Ensayos, estudios experimentales, meta-análisis, revisiones sistemáticas, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios observacionales transversales.
- Periodo comprendido entre el 1 de enero del 2000 y 20 de enero del 2014.
- Publicaciones dirigidas al estudio de la relación entre cáncer pancreático y exposición laboral.
- Exposición a organoclorados.
- Estudios publicados en inglés y español.
- Estudios nacionales e internacionales.

Criterios de exclusión:

- Artículos que relacionaban cáncer pancreático con la exposición laboral a otros productos químicos.
- Estudios que a pesar de establecer una relación con alguna ocupación no especifiquen el agente de exposición laboral.
- Artículos redundantes.
- Estudios realizados en población general
- Estudios ecológicos.
- Exposición a hidrocarburos clorados en relación a otros tipos de cáncer.

RESULTADOS

Los artículos incluidos en esta revisión bibliográfica comprenden 3 meta-análisis, 3 estudios de cohortes y 4 estudios de casos y controles, se evidencia una mayor producción bibliográfica entre los períodos 2000-2003 y 2007-2011.

Principales hallazgos

Bosch de Basea & col. (2011)¹ manifiestan la necesidad de relacionar las exposiciones ocupacionales, con los niveles séricos del tóxico, lo cual no se había realizado hasta entonces en relación al riesgo de aparición de este cáncer. Se basa en los datos de

exposición ocupacional a hidrocarburos clorados y estilo de vida de 135 enfermos de cáncer de páncreas. Los pacientes fueron interrogados sobre si habían trabajado en alguna de las 10 actividades establecidas a priori como potencialmente relacionadas con el cáncer de páncreas, como el uso de pesticidas, utilización de derivados del petróleo, industria química, artes gráficas, joyería, reparación de automóviles, teñido de pieles e industria textil. Se encontraron concentraciones séricas significativamente altas de organoclorados, en enfermos de cáncer de páncreas cuya última ocupación había sido incluida en el grupo ISCO 7 (versión española de International Standard of Occupations, 1988): artesanos y operarios de la industria manufacturera, construcción y minería. No se encontraron niveles séricos altos de organoclorados en trabajadores del sector de la agricultura, lo que supuso una novedad, ya que en otros estudios se habían vinculado con la aparición de cáncer de páncreas. Los autores sugieren la posibilidad y resaltan la utilidad de hacer un estudio de casos y controles, en el que el grupo control no presente cáncer de páncreas, pero hayan estado sometidos igualmente a organoclorados, para poder mostrar así, la evidencia de la exposición a éstos y la aparición de cáncer de páncreas.

Santibañez M & col. (2010)³ encontraron que los casos con adenocarcinomas ductales tenían más probabilidades de haber estado expuestos a solventes de hidrocarburos clorados. Los resultados apoyan la hipótesis de que la exposición ocupacional a estos agentes se asocia con el cáncer de páncreas exocrino. Encontraron mayor riesgo para cáncer pancreático en relación con haber trabajado como mineros, cortadores de piedra, talladores, maquinistas, trabajadores de la construcción y conductores de vehículos de motor en varones, empleados de oficina en mujeres y camareros en ambos sexos.

Andreotti G. & col. (2009)¹⁴ evaluaron la intensidad ponderada de exposición de trece pesticidas, encontrándose una asociación estadísticamente significativa para la exposición-respuesta asociada a cáncer pancreático para dos herbicidas (EPTC y pendimetalina). Se encontró una asociación inversamente significativa para el riesgo de cáncer pancreático con el uso del DDT.

Ojarvi A & col. (2007)² encuentran a partir de 261 estudios que el MRR (riesgo meta-relativo) más elevado se relaciona con la exposición a compuestos de hidrocarburos clorados, concluyendo que ésta exposición ocupacional podría incrementar el riesgo de cáncer de páncreas. En relación a los tipos de trabajo se encontró un aumento de riesgo en trabajadores de lavandería y limpieza en seco, enchapado en metal, pintura e imprenta, expuestos a su vez a estos agentes.

Cocco & col. (2005)¹⁵ realizaron un seguimiento de la mortalidad de 4.552 trabajadores expuestos al DDT durante las operaciones antimalaria en Sardinia, Italia de 1946 a 1950. No se encontraron diferencias de riesgo entre el grupo de expuestos y no expuestos.

Beard & col. (2003)¹⁶ encontraron mayor frecuencia de mortalidad por cáncer de páncreas en los sujetos expuestos al DDT. En este estudio se encuentra una asociación causal entre la exposición al DDT y el cáncer de páncreas, siendo estos resultados consistentes con la mayoría de los estudios previos.

Juan Alguacil & col. (2002)⁹ analizan la relación entre la exposición ocupacional a organoclorados y las mutaciones en el codón 12 del gen K-ras, en enfermos de cáncer de páncreas, mediante un estudio de casos y controles. Tras el análisis estadístico se obtienen resultados que parecen indicar que los sujetos expuestos a organoclorados, habían tenido una mutación del gen k-ras, lo que podría haber sido un detonante en la aparición de su cáncer de páncreas, siendo ésta su principal conclusión y abriendo un campo novedoso de investigación en este sentido por tratarse del primer y único estudio que describe activación del gen K-ras en cáncer pancreático dentro del campo de investigación de las exposiciones ocupacionales.

Ojarvi A. & col. (2001)¹³ hacen un meta-análisis sobre las exposiciones ocupacionales a hidrocarburos clorados y cáncer pancreático. Se encontraron excesos de riesgo débiles para tricloroetileno, bifenilopoliclorinados, cloruro de metileno y cloruro de vinilo, pero

no para tetracloruro de carbono. Los estudios para las ocupaciones de desengrasado de metales y lavado en seco (asociados con tricloroetileno, tetracloroetileno y 1,1,1-tricloroetano) revelan un MRR significativo.

Alguacil J & col. (2000)⁷ evalúan la exposición ocupacional a 22 posibles carcinógenos asociados a cáncer pancreático, obteniéndose incremento del riesgo para varios grupos de pesticidas destacando los de tipo arsenicales. En cuanto a los pesticidas y solventes organoclorados, se encontró un incremento del riesgo.

Ojarvi A & col. (2000)¹⁷ revisan 92 publicaciones entre los años 1969 y 1998, sobre 161 poblaciones con cáncer de páncreas y su exposición a 23 agentes físicos o químicos usados en exposiciones laborales. Se concluye que las poblaciones expuestas a compuestos hidrocarbonados clorados tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de páncreas. Otra conclusión del estudio, es que el MRR en mujeres, es mayor que en hombres. Destacan que la mayoría de estudios analizados proceden de poblaciones de Norteamérica y Europa del Este. Otro punto importante es la escasa presencia de población femenina, menos del 5% de la población total eran mujeres, incluidas en sólo siete estudios.

Presentamos las principales características de estos artículos en la [Tabla II](#).

Tabla II. Descripción de las publicaciones encontradas sobre los compuestos organoclorados y cáncer de páncreas

Autor y año de publicación	Título	País	Población	Tamaño muestral (n)	Tipo de estudio	Resultados/ Medida de asociación
Bosch de Basea M. 2011	Relationships between occupational history and serum concentrations of organochlorine compounds in exocrine cancer	España (Barcelona y Huelva)	Enfermos de cáncer de páncreas.	135	Cohortes	Se obtuvieron concentraciones séricas significativamente elevadas para los bifenilopoliclorados 138, 153 y 180 en los trabajadores del grupo ISCO 7 Coef B: 0,64 (IC 95%:0,04-1,25); 0,66 (IC 95%:0,29-1,03) y 0,99 (IC 95%:0,62-1,36) respectivamente.
Santibáñez M. 2010	Occupational exposures and risk of pancreatic cancer	España (Alicante y Valencia)	Enfermos hospitalizados con cáncer de páncreas exocrino y con otras patologías.	616	Casos y controles	La exposición ocupacional a los solventes organoclorados se asocia con el aumento de riesgo para adenocarcinomas ductales pancreáticos. OR: 4,1 (IC del 95%: 1,11- 15,23, p: 0,04).
Andreotti G. 2009	Agricultural pesticide use and pancreatic cancer risk in the Agricultural health study cohort	Estados Unidos de Norteamérica (Iowa y Carolina del Norte)	Aplicadores de pesticidas y sus cónyuges	89 658	Casos y controles	Los organoclorados no se asocian con un aumento de riesgo. Si encontraron dicha asociación con 2 herbicidas: Pendimetalina y EPTC. Encontraron una asociación inversamente significativa para el riesgo de cáncer pancreático con el uso del DDT: OR 0,4 (95% IC 0,2-0,9).

Autor y año de publicación	Título	País	Población	Tamaño muestral (n)	Tipo de estudio	Resultados/ Medida de asociación
Ojajärvi A. 2007	Estimating the relative risk of pancreatic cancer associated with exposure agents in job title data in a hierarchical Bayesian meta-analysis	Suecia, Noruega, Finlandia y Costa Rica	Enfermos de cáncer de páncreas	3799	Meta-análisis	Aumento del riesgo en expuestos a compuestos organoclorados. MRR*:2,21 IC:95%: 1,31-3,68
Cocco P. 2005	Cancer Mortality among men occupationally exposed to Dichlorodiphenyltrichloroethane	Sardinia, Italia	Trabajadores expuestos a DDT	4552	Cohortes	No se encontraron diferencias entre los grupos expuestos y no expuestos. RR:0,8 (0,4-1,8)
Beard J. 2003	Health impacts of Pesticide Exposure in a Cohort of Outdoor Workers	Australia	Trabajadores de exterior expuestos y no expuestos al uso de insecticidas y población general.	3983	Cohortes	La exposición al DDT se asocia a un aumento de mortalidad por cáncer de páncreas. SMR**= 5,27 IC 95%, 1,09-15,40
Alguacil J. 2002	Occupational exposure to organic solvents and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer	España, Finlandia y Costa Rica	Enfermos de cáncer de páncreas con o sin mutación del gen K-ras	107	Casos y controles	Puede existir una asociación entre exposición ocupacional a organoclorados y activación del gen K-ras en cáncer de páncreas. OR:14,81 (IC 95%:3,20-infinito)

Autor y año de publicación	Título	País	Población	Tamaño muestral (n)	Tipo de estudio	Resultados/ Medida de asociación
Ojajärvi A. 2001	Risk of Pancreatic cancer in workers exposed to chlorinated hydrocarbon solvents and related compounds: A meta-analysis	Artículos de varios países en su mayoría Estados Unidos, Canadá y Reino Unido.	Enfermos de cáncer de páncreas expuestos a varios agentes que incluían solventes organoclorados	41 estudios incluyendo 59 poblaciones	Meta-análisis	La exposición a solventes organoclorados se asoció con un exceso de riesgo para cáncer pancreático de MRR 1,4 (95% IC 1-1,8; 20 poblaciones). Las ocupaciones de desengrasado de metales y lavanderías revelan un MRR significativo: 2 (95% IC 1,2-3,6 en 6 poblaciones) y 1,4 (95% IC 1,1-2,4 en 8 poblaciones) respectivamente.
Alguacil J. 2000	Risk of pancreatic Cancer and occupational exposures in Spain	España (cinco hospitales del este)	Pacientes hospitalizados con cáncer de páncreas y con sospecha no confirmada del mismo.	449	Casos y controles	Incremento del riesgo para varios grupos de pesticidas, para organoclorados se obtuvo un OR de 1,2 (IC 95% 0,53-2,74) y para los solventes organoclorados un OR de 2,23 (95% IC 0,21-23,9).
Ojajärvi A. 2000	Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis	España, Finlandia, Suecia, Francia y Costa Rica.	Enfermos de cáncer de páncreas expuestos a varios agentes que incluían organoclorados	92 estudios incluyendo 161 poblaciones	Meta-análisis	Incremento del riesgo para compuestos organoclorados. MRR: 1,4 (IC 95% 1-1,8). Aumento del riesgo en mujeres (MRR 1,8 (IC95% 0,7-4,6) vs varones MRR 1,3 (IC95% 0,9-1,9)

* MRR: Riesgo meta-relativo.

** SMR: razón de mortalidad estándar.

DISCUSIÓN

Aunque existen indicios de una posible asociación del cáncer de páncreas con la exposición de organoclorados desde antes del año 2000, los estudios que intentan esclarecer esta asociación dentro del ámbito laboral, son muy escasos y sólo encontramos diez estudios en el período correspondiente a los últimos trece años. La mayoría de estos estudios describen una posible asociación entre la exposición ocupacional a organoclorados y el cáncer de páncreas^{2,3,7,16,17}, pero gran parte de estos no indican concretamente las sustancias a las que el trabajador estuvo expuesto, sino más bien son relacionados con los tipos de trabajo en los que se han usado estos compuestos.

De los estudios encontrados, tres son meta-análisis y tres son estudios de cohortes, todos ellos parecen encontrar una asociación positiva estadísticamente significativa, el resto de estudios, correspondientes a estudios de casos-controles muestran en su mayoría datos similares.

Los tres meta-análisis fueron realizados por Ojajärvi y colaboradores y encuentran una asociación significativa entre la exposición ocupacional a hidrocarburos clorados y el riesgo de cáncer de páncreas, en uno de ellos se describe un riesgo ligeramente mayor en las mujeres¹⁷. En cuanto a los estudios por agente de exposición, refieren incremento del riesgo débil para tricloroetileno, tetracloroetileno, cloruro de metileno, cloruro de vinilo, bifenilopoliclorinados y clorohidrina; asociado a un incremento del riesgo con valores estadísticamente significativos para los trabajos relacionados con el desengrasado de metales y limpieza en seco (principalmente asociados al tricloroetileno, tetracloroetileno y 1,1,1- tricloroetano)¹⁵. Los autores destacan la presencia de factores de confusión relacionados con otros factores de riesgo (como el tabaquismo) no controlados en todos los trabajos. Además en los estudios por tipo de ocupación mencionan que un factor de confusión potencial es el hecho de que se usan varios agentes de forma concomitante. La mayoría de estudios analizados proceden de poblaciones de Norteamérica y Europa del Este. Otro punto importante a destacar es la escasa presencia de población femenina, menos del 5% de la población total eran mujeres, presentes en tan sólo siete estudios de los 20 trabajos incluidos en el meta-análisis¹⁷.

En cuanto a los estudios de cohortes, el equipo de Bosch de Basea destaca que es el primer estudio que relaciona las exposiciones ocupacionales con los niveles séricos y el riesgo de cáncer pancreático. No se encontraron niveles séricos altos de organoclorados en trabajadores del sector de la agricultura, lo que supuso una novedad, ya que en otros estudios se habían vinculado con la aparición de cáncer de páncreas¹. Cocco y colaboradores no reportan diferencias de riesgo entre el grupo de expuestos y no expuestos a DDT¹⁵. Este resultado contrasta con los hallazgos de Beard y colaboradores que coincide con la mayoría de estudios previos encontrando una asociación entre el riesgo de cáncer de páncreas y la exposición al DDT¹⁶.

De los estudios de casos y controles cabe destacar que los resultados de Santibañez y colaboradores apoyan la hipótesis de que la exposición ocupacional a solventes de hidrocarburos clorados se asocia con el riesgo de cáncer de páncreas exocrino. Entre las ocupaciones con riesgo asociado no discriminan los diferentes agentes relacionados y algunas presentan el riesgo añadido de otras interacciones tales como las ocupaciones sedentarias³.

A diferencia de los hallazgos en estudios previos, en el estudio de Andreotti y colaboradores no se encuentra asociación entre organoclorados y cáncer pancreático, lo que sugiere que esta asociación puede presentarse sólo entre ciertas poblaciones o bajo ciertas condiciones. Se destaca también el hallazgo de una relación inversa con el DDT que se explica posiblemente en parte por el efecto del sobreviviente sano entre aquellos que lo usaron antes de que fuese prohibido en los años 70 y describen limitaciones en cuanto a la potencia estadística del estudio derivados del limitado número de casos encontrados, sin embargo mencionan que los casos fueron extraídos de una de los grupos poblacionales más grandes para sujetos expuestos a pesticidas. Se incluyó población femenina, aunque en pequeño porcentaje, representada por las esposas de los trabajadores¹⁴.

Alguacil & colaboradores realizan el único y primer estudio sobre exposiciones ocupacionales y activación del gen K-ras en cáncer pancreático. Concluyen en que los sujetos expuestos a organoclorados, habían tenido una mutación del gen k-ras, lo que podría haber sido un detonante en la aparición de su cáncer de páncreas⁹.

Aunque se han descrito diversas ocupaciones posiblemente relacionadas con una mayor frecuencia de aparición del cáncer de páncreas, no todos los estudios han identificado el tipo específico de agente químico involucrado y el único estudio encontrado en esta dirección es el meta-análisis realizado por Ojarvi A & col. en 2001 que describe una posible relación asociada a la presencia de disolventes de hidrocarburos clorados utilizados en ciertas ocupaciones como desengrase de metales y la limpieza en seco, aunque es difícil establecer el riesgo, pues los estudios son heterogéneos y los agentes que incrementan el riesgo son difíciles de identificar.

Además, los estudios que relacionan determinadas ocupaciones o exposiciones laborales con el cáncer de páncreas, no especifican o identifican los agentes químicos concretos a los que cada grupo de trabajadores se encuentran realmente expuestos por su principal actividad laboral.

A pesar de éstas y otras limitaciones se han observado aumentos del riesgo en los trabajadores de la industria del caucho y goma, impresión, petrolífera y química. También se han observado aumentos de mortalidad por esta neoplasia en curtidores de pieles, agricultores, mecánicos y metalúrgicos. Existe la posibilidad de que varios agentes químicos interactúen y sea esta asociación la relacionada a la aparición del riesgo, pero aún no se han desarrollado estudios con capacidad para detectar estas asociaciones.

Con frecuencia no se discrimina el tipo de agente al que se expone el trabajador; Alguacil y colaboradores encuentran hallazgos similares a los descritos en cuanto a que el tipo de ocupación parece tener algún rol en la etiología del cáncer pancreático en población sueca¹². Un estudio realizado en España por el mismo autor encuentra coincidencia con estudios previos y destaca el incremento de riesgo para trabajos relacionados con la agricultura e industria textil en mujeres y con la manufactura de tintes y pigmentos en varones¹⁸.

En la revisión de Andreotti y Silverman publicada en 2012 se evidencia la coincidencia con nuestros hallazgos y la escasa publicación reciente sobre el tema⁴.

No se describe alguna diferencia entre los grupos de edad de los trabajadores y el riesgo de cáncer de páncreas, tampoco se pueden sugerir asociaciones relacionadas con la distribución geográfica y el sexo pues los datos son escasos.

Existen muchos factores de difícil interpretación en el análisis de esta relación, debido al escaso número de casos en estudios prospectivos, lo que conlleva una débil potencia estadística, además de las dificultades para la clasificación de diferentes niveles de exposición, la relación laboral con más de una ocupación, el efecto acumulativo por exposiciones profesionales previas y los problemas relacionados con el diagnóstico de la enfermedad, ya que en este último caso, la enfermedad se presenta usualmente en ancianos y no se llega a realizar confirmación inmunohistológica.

A pesar de que la evidencia epidemiológica puede no ser concluyente, es necesario continuar investigando para encontrar información de calidad sobre las asociaciones observadas y para encontrar exposiciones que aún quedan sin evaluar, teniendo en cuenta que varios estudios apuntan hacia la posibilidad de existencia de riesgo para los trabajadores expuestos a disolventes y agentes químicos, así como para buscar algún tipo de prueba diagnóstica eficaz de cribaje.

Resulta especialmente interesante el estudio de las interacciones genético ambientales, identificando así un área con fuerte potencial de desarrollo en el campo de la investigación asociado a los genes relacionados con el cáncer de páncreas como el K-ras, los genes supresores de tumores como el p53, y los polimorfismos de genes involucrados en la reparación del ADN son otras fuentes de estudio.

En cuanto a la prevención es importante enfatizar en el cumplimiento de las normas de seguridad e higiene laborales de carácter general, que permiten controlar determinados factores de riesgo para diferentes enfermedades laborales que pueden también encontrarse involucrados en la aparición del cáncer de páncreas. Así mismo, hábitos alimentarios como el consumo de frutas y vegetales, en los que se encuentran presentes factores protectores a través de mecanismos de inhibición de la carcinogénesis química, pueden ser también recomendables, por lo que estaría indicado promover su consumo y aconsejar una dieta adecuada en los trabajadores, acompañando de campañas de información y deshabitación tabáquica, como uno de los factores que parecen tener más relación con la aparición de la enfermedad¹⁰.

CONCLUSIONES

La revisión bibliográfica realizada sobre el cáncer de páncreas y la exposición ocupacional a hidrocarburos clorados parece indicar que algunas exposiciones se han relacionado con el exceso de riesgo para el cáncer pancreático, sin embargo muy pocas se han establecido firmemente como factores de riesgo asociados, debido a que en la mayoría de estudios se encuentra un efecto débil o moderado a menudo en relación con la limitada cantidad de participantes. La escasez de estudios al respecto y otros factores como la agresividad clínica del cáncer de páncreas limitan la selección de los casos, así como la obtención de información de calidad sobre las exposiciones laborales, lo que hace particularmente difícil la realización de estudios de casos y controles y por tanto y hasta el momento no existen datos que permitan establecer relaciones concluyentes.

Por otro lado, los estudios que investigan esta asociación por tipo de ocupación no suelen precisar el o los agentes concretos a los que se encuentra expuesto el trabajador, lo que ha dificultado nuestro trabajo, ya que buscábamos la exposición concreta a organoclorados.

Nos parece importante resaltar, la necesidad de incrementar el número de estos estudios, haciendo hincapié en la necesidad de identificar claramente los compuestos utilizados en cada exposición para así poder evitar el uso de los mismos o buscar otros compuestos similares, pero con menor riesgo. Futuras investigaciones epidemiológicas serían también necesarias ya que los resultados podrían servir de advertencia en países que continúan usando organoclorados para uso en agricultura y control de vectores.

Nos parece especialmente importante seguir estudiando la posible asociación de las interacciones genético-ambientales en busca de resultados más concluyentes de la asociación entre K-ras, genes supresores de tumores como el p53, los polimorfismos de genes involucrados en la reparación del ADN y otras fuentes de estudio en este campo que permitan avanzar en el campo de la prevención de riesgos laborales y llegar a conclusiones más específicas que podrían volcarse a la prevención de esta patología.

AGRADECIMENTOS

A Jorge Veiga de Cabo, María Jesús Díaz Sánchez, Carolyn Chung y Jennifer Gabriel.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bosch de Basea M, Porta M, Alguacil J, Puigdomènech E, Gasull M, Garrido J, et al. Relationships between occupational history and serum concentrations of organochlorine compounds in exocrine pancreatic cancer. *Occup Environ Med* 2011; 68: 332-338.
2. Ojajarvi A, Partanen T, Ahlbom A, Hakulinen T, Weiderpass E, Wesseling C, et al. Estimating the relative risk of pancreatic cancer associated with exposure agents in job title data in a hierarchical Bayesian meta-analysis. *Scand J Work Environ Health* 2007; 33 (5): 325-335.

3. Santibañez M, Vioque J, Alguacil J, García de la Hera M, Moreno-Osset E, Carrato A, et al. Occupational exposures and risk of pancreatic cancer. *Eur J Epidemiol* 2010; 25:721-730
4. Andreotti G. and Silverman D. Occupational risk factors and pancreatic cancer: A review of recent findings. *Molecular Carcinogénesis*. 2012; 51(1):98-108.
5. Hoppin J, Tolbert P, Holly E, Brock J, Korrick S, Altshul L, et al. Pancreatic cancer and serum organochlorine levels. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*.2000; 9: 199-205.
6. Alguacil J, Porta M, Kauppinen T, Malats N, Kogevinas M, Carrato A. Occupational exposure to dyes, metals, polycyclic aromatic hydrocarbons and other agents and K-ras activation in human exocrine pancreatic cancer. *Int. J. Cancer*. 2003; 107: 635-641.
7. Alguacil J, Kauppinen T, Porta M, Partanen T, Malats N, Kogevinas M, et al. Risk of pancreatic cancer and occupational exposures in Spain. *Ann OccupHyg*. 2000; 44 (5): 391-403.
8. (8) Porta M. Role of organochlorine compounds in the etiology of pancreatic cancer: A proposal to develop methodological standards. *Epidemiology*.2001;12 (2): 272-276.
9. Alguacil J, Porta M, Malats N, Kauppinen T, Kogevinas M, Benavides F, et al. Occupational exposure to organic solvents and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Carcinogenesis*. 2002; 23(1): 101-106.
10. Alguacil J, Porta M, Malats N, Benavides FG, Kogevinas M. Exposiciones laborales y cáncer de páncreas: Una revisión de la bibliografía internacional. *Arch Prev Riesgos Labor*. 2002; 5(1):21-29.
11. Lo A, Soliman AS, El-Ghawalby N, Abdel-Wahab M, Fathy O, Khaled H, et al. Lifestyle, occupational and reproductive factors in relation to pancreatic cancer risk. *Pancreas*. 2007; 35(2): 120-129.
12. Alguacil J, Pollán M, Gustavsson P. Occupations with increased risk of pancreatic cancer in the Swedish population. *Occup Environ Med*. 2003; 60: 570-576.
13. Ojajärvi A, Partanen T, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jourenkova N, et al. Risk of pancreatic cancer in workers exposed to chlorinated hydrocarbon solvents and related compounds: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2001; 153 (9): 841-850.
14. Andreotti G, Beane L, Hou L, Coble J, Rusiecki J, Hoppin J, et al. Agricultural pesticide use and pancreatic cancer risk in the agricultural health study cohort. *Int J Cancer*. 2009; 124(10): 2495-2500.
15. Cocco P, Fadda D, Billai B, D'Atri M, Melis M, Blair A. Cancer mortality among men occupationally exposed to Dichlorodiphenyltrichloroethane. *Cancer Res*. 2005; 65(20): 9588-9594.
16. Beard J, Sladenn T, Morgan G, Berry G, Brooks L, McMichael A. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers. *Environmental Health Perspectives*. 2003; 111 (5): 724-730.
17. Ojajärvi A, Partanen T, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jourenkova N, et al. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2000; 57: 316-324.
18. Alguacil J, Porta M, Benavides FG, Malats N, Kogevinas M, Fernandez E, et al. Occupation and pancreatic cancer in Spain: a case-control study based job titles. *International Journal of Epidemiology*.2000; 29: 1004-1013.