

Mortalidad por cáncer en los mineros del mercurio

Montserrat García Gómez^a / Paolo Boffetta^b / José Diego Caballero Klink^c / Santiago Español^d / Javier Gómez Quintana^e / Didier Colin^b

^aMinisterio de Sanidad y Consumo, Madrid, España; ^bInternational Agency for Research on Cancer, Lyon, France; ^cJunta de Comunidades de Castilla-La Mancha, Ciudad Real, España; ^dMinas de Almadén y Arrayanes, S.A., Ciudad Real, España; ^eMutual CYCLOPS, Madrid, España.

(Cancer mortality in mercury miners)

Resumen

Objetivos: Analizar la mortalidad por cáncer en una cohorte de mineros del mercurio.

Métodos: Estudiamos la mortalidad por cáncer de 3.998 mineros expuestos a mercurio de Minas de Almadén y Arrayanes, S.A. El período de seguimiento comprendió desde 1895 hasta 1994. Se determinó el estado vital y la causa básica de defunción. Se calcularon las razones de mortalidad estandarizadas (RME) según la edad, el sexo y el período de calendario. Las muertes esperadas se obtuvieron de las tasas específicas españolas.

Resultados: Se determinó el estado vital del 92% de los trabajadores: 1.786 estaban vivos en 1994 (49%), 1.535 habían muerto (42%) y de 327 no pudo conocerse el estado vital (8%). La mortalidad por cáncer fue significativamente menor de la esperada (RME de 0,72; intervalo de confianza del 95%, 0,63-0,82), y se encontró el déficit principalmente en los cánceres de colon y vejiga. Se encontró un pequeño exceso en la mortalidad por cáncer de hígado, para el que se registraron 20 muertes, mientras se esperaban 17. La mortalidad por cáncer de pulmón y del sistema nervioso central fue prácticamente igual a la esperada; la mortalidad por cáncer de riñón fue menor de la esperada. Se observó una tendencia positiva en la mortalidad por todos los tipos de cáncer con la duración de la exposición.

Conclusiones: Esta investigación aporta evidencias adicionales de la ausencia de un aumento sustancial del riesgo de cáncer en los trabajadores expuestos al mercurio inorgánico.

Palabras clave: Cáncer. Mercurio inorgánico. Cohorte. Exposición laboral.

Abstract

Objectives: To analyze cancer mortality in a cohort of mercury miners.

Methods: Cancer mortality in 3,998 workers exposed to mercury in *Minas de Almadén y Arrayanes S.A.* was studied. The follow-up period was from 1895 to 1994. Vital status and the basic cause of death, in the case of fatalities, were determined. Standardized mortality ratios (SMR) by age, sex and calendar period were calculated. Expected deaths were obtained from age, sex and calendar period specific rates for the Spanish population.

Results: The vital status of 92% of the workers could be assessed. At the end of the follow-up period, 1,786 workers were alive in 1994 (49%), 1,535 were dead (42%) and the status of 327 could not be determined (8%). Cancer mortality was significantly lower than expected, with an SMR of 0.72 (95% confidence interval, 0.63-0.82), mainly due to lower than expected mortality from colon and bladder cancer. Deaths from liver cancer were slightly higher than expected (20 deaths vs. 17 expected). Deaths from lung and central nervous system cancers were as expected, while mortality from kidney cancer was lower than expected. A positive trend in mortality from all types of cancer was observed, associated with exposure duration.

Conclusions: This study provides additional evidence of the absence of an increased risk of cancer in workers exposed to inorganic mercury.

Key words: Cancer. Inorganic mercury. Cohort. Occupational exposure.

Introducción

«**E**n *Alicia en el país de las maravillas*, el sombrero loco es una muestra de las enfermedades laborales. El término *sombrero loco* data del siglo XIX, cuando los

fabricantes de sombreros sufrieron los efectos del envenenamiento por mercurio debido a la exposición a las sales de mercurio durante el proceso de producción.»

El gran impacto de la exposición prolongada a los vapores de mercurio sobre la salud de los mineros del mercurio está bien descrito en la literatura médica desde el siglo XVI¹⁻⁵. En épocas más recientes, las investigaciones han estado focalizadas en los efectos agudos de la intoxicación mercurial o hidrargirismo, y en los efectos crónicos sobre el sistema nervioso central (SNC) y el aparato urinario, principalmente⁶, mientras que hay pocos datos disponibles acerca del efecto sobre otros órganos, como el sistema circulatorio, o el riesgo de cán-

Correspondencia: Montserrat García Gómez.
Área de Salud Laboral. Dirección General de Salud Pública.
Ministerio de Sanidad y Consumo.
Correo electrónico: mgarciag@msc.es

Recibido: 9 de mayo de 2006.

Aceptado: 21 de agosto de 2006.

cer de la exposición al mercurio^{7,8}. Actualmente, la exposición laboral al mercurio es importante puesto que se da en muchos tipos de industrias. Por otro lado, la exposición ambiental también es de gran importancia, puesto que hay una exposición muy extendida a partir de los alimentos y las amalgamas dentales. Además, el mercurio es muy persistente en el medio ambiente y puede suponer un riesgo a largo plazo para las poblaciones expuestas⁸.

Los estudios epidemiológicos que han analizado la mortalidad o la incidencia del cáncer y su relación con la exposición laboral al mercurio son escasos. Se han estudiado los siguientes grupos de personas profesionalmente expuestas: mineros⁹, trabajadores en plantas de cloroálcali¹⁰⁻¹², dentistas¹³, trabajadores de la industria de armas nucleares¹⁴, aplicadores de plaguicidas¹⁵ y sombrereros¹⁶. Dos estudios de casos y controles de base poblacional^{17,18} aportan información adicional. En cuanto a las poblaciones que han estado expuestas a altas concentraciones de compuestos de mercurio, el riesgo de cáncer se investigó en Minamata^{19,20} y Niigata²¹ (Japón).

Por tanto, se requería una investigación sobre el riesgo de cáncer en una población expuesta al mercurio con el tamaño crítico para poder realizarla con garantías en sus resultados. Una de las más estables es la de los mineros de mercurio, que permite realizar una investigación en un número suficiente de trabajadores. El objetivo de este trabajo es analizar la mortalidad por cáncer de la cohorte de mineros expuestos al mercurio de Almadén. Recientemente, hemos publicado cómo se ha definido la cohorte²², y el método utilizado para la valoración de la exposición al mercurio de estos mineros²³. Esta cohorte ha formado parte del estudio de una cohorte más numerosa de mineros del mercurio de 4 países europeos²⁴.

Métodos

La cohorte de trabajadores se construyó a partir de los registros de personal de Minas de Almadén y Arra-yanes, S.A., que recogen, en forma de libros y fichas, información sobre cada trabajador que ha prestado servicios en la mina. Utilizando como base el Libro de Matrícula (registro minucioso de los operarios activos en la mina cada año, con especificación de las jornadas trabajadas mes a mes) correspondiente a 1950, se siguió a los trabajadores hasta 1994. Se incluyeron en la cohorte todos los trabajadores que estuvieran trabajando en 1950, así como los que posteriormente se incorporaron a la mina, hasta el final del periodo de seguimiento, con, al menos, un año de trabajo continuado en la mina, para garantizar un período mínimo de exposición al mercurio y evitar las pérdidas que sue-

len ocasionar los trabajadores eventuales. Las mujeres fueron excluidas del estudio, dado su reducido número y que trabajaban en las secciones administrativas de la empresa o en tareas de mantenimiento de las oficinas y el comedor.

Una vez establecido 1950 como el año de definición de la cohorte, se utilizaron los Libros de Matrícula de los siguientes años para el seguimiento de los mineros activos en 1950, y para incluir en ella a los trabajadores que se fueron incorporando a la mina en los años siguientes hasta 1993.

El seguimiento de la cohorte se completó con la determinación del estado vital de los trabajadores al final del período de seguimiento, en 1994, con 3 posibles situaciones: vivo, muerto y perdido. En el caso de muerte, se trata de determinar la causa básica de la defunción. Esta información se obtuvo de las siguientes fuentes:

- La propia mina, para los casos de los trabajadores todavía en activo y para los que habían muerto en jornada laboral, respecto a los cuales los registros de la mina incluían la causa de la muerte.

- Los registros civiles de los municipios de residencia de los trabajadores, fundamentalmente Almadén, Chillón, Puertollano, Valdepeñas y Almadenejos, en los que se comprobaba si estaban todavía vivos o bien habían muerto; en el caso de haber fallecido se buscaron página a página en los libros de defunción del registro, y después se localizaba el certificado de defunción, extrayendo las causas de muerte.

- El censo de Castilla-La Mancha, para localizar otros trabajadores desplazados a otros puntos de la región.

- Los registros de la Tesorería General de la Seguridad Social, para localizar a los trabajadores emigrados en busca de empleo a otros puntos de la geografía española, así como los pensionistas vivos.

- El Instituto Nacional de Estadística, para los trabajadores de los que no se pudo conocer el municipio de fallecimiento.

La causa básica de defunción fue codificada por un médico especialista en medicina del trabajo siguiendo los criterios de la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9). La codificación se realizó una vez encriptado el fichero y en una base de datos diferente de la que contenía las historias laborales de los trabajadores. Se diseñaron controles estadísticos y lógicos para detectar valores imposibles o improbables. Los errores detectados fueron corregidos volviendo de nuevo a la fuente de datos: los archivos de la mina.

Para la valoración de la exposición, se recogió información sobre cada puesto de trabajo de cada departamento de la mina, y se obtuvieron datos históricos de producción, cambios tecnológicos introducidos

Tabla 1. Mortalidad de los mineros del mercurio de Almadén comparada con la mortalidad de los hombres españoles

Causas de muerte (CIE-9)	N.º de muertes observadas	N.º de muertes esperadas	RME	IC del 95%
Todas las causas	1.535	1.342,61	1,14	(1,09-1,20)
Todas las neoplasias malignas (140-208)	234	324,81	0,72	(0,63-0,82)
Cavidad oral y faringe (140-149)	7	9,25	0,76	(0,30-1,56)
Cavidad oral (141,143-145)	5	4,52	1,11	(0,36-2,58)
Nasofaringe (147)	0	0,50	0,00	(0,00-7,38)
Esófago (150)	5	10,72	0,47	(0,15-1,09)
Estómago (151)	40	46,91	0,85	(0,61-1,16)
Colon (153)	3	15,99	0,19	(0,04-0,55)
Recto (154)	4	8,60	0,47	(0,13-1,19)
Hígado, vesícula biliar y conductos biliares (155-156)	20	23,75	0,84	(0,51-1,30)
Hígado (155)	20	16,85	1,19	(0,73-1,83)
Vesícula biliar (156)	0	2,02	0,00	(0,00-1,83)
Páncreas (157)	10	9,28	1,08	(0,52-1,98)
Peritoneo y órganos digestivos mal definidos (158-159)	1	3,69	0,27	(0,01-1,51)
Fosas nasales y senos (160)	0	0,39	0,00	(0,00-9,46)
Laringe (161)	10	16,69	0,60	(0,29-1,10)
Tráquea, bronquios y pulmón (162)	73	75,59	0,97	(0,76-1,21)
Pleura (163)	0	0,44	0,00	(0,00-8,38)
Neoplasias malignas respiratorias: otros sitios y mal definidas (164-165)	1	1,33	0,75	(0,02-4,19)
Hueso (170)	4	3,23	1,24	(0,34-3,17)
Conectivos y otros tejidos blandos (171)	2	0,70	2,86	(0,35-10,32)
Piel (172-173)	7	3,13	2,24	(0,90-4,61)
Melanoma (172)	2	0,93	2,15	(0,26-7,77)
Otras neoplasias malignas de la piel (173)	5	2,20	2,27	(0,74-5,30)
Próstata (185)	21	24,76	0,85	(0,53-1,30)
Testículo (186)	0	0,32	0,00	(0,00-11,53)
Otros órganos genitales masculinos (187)	0	0,69	0,00	(0,00-5,35)
Vejiga (188)	3	15,42	0,19	(0,04-0,57)
Riñón y otros órganos urinarios (189)	1	4,46	0,22	(0,01-1,25)
Ojo (190)	0	0,19	0,00	(0,00-19,42)
Cerebro (191-192)	9	8,44	1,07	(0,49-2,02)
Sólo cerebro (191)	9	8,03	1,12	(0,51-2,13)
Glándula tiroidea (193)	0	0,46	0,00	(0,00-8,02)
Otras glándulas endocrinas (194)	0	0,24	0,00	(0,00-15,37)
Neoplasia secundaria y no especificada de los nódulos linfáticos (196)	0	0,10	0,00	(0,00-36,89)
Otros sitios y sitios mal definidos (195,199)	3	22,65	0,13	(0,30-0,39)
Tejidos linfáticos y hematopoyéticos (200-208)	9	16,19	0,56	(0,25-1,06)
Linfosarcoma (200,202)	1	3,88	0,26	(0,01-1,44)
Enfermedad de Hodgkin (201)	1	2,10	0,48	(0,01-2,65)
Mieloma múltiple (203)	1	2,40	0,42	(0,01-2,32)
Leucemia (204-208)	6	7,77	0,77	(0,28-1,68)
Leucemia linfoide (204)	0	1,70	0,00	(0,00-2,17)
Leucemia mielóide (205)	1	1,91	0,52	(0,01-2,92)
Neoplasias benignas y neoplasias de naturaleza no especificada (210-239)	17	5,64	3,01	(1,76-4,83)

IC: intervalo de confianza; RME: razón de mortalidad estandarizada.

en el proceso productivo y valores biológicos y ambientales de mercurio. Los trabajadores fueron clasificados atendiendo al tiempo transcurrido desde la primera exposición, la fecha de calendario en que se produjo la primera exposición y la duración total de la exposición. Se construyó una matriz empleo-exposición

y se estimó cuantitativamente la exposición a mercurio inorgánico, expresada en $\mu\text{g/l}$ de mercurio en orina. Para cada trabajador se construyó un índice de exposición acumulada sumando las estimaciones realizadas para cada año de empleo en los diferentes puestos de trabajo.

Se calcularon las personas-año para los trabajadores de la cohorte, desde un año después de su primer trabajo en la mina hasta el final del período de seguimiento (1994) o hasta su muerte, según lo que sucediera antes. Se calcularon las razones de mortalidad estandarizadas (RME) según la edad, el sexo y el período de calendario. Las muertes esperadas se obtuvieron a partir de las tasas específicas de mortalidad por edad, sexo y período de calendario de la población española. Los intervalos de confianza (IC) del 95% de las RME se calcularon considerando que las muertes observadas siguen una distribución de Poisson²⁵. Para detectar la posible tendencia en la asociación dosis-respuesta y tiempo-respuesta, se utilizó el estadístico de tendencia de Poisson²⁵. Estos cálculos se realizaron con el paquete estadístico Statistical Analysis System (SAS), del SAS Institute Inc., versión 6.12 (1996). Seguidamente, se realizó una comparación interna de las tasas basada en la regresión multivariada de Poisson²⁵, teniendo en cuenta las variables temporales y de exposición, utilizando el paquete estadístico Stata Statistical Software (STATA), de Stata Corporation, version 5.0 (1997).

Resultados

Se determinó el estado vital del 92% de los trabajadores. Por lo que se refiere a los trabajadores expuestos, al final del seguimiento, 1.786 trabajadores expuestos estaban vivos (49%), 1.535 habían muerto (42%) y de 327 no pudo conocerse el estado vital.

En la tabla 1 se muestra una RME para todas las causas de 1,14 (IC del 95%, 1,09-1,20), mientras que la mortalidad por cáncer fue significativamente menor de la esperada (se halló un déficit principalmente en los cánceres de colon y vejiga). Se ha encontrado un pequeño exceso en la mortalidad por cáncer de hígado, para el que se observaron 20 muertes, mientras que se esperaban 17. Igualmente, eran superiores las muertes por cáncer óseo, sarcoma de tejidos blandos y cáncer de piel, fundamentalmente el cáncer de piel no melanocítico, aunque el exceso encontrado en estos tipos de cáncer no es significativo. De los tipos de cáncer de interés en el estudio, la mortalidad por cáncer de pulmón y la debida al cáncer del SNC fueron prácticamente iguales a las esperadas, mientras la mortalidad por cáncer de riñón fue menor de la esperada.

En la tabla 2 se presentan los resultados con relación al departamento en el cual se trabajó durante más tiempo. Los trabajadores que desempeñaron sus tareas fundamentalmente extrayendo el mineral presentan un ligero exceso, no significativo, en la mortalidad por cáncer de hígado, de pulmón y SNC, mientras que en los trabajadores de la metalurgia ningún tipo de cáncer presenta incrementos. El análisis de los otros departa-

Tabla 2. Mortalidad de los mineros del mercurio por departamento de mayor permanencia

Causa de muerte	Mina	Metalurgia	No producción
Todas las neoplasias			
Muertes observadas	187	27	20
RME	0,76	0,59	0,64
IC del 95%	0,65-0,88	0,39-0,86	0,39-0,98
Cáncer de hígado			
Muertes observadas	16	2	2
RME	1,25	0,87	1,17
IC del 95%	0,72-2,03	0,11-3,14	0,14-4,23
Cáncer de pulmón			
Muertes observadas	59	8	6
RME	1,03	0,77	0,79
IC del 95%	0,78-1,33	0,33-1,52	0,29-1,72
Cáncer de cerebro			
Muertes observadas	8	1	0
RME	1,24	0,88	0
IC del 95%	0,54-2,44	0,02-4,93	0-4,50

IC: intervalo de confianza; RME: razón de mortalidad estandarizada.

mentos de la mina se ve dificultado por el pequeño número de muertes ocurridas en ellos, que no permite extraer conclusiones acertadas.

Tras el análisis de regresión multivariante de Poisson, se observó una tendencia positiva en la mortalidad global por tiempo transcurrido desde la primera exposición y la duración de la exposición, y una tendencia negativa con la exposición acumulada estimada (tabla 3). La tendencia positiva con la duración de la exposición se obtiene también cuando se considera la mortalidad por todos los tipos de cáncer, pero no aparece asociación con el tiempo transcurrido desde la primera exposición y la exposición acumulada estimada. Los datos también evidencian una tendencia con el tiempo transcurrido desde la primera exposición y con la duración de la exposición, para la mortalidad por cáncer de pulmón, mientras para la mortalidad por cáncer de hígado la única tendencia que aparece es en relación con la exposición acumulada estimada.

Discusión

Este estudio contribuye a la evidencia científica sobre la carcinogenicidad del mercurio inorgánico en humanos: los resultados del análisis señalan una ausencia de asociación entre el trabajo en minas en Almadén y el riesgo de cáncer, con la posible excepción del cáncer de hígado. Antes de realizar una discusión más detallada por tipo de cáncer, hemos de detenernos a analizar una de las limitaciones de esta investigación, relativa

Tabla 3. Análisis de regresión de Poisson en mineros del mercurio de Almadén para varias causas de muerte

	Personas-año	N.º de muertes	Riesgo relativo	IC del 95%
<i>Todas las causas de muerte</i>				
Tiempo transcurrido desde la primera exposición (años)				
0-9	15.993,52	18	1,00	
10-19	22.775,77	66	0,30	(0,13-0,69)
20-29	25.822,91	198	0,35	(0,15-0,82)
≥ 30	39.145,46	1.253	0,57	(0,24-1,34)
Test de tendencia ($p < 0,01$)				
Duración total de la exposición (años)				
1-9	22.895,52	38	1,00	
10-19	26.016,33	142	15,10	(6,18-36,91)
20-29	35.363,00	623	20,54	(8,47-49,79)
≥ 30	19.462,81	732	28,58	(11,69-69,85)
Test de tendencia ($p < 0,01$)				
Exposición acumulada estimada en $\mu\text{g/l}$ de Hg en orina				
0-2.000	4.472,16	29	1,00	
2.001-5.000	26.394,43	215	0,09	(0,04-0,21)
5.001-7.000	31.099,07	491	0,09	(0,04-0,20)
≥ 7.001	41.772	800	0,07	(0,03-0,15)
Test de tendencia ($p < 0,01$)				
<i>Todas las neoplasias malignas</i>				
Tiempo transcurrido desde la primera exposición (años)				
0-19	38.769,29	7	1,00	
20-29	25.822,91	28	1,06	(0,33-3,44)
≥ 30	39.145,46	199	1,26	(0,38-4,22)
Test de tendencia ($p = 0,70$)				
Duración total de la exposición (años)				
1-9	22.895,52	3	1,00	
10-19	26.016,33	21	10,52	(0,87-127,36)
20-29	35.363	98	12,83	(1,04-157,76)
≥ 30	19.462,81	112	19,20	(1,53-241,55)
Test de tendencia ($p < 0,01$)				
Exposición acumulada estimada en $\mu\text{g/l}$ de Hg en orina				
0-2.000	4.472,16	2	1,00	
2.001-5.000	26.394,43	44	0,33	(0,02-4,73)
5.001-7.000	31.099,07	66	0,25	(0,02-3,63)
≥ 7.001	41.772	122	0,23	(0,02-3,43)
Test de tendencia ($p = 0,17$)				

Modelos ajustados por edad, período de calendario y variables presentes en la tabla.
IC: intervalo de confianza.

(Continúa)

a la clasificación y posterior codificación de las causas de muerte. La escasa calidad de la clasificación de los diagnósticos en los distintos registros civiles consultados y en el registro nacional de mortalidad queda sugerida por el exceso de mortalidad correspondiente a las neoplasias benignas y de naturaleza no especificada. Este dato sugiere una mala clasificación de estos tumores que, probablemente, está provocando una infraestimación de las RME de algunos tipos de cáncer. Baste pensar sólo en un ejemplo: se han observado

9 muertes por cáncer de cerebro, y se esperaban 8. Esto ha hecho que la RME sea igual a 1,12, pero con un IC que le hace perder su significación estadística (IC del 95%, 0,51-2,13). Si sólo 2 más de los tumores mal clasificados fuesen de cerebro, cambiaría nuestro resultado. Este tipo de mala clasificación es probablemente no diferencial con la exposición, lo que provoca una disminución de los efectos hacia la nulidad²⁵. No obstante, esta limitación debe valorarse frente a las ventajas del estudio, como son el tamaño de la población

Tabla 3. Análisis de regresión de Poisson en mineros del mercurio de Almadén para varias causas de muerte (Continuación)

	Personas-año	N.º de muertes	Riesgo relativo	IC del 95%
<i>Cáncer de pulmón</i>				
Tiempo transcurrido desde la primera exposición (años)				
0-19	38.769,29	1	1,00	
20-29	25.822,91	7	0,43	(0,04-4,30)
≥ 30	39.145,46	65	0,91	(0,09-8,83)
Test de tendencia ($p = 0,263$)				
Duración total de la exposición (años)				
1-19	48.911,84	5	1,00	
20-29	35.363,00	33	2,17	(0,71-6,61)
≥ 30	19.462,81	35	2,35	(0,67-8,28)
Test de tendencia ($p = 0,300$)				
Exposición acumulada estimada en $\mu\text{g/l}$ de Hg en orina				
0-5.000	30.866,58	13	1,00	
5.001-7.000	31.099,07	19	0,80	(0,37-1,75)
≥ 7.001	41.772,00	41	1,12	(0,48-2,63)
Test de tendencia ($p = 0,690$)				
<i>Cáncer de hígado</i>				
Tiempo transcurrido desde la primera exposición (años)				
1-29	64.592,20	3	1,00	
≥ 30	39.145,46	17	1,26	(0,21-7,44)
Test de tendencia ($p = 0,857$)				
Duración total de la exposición (años)				
1-19	48.911,84	2	1,00	
20-29	35.363	10	1,53	(0,28-8,39)
≥ 30	19.462,81	8	0,98	(0,13-7,64)
Test de tendencia ($p = 0,847$)				
Exposición acumulada estimada en $\mu\text{g/l}$ de Hg en orina				
0-5.000	30.866,58	4	1,00	
5.001-7.000	31.099,07	5	0,62	(0,14-2,77)
≥ 7.001	41.772	11	1,10	(0,23-5,27)
Test de tendencia ($p = 0,798$)				

Modelos ajustados por edad, período de calendario y variables presentes en la tabla.
IC: intervalo de confianza.

considerada y la gran duración de la exposición y el seguimiento.

Cáncer de pulmón

La mortalidad por cáncer de pulmón en el conjunto de los trabajadores de la cohorte es prácticamente igual a la esperada, pero el análisis según el departamento de trabajo reveló un aumento en la mortalidad por esta causa entre los trabajadores empleados en la mina. Igualmente, se apunta una tendencia en relación con la duración de la exposición (el valor de p para el test de tendencia es de 0,03), y se registró la mayor mortalidad por cáncer de pulmón en los mineros con una exposición de más de 20 años.

No obstante, la ausencia de una tendencia similar con la exposición acumulada estimada, y el tiempo transcurrido desde la primera exposición, reduce la credibilidad de una asociación causal. El aumento en la mortalidad por neumoconiosis sugiere que la exposición a sílice cristalina puede haber contribuido al incremento del riesgo asociado al cáncer de pulmón. Un factor adicional para este incremento también puede ser la exposición al radón^{26,27}. Se conoce que el riesgo de cáncer de pulmón es mayor en diferentes grupos de trabajadores expuestos a mercurio inorgánico: trabajadores de cloroálcali en Suecia¹⁰ y Noruega¹², trabajadores de armas nucleares en Estados Unidos¹⁴ y fabricantes de sombreros italianos²⁸, así como en un pequeño grupo de mineros de mercurio silicóticos en Estados Unidos⁹. Sin embargo, con la excepción de

estos últimos, el exceso de riesgo es bajo en todos estos grupos y no se puede descartar el papel de coexposiciones o factores confusores⁸.

En efecto, el incremento de cáncer de pulmón en los trabajadores de cloroálcali en Suecia (riesgo relativo [RR] = 2; IC del 95%, 1,0-3,8) y Noruega (RME = 1,66; IC del 95%, 1,00-2,59) fue atribuido a una exposición previa al amianto de las cohortes de trabajadores estudiadas. En las plantas de cloroálcali suecas habían utilizado y cambiado diariamente diafragmas de amianto durante al menos 15 años, y en las noruegas como material de mantenimiento, y el amianto es un conocido factor de riesgo para el cáncer de pulmón.

En los trabajadores de armamento nuclear en Estados Unidos se obtuvo un exceso de muertes en los trabajadores expuestos a los vapores de mercurio (RME = 1,34, 42 muertes observadas frente a 31,36 esperadas), no estadísticamente significativo, y que los investigadores atribuyeron a otros factores presentes en el proceso productivo o a determinados estilos de vida prevalentes en estos trabajadores, mientras que el exceso de cáncer de pulmón encontrado en los sombreros italianos fue significativo sólo en las mujeres (RME = 2,10; IC del 95%, 1,05-3,76).

Los resultados obtenidos en el presente estudio no apoyan claramente la hipótesis de un efecto carcinogénico del mercurio inorgánico en el pulmón humano, aunque los resultados también son compatibles con un efecto débil.

La mala clasificación del cáncer de pulmón como silicosis no parece ser un factor de confusión en este caso, en la medida en que los médicos que trabajaban en el área de Almadén y cumplimentaban los certificados de defunción conocían bien ambas enfermedades.

Cáncer de hígado

Los resultados de esta investigación muestran un exceso no significativo en la mortalidad por cáncer de hígado (RME = 1,19; IC del 95%, 0,73-1,83, basada en 20 muertes observadas frente a 16,85 esperadas), que es mayor en los trabajadores de la mina que en los que desarrollaban su tarea en otro departamento. No se observan tendencias significativas con el resto de las variables consideradas.

Los resultados de estudios anteriores expuestos a mercurio inorgánico no son consistentes. Se encontró un pequeño exceso en trabajadores noruegos de cloroálcali (2 casos observados, 0,6 esperados)¹², dentistas y sus ayudantes en Estados Unidos (2 muertes observadas; RR = 3,6)²⁹, y en los trabajadores de la industria de armamento nuclear estadounidense (2 muertes observadas frente a 1,6 esperadas)¹⁴. Estos descubrimientos no se han confirmado en el es-

tudio de los fabricantes de sombreros italianos (4 muertes observadas frente a 8,3 esperadas)²⁸.

La incidencia del cáncer de hígado muestra grandes variaciones geográficas entre los distintos países y entre regiones de un mismo país. Almadén se encuentra en una de las regiones de alta incidencia³⁰, y el exceso encontrado en nuestra investigación puede estar reflejando las elevadas tasas en el área de estudio más que la exposición a mercurio.

La calidad del diagnóstico de cáncer de hígado en los certificados de defunción puede ser especialmente susceptible de mala clasificación³¹: podría originarse una sobreestimación de la RME si su especificidad fuera menor entre los miembros de la cohorte que en la población de referencia, sin el correspondiente descenso de la sensibilidad.

Por otra parte, es improbable que el exceso de mortalidad por cáncer de hígado se deba a un mayor consumo de alcohol en los miembros de la cohorte, puesto que no se ha observado un exceso de mortalidad en los otros cánceres relacionados con el alcohol, como los del tracto digestivo: cavidad oral y faringe (7 muertes; RME = 0,76), esófago (5 muertes; RME = 0,47) y estómago (40 muertes; RME = 0,85).

En resumen, aunque la presencia de un riesgo aumentado parece plausible, no se puede extraer una conclusión definitiva.

Otros cánceres

No se ha detectado exceso para los otros tipos de cáncer de interés, como los de cerebro y riñón. No hay un patrón consistente de los estudios disponibles⁸, excepto un posible incremento del cáncer cerebral en los dentistas¹³.

En el caso del riñón, que es uno de los principales órganos diana, se podía sospechar un efecto carcinogénico del mercurio. Sin embargo, no se encontró evidencia de ello en las investigaciones realizadas en los trabajadores de cloroálcali suecos y noruegos citados ni en otros estudios, y solamente en la realizada sobre los trabajadores de armamento nuclear norteamericanos se encontró un pequeño exceso de riesgo, pero basado en 4 muertes (4 muertes observadas frente a 2,43 esperadas; RME = 1,65).

Por lo que se refiere al cáncer cerebral, en el estudio citado se investigó el riesgo de tumores intracraneales en una cohorte de dentistas y enfermeras dentales suecos, encontrándose un exceso significativo de glioblastomas (RME = 2,1; IC del 95%, 1,3-3,4), y también de gliomas y meningiomas, pero no significativo. Sin embargo, los estudios en los trabajadores de cloroálcali suecos y noruegos citados, y el estudio de casos y controles de base poblacional sobre tumores cerebrales en adultos realizado en Australia¹⁸ no confirmaron esta aso-

ciación. Una posible explicación para la inconsistencia de estos resultados es la existencia de otros factores de riesgo para los tumores del SNC en los dentistas.

Esta investigación aporta evidencias adicionales de la ausencia de un aumento sustancial del riesgo de estos tumores en los trabajadores expuestos a mercurio inorgánico.

Agradecimientos

Este estudio ha sido parcialmente financiado por la Comisión Europea (BIOMED BMH1-CT92-1110 y BMH4-CT95-1100) y por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 96/0942).

La primera parte de este trabajo fue realizada en el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, donde recibió el apoyo institucional imprescindible, especialmente de Jerónimo Maqueda y de Cristina Cuenca. La segunda fase, ya desde la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, contó con una beca del Fondo de Investigación Sanitaria. La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer de la OMS y Minas de Almadén y Arrayanes, S.A. contribuyeron con apertura de miras a que el trabajo pudiera completarse.

Bibliografía

- Matilla Tascón A. Historia de las Minas de Almadén. Volumen I. Desde la época romana hasta el año 1645. Madrid: Consejo de Administración de las Minas de Almadén y Arrayanes; 1958. Historia de las Minas de Almadén. Volumen II. Desde 1646 a 1799. Madrid; Minas de Almadén y Arrayanes e Instituto de Estudios Fiscales; 1987.
- González Tascón I, Fernández Pérez J, editores. Memorias de las Reales Minas de Almadén de Agustín de Betancourt y Molina. Madrid: Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología; 1990.
- Sigerist HE. historical background of industrial and occupational diseases. Bull NY Acad Med. 1936;12:597-609.
- Rosen G. The history of miners' diseases. A medical and social interpretation. New York: Schuman's; 1943.
- Goldwater LJ. Mercury: a history of quicksilver. Baltimore: York Press; 1972.
- Organización Mundial de la Salud. Mercury inorganic. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria N.º 118. Genève: OMS; 1991.
- Boffetta P, Merler E, Vainio H. Carcinogenicity of mercury and mercury compounds. Scand J Work Environ Health. 1993;19:1-7.
- IARC. Mercury and mercury compounds. En: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 58, beryllium, cadmium, mercury and exposures in the glass manufacturing industry. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1994. p. 239-345.
- Amandus H, Costello J. Silicosis and lung cancer in US metal miners. Arch Environ Health. 1991;46:82-9.
- Barregård L, Sällsten G, Järholm B. Mortality and cancer incidence in chloralkali workers exposed to inorganic mercury. Br J Ind Med. 1990;47:99-104.
- Duffield DP, Paddle GM, Woolhead G. A mortality study of non-malignant genitourinary tract disease in electrolytic mercury cell room employees. J Soc Occup Med. 1983;33:137-40.
- Ellingsen D, Andersen A, Nordhagen HP, Efskind J, Kjuus H. Cancer incidence and mortality among workers exposed to mercury in the Norwegian chloralkali industry. Br J Ind Med. 1993;50:875-80.
- Ahlbom A, Norell S, Rodvall Y, Nylander M. Dentists, dental nurses, and brain tumours. BMJ. 1986;292:662.
- Cragle DL, Hollis DR, Qualters JR, Tankersley WG, Fry SA. A mortality study of men exposed to elemental mercury. J Occup Med. 1984;26:817-21.
- Wiklund K, Dich J, Holm LE, Eklund G. Risk of tumors of the nervous system among mercury and other seed disinfectant applicators in Swedish agriculture. Acta Oncol. 1988;27:865.
- Buiatti E, Kriebel D, Geddes M, Santucci M, Puci N. A case-control study of lung cancer in Florence, Italy. I Occupational risk factors. J Epidemiol Comm Health. 1985;39:244-50.
- Siemiatycki J, ed. Risk factors for cancer in the workplace. Boca Ratón: CRC Press; 1991.
- Ryan P, Lee MW, North JB, McMichael AJ. Amalgam fillings, diagnostic dental x-rays and tumours of the brain and meninges. Oral Oncol Eur J Cancer. 1992;28:91B-5B.
- Tamashiro H, Akagi H, Arakaki M, Futatsuka M, Roht LH. Causes of death in Minamata disease: analysis of death certificates. Int Arch Occup Environ Health. 1984;54:135-46.
- Tamashiro H, Arakaki M, Futatsuka M, Lee ES. Methylmercury exposure and mortality in southern Japan: a close look at causes of death. J Epidemiol Community Health. 1986;40:181-5.
- Organización Mundial de la Salud. International Programme on Chemical Safety. Inorganic Mercury. Environmental Health Criteria 118. Genève: OMS; 1992.
- García Gómez M, Boffetta P, Caballero Klink JD, Español S, Gómez Quintana J. Definición de una cohorte para el estudio de la relación entre el mercurio y el cáncer. Arch Prev Riesgos Laborales. 2005;9:28-34.
- García Gómez M, Caballero Klink JD, Boffetta P, Español S, Sallsten G, Gómez Quintana J. Exposure to mercury in the mine of Almadén. Occup Environ Med. 2007; Jan 16 [Epub ahead of print].
- Boffetta P, García-Gómez M, Pompe-Kirn V, Zaridze D, Bellander T, Bulbulyan M, et al. Cancer occurrence among European mercury miners. Cancer Causes Control. 1998;9:591-9.
- Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Vol II. The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publications n.º 82. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1987.
- Kobal A, Dizdarevic T. The health Safety programme for Workers Exposed to Elemental Mercury at the Mercury Mine in Idrija. Conference on «Mercury as a Global Pollutant», Hamburgo, 4-8 agosto de 1996.
- Cigale M. Results of the uranium investigation in the minerals in the mine of Idrija. Geoloski Zbornik. 1983;4:205-212.
- Merler E, Boffetta P, Masala G, Monechi V, Bani F. A cohort study of workers compensated for mercury intoxication following employment in the felt hat industry. J Occup Med. 1994; 36:1260-4.
- Hrubec Z, Blair AE, Rogot E, Vaught J. Mortality risk by occupation among US veterans of known smoking status 1954-1980 (NIH Publication N.º 92-3407). US National Institutes of Health; 1992.
- Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell JJ, eds. Cancer incidence in five continents. Vol. VI (IARC Scientific Publications N.º 120). Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1992.
- Percy C, Stanek E, Gloeckler L. Accuracy of cancer death certificates and its effect on cancer mortality statistics. Am J Public Health. 1981;71:242-50.