

Frecuencia y riesgo de neoplasia broncopulmonar relacionada con asbesto

María Isabel Badorrey, Eduard Monsó, Anna Teixidó, Ricard Pifarré, Antoni Rosell y Mariona Llatjós*

Servicio de Neumología y *Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de neoplasia broncopulmonar relacionada con el asbesto y la importancia de la exposición laboral a esta fibra inorgánica como factor de riesgo.

PACIENTES Y MÉTODO: Se realizó un estudio transversal de 82 pacientes con neoplasia broncopulmonar (edad media [DE] 62 [9] años) y 53 pacientes sin enfermedad pleuropulmonar (edad media [DE] 63 [13] años), con identificación de la exposición laboral a asbesto por medio de cuestionario. Se cuantificó la concentración de cuerpos de asbesto (CA) en lavado broncoalveolar (BAL) (93 pacientes) o tejido pulmonar (42 pacientes) después del procesamiento de las muestras por digestión química, expresando los resultados como CA/ml BAL o CA/g tejido pulmonar seco. Una concentración de CA superior a 1 CA/ml o 1.000 CA/g fue considerada como marcador de una concentración elevada de asbesto en tejido pulmonar, potencialmente causante de enfermedad pleuropulmonar. La importancia de la exposición laboral a asbesto como factor de riesgo de neoplasia broncopulmonar se determinó con modelos de regresión logística.

RESULTADOS: En el grupo con neoplasia broncopulmonar, 25 pacientes reconocían haber tenido contacto laboral con asbesto (30%) y en 13 se detectaron CA en BAL o en tejido pulmonar (24%), con una concentración elevada en 3 casos (4%). En el grupo sin enfermedad pleuropulmonar, 6 pacientes reconocían haber tenido contacto con asbesto (11%) y en 13 se detectó la presencia de CA en alguna de las muestras estudiadas (24%), en ningún caso se hallaron concentraciones elevadas. En los análisis univariantes por regresión logística el diagnóstico de neoplasia broncopulmonar se asociaba a tabaquismo (*odds ratio* 10,10; intervalo de confianza [IC] del 95%: 3,50-29,13) y a contacto laboral con asbesto (*odds ratio* 3,69; IC del 95%: 1,39-9,77). Esta última relación persistía como estadísticamente significativa al ajustar el modelo logístico para tabaquismo (*odds ratio* 2,80; IC del 95%: 1,00-7,84).

CONCLUSIONES: En España un 4% de las neoplasias broncopulmonares están relacionadas con el asbesto actuando en sinergia con el tabaquismo. La exposición laboral a esta fibra inorgánica duplica el riesgo de padecer este tipo de neoplasia.

Palabras clave: Asbesto. Neoplasia pulmonar. Prevalencia.

Frequency and risk of asbestos-related lung cancer

BACKGROUND: The goal of this study was to determine the prevalence of asbestos-related lung cancer and the importance of the occupational exposure to this inorganic fibre as a risk factor.

PATIENTS AND METHODS: We performed a cross-sectional study of 82 patients with lung cancer (mean age 62 SD 9 years) and 53 patients without pleuropulmonary disease (63 SD 13 years). The occupational exposure to asbestos was determined by a questionnaire. We determined the concentration of asbestos bodies (AB) in bronchoalveolar lavage (BAL) (93 patients) or lung tissue (42 patients) after chemical digestion, with the results being expressed as AB/mL BAL or AB/g dry lung, respectively. A concentration higher than 1 AB/mL or 1,000 AB/g was considered as marker of high asbestos burden in lung tissue, which could be potentially responsible for pleuropulmonary disease. The importance of asbestos occupational exposure as a risk factor for lung cancer was determined using logistic regression models.

RESULTS: 25 patients with lung cancer reported occupational exposure to asbestos (30%) and in 13 out of them AB were detected in BAL or lung tissue (24%), at high concentrations in 3 cases (4%). Six patients from the group without pleuropulmonary disease reported occupational exposure to asbestos (11%) and in 13 out of them AB were found in some samples (24%), with no case having high concentrations. In the univariate logistic regression analysis, diagnosis of bronchial neoplasia was associated with both smoking (OR 10.10, 95% CI 3.50-29.13) and occupational exposure to asbestos (OR 3.69, 95% CI 1.39-9.77). The association between asbestos exposure and lung cancer persisted statistically significant after adjustment for smoking (OR 2.80, 95% CI 1.00-7.84).

CONCLUSION: In Spain, lung cancer was related to occupational exposure to asbestos in 4% of cases, and it appeared to exist a synergistic effect of smoking. Occupational exposure to this inorganic fibre doubles the risk of suffering from lung cancer.

Key words: Asbestos. Lung cancer. Prevalence.

Med Clin (Barc) 2001; 117: 1-6

Correspondencia: Dra. M.I. Badorrey.
Servei de Pneumologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. Apdo. de correos 72. 08916 Badalona. Barcelona.
Correo electrónico: ptal11@ns.hugtip.scs.es

Recibido el 15-11-2000; aceptado para su publicación el 22-5-2001.

Aunque el tabaco es la primera causa de neoplasia broncopulmonar, algunos agentes presentes en el lugar de trabajo, como el asbesto, son factores etiológicos para este tipo de neoplasia. La incidencia de neoplasia broncopulmonar por asbesto ha aumentado en los últimos años y, dado que el período de latencia de la enfermedad pleuropulmonar relacionada con dicha fibra inorgánica es prolongado (20-30 años), se estima que seguirá aumentando en las próximas décadas¹. La sinergia existente entre tabaco y asbesto hace que aquellos pacientes con antecedentes de contacto con asbesto y una historia de tabaquismo asociada estén en una situación de riesgo elevado de desarrollar una neoplasia broncopulmonar en algún momento de su vida²⁻⁴.

Para atribuir una neoplasia broncopulmonar al asbesto se requiere un estudio de la concentración de asbesto en tejido pulmonar o en secreciones respiratorias. El método más sensible es el análisis de tejido pulmonar digerido o incinerado por medio de microscopía electrónica^{5,6}, técnica que permite realizar el recuento de las fibras de asbesto presentes en el tejido pulmonar por unidad de peso seco, aunque la aplicación de esta técnica se limita a laboratorios que disponen del utillaje adecuado. Un recuento mayor de 1.000.000 de fibras de más de una micra de longitud o de más de 100.000 fibras superiores a cinco micras por gramo de tejido pulmonar seco se considera como marcador de un depósito pulmonar elevado de asbesto, potencialmente causante de enfermedad pleuropulmonar⁷. El tipo de fibra encontrada puede ser identificada mediante análisis de energía dispersiva de rayos X (EDXA), una técnica que requiere de un aparataje específico para la preparación y procesamiento de la muestra analizada. El recuento de cuerpos de asbesto (CA) en el tejido pulmonar es más sencillo, ya que únicamente requiere la utilización del microscopio óptico sobre una muestra de tejido previamente digerida o incinerada, y el hallazgo de un recuento superior a 1.000 CA por gramo de tejido pulmonar seco es también marcador de un depósito pulmonar de suficiente cuantía para causar enfer-

medad pleuropulmonar. El recuento de CA en muestras de secreciones respiratorias, como el esputo, el aspirado bronquial y especialmente el lavado broncoalveolar (BAL) es una técnica más accesible, ya que no requiere la obtención ni la manipulación de tejido pulmonar. El estudio cualitativo de CA en las secreciones respiratorias es una práctica habitual de los laboratorios de citología, pero tiene el inconveniente que únicamente expresa el resultado como presencia o ausencia de CA, procedimiento que identifica solamente a los individuos expuestos, pero no si el depósito de asbesto en el tejido pulmonar tiene una concentración suficiente para causar enfermedad. La cuantificación de CA en el BAL tiene una buena correlación con el contenido de CA en el tejido pulmonar⁸⁻¹⁰, y es una técnica que nos permite identificar a aquellos sujetos con un contenido de CA en parénquima pulmonar suficientemente elevado como para poder causar enfermedad. Un recuento mayor de 1 CA/ml de BAL se asocia a un depósito de asbesto en el parénquima pulmonar superior a 1.000 CA/g de tejido pulmonar seco^{6,8}. El objetivo de este estudio es precisar la prevalencia en España de neoplasia broncopulmonar relacionada con el asbesto, por medio de la cuantificación de CA en BAL y en tejido pulmonar, a partir del examen de una muestra de pacientes afectados de neoplasia broncopulmonar y de un grupo control sin enfermedad pleuropulmonar.

Material y método

Diseño y población

Se realizó un estudio transversal de dos grupos de sujetos. El primer grupo estaba formado por 82 pacientes consecutivos que habían requerido una exploración broncológica por sospecha de neoplasia broncopulmonar, en los que este diagnóstico se confirmó posteriormente. En este grupo se incluyó a 80 varones y 2 mujeres, con una edad media (desviación estándar [DE]) de 61,9 (9,03) años. Setenta y siete de ellos (93,9%) tenían historia de tabaquismo actual o previo (tabla 1). En el segundo grupo, considerado como grupo control, se incluyó a 53 pacientes consecutivos que requirieron asistencia hospitalaria en el mismo período que el primer grupo, sin enfermedad pleuropulmonar, diagnosticados de enfermedades no relacionadas con el asbesto y provenientes de la misma área geográfica que el grupo anterior. En este grupo se incluyó a 35 varones y 18 mujeres con una edad media (DE) de 63 (13,06) años, 32 de ellos con antecedentes de tabaquismo actual o previo (60,4%). Las enfermedades diagnosticadas en este segundo grupo eran fundamentalmente enfermedades cardiovasculares e infecciones (tabla 1). Ninguno de los pacientes incluidos en el grupo control tenía signos radiológicos compatibles con enfermedad pleuropulmonar relacionada con el asbesto.

Método

A 93 pacientes (74 casos y 19 controles) se les realizó una fibrobroncoscopia con BAL. El BAL se practicó con tres alícuotas de 50 ml de suero fisiológico cada una, en el lóbulo medio o la lingula según la normativa de la Sociedad Española de Neumología y

Cirugía Torácica (SEPAR)¹¹, desechándose la primera de las alícuotas según las directrices de la European Respiratory Society (ERS) para el análisis de fibras minerales en muestras biológicas⁷. Se realizó el estudio cuantitativo de CA en el BAL sometiendo una muestra de 10 ml a digestión química con hipoclorito sódico al 5% prefiltrado, seguida de filtración a través de un filtro de policarbonato de 0,8 micras de poro (Millipore, Bedford, MA 01730, EE.UU.), examen del filtro con microscopio óptico (x20-40 aumentos) y recuento de los CA presentes en el filtro. El resultado se expresó en número de CA/ml de BAL. La detección de más de un CA/ml de BAL se consideró como marcador de un depósito de asbesto en parénquima pulmonar elevado y potencialmente causante de enfermedad⁶.

De 42 pacientes (8 casos y 34 controles) se consiguieron muestras de tejido pulmonar, y ocho de ellas fueron obtenidas de neumonectomías o lobectomías y el resto de necropsias. Las muestras quirúrgicas se obtuvieron de una zona de parénquima pulmonar sano, alejada de la lesión principal, y las muestras necróticas, de una zona periférica no inmediatamente subpleural de un lóbulo inferior. Las muestras, que tenían entre 2 y 4 ml³, se conservaron en formol prefiltrado, y se pesaron tras permanecer 48 h a 60 °C para determinar su peso seco. La materia orgánica de las muestras se destruyó mediante hipoclorito sódico al 5% prefiltrado en tubos de polipropileno. Después, las muestras se filtraron por un filtro de policarbonato de 0,8 micras de poro. Los filtros obtenidos (5-20 filtros/muestra) se examinaron mediante un microscopio óptico para realizar el recuento de los CA presentes. El resultado se expresó en número de CA/g de tejido pulmonar seco, a partir de dividir el número de CA contados en todos los filtros de una misma muestra por el peso de tejido seco de esa muestra. Se consideró que el paciente tenía un depósito de asbesto pulmonar potencialmente causante de enfermedad cuando se detectaron más de 1.000 CA/g de tejido pulmonar seco⁷.

La identificación de la exposición laboral a asbesto se investigó mediante un cuestionario específico validado¹². Dicho cuestionario incluye preguntas sobre datos demográficos, historia de tabaquismo, tipos de trabajo realizados, tareas llevadas a cabo, materiales manipulados, y tiempo y frecuencia de manipulación (anexo 1). A 101 pacientes se les aplicó el cuestionario de forma personal, mientras que en el resto (aquellos casos en los que se obtuvieron muestras de necropsia) el cuestionario fue respondido por sus familiares más directos.

Análisis estadístico

Todos los datos se introdujeron en una base de datos y se analizaron usando el programa estadístico SPSS (Chicago, IL, EE.UU.). Los datos estadísticos descriptivos se expresaron como frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas y como medias (DE) para las variables continuas. Para el cálculo de la asociación entre variables, la presencia o ausencia de neoplasia broncopulmonar se consideró como variable dependiente. La edad, tabaquismo, exposición

al asbesto y recuento de CA en BAL o tejido pulmonar se consideraron como variables independientes. Un recuento mayor de 1 CA/ml de BAL o mayor de 1.000 CA/g de tejido pulmonar se consideró como marcador de un depósito pulmonar de asbesto clínicamente significativo^{7,8}. Se utilizó el test de la χ^2 o el de Fisher para comparar variables categóricas y el test de la t de Student para comparar variables continuas. La importancia relativa de las variables independientes asociadas con neoplasia broncopulmonar se calculó mediante modelos univariantes de regresión logística, seguidos de un análisis multivariante que incluía todas las variables independientes que habían demostrado una asociación con la variable dependiente en el análisis univariante ($p < 0,20$). El sexo no se incluyó en los análisis realizados, asumiendo que el efecto del asbesto sobre la incidencia de la neoplasia broncopulmonar es independiente del sexo. Los resultados se expresaron en términos de OR neto y OR ajustado con intervalos de confianza (IC) del 95%. Todos los test estadísticos utilizados fueron bilaterales, exceptuando el test usado para determinar si la prevalencia de un recuento elevado de CA en los casos de neoplasia broncopulmonar era superior a cero, que fue unilateral. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de p menor o igual que 0,05.

Resultados

Un total de 25 de los 82 pacientes con neoplasia broncopulmonar refería haber tenido contacto laboral ocasional o habitual con asbesto (30,49%). Los trabajos realizados con exposición a asbesto fueron en industria química, en empresas hidroeléctricas o en el transporte de asbesto, y el contacto se había mantenido entre 20 y 30 años. En 13 de los pacientes se detectó la presencia de CA en BAL o tejido pulmonar (15,8%), ocho de los cuales habían referido el antecedente laboral de contacto con la fibra en la anamnesis dirigida. En el recuento de CA en BAL o en tejido pulmonar se apreció una concentración de CA potencialmente causante de enfermedad pleuropulmonar en 3 de los 13 pacientes en los que se habían objetivado CA (un 3,7% de los pacientes con neoplasia broncopulmonar), siendo todos ellos varones fumadores que reconocían haber trabajado con asbesto (tabla 2).

Seis de los 53 pacientes sin enfermedad pleuropulmonar manifestaban haber teni-

TABLA 1

Datos demográficos de los dos grupos de pacientes estudiados

	Neoplasia broncopulmonar (n= 82)	Sin enfermedad pleuropulmonar (n= 53)	p
Edad (años) [DE]	61,9 (9,03)	63 (13,06)	NS
Sexo (varón/mujer)	80/2	35/18	< 0,001
Historia de tabaquismo	79 (95,18%)	32 (60,37%)	< 0,001
Diagnósticos			
Adenocarcinoma	27 (32,9%)	—	—
Carcinoma escamoso	28 (34,1%)	—	—
Carcinoma bronquioloalveolar	3 (3,7%)	—	—
Carcinoma de células pequeñas	16 (19,5%)	—	—
Carcinoma indiferenciado de células grandes	8 (9,7%)	—	—
Enfermedad cardiovascular	—	32 (60,4%)	—
Infección	—	7 (13,2%)	—
Otra enfermedad no pleuropulmonar	—	11 (26,4%)	—
Muestras analizadas			
BAL	74 (90,2%)	19 (35,8%)	—
Tejido pulmonar	8 (9,7%)	34 (64,1%)	—

BAL: lavado broncoalveolar; DE: desviación estándar; NS: no significativa.

TABLA 2

Exposición a asbesto identificada por cuestionario y por cuerpos de asbesto

	Neoplasia broncopulmonar (n= 82)		Sin enfermedad pleuropulmonar (n= 53)		p
	Valor absoluto	Porcentaje	Valor absoluto	Porcentaje	
Exposición a asbesto	25	30,5	6	11,2	< 0,05
Ocasional	23	28,0	4	7,5	–
Habitual	2	2,4	2	3,4	–
Cuerpos de asbesto					
Cuerpos de asbesto presentes	13	15,85	13	24,52	NS
> 1 CA/ml de BAL y/o > 1.000 CA/g	3	3,65	0	0	< 0,05

CA: cuerpos de asbesto; BAL: lavado broncoalveolar; NS: no significativa.

TABLA 3

Factores de riesgo de neoplasia broncopulmonar

	Población total (n = 35)			
	Odds ratio crudo (IC del 95%)	p	Odds ratio ajustado* (IC del 95%)	p
Edad	0,99 (0,96-1,02)	> 0,20	–	–
Tabaco	10,10 (3,50-29,13)	< 0,001	8,46 (2,88-24,81)	< 0,001
Contacto asbesto	3,69 (1,39-9,77)	< 0,01	2,80 (1,00-7,84)	< 0,05

*Modelo ajustado incluyendo variables con asociación; p < 0,20 en el análisis univariante, excepto el sexo.

do un contacto laboral ocasional o habitual con asbesto (11,3%). Los trabajos realizados con exposición a asbesto fueron en industria química, fundición, mantenimiento o transporte, y la duración del contacto estaba entre 20 y 40 años. En 13 pacientes se detectó la presencia de CA en alguna de las muestras estudiadas (24,5%), y uno de ellos había trabajado con asbesto. En ninguno de estos casos en el recuento de CA se evidenció una concentración superior a 1 CA/ml de BAL o a 1.000 CA/g de tejido pulmonar seco (tabla 2).

El grupo de pacientes con neoplasia broncopulmonar tenía una prevalencia superior de tabaquismo y de contacto laboral con asbesto que el grupo control ($p < 0,01$, test de la χ^2), pero no se observaron diferencias de edad entre los dos grupos (tabla 2). En los modelos univariantes de regresión logística no se encontró una relación entre neoplasia broncopulmonar y edad, pero sí se observó una relación estadísticamente significativa entre tabaquismo y neoplasia (odds ratio [OR]: 10,10, IC del 95%: 3,50-29,13) y entre contacto laboral con asbesto y dicho diagnóstico (OR: 3,69, IC del 95%: 1,39-9,77). Esta última relación persistía como estadísticamente significativa al ajustar el modelo logístico para tabaquismo (OR: 2,80, IC del 95%: 1,00-7,84) (tabla 3).

Discusión

El asbesto se conoce desde el año 2500 a.C. y engloba un conjunto de minerales que se clasifican según sus características mineralógicas en dos grupos: las serpentinas (el crisotilo), y los anfíboles (cro-

cidolita, amosita, antofilita y tremolita). Las fibras de asbesto son inhaladas en el ambiente laboral y, según el grado y el tiempo de exposición, el tipo de mineral y el tamaño de la fibra, pueden causar distintos tipos de enfermedad pleuropulmonar. Las enfermedades relacionadas con el asbesto son la fibrosis pulmonar, el derrame pleural, las placas pleurales, el mesotelioma y la neoplasia broncopulmonar¹³. La relación del asbesto con la neoplasia broncopulmonar es conocida desde hace años¹⁴⁻¹⁶, y es superior el riesgo asociado a la exposición a anfíboles que a crisotilo. El asbesto y el tabaco actúan sinérgicamente en el desarrollo de neoplasia broncopulmonar, causando un efecto multiplicativo del riesgo para los pacientes que han estado expuestos a ambos²⁻⁴.

Las técnicas de microanálisis permiten contar la cantidad de fibras presente en una muestra biológica, conocer su composición atómica e identificar el tipo de fibra, pero requieren la utilización de microscopía electrónica con análisis dispersivo de energía, una técnica compleja y disponible en pocos laboratorios. El recuento de CA en muestras de BAL o tejido pulmonar utilizando un microscopio óptico es una técnica más simple que, además de permitir determinar si un paciente ha estado expuesto a asbesto, determina si esta exposición ha sido suficiente para que el depósito pulmonar de la fibra haya alcanzado una concentración capaz de causar enfermedad pleuropulmonar. La existencia de una buena correlación entre la concentración de CA en BAL y en tejido pulmonar, y entre estas últimas y la concentración de fibras de asbesto en tejido pulmonar, justifica

que se pueda utilizar la concentración de CA en BAL y en tejido pulmonar indistintamente para determinar si una exposición laboral a asbesto ha sido clínicamente significativa^{17,18}. En 1988 De Vuyst et al encontraron que cuando en el BAL se contabilizaban más de 1 CA/ml la concentración del CA en tejido pulmonar era superior a 1.000 CA/g tejido pulmonar seco en el 85% de los casos, y por encima de 10 CA/ml en el tejido pulmonar siempre se detectaban más de 10.000 CA/g⁸. En el mismo año, Sebastien et al encontraron que una concentración de más de 1 CA/ml en el BAL predecía una concentración en parénquima pulmonar entre 1.050 y 3.010 CA/g⁹. En el parénquima pulmonar un 1% de las fibras de asbesto se recubren de ferroproteína y dan lugar a CA, mientras que en el BAL, el porcentaje de fibras recubiertas es superior¹⁹. Este hecho puede deberse a que las fibras presentes en el espacio alveolar son más largas que las que se encuentran en el intersticio, por lo que tienen más posibilidades de ser recubiertas. En BAL se considera que un recuento mayor de 1 CA/ml es indicador de una exposición potencialmente causante de enfermedad, y en el tejido pulmonar 1.000 CA/g de tejido pulmonar seco se considera el límite superior de la normalidad^{7,17}. El estudio de CA en esputo es muy poco sensible y solamente será positivo cuando la exposición laboral haya sido muy importante, asociada a recuentos muy elevados en el tejido pulmonar, y aun así el examen del esputo únicamente podrá identificar correctamente un máximo del 50% de los casos²⁰.

Varios estudios publicados, la mayoría observacionales, han evidenciado un riesgo de neoplasia broncopulmonar elevado para los pacientes con exposición laboral a asbesto^{21,22}. Imbernon et al publicaron, en 1995, un estudio realizado en Francia en población con una exposición laboral a asbesto de baja intensidad, en el que encontraron que el riesgo de neoplasia broncopulmonar era doble en los expuestos a la fibra inorgánica²³. Van Loon et al realizaron, en 1997, un estudio prospectivo en población general, y encontraron que en sujetos expuestos a asbesto, tras realizar un ajuste para tabaco y dieta, un 11,6% de los casos de neoplasia broncopulmonar en los varones se podían atribuir a la exposición laboral al asbesto²⁴. Magnani et al publicaron en 1998 un estudio realizado en el norte de Italia, donde encontraron que en la población general expuesta a asbesto laboralmente también se observaba un incremento en la mortalidad por neoplasia broncopulmonar²⁵. Uno de los estudios más recientes publicados es el de Bruske-Hohlfeld et al en el año 2000, en el que se halló que el riesgo de neoplasia

broncopulmonar en los sujetos expuestos al asbesto aumentaba en un 40%, después del ajuste para el tabaquismo²⁶. Algunos autores han sugerido que la incidencia de neoplasia broncopulmonar estaría únicamente elevada en los pacientes expuestos que ya presentan una asbestosis²⁷⁻³¹, pero en diversos trabajos se ha observado que el aumento en la frecuencia de neoplasia no es exclusiva de los pacientes en los que ya existe una fibrosis pulmonar por el asbesto, siendo por tanto el incremento en el riesgo aplicable a todos los expuestos laboralmente a la fibra, presenten o no asbestosis³²⁻³⁶. Sin embargo, estos estudios observacionales adolecen de la limitación de no disponer del recuento de fibras ni de CA en el tejido pulmonar o en las secreciones respiratorias de los casos estudiados. Los estudios en los que se realiza recuento de fibras o CA para identificar a los individuos con depósitos pulmonares de asbesto a concentración suficiente para causar enfermedad, y así determinar si existe relación entre la exposición laboral a la fibra y el desarrollo de la neoplasia broncopulmonar son escasos. En 1986, Warnock e Isenberg estudiaron el contenido en fibras de asbesto de muestras de tejido pulmonar obtenidas de 75 pacientes, y concluyeron que, en los pacientes en los que se halló una concentración intermedia o elevada de fibras de asbesto, el riesgo de sufrir neoplasia broncopulmonar se incrementaba, incluso en los que no sufrían previamente de asbestosis³⁷. Kishimoto estudió en 1992 en Kure (Japón) el contenido en CA del tejido pulmonar de una muestra de la población, y encontró que la concentración de CA era mayor en los casos de neoplasia broncopulmonar³⁸. En 1993 Karjalainen et al estudiaron 108 muestras de tejido con neoplasia broncopulmonar, e identificaron y contaron las fibras de asbesto presentes mediante microscopía electrónica, y hallaron que la exposición a asbesto se relacionaba con la localización del tumor en los lóbulos pulmonares inferiores³⁹. Este mismo grupo realizó un estudio en 1994 donde se calculaba el riesgo de padecer neoplasia broncopulmonar en relación con la exposición a asbesto en la población general en Finlandia, y encontraron una relación entre el riesgo de neoplasia broncopulmonar y la concentración de fibras de asbesto en el tejido pulmonar, estimando que un 19% de los casos observados eran atribuibles a la exposición a asbesto⁴⁰. En este estudio, además, se evidenció que el riesgo era mayor para el adenocarcinoma (OR: 4) que para el carcinoma escamoso (OR: 1,6). El estudio más reciente publicado es el de Bianchi et al en el que se concluye que aproximadamente el 60% de las neoplasias broncopulmonares obser-

ANEXO 1

Cuestionario de contacto con asbesto

I. Identificación

Número de historia:
 Apellidos:
 Nombre:
 Sexo:
 Lugar de nacimiento: Fecha de nacimiento:
 Lugar de residencia:
Entrevista
 Fecha:
 Origen del paciente:
 Indicación de la exploración broncológica:
 Resultado de la autopsia:

II. Hábito tabáquico

1. ¿Ha fumado usted alguna vez de forma regular (al menos una vez al día)?:

- Nunca ☐
- Ex fumador ☐ Fecha en que dejó de fumar:
- Fumador actual ☐

2. Tipo de tabaco:

- Cigarrillo ☐
- Puros ☐
- Pipa ☐

3. Consumidores de cigarrillos:

Marca	Cigarrillos/día	Duración (años)
.....	De	a
.....	De	a
.....	De	a
.....	De	a

4. Consumidores de puros:

Marca	Tamaño* (pequeño, mediano, grande)	Puros/semana	Duración (años)
.....	De	a
.....	De	a
.....	De	a
.....	De	a

*1 pequeño, 2 mediano, 3 grande.

III. Actividad profesional

(Rellenar una ficha para cada empleo).

Describe ahora, por orden cronológico, los trabajos que efectuó o ha efectuado durante al menos 6 meses a lo largo de su vida profesional (considerando como nuevo empleo todo cambio de empresa, de lugar de trabajo, de función o de puesto de trabajo), incluyendo los períodos de aprendizaje y períodos militares.

Empleo n.º
 Año de comienzo Año de finalización

1. Descripción de la empresa:

- Nombre
- Actividad principal
- Número de trabajadores

2. Describa el empleo que usted realizaba:

- ¿Cuál era su función?
- ¿Cuál era su cualificación?
- Era un empleo a tiempo completo ☐ parcial ☐
- ¿Cuál era su horario de trabajo?
- ¿En qué departamento trabajaba usted?
- Describa como era el lugar en el que usted trabajaba (local, taller, oficina, su tamaño, el número de personas que trabajaban):
- ¿Era un empleo puramente administrativo? Sí ☐ No ☐

3. Tareas: describa la tarea que usted realizaba (nos interesa saber sobre todo los materiales con los que trabajaba o las máquinas o el equipamiento que usaba).

Calcule también el tiempo que dedicaba a cada tarea:

4. Nombre de los productos que utilizaba:

5. ¿En el ambiente de trabajo había polvo, humo, gases o vapores? Sí ☐ No ☐

6. Medidas de protección:

- ¿Había sistemas de extracción de aire en su lugar de trabajo? Sí ☐ No ☐
- ¿Llevaba usted algún elemento de protección? Sí ☐ No ☐

7. ¿Qué tareas realizaban los compañeros que trabajaban a su alrededor?

ANEXO 1

Continuación

Cuestionario profesional complementario
Necesitamos que precise algunos detalles de la actividad profesional antes descrita (describa la frecuencia en número de horas al día, a la semana o al mes).
Empleo n.º

1. ¿Usted manipulaba directamente:

- Asbesto?
 - Sí ☐ No ☐
 - Con qué frecuencia De qué forma
- Fibras minerales sintéticas (vidrio, lana, carbono, circonio, metales)?
 - Sí ☐ No ☐
 - Con qué frecuencia De qué forma
- ¿Llevaba usted habitualmente ropa de protección de asbesto?
 - Sí ☐ No ☐
 - Con qué frecuencia De qué forma
- ¿Trabajaba en lugares revestidos de asbesto?
 - Sí ☐ No ☐
- ¿Había en su lugar de trabajo elementos recubiertos de asbesto?
 - Sí ☐ No ☐

2. ¿En la proximidad a su puesto de trabajo sus compañeros manipulaban habitualmente asbesto?

Sí ☐ No ☐

Con qué frecuencia De qué forma

IV. Actividades de ocio
Fuera de su actividad profesional, usted practicaba habitualmente (cada semana o mes) una de las siguientes actividades (describa la frecuencia en número de horas al día, a la semana o al mes):

1. Uso de paneles o tubos de cemento:

Sí ☐ No ☐

Desde el año hasta el año Con qué frecuencia

2. Uso de materiales de aislamiento o cobertura:

Sí ☐ No ☐

Desde el año hasta el año Con qué frecuencia

Qué tipo de materiales

3. Trabajos de calderería:

Sí ☐ No ☐

Desde el año hasta el año Con qué frecuencia

4. Trabajos de soldadura:

Sí ☐ No ☐

Desde el año hasta el año Con qué frecuencia

5. Manipulación de frenos y/o embragues:

Sí ☐ No ☐

Desde el año hasta el año Con qué frecuencia

6. Manipulación de materiales a base de amianto:

Sí ☐ No ☐

Desde el año hasta el año Con qué frecuencia

Qué materiales

7. Manipulación de materiales a base de fibras sintéticas (vidrio, carbono, circonio):

Sí ☐ No ☐

Desde el año hasta el año Con qué frecuencia

8. ¿Había o hay en su casa o lugar de ocio elementos recubiertos de amianto (placas de protección, recubrimientos)?

Sí ☐ No ☐

Desde el año hasta el año

9. Otros datos (otras exposiciones, etc.)

Sí ☐ No ☐

De qué tipo

Desde el año hasta el año Con qué frecuencia

vadas en varones de la población estudiada se podrían atribuir a asbesto⁴¹.

En la actualidad, se están realizando estudios de biología molecular sobre los cambios que el asbesto produce a escala celular sobre los marcadores de susceptibilidad individual para el desarrollo de neoplasias relacionadas con el asbesto y sobre la activación de determinados oncogenes que podrían ser diferentes para el asbesto y para el tabaco^{42,43}. Estos estudios pueden contribuir a identificar la patogenia de la neoplasia broncopulmonar relacionada con el asbesto, y el fundamento de la sinergia existente entre tabaquismo y exposición a asbesto.

Los datos obtenidos en nuestro estudio corroboran las observaciones previamente publicadas y permiten estimar que en España la exposición laboral al asbesto

duplica el riesgo de padecer una neoplasia broncopulmonar, y que el 4% de las neoplasias broncopulmonares estarían relacionadas con la exposición al asbesto. Además, esta exposición actúa en sinergia con el tabaquismo.

Agradecimiento

A Adoración Ruiz Alonso, por su colaboración en la recogida de muestras en la unidad de broncología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albin M, Magnani C, Krstev S, Rapiti E, Shefer I. Asbestos and cancer: an overview of current trends in Europe. *Environ Health Perspect* 1999; 107 (Supl 2): 289-298.
2. Steenland K, Thun M. Interaction between tobacco smoking and occupational exposures in the causation of lung cancer. *J Occup Med* 1986; 28: 110-118.
3. Berry G, Newhouse MC, Turok M. Combined effects of asbestos exposure and smoking on mortality from lung cancer in factory workers. *Lancet* 1972; 2: 476-478.
4. Woodworth CD, Mossman BT, Craighead JE. Squamous metaplasia of the respiratory tract: possible pathogenic role in asbestos-associated bronchogenic carcinoma. *Lab Invest* 1983; 48: 578-584.
5. Moulin E, Yourassowsky N, Dumortier P, De Vuyst P, Yernault JC. Electron microscopic analysis of asbestos body cores from de Belgian urban population. *Eur Respir J* 1988; 1: 818-822.
6. Pooley FD, Ranson DL. Comparison of the results of asbestos fibre dust counts in lung tissue obtained by analytical electron microscopy and light microscopy. *J Clin Pathol* 1986; 39: 313-317.
7. De Vuyst P, Karjalainen A, Dumortier P, Pairen JC, Monsó E, Brochard P et al. Guidelines for mineral fibre analysis in biological samples: report of the ERS Working Group. *Eur Respir J* 1998; 11: 1416-1426.
8. De Vuyst P, Dumortier P, Moulin E, Yaurassowsky N, Roomans P, Francquen P et al. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage reflect lung asbestos body concentration. *Eur Respir J* 1988; 1: 362-367.
9. Sebastien P, Armstrong B, Monchaux G, Bignon J. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid in lung parenchyma. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 75-78.
10. De Vuyst P, Jedwab J, Dumortier P, Vandermooten G, Vande Weyer R, Yernault C. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 972-976.
11. Castella J, Ancochea J, Llorente L, Puzo C, Sanchis J, Sueiro A et al. Normativas SEPAR. Lavado broncoalveolar. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 515-526.
12. Orlowski E, Pairen JC, Ameille J, Janson X, Iwatsubo Y, Dufour G et al. Pleural plaques, asbestos exposure, and asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Ind Med* 1994; 26: 349-358.
13. Stanton MF. Some etiological considerations of fibre carcinogenesis. En: Wagner JC, editor. *Biological effects of mineral fibres*. Vol 1. Insert Symposia Series (IARC Scientific Publication N.º 8), 1973; 92: 289-294.
14. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955; 12: 81-86.
15. Lynch KM, Smith WA. Pulmonary asbestosis: carcinoma of lung in asbestos-silicosis. *Am J Cancer* 1935; 25: 56-64.
16. Franqués L, Badia X, Benavides FG, Rajmil L, Segura A. Incidencia de enfermedades profesionales: estudio de las valoraciones médicas por incapacidad laboral en Barcelona (1987-1991). *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 361-364.
17. Bignon J, Sebastien P, Gaudichet A, Bientz M. Analysis of mineral particles recovered by bronchoalveolar lavage for diagnosis of dust-related lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: A218.
18. Karjalainen A, Piipari R, Mäntylä T, Mönkkönen M, Nurminen M, Tukiainen P et al. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage in relation to asbestos bodies and asbestos fibres in lung parenchyma. *Eur Respir J* 1996; 9: 1000-1005.
19. Tuomi T, Oksa P, Anttila S, Taikina-aho O, Taskinen E, Karjalainen A et al. Fibres and asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluids of asbestos sprayers. *Br J Ind Med* 1992; 49: 480-485.
20. Roggli V, Greenberg SD, McLarty JW, Hurts GA, Hieger LR et al. Comparison of sputum and lung asbestos body counts in former asbestos workers. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 941-945.
21. Jarbholm B, Larson S, Hagberg S, Olling S, Ryd W, Toren K. Quantitative importance of asbestos as a cause of lung cancer in a Swedish industrial city: a case-referent study. *Eur Respir J* 1993; 6: 1271-1275.
22. Rosler JA, Witowitz HJ, Lange HJ, Witowitz RH, Ulim K, Rodelsperger K. Mortality rates in a female cohort following asbestos exposure in Germany. *J Occup Med* 1994; 36: 889-893.

23. Imbernon E, Goldberg M, Bonenfant S, Chevalier A, Guenel P, Vatre R et al. Occupational respiratory cancer and exposure to asbestos: a case-control study in a cohort of workers in the electricity and gas industry. *Am J Ind Med* 1995; 28: 339-352.
24. Van Loon AJ, Kant IJ, Swaen GM, Goldbohm RA, Kremer AM, Van den Brant PA. Occupational exposure to carcinogens and risk of lung cancer: results from The Netherlands cohort study. *Occup Environ Med* 1997; 54: 817-824.
25. Magnani C, Leporati M. Mortality from lung cancer and population risk attributable to asbestos in an asbestos cement manufacturing town in Italy. *Occup Environ Med* 1998; 55: 111-114.
26. Bruske-Hohlfeld I, Mohnner M, Pohlabein H, Ahrens W, Bolm-Audorff U, Kreinbrock L et al. Occupational lung cancer risk for men in Germany: results from a pooled case-control study. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 384-395.
27. Weiss W. Asbestosis: a marker for the increased risk of lung cancer among workers exposed to asbestos. *Chest* 1999; 115: 536-549.
28. Browne K. Is asbestos or asbestosis the cause of the increased risk of lung cancer in asbestos workers? *Br J Ind Med* 1986; 43: 145-149.
29. Churg A. Asbestos, asbestosis and lung cancer. *Mod Pathol* 1993; 6: 509-511.
30. Weiss W. Asbestos-related pleural plaques and lung cancer. *Chest* 1993; 103: 1854-1859.
31. Jones RN, Hughes JM, Weill H. Asbestos exposure, asbestosis and asbestos-attributable lung cancer. *Thorax* 1996; 51 (Supl 2): S9-S15.
32. McDonald AD, Fry JS, Wooley AJ et al. Dust exposure and mortality in an American chrysotile asbestos friction products plant. *Br J Ind Med* 1984; 41: 151-157.
33. Roggli VL, Hammar SP, Pratt PC et al. Does asbestos or asbestosis cause carcinoma of the lung? *Am J Ind Med* 1994; 26: 835-838.
34. Abraham JL. Asbestos inhalation, not asbestosis, causes lung cancer. *Am J Ind Med* 1994; 26: 839-842.
35. Hillerdal G, Henderson DW. Asbestos, asbestosis, pleural plaques and lung cancer. *Scan J Work Environ Health* 1997; 23: 93-103.
36. Wilkinson P, Hansell DM, Janssens J, Rubens M, Rudd RM, Taylor AN et al. Is lung cancer associated with asbestos exposure when there are no small opacities on the chest radiograph? *Lancet* 1995; 345: 1074-1078.
37. Warnock ML, Isenberg W. Asbestos burden and the pathology of lung cancer. *Chest* 1986; 89: 20-26.
38. Kishimoto T. Cancer due to asbestos exposure. *Chest* 1992; 101: 58-63.
39. Karjalainen A, Anttila S, Heikkilä L, Kyronen P, Vainio H. Lobe of origin of lung cancer among asbestos-exposed patients with or without diffuse interstitial fibrosis. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19: 102-107.
40. Karjalainen A, Anttila S, Vanhala E, Vainio H. Asbestos exposure and risk of lung cancer in a general urban population. *Scan J Work Environ Health* 1994; 20: 243-250.
41. Bianchi C, Brollo A, Ramani L, Zuch C. Asbestos exposure in lung carcinoma: a necropsy-based study of 414 cases. *Am J Ind Med* 1999; 36: 360-364.
42. Pairon JC, Housset B. Marqueurs biologiques et exposition à l'amiante. *Rev Mal Respir* 1999; 16: 1236-1243.
43. Fung H, Quinlan TR, Janssen YM, Timblin CR, Marsh JP, Heintz NH et al. Inhibition of protein kinase C prevents asbestos-induced c-fos and c-jun proto-oncogene expression in mesothelioma cells. *Cancer Res* 1997; 57: 3101-3105.