

Trabajo Fin de Grado

ETIOLOGÍA LABORAL DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

PANCREATIC CANCER: OCCUPATIONAL ETIOLOGY

Autor

Enrique Díaz Gordo

Directora

María Teresa Criado del Río

Departamento de Anatomía Patológica, Medicina Legal y Forense y Toxicología

Área: Medicina Legal y Forense

Facultad de Medicina

2019

ÍNDICE

1.1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....	3
1.2. ABSTRACT AND KEYWORDS.....	3, 4
2. OBJETIVO E HIPÓTESIS DEL TRABAJO.....	5
3. INTRODUCCIÓN.....	
3.1. CÁNCER DE PÁNCREAS Y SU PREVALENCIA.....	6, 7
3.2. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS.....	8, 9, 10
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11, 12
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	
5.1. FACTORES DE RIESGO LABORALES.....	13, 14, 15, 16, 17, 18
5.2. SECTORES PROFESIONALES.....	19, 20, 21
5.3. VALORACIÓN DE LAS REPERCUSIONES MÉDICO-LEGALES EN EL MEDIO LABORAL.....	21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28
6. CONCLUSIONES.....	29, 30
7. BIBLIOGRAFÍA.....	31, 32, 33, 34, 35

1.1 RESUMEN

El **cáncer de páncreas** es uno de los tumores más **letales**. A pesar de ello, **no** se han realizado **grandes avances** sobre sus **etiología** y su **tratamiento**. En los últimos años, se han realizado **estudios sobre su etiología** para poder realizar un diagnóstico más precoz y detectarlo en un estadio menos letal. Además de la etiología general, es importante **analizar los factores de riesgo laborales**, ya que el paciente pasa la mayor parte de su vida trabajando.

A pesar de que **no existan gran cantidad de estudios** sobre la **etiología laboral** en concreto, hemos identificado, aunque **sin poder demostrar claramente la asociación**, los más probables, que son **los compuestos hidrocarburos, el cadmio, las radiaciones ionizantes y las fibras de asbesto**. También hemos identificado los **sectores profesionales** más relacionados con el cáncer de páncreas en España, de nuevo sin una relación muy demostrada, siendo los **artesanos y trabajadores cualificados en industrias manufactureras y de la construcción, los operadores de instalaciones y maquinaria y los montadores**. No obstante, **se necesitarán más y mejores estudios** para poder **demostrar** ambas asociaciones.

No se puede definir al **cáncer de páncreas** como un **accidente de trabajo** ni una **enfermedad profesional**, hasta que se demuestren claramente estas asociaciones. **Tampoco** se han descrito en España **sentencias judiciales** sobre esta materia, ya que el cáncer de páncreas supondrá una **Incapacidad Permanente Absoluta**, mientras que durante el proceso del diagnóstico el paciente se encontrará en situación de Incapacidad Temporal.

Se debe realizar una **Vigilancia de la Salud** por parte de todos los profesionales sanitarios con medidas como el **Mapa de Incapacidad Laboral** para poder mejorar los sistemas de archivo de datos en torno al cáncer de páncreas, lo que supondría un **gran avance en la gestión preventiva del cáncer**. Las **empresas** deberán respetar la **Ley de Prevención de Riesgos Laborales** para disminuir la exposición a los factores de riesgo.

Palabras clave: cáncer de páncreas, trabajo, etiología laboral, Incapacidad Laboral.

1.2 ABSTRACT

Pancreatic cancer is one of the most **lethal** tumors worldwide. Despite this, **no great advances** have been made regarding **its etiology and its treatment**. In recent years, **researches about its etiology** have conducted in order to be able to make an earlier diagnosis and detect it in a less lethal stage. In addition to the general etiology, it is important **to analyze occupational risk factors**, because the patient spends most of this life working.

Although **there are not a large number of researches** on the specific **occupational etiology**, we have identified, although **without being able to clearly prove the association**, the most probable risk factors, wich are **hydrocarbon compounds, cadmium, ionizing radiation and asbestos fibers**. We have also identified the **occupacional job titles** most related to pancreatic cancer in Spain, again without a very proved relationship, being skilled **artisans and workers in manufacturing and construction industries, operators of facilities and machinery and assemblers**. However, **more and better studies will be needed** to be able to **prove** both associations.

Pancreatic cancer can not be definied as an **accident at work** or an **occupational disease**, until these associations would be clearly proved. **Neither** have been described **in Spain court rulings** about this matter, because pancreatic cancer will be determined an an **Absolute Permanent Disability**.

Healt Surveillance should be carried out by all health professionals with measures such as the **Map of Occupational Disability** in order to improve data collection systems around pancreatic cancer, which would be a **major step forward in preventive management of the pancreatic cancer**. **Companies** must respect the **Occupational Risk Prevention Law** to reduce exposure to risk factors.

Key Words: Pancreatic cancer, Work, Occupational etiology, Occupational Disability.

2. OBJETIVO E HIPÓTESIS DEL TRABAJO

El **cáncer de páncreas** es uno de los cánceres con **mayor letalidad** en la **población mundial**. En el momento del **diagnóstico**, en la mayoría de las ocasiones se encuentra en un estadio **demasiado avanzado** como para poder aplicar tratamiento curativo.

Además, es una de las patologías sobre la que **la etiología** que lo produce es más **incierta**, especialmente la etiología de carácter laboral. La hipótesis del trabajo es realizar una **revisión bibliográfica** sobre la literatura escrita hasta el momento de la **etiología laboral del cáncer de páncreas**, con el **objetivo de concluir si existe relación entre la incidencia del cáncer de páncreas y la exposición laboral**.

En caso afirmativo, **valoraremos las actuaciones** que se deberían llevar a cabo como **prevención al cáncer de páncreas en el medio laboral**.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 CÁNCER DE PÁNCREAS Y SU PREVALENCIA

El **páncreas** es un órgano retroperitoneal que se encuentra ubicado detrás del estómago. Tiene una **secreción exocrina de enzimas digestivas en el duodeno**, que ayudan a absorber y digerir los alimentos, especialmente las grasas, y una **secreción endocrina de glucagón, insulina, somatostatina y polipéptido pancreático**. Estas son las hormonas que se encargan de **controlar los niveles de glucosa en sangre**.

El **cáncer de páncreas exocrino** es mucho más frecuente que el cáncer de páncreas endocrino. El subtipo más común es el **adenocarcinoma** (más del 85% de los tumores pancreáticos son adenocarcinomas ductales de la porción exocrina) (Ilic, 2016).

El cáncer de páncreas se encuentra hoy en día en el **cuarto lugar** entre las **causas de muerte por cáncer** en Estados Unidos, y el **sexto lugar** entre las causas de muerte por cáncer en **Europa**. El grupo de edad de entre 65 y los 84 es el más frecuente en el momento del diagnóstico en ambos sexos, aumentando el riesgo de padecerlo con la edad. Su aparición es rara en pacientes menores de 50 años. La frecuencia es algo mayor en **varones** que en mujeres (Howlader, 2013).

La **clínica** del cáncer de páncreas puede ser bastante insidiosa al principio. La tríada clásica es: dolor epigástrico, ictericia obstructiva, y pérdida de peso. También puede aparecer, aunque de forma menos frecuente, anorexia, el signo de Courvoisier-Terrier, tromboflebitis migratoria o hemorragia digestiva alta.

Para el **diagnóstico**, la primera **prueba de imagen** que se debe realizar ante una sospecha de cáncer de páncreas es una **ecografía** (se realizará ante cualquier ictericia). Sin embargo, la prueba de elección es el **TAC**, siendo el método no invasivo más preciso. En caso de que haya sospecha y la ecografía y el TAC no sean diagnósticos, se realiza una confirmación histológica con una **colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)**, con la que se pueden tomar biopsias y citologías. A menudo, los pacientes con alta sospecha de neoplasia en las pruebas de imagen son operados sin necesidad de confirmación histológica con la CPRE.

Los **marcadores tumorales CA 19-9** y CEA no son tan sensibles ni específicos como para su uso sistémico en el diagnóstico. El CA 19-9 es el más útil, sugiriendo sus niveles elevados una peor supervivencia.

Para la **estadificación tumor-ganglio-metástasis (TNM)**, el American Joint Committee on Cancer (AJCC) considera para la estadificación la ubicación y el tamaño del tumor (T), el ataque de ganglios linfáticos (N) y la aparición de metástasis a distancia (M). A partir de estos datos, se combina la información para asignar un **estadio**.

Estadio AJCC	Estadio TNM	Extensión del tumor	Supervivencia quinquenal	Estadio en la vista inicial (En el 14% se desconoce)
I	T1/N0	Limitado al páncreas <= 2cm	20%	7%
	T2/N0	Circunscrito al páncreas > 2cm		
II	T3 o N1	Más allá del páncreas o ataque metastásico de ganglios regionales	8%	26%
III	T4 con cualquier N	Afectación al tronco celiaco o la arteria mesentérica superior		
IV	M1	Metástasis a distancia	2%	53%

Su **tratamiento** depende del **estadio** del tumor. Los únicos resecables son los de **estadio I**, en los que se realiza una duodenopancreatectomía cefálica (operación de Whipple) o una duodenopancreatectomía cefálica con preservación pilórica (operación de Beger). Son los únicos en los que el tratamiento será con intención curativa. Los **estadios II-III-IV** pueden ser operables o no operables, pero son irresecables. En algunos casos, se realiza una paliación quirúrgica (derivación biliar), que aliviará los síntomas, proporcionando una esperanza de vida media de 6 meses. En los casos no operables, el tratamiento es una paliación no quirúrgica. Puede ser de utilidad la quimioterapia (5FU) asociada a radioterapia, que mejorará la vida de los pacientes (Vincent, 2011).

Por ello, el **pronóstico** es **sombrío, siendo el tipo de cáncer más letal**. Como se aprecia en la tabla, la supervivencia a los 5 años es muy baja, siendo del 20% en el estadio I. En los demás estadios, la esperanza de vida media es de 6 meses. La radioterapia y la quimioterapia prolongarán algo la supervivencia tanto en los tumores resacados como en los no resacados (Coleman, 2011).

3.2. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

En la actualidad las **causas de cáncer de páncreas** todavía **no se conocen lo suficiente**, aunque si se han identificado ciertos **factores de riesgo**, como son, entre otros, el tabaco, la obesidad, factores genéticos, la dieta, la inactividad física y la diabetes (Ilic, 2016).

El **tabaco** es el principal factor de riesgo demostrado en el cáncer de páncreas. En un estudio en el Reino Unido en 2011 se estimó que alrededor del 26-31% de cánceres de páncreas podían justificarse por el tabaco, confirmado por la International Agency for Research on Cancer (Parkin, 2010). Un meta-análisis (82 estudios) encontró que el riesgo relativo de cáncer de páncreas en fumadores era $RR=1,7$ y, en cambio, en ex-fumadores era de $RR=1,2$. El hecho de fumar ha aumentado el riesgo de cáncer de páncreas en un 75% en fumadores con respecto a los no fumadores, y este riesgo persiste como mínimo 10 años tras dejar este hábito. El estudio europeo EPIC llegó a la conclusión de que a partir de consumir 5 cigarrillos al día se está en un umbral de riesgo, y también que los fumadores pasivos aumentan el riesgo un 50% con respecto a personas no expuestas al tabaco (Vrieling, 2010).

Algunos estudios recientes han mostrado que el **Helicobacter Pylori** es un importante factor de riesgo para el cáncer de páncreas, pudiendo atribuir el cáncer al H. Pylori entre un 4-25% de los casos (Maisonneuve, 2015).

La **pancreatitis crónica** también provoca un considerable riesgo de cáncer de páncreas. Aproximadamente lo desarrollan el 4% de pancreatitis crónicas, teniendo los pacientes de esta enfermedad un riesgo de 50 a 60 veces mayor que el esperado en su rango de edad si la pancreatitis es hereditaria (Kudo, 2011).

El riesgo de cáncer pancreático aumenta con la **edad**. El 80% se desarrolla entre los 60 y los 80 años. Es raro que aparezca antes de los 40 años, y más de la mitad de los casos ocurren a partir de los 70 años (Bosetti, 2012).

De acuerdo con un estudio de la American Cancer Society, la **obesidad** ha sido asociada con un aumento de la mortalidad por cáncer de páncreas. La comparación de personas con un $IMC>30$ y personas con un índice de masa corporal <25 llevó a un $RR=2,08$ de padecer cáncer de páncreas (Calle, 2003). Un estudio realizado en Reino Unido en el 2011 estimó que alrededor de un 12% de los cánceres pancreáticos en ambos sexos pueden ser atribuidos al sobrepeso y a la obesidad . Además, la **inactividad física** ha sido identificada como otro factor de riesgo capaz de producir cáncer de páncreas (Parkin, 2010).

Respecto a la **dieta**, hay cierta evidencia de que la toma de **carne roja** o procesada a alta temperatura puede incrementar el riesgo. En un reciente meta-análisis de 11 estudios prospectivos, los vegetarianos y veganos tuvieron menos mortalidad por

cáncer de páncreas en comparación con los participantes que comían carne roja (Appleby, 2016). Por el contrario, los últimos meta-análisis apoyaban que el consumo de **fruta, alimentos ricos en ácido fólico, verduras y nueces** pueden ser un factor protector del cáncer (Ilic, 2016).

Sobre el **alcohol**, un estudio de casos y controles de 2010, mostró que el consumo de grandes cantidades al día de bebidas destiladas podría aumentar el riesgo de cáncer de páncreas, pero no se demostró que hubiese una asociación con el vino o la cerveza (Michaud, 2010).

La **diabetes mellitus** se ha relacionado también con aumento de riesgo de cáncer de páncreas. Tanto la tipo I como la tipo II han doblado el riesgo de padecerlo, estimando un estudio en Italia que puede provocar el 9,7% de los cánceres de páncreas (Rosatto, 2015). La insulina y los antidiabéticos orales se han identificado como factores protectores de cáncer pancreático (Bosetti, 2014).

Se estima que del 5 al 10% de los cánceres de páncreas son **hereditarios**. Un paciente con al menos dos familiares de primer grado afectados (madre, padre, hermano, hermana) con el cáncer tiene casi el doble de riesgo que un paciente sin historia de cáncer pancreático en su familia (Greer, 2007).

Hay muchos desórdenes **genéticos** que se conoce que aumentan el riesgo de cáncer de páncreas, como el síndrome de Lynch, el síndrome de Peutz-Jeghers, la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome del melanoma múltiple familiar atípico (Greer, 2007). Los individuos con mutaciones o delección en genes como K-Ras (presente entre el 60 y el 75% de pacientes), PRSS1, p16, p53 y BRCA2 tienen un riesgo aumentado de padecerlo. (Slebos, 2000).

En el 2014, Maisonneuve llevó a cabo una revisión sobre multitud de estudios y meta-análisis realizados acerca de la etiología general del cáncer de páncreas. En él, habla de los factores de riesgo que hemos comentado hasta ahora y también indica como factor de riesgo la **exposición laboral**. Ésta ha sido estudiada en cuatro meta-análisis (Collins 2001, Ojajärvi 2000, Ojajärvi 2001, Ojajärvi 2007), pero comenta que la fuerza de asociación es pobre, porque sólo se han estudiado un número limitado de casos en cada estudio individual (Maisonneuve 2014).

En estos meta-análisis, la exposición a **solventes hidrocarburos clorados** y compuestos similares se ha demostrado como el factor de riesgo laboral más importante para el cáncer de páncreas (Ojajärvi 2001, Ojajärvi 2007). Los trabajadores del metal expuestos a **níquel** y la exposición a **formaldehído** también se han identificado como factores de riesgo, aunque de forma más leve que los solventes hidrocarburos (Collins 2001).

Por el contrario, en otros estudios **no** se ha encontrado **asociación** entre el cáncer de páncreas y la exposición laboral en la **extracción de diésel** o el **metileno clorado** (Boffetta 2014, Liu 2013).

Por lo tanto, en los meta-análisis de factores de riesgo para el cáncer de páncreas, se muestra la exposición laboral como un factor de riesgo menor, ya que está mucho menos demostrado que otros factores como el tabaco, la pancreatitis crónica y el *Helicobacter Pylori*. Sin embargo, esto puede ser debido a que no se han realizado suficientes estudios para poder demostrar esta asociación.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo consiste en un estudio de revisión y actualización bibliográfica sobre el cáncer de páncreas y su posible relación con el medio laboral. Con este objetivo procedimos a la búsqueda de información en dos bases de datos de diferente naturaleza, una médica y otra jurídica.

Como fuente de información médica utilizamos sobre todo la base de datos **PubMed**, acotando en la medida de lo posible los resultados a los artículos y estudios publicados en los últimos 5 años. Las palabras clave que hemos utilizado en la búsqueda de la información han sido: **pancreatic cancer, pancreas, occupation, risk factor, occupational exposures**.

Al realizar esta búsqueda, se han obteniendo como resultado trabajos y artículos de diferente naturaleza:

- **Revisiones bibliográficas:** Una revisión bibliográfica es una modalidad de trabajo académico con el objetivo de realizar una investigación documental, es decir, recopilar información ya existente sobre un tema.

- **Estudios de cohortes:** Los estudios de cohortes son estudios observaciones analíticos que se desarrollan a partir de sujetos sanos, definiendo los grupos de estudio según la exposición o no exposición a un factor determinado. Se sigue longitudinalmente durante un determinado tiempo a los sujetos a estudio, con el fin de conocer la frecuencia con que la enfermedad aparece en cada uno de los grupos (incidencia). La medida de la fuerza de asociación entre el factor y la enfermedad se mide con el Riesgo Relativo.

- **Estudios de casos y controles:** Los estudios de casos y controles son estudios observacionales analíticos en los que se selecciona un grupo de individuos que tienen una enfermedad determinada (casos) y otro grupo de sujetos libres de enfermedad (controles) y se investiga la previa exposición al factor estudiado. La medida de asociación que se calcula entre factor y enfermedad es la Odds Ratio o razón de probabilidades.

- **Meta-análisis:** El meta-análisis es un análisis estadístico basado en la integración de los resultados de varios estudios individuales sobre un mismo problema de salud.

Las dificultades encontradas para la selección de los artículos ha sido la escasez de información para un tema tan concreto como la etiología laboral del cáncer de páncreas.

Desde la perspectiva jurídica, consideramos la utilización de la base de datos de CENDOJ. El **CENDOJ** es el Centro de Documentación Judicial, el cual es el órgano técnico del Consejo General Judicial que se encarga de la publicación oficial de la

jurisprudencia, así como de las demás competencias en el ámbito de la documentación y de los servicios de gestión del conocimiento. En ella, hemos buscado sentencias judiciales sobre el cáncer de páncreas que puedan ayudarnos a completar nuestra revisión. No obstante, **no hemos encontrado ninguna sentencia** con las palabras clave [Cáncer de páncreas] Y [Incapacidad laboral].

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los estudios de la asociación del cáncer de páncreas con el medio laboral comenzaron en la década de los 70 en el siglo XX. En este sentido destaca el estudio de meta-análisis realizado por Ojajärvi (2000) que analizó los 92 trabajos publicados entre 1969 y 1998 sobre la etiología laboral del cáncer de páncreas. Concluyó que alrededor del 12% de los casos de cáncer de páncreas podían ser justificados por la exposición a factores de riesgo laborales.

Andreotti y Silverman (2012) publicaron una revisión en la que se destacó la relación entre el cáncer de páncreas y la exposición a solventes hidrocarburos clorados, hidrocarburos aromáticos policíclicos, pesticidas, metales, nitrosaminas y radiaciones ionizantes.

Una actualización de Barone y Corrado (2016) recoge también los estudios más destacados en los últimos años. En este artículo se destaca la asociación profesional con los compuestos hidrocarburos, los pesticidas, los metales pesados, las partículas pequeñas orgánicas e inorgánicas y las radiaciones ionizantes.

A partir de estos estudios, vamos a dividir los resultados obtenidos en dos bloques, analizando los factores de riesgo laborales en sí mismos y las profesiones en las que se encuentra una mayor asociación con el cáncer páncreas.

5.1 Factores de riesgo laborales

Compuestos hidrocarburos

La relación de los compuestos hidrocarburos y el cáncer de páncreas ha sido la asociación laboral más estudiada y verificada hasta el momento de entre todos los factores de riesgo profesionales estudiados. Existen una gran cantidad de subdivisiones de compuestos hidrocarburos, pero desde el punto de vista laboral, los más analizados son los compuestos hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y los solventes hidrocarburos clorados.

Los **hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP)** engloban un conjunto de compuestos que derivan como productos secundarios de los procesos de combustión. Se utilizan a escala de laboratorio para el análisis e investigación de otras sustancias. Forman parte del combustible diésel y de productos derivados del alquitrán mineral en la construcción de carreteras.

Los estudios de Ojajärvi (2000) y Andreotti (2012), encontraron un **aumento del riesgo débil (no significativo)** de desarrollar cáncer de páncreas en relación a la exposición de HAPs. En cambio, Kauppinen descubrió un **aumento de la mortalidad** estadísticamente significativo para cáncer de páncreas en los **trabajadores de la pavimentación de**

carreteras (tasa estandarizada de mortalidad, SMR: 2.34; Intervalo de Confianza 95% , 1.34-3.08) en una cohorte de origen finlandés. En este mismo estudio, **no** se encontró un aumento de la incidencia o de la mortalidad por cáncer de páncreas estadísticamente significativa para los trabajadores del **betún** (compuesto principalmente por HAP) (Kaupinnen 2003).

Los **solventes hidrocarburos clorados** son empleados por su gran capacidad para eliminar una gran variedad de grasas, aceites y ceras, y por no ser corrosivos para el metal, ni inflamables ni explosivos. Los más utilizados son el tricloroetileno, el percloroetileno y el cloruro de metileno.

Reul descubrió un aumento de riesgo de cáncer de páncreas en una cohorte de trabajadoras en el textil chino en el que se usaban solventes hidrocarburos clorados; en correlación con el tiempo de exposición (0-10 años, HR: 0.61, IC 95% 0.35-1.07; 10-20 años, HR: 0.99, IC 95% 0.60-1.63, >20 años, HR 1.40; 95% IC 0.99-2.30, siendo el valor de $p=0.004$) (Reul 2016).

Tres meta-análisis realizados en 20 poblaciones mostraron que los **solventes hidrocarburos clorados** y compuestos relacionados tenían un riesgo meta-relativo (MRR) de 1.4 (IC 95% 1-1.8) (Ojajärvi 2001). En particular, un aumento de riesgo no estadísticamente significativo fue descubierto por la exposición a algunos hidrocarburos clorados como tricloroetileno, bifenilos policlorados, cloruro de metileno, cloruro de vinilo y tetracloroetileno (Ojajärvi 2001). Este mismo autor llegó también a la conclusión del alto riesgo de cáncer de páncreas en exposiciones en relación con los **solventes hidrocarburos clorados**, como los desengrasantes de metales (MRR 2.0, IC 95% de 1.2-3.6) o tintes (MRR 1.4, IC 95% 1.1-2.4). Santibañez (2010) también se demostró que el tiempo de exposición al agente aumentaba el riesgo de forma estadísticamente significativa (OR 4.11; IC 95% 1.11-15.23; $p = 0.04$).

Como conclusión, la exposición laboral a los distintos tipos de compuestos hidrocarburos y el cáncer de páncreas ha sido descrita como una de las asociaciones más verificadas en diversos estudios. Sin embargo, muy pocas se han establecido claramente como factores de riesgo asociados, ya que en la mayoría de estudios se encuentra una asociación no significativa en relación con la escasa cantidad de participantes. Esto es debido a la poca cantidad de estudios al respecto y a la propia agresividad del cáncer de páncreas, lo que limita la selección de casos, así como la obtención de información de calidad. Todo esto, provoca que hasta la fecha no existan datos que nos permitan realizar relaciones realmente concluyentes.

Radiaciones ionizantes

Las radiaciones ionizantes son un tipo de energía liberada por los átomos en forma de ondas electromagnéticas o partículas. Cuando las dosis de radiación supera determinados niveles puede tener efectos en la salud tanto a corto como a largo plazo.

Los estudios han mostrado que **la exposición a niveles moderados-altos de radiaciones ionizantes** (en el rango entre 0.05 y 4 Sievert) están asociados con un **riesgo de aumento de cáncer en humanos** entre un 5 % y un 10% (Picano y Vano 2011). Una primera revisión no mostró una asociación entre la exposición laboral a radiaciones ionizantes y el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas (BEIR Comité 1990), pero una serie de estudios sucesivos de casos y controles han mostrado un aumento del riesgo.

En el estudio de Kaupinnen se estimó un OR elevado (OR 4.3; IC 95%: 1.6-11.4, $p=0.003$) en la exposición a radiaciones ionizantes entre finlandeses (Kaupinnen 1995). Más tarde, en 2008, Zielinski analizó el Registro Nacional de Dosis de Canadá para la estimación directa de los potenciales riesgos para la salud asociados con la exposición a bajas dosis de radiaciones ionizantes. Realizó un estudio de cohortes de 200.000 trabajadores expuestos a radiaciones hasta 1988. El análisis reveló un significativo efecto dosis-respuesta con incidencia de varios tumores, con un alto riesgo relativo para cáncer de páncreas: $RR=9.2$ (IC 90% 0.1-36.8), por unidad de Sievert (Zielinski 2008). También Santibáñez fue capaz de demostrar un riesgo más alto de cáncer de páncreas en varones expuestos a radiaciones ionizantes con un OR de 16.73 (IC 95% 2.32-120; $p = 0.005$) (Santibáñez, 2010).

Metales pesados

Los metales pesados son un grupo de elementos químicos que presentan una densidad alta. Vamos a relacionar la asociación del cáncer de páncreas con la exposición a este tipo de elementos químicos que más se han estudiado hasta la fecha. Su relación ha sido evaluada en diversos estudios con **resultados discordantes** (Barone, Corrado 2016). Los más analizados han sido el cadmio, el plomo, el cromo, el níquel y el cobalto.

En 2012, se llevó a cabo un **estudio entre fumadores** basado en la hipótesis de los peligrosos **efectos de varios metales pesados** que se encuentran en el **tabaco**. En este estudio, se analizaron las concentraciones de cadmio, selenio, plomo, níquel y arsénico en las uñas de los pies de los participantes. Un aumento **de riesgo de cáncer de páncreas estadísticamente significativo** fue encontrado en pacientes con altas concentraciones de **cadmio** (OR 3.58; IC 95% 1.86-6.88; $p = 0.000005$), **arsénico** (OR 2.02, IC 95% 1.08-3.78; $p = 0.009$), y **plomo** (OR 6.26; IC 95% 2.71-14.47; $p = 0.00003$), mientras que se encontraron asociaciones inversas con elevadas concentraciones de selenio (OR 0.05, IC 95% 0.02-0.15, $p = 0.00000000008$) y níquel (OR 0.27, IC 95% 0.12-0.59, $p = 0.0002$) (Amaral 2012).

Los efectos de la exposición al **cadmio** han sido investigados en muchos estudios. Un meta-análisis que incluía 6 estudios sobre el cadmio, asoció significativamente su exposición con el aumento de riesgo de cáncer de páncreas, aunque la mayoría de los estudios incluidos analizaban exposiciones no laborales. El RR fue de 2.05 (IC 95% 1.58-2.66, $p = 0,000000066$). El estudio fue estadísticamente significativo en hombres (RR 1.78; IC 95% 1.04-3.05, $p = 0.035$) pero no en mujeres (RR 1.02; IC 95% 0.63-1.65; $p = 0.94$). (Chen 2015).

La exposición laboral al **plomo inorgánico** se analizó en un estudio de cohortes en 2012. Fue realizado incluyendo a trabajadores de imprenta en Moscú, con un total de 1423 hombres y 3102 mujeres. Los SMRs fueron calculados respecto a la mortalidad total rusa. En el cohorte global, la **mortalidad por cáncer de páncreas aumentó al doble en el tercil más alto de exposición acumulada al plomo** con un SMR de 2.32 (IC 95% 1.46-3.68); y se llegó a los mismos resultados después del ajuste por género (Illychova 2012).

En otro estudio, Antwi (2015) analizó la exposición al **cromo** y al **níquel**. Los participantes fueron personas afectas de cáncer de páncreas (1892) y sujetos sanos (2316), que completaron un cuestionario de modelo sí/no. Los resultados obtenidos fueron que la asociación entre el riesgo de cáncer de páncreas y la exposición a cromo y níquel **no fue estadísticamente significativa**, con ORs de 1.42 (IC 95% 0.89-2.26; $p = 0.14$) y de 1.55 (IC 95% 0.95-2.52, $p = 0.08$), respectivamente.

Se realizó un estudio sobre la exposición al **cobalto** y la incidencia de cáncer de páncreas en roedores. El diseño del estudio incluyó 100 ratas y 100 ratones con igual proporción entre machos y hembras, exponiendo el **sulfato de cobalto y el metal cobalto** con la inhalación de aerosoles acuosos en diferentes concentraciones. En las ratas macho, la **incidencia de cáncer de páncreas fue significativamente más alta cuando se expuso a concentraciones** medias y altas de **metal cobalto** mientras que en las ratas hembra sólo aumentó en los grupos en los que se expuso a la concentración más alta. A partir de este estudio, han surgido algunas preocupaciones sobre los efectos de la exposición del cobalto en humanos (Behl 2015).

Sin embargo, los estudios **epidemiológicos no han encontrado una relación entre la exposición al cobalto y el cáncer de páncreas en humanos**. Isihara, en 1987, midió la concentración de varios metales, entre ellos el cobalto, en el jugo pancreático humano, pero no encontró diferencias en las concentraciones de los metales estadísticamente significativas entre hombres y mujeres o entre voluntarios sanos y pacientes afectados por enfermedades pancreáticas (cáncer de páncreas o pancreatitis crónica).

Por lo tanto, parece que los metales pesados más asociados con la incidencia del cáncer de páncreas son el cadmio y el plomo. Sin embargo, de nuevo, como con los

compuestos hidrocarburos, los estudios son escasos por lo que la evidencia de esta asociación no está del todo clara. Además, algunos de los estudios realizados respecto a la exposición de estos metales pesados no se ha realizado en ambientes profesionales.

Partículas orgánicas e inorgánicas

Las partículas orgánicas son los compuestos químicos que contienen carbono, a diferencia de las inorgánicas que carecen de átomos de carbono en su composición. En este apartado recogemos los resultados acerca de varios tipos de partículas de ambos tipos, que se han analizado en diferentes estudios y a las que se está expuesto en algunas profesiones. Hemos encontrado literatura sobre asbesto, polímero sintético, fibras de sílice, algodón, madera y elementos fluorados.

Se han **encontrado asociaciones estadísticamente significativas** entre cáncer de páncreas en hombres y **asbesto y polímero sintético**, con un OR de 7.54 (IC 95% 1.61-35.19; $p < 0.001$) y 5.40 (IC 95% 1.04-28.11; $p = 0.04$), respectivamente (Santibáñez 2010). Antwi (2015) obtuvo resultados similares con un OR de 1.54 (IC 95% 1.23-1.92; $p = 0.0001$) para personas regularmente expuestas a asbesto.

La exposición a partículas inorgánicas, especialmente el asbesto y fibras de vítreo y de sílice, ha sido analizada en un alto número de estudios. El meta-análisis de Ojajärvi (2000) descubrió un **aumento no estadísticamente significativo** de la incidencia de **cáncer de páncreas** asociado a la exposición al **sílice** (MMR 1.4, IC 95% 0.9-2; $p = 0,2$). Un estudio más reciente ha relacionado la exposición a las fibras de sílice con un aumento significativo de la mortalidad por cáncer de páncreas en una cohorte de trabajadores alemanes de porcelana y cerámica fina (SMR = 1.71, IC 95% 1.18-2.41) (Birk 2009).

Un estudio de cohortes de trabajadoras del algodón en Asia investigó la relación de la exposición al **algodón** con el cáncer de páncreas, observándose una **disminución del riesgo de cáncer en relación con el aumento de la exposición a este agente**. El HR calculado en trabajadores con una exposición acumulada anual $>143.4 \text{ mg/m}^3$ de polvos de algodón y $>3530.7 \text{ EU/m}^3$ de endotoxinas fue 0.6 (IC 95% 0.3-0.9, $p = 0.006$) y 0.5 (IC 95% 0.3-0.9 $p < 0.0019$), respectivamente (Li 2006). Acerca de la exposición a otras partículas orgánicas pequeñas, el meta-análisis de estudios de Ojajärvi (2000) **no encontró relaciones** con la **madera ni con elementos fluorados**.

Por tanto, las evidencias disponibles todavía no son concluyentes pero son altamente sugerentes para una exposición al asbesto y a la fibra de sílice. Se necesitarán más estudios para poder confirmar las asociaciones.

Plaguicidas

Un plaguicida es una sustancia química destinada a controlar, prevenir o destruir las plagas que afectan a las plantaciones agrícolas. **Sólo** se han encontrado **evidencias débiles en la relación de los plaguicidas con el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas**. Lo (2007) no obtuvo resultados estadísticamente significativos, con un OR de 2.6 (IC 95% 0.97-7.2; $p = 0.06$) para el cáncer de páncreas en sujetos expuestos a plaguicidas, pero Ji (2001) obtuvo una relación más baja, pero estadísticamente significativa, con el riesgo de cáncer de páncreas: niveles de exposición a plaguicidas bajos y moderados/altos fueron asociados con un OR de 1.3 y 1.4, respectivamente. Además, un incremento del riesgo fue encontrado en personas con una anterior exposición a fungicidas (OR 1,5) y herbicidas (OR 1,6).

En un estudio prospectivo de casos y controles de la Agricultural Health (que consideró 89.000 participantes trabajadores aplicadores de plaguicidas y 82.503 controles sin cáncer), se estudió la relación del cáncer de páncreas con 24 plaguicidas (ajustando a los participantes por edad, fumador/no fumador y diabetes). Entre los trabajadores aplicadores de pesticidas, los que habían usado la **Pendimetalina** tuvieron el triple de riesgo de cáncer de páncreas respecto a los que nunca la habían utilizado (IC 95% 1.3-7.2, $p = 0.01$), mientras que el uso de **Isopropil-Etil-Tiocarbamato** fue asociado con un riesgo de 2.56 (IC 95% 1.1-5.4, $p = 0.01$) (Andreotti 2009). Por otra parte, en la población utilizada en el estudio de casos y controles de Queensland sobre el cáncer de páncreas, **no se pudo detectar ninguna asociación con la exposición a plaguicidas o a nitrosaminas** (Fritschi 2015).

Con estos datos, podemos concluir que la relación entre el cáncer de páncreas y la exposición a plaguicidas no está suficientemente demostrada.

Como conclusión general entre los diferentes agentes de riesgo laborales, podemos afirmar que **el número y la calidad de los estudios realizados** hasta la fecha **no puede probar claramente la relación** entre la incidencia de cáncer de páncreas y la exposición a estos factores de riesgo. Las asociaciones más demostradas serían las que se producen en la exposición **a compuestos hidrocarburos, al cadmio, a las radiaciones ionizantes y a las fibras de asbesto**. Sin embargo, se necesitarán mayores estudios para poder comprobar que estos factores están causando directamente el cáncer.

5. 2. Sectores profesionales

Para determinar en qué profesiones se ha encontrado una mayor incidencia de cáncer de páncreas, se han llevado a cabo estudios que analizan la relación entre el cáncer y la profesión

Uno de los más destacados es el que realizaron varios investigadores españoles en 2010, realizando un estudio con 161 casos de cáncer de páncreas y 455 controles en hospitales del este de España. El estudio se realizó a partir de una matriz finlandesa de

exposición laboral (FINJEM). Para la clasificación de la profesión de cada participante en el estudio, se utilizó la Clasificación Nacional de Ocupaciones Española de 1994 (CNO-94) (Santibáñez, 2010). Ahora, utilizaremos la **Clasificación Nacional de Ocupaciones española de 2011**, ya que es la más actualizada hasta la fecha (CNO-11).

En este estudio, se encontró un aumento significativo de cáncer de páncreas en varones en las siguientes ocupaciones: **operarios de instalaciones y maquinaria (8 CNO-11), mineros (8111 CNO-11), trabajadores de la construcción (7 CNO-11) y conductores de vehículos de motor (84 CNO-11)**. En mujeres, se encontró un aumento significativo en **empleadas de oficina (4 CNO-11)**.

En cuanto a **varones**, las asociaciones encontradas respecto a **mineros** (artificieros, canteros y talladores de madera) tienen un OR = 2.77 (IC 95% 0.57-13.53, $p = 0.01$) para cáncer de páncreas y un OR 8.14 (IC 95% 1.55-42.68, $p = 0.01$) para el adenocarcinoma de páncreas, pero sólo se ha analizado un número limitado de casos y controles expuestos. Además, la actividad laboral que llevan a cabo estos trabajadores incluye un amplio rango de exposiciones, como la que sufren respecto a la radiación ionizante, el asbesto, el vapor de aceite, el monóxido de carbono, el polvo de sílice y otros polvos y fibras minerales. Por esto, la asociación con mineros es limitada (Santibáñez, 2010).

Con respecto a los **mecánicos de maquinaria y operarios**, se encuentra un OR= 2.84 (IC 95% 1.18-6.83, $p = 0.01$) para cáncer de páncreas y un OR=3.61 para el adenocarcinoma (IC 95% 1.24-10.47, $p = 0.01$). Para los **trabajadores de la construcción**, se aprecia un OR=2.66 (IC 95% 0.99-7.17, $p = 0.01$) para cáncer de páncreas y OR=3.58 (IC 95% 1.03-12.44, $p = 0.01$) para adenocarcinoma. (Santibáñez 2010). Estas asociaciones pueden ser debidas a la exposición a agentes como los solvente hidrocarburos clorados, usados para la limpieza, o a aceites minerales con PAHs y nitrosaminas (Calvert 1998).

También destaca la asociación que se observa en los **conductores de vehículos de motor** como camiones pesados, con una asociación con OR=2.45 (IC 95%= 0.84-7.09, $p=0.01$) para cáncer de páncreas y una OR=3.46 (IC 95% 1.01-11.83, $p=0.01$) para adenocarcinoma (Santibáñez 2010). La relación entre el cáncer de páncreas y esta actividad profesional podría estar debida al aumento de riesgo por la exposición al motor de escape de diésel y gasolina.

En mujeres, la asociación más destacada es la de las **empleadas de oficina**, con un OR=4.39 (IC 95%=0.65-29.26, $p=0.01$) para cáncer de páncreas y OR=6.95 (IC 95% 0.78-61.58, $p=0.01$) para adenocarcinoma (Santibáñez 2010). La explicación encontrada a estos datos puede ser la inactividad física, que ya habíamos identificado como posible factor de riesgo general.

Los **factores de riesgo** que más se han demostrado estar asociados al cáncer de páncreas hasta la fecha son los **hidrocarburos (HAP y solventes hidrocarburos clorados)**, el **cadmio** y las **radiaciones ionizantes**.

Se ha visto una mayor incidencia de exposición a **hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP)** en los **trabajadores de refinerías de petróleo (3134 CNO-11)**, **herreros y trabajadores de la fabricación de herramientas y afines (732 CNO-11)**, **mecánicos y ajustadores de vehículos de motor (7401 CNO-11)**, **mecánicos y reparadores de equipos eléctricos (7521 CNO-11)**, **operadores de grúas, montacargas y de maquinaria similar con movimiento de materiales (8332 CNO-11)** (Andreotti y Silverman 2012, Reul 2016). En cuanto a los **solventes hidrocarburos clorados**, se ha encontrado su uso en **operadores en instalaciones para el tratamiento de metales (812 CNO-11)** que utilizan desengrasantes para metales (MRR 2, IC 95% 1.2-3.6) y en **operadores de máquinas de lavandería y tintorería (817 CNO-11)** (MRR 1.4, IC 95% 1.1-2.4) (Ojajärvi 2001).

El riesgo de exposición al **cadmio** se da en procesos que en los que se calientan materiales que contienen cadmio, por ejemplo en **operadores de maquinas pulidoras, galvanizadoras y recubridoras de metales (8122 CNO-11)** y en **operadores en instalaciones de la extracción y explotación de minerales (811 CNO-11)**. (ATSDR 1999).

Los trabajadores expuestos a las **radiaciones ionizantes** son los trabajadores en la operación de todo **equipo eléctrico que emita radiaciones ionizantes**, y en la producción, tratamiento, manipulación, utilización, posesión, almacenamiento, transporte, importación, exportación y eliminación de **sustancias radiactivas** (Guía radiaciones ionizantes y no ionizantes 2006). A este grupo pertenecerán todos los profesionales que incluidos en los números **7 y 8 de la CNO-11** (Artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras y de la construcción (7) y operadores de instalaciones y maquinaria, y montadores (8)), que estén expuestos a cualquier tipo de radiación en su actividad.

Viendo por un lado las profesiones específicamente estudiadas en su relación con el cáncer de páncreas, y por otro lado, las profesiones en las que se sufre una exposición a los factores de riesgo más asociados al cáncer de páncreas, encontramos profesiones de todo tipo, siendo **difícil encontrar una asociación causal demostrada** entre alguna **profesión y el cáncer de páncreas**.

Sin embargo, según la bibliografía las que se asocian más a una incidencia de cáncer de páncreas son las pertenecientes a diversos subgrupos de los grupos 7 y 8 de la CNO-11. El **grupo 7** corresponde a los artesanos y trabajadores cualificados de las **industrias manufactureras y de la construcción** y el grupo 8 es el relativo a los **operadores de instalaciones y maquinaria** y a los **montadores**. Se necesitarán estudios específicos a

partir este tipo de profesionales para poder realizar una confirmación de la asociación entre estas ocupaciones laborales y el cáncer de páncreas.

5.3. VALORACIÓN DE LAS REPERCUSIONES MÉDICO-LEGALES EN EL MEDIO LABORAL

A) Enfermedad Profesional vs Accidente de trabajo

La **enfermedad profesional** y el **accidente de trabajo**, así como las variaciones en las **prestaciones económicas derivadas de ambos**, vienen definidos en la **Ley General de la Seguridad Social (Real Decreto Legislativo 8/2015, de fecha 30 de Octubre)**:

Art. 157 LGSS, Enfermedad Profesional: *"Se considerará enfermedad profesional la contraída a consecuencia del trabajo ejecutado por cuenta ajena en las actividades que se especifiquen en el cuadro que se apruebe por las disposiciones de aplicación y desarrollo de esta Ley, y que esté provocada por la acción de los elementos o sustancias que en dicho cuadro se indiquen para cada enfermedad profesional"*

Art. 156 LGSS, Accidente de trabajo: *"Se entiende por accidente de trabajo toda lesión corporal que el trabajador sufra con ocasión o por consecuencia del trabajo que ejecute por cuenta ajena.*

Tendrán la consideración de accidentes de trabajo:

e) Las enfermedades, no incluidas en el artículo siguiente (Art. 157), que contraiga el trabajador con motivo de la realización de su trabajo, siempre que se pruebe que la enfermedad tuvo por causa exclusiva la ejecución del mismo.

f) Las enfermedades o defectos, padecidos con anterioridad por el trabajador, que se agraven como consecuencia de la lesión constitutiva del accidente."

Art. 164 LGSS, Prestaciones económicas derivadas de una enfermedad profesional o de un accidente de trabajo: *"Todas las prestaciones económicas que tengan su causa en accidente de trabajo o enfermedad profesional se aumentarán, según la gravedad de la falta, de un 30 a un 50 por ciento, cuando la lesión se produzca por equipos de trabajo o en instalaciones, centros o lugares de trabajo que carezcan de los medios de protección reglamentarios, los tengan inutilizados o en malas condiciones, o cuando no se hayan observado las medidas generales o particulares de seguridad y salud en el trabajo, o las de adecuación personal a cada trabajo, habida cuenta de sus características y de la edad, sexo y demás condiciones del trabajador".*

En el **artículo 156** sobre **Accidente de trabajo**, se explica a continuación que se considerará como accidente de trabajo a los que sufra el trabajador en todo el proceso

de realización de su actividad laboral, durante el tiempo y en el lugar de su trabajo, excluyendo de esta definición las que sufra el trabajador debido a una fuerza mayor extraña al trabajo, o a una imprudencia profesional.

Por lo tanto, para que una patología se considere como **enfermedad profesional**, tiene que cumplir **las condiciones** que se expresan en el **art. 157** de la LGSS, además de ser un trabajo ejecutado por cuenta ajena:

- La enfermedad debe aparecer en el **cuadro de enfermedades profesionales**.
- La enfermedad debe ser causada por los agentes indicados en el cuadro de enfermedades profesionales.

Si no se cumplen estas condiciones, la enfermedad no se considera como enfermedad profesional. Únicamente se considerará como accidente de trabajo, cuando se demuestre que la enfermedad ha sido consecuencia de forma exclusiva por la actividad profesional, o bien, cuando la enfermedad haya sido agravada por la lesión producida en la actividad profesional.

En el **cuadro de enfermedades profesionales** (Real Decreto 1299/2006, de fecha 10 de Noviembre), el **cáncer de páncreas no se encuentra recogido como una enfermedad profesional**. En caso de pudiese pertenecer en un futuro, pertenecería al **Grupo 6: Enfermedades profesionales causadas por agentes carcinógenos**, del cual sí forman parte otro tipo de tumores como el cáncer de laringe, el cáncer vesical o el cáncer de pulmón. Esto es debido a que los agentes laborales que pueden causar el cáncer de páncreas no han sido suficientemente demostrados hasta la fecha.

Por lo tanto, el **cáncer de páncreas no sería considerado como una enfermedad profesional** ya que no se encuentra incluido dentro del cuadro de enfermedades profesionales.

Para que pudiera ser considerado como un accidente de trabajo, debería poder demostrarse que la causa del cáncer de páncreas fuera un agente al que el trabajador estuviera expuesto en su actividad laboral, en el tiempo y el lugar de trabajo. Hemos analizado los principales agentes de riesgo ocupacionales para desarrollar un cáncer de páncreas, pero ninguno tiene evidencia científica suficiente, por lo que, de momento, **no podría ser considerado como un accidente de trabajo**. Lo consideraremos como **enfermedad común**, según el **Artículo 158** (Real Decreto Legislativo 8/2015 de 30 de Octubre), ya que no cumple los criterios de accidente de trabajo ni de enfermedad profesional.

Si se llegase a demostrar en un futuro la asociación, sería considerado como un accidente de trabajo. Si en el futuro se incluyese en el cuadro de enfermedades profesionales después de demostrarse esta asociación, es cuando lo consideraríamos

una enfermedad profesional. Hasta entonces, se considerará como una enfermedad común.

B) Vigilancia de la Salud

La **vigilancia de la salud** de los trabajadores es una actividad preventiva que sirve para proteger la salud de los trabajadores, porque permite identificar fallos en el plan de prevención o en la propia empresa.

Fue regulada en **España** en **1995** mediante la **Ley de Prevención de Riesgos Laborales** (Ley 31/1995, de 8 de Noviembre):

Art. 4. Ley 31/1995. Definiciones: *"A efectos de la presente Ley y de las normas que la desarrollen:*

1.º Se entenderá por «prevención» el conjunto de actividades o medidas adoptadas o previstas en todas las fases de actividad de la empresa con el fin de evitar o disminuir los riesgos derivados del trabajo.

2.º Se entenderá como «riesgo laboral» la posibilidad de que un trabajador sufra un determinado daño derivado del trabajo. Para calificar un riesgo desde el punto de vista de su gravedad, se valorarán conjuntamente la probabilidad de que se produzca el daño y la severidad del mismo.

3.º Se considerarán como «daños derivados del trabajo» las enfermedades, patologías o lesiones sufridas con motivo u ocasión del trabajo.

4.º Se entenderá como «riesgo laboral grave e inminente» aquel que resulte probable racionalmente que se materialice en un futuro inmediato y pueda suponer un daño grave para la salud de los trabajadores.

En el caso de exposición a agentes susceptibles de causar daños graves a la salud de los trabajadores, se considerará que existe un riesgo grave e inminente cuando sea probable racionalmente que se materialice en un futuro inmediato una exposición a dichos agentes de la que puedan derivarse daños graves para la salud, aun cuando éstos no se manifiesten de forma inmediata."

La **propia empresa** deberá llevar a cabo una serie de medidas que realicen una Vigilancia de la Salud en todos los procesos de su actividad para evitar o disminuir los riesgos laborales derivados del trabajo, protegiendo así a sus trabajadores.

Además de las propias empresas, en la **Vigilancia de la Salud** de los trabajadores son competentes diferentes agentes como los **médicos**, y, así mismo, la **inspección de trabajo y los servicios de prevención y de estadística**, aunque no sean estrictamente clínicos.

Todo médico que trata a un paciente en su **Historia Clínica** debería interrogar al mismo sobre su **actividad laboral**, ya que muchas patologías pueden estar relacionadas con el medio de trabajo.

En cuanto al **cáncer de páncreas**, no hemos podido encontrar **asociaciones suficientemente demostradas entre los factores de riesgo laborales analizados y el cáncer de páncreas**. Por ello, no podemos considerar que el cáncer de páncreas pueda ser calificado como un accidente de trabajo o se trate de una enfermedad profesional, hasta que se demuestre claramente que su etiología sea a causa de un factor de riesgo o de una ocupación profesional concreta. De este modo, **no tenemos una vigilancia de la salud específica sobre su detección y seguimiento**.

Sin embargo, como médicos sí que podemos controlar y reducir la exposición a los factores de riesgo que parece que pueden causar el tumor. Desde el punto de vista laboral, **la incidencia de cáncer de páncreas estaría más demostrada en la exposición a los compuestos hidrocarburos, a las radiaciones ionizantes, a el cadmio y a la exposición a las fibras de asbesto**.

Además contamos con los **protocolos de vigilancia de la salud** para los trabajadores en los que se previene el riesgo a algunos de estos agentes de riesgo, que incluyen su **detección precoz**, la **cantidad máxima de agente** a la que debe ser expuesto el trabajador, las **protecciones** que deben usar los trabajadores... Como medida general, se debe intentar reducir el tiempo de exposición y el uso de estos agentes posiblemente asociados al cáncer de páncreas, ya que su menor utilización disminuirá la probabilidad de causar el cáncer.

Si a partir de la **realización de estos protocolos**, se descubriesen **casos de cáncer de páncreas**, se podrían realizar estudios analizando la cantidad de exposición del factor de riesgo que ha sufrido el trabajador, el tiempo de exposición o la relación con un puesto de trabajo concreto. Esto nos ayudaría a determinar si la causa del cáncer podría asociarse a un origen laboral o no.

También es importante **controlar los factores de riesgo extralaborales** que están más demostrados como causantes del cáncer de páncreas. Estos factores son **el tabaco, la pancreatitis crónica, la obesidad, el alcohol, la diabetes, la dieta y la inactividad física**. Si controlamos la exposición a estos agentes de riesgo, será mucho menor la probabilidad de contraer el tumor. Por lo tanto, la vigilancia de la salud de los trabajadores a toda esta serie de factores de riesgo extralaborales también será fundamental a la hora de disminuir la incidencia.

La **gran mayoría de cánceres de páncreas se diagnostican en un estadio avanzado de la enfermedad**. Incluso si el cáncer se detecta en estadio I (lo que ocurre en pocas ocasiones), la supervivencia a los 5 años es sólo del 20%, siendo mucho más letal en los estadios más avanzados. Los síntomas más frecuentes del cáncer de páncreas son el dolor epigástrico, la ictericia obstructiva, y la pérdida de peso. Si un trabajador los padece, deberá someterse a estudios para detectar la enfermedad.

En relación con esto, se ha propuesto a través de la Seguridad Social un **Mapa de Incapacidad Laboral** que registraría todas las causas de incapacidad, el cual, en nuestro caso, podría **asociar el cáncer de páncreas con trabajo, actividad de empresa, tareas, riesgos, ocupación, sexo, edad, condiciones de trabajo, distribución geográfica, contingencia, y factores personales y sociales**. (Vicente Pardo, López-Guillén García 2018). Esto nos permitiría conocer a quién, cómo y por qué le afecta; y **se podría estudiar y analizar** mucho más fácilmente **la relación entre el cáncer de páncreas y la ocupación**. El mapa constituiría una actualización de la presentación de incapacidad laboral y de sus factores asociados (presentación, distribución y causas) y un **gran avance de la gestión preventiva** del cáncer de páncreas en España.

C) Causa de Incapacidad Laboral

La Incapacidad Temporal y la Invalidez Permanente se definen en la **Ley General de la Seguridad Social** (Real Decreto Legislativo 8/2015, de 30 de Octubre):

- **Art 169 LGSS: Incapacidad Temporal, Concepto:** *"Tendrán la consideración de situaciones determinantes de incapacidad temporal:*

a) Las debidas a enfermedad común o profesional y a accidente, sea o no de trabajo, mientras el trabajador reciba asistencia sanitaria de la Seguridad Social y esté impedido para el trabajo, con una duración máxima de trescientos sesenta y cinco días, prorrogables por otros ciento ochenta días cuando se presuma que durante ellos puede el trabajador ser dado de alta médica por curación.

b) Los períodos de observación por enfermedad profesional en los que se prescriba la baja en el trabajo durante los mismos, con una duración máxima de seis meses, prorrogables por otros seis cuando se estime necesario para el estudio y diagnóstico de la enfermedad.

2. A efectos del período máximo de duración de la situación de incapacidad temporal que se señala en la letra a) del apartado anterior, y de su posible prórroga, se computarán los períodos de recaída y de observación.

Se considerará que existe recaída en un mismo proceso cuando se produzca una nueva baja médica por la misma o similar patología dentro de los ciento ochenta días naturales siguientes a la fecha de efectos del alta médica anterior."

- **Art. 193 LGSS: Incapacidad Permanente Contributiva, Concepto:** *"La incapacidad permanente contributiva es la situación del trabajador que, después de haber estado sometido al tratamiento prescrito, presenta reducciones anatómicas o funcionales graves, susceptibles de determinación*

objetiva y previsiblemente definitivas, que disminuyan o anulen su capacidad laboral. No obstará a tal calificación la posibilidad de recuperación de la capacidad laboral del incapacitado, si dicha posibilidad se estima médicamente como incierta o a largo plazo.

Las reducciones anatómicas o funcionales existentes en la fecha de la afiliación del interesado en la Seguridad Social no impedirán la calificación de la situación de incapacidad permanente, cuando se trate de personas con discapacidad y con posterioridad a la afiliación tales reducciones se hayan agravado, provocando por sí mismas o por concurrencia con nuevas lesiones o patologías una disminución o anulación de la capacidad laboral que tenía el interesado en el momento de su afiliación.

2. La incapacidad permanente habrá de derivarse de la situación de incapacidad temporal, salvo que afecte a quienes carezcan de protección en cuanto a dicha incapacidad temporal, bien por encontrarse en una situación asimilada a la de alta, de conformidad con lo previsto en el artículo 166, que no la comprenda, bien en los supuestos de asimilación a trabajadores por cuenta ajena, en los que se dé la misma circunstancia, de acuerdo con lo previsto en el artículo 155.2, bien en los casos de acceso a la incapacidad permanente desde la situación de no alta, a tenor de lo previsto en el artículo 195.4."

La Incapacidad Permanente se subdivide en varios grados:

-Art. 194 LGSS: Grados de Incapacidad Permanente:

"1. La incapacidad permanente, cualquiera que sea su causa determinante, se clasificará, en función del porcentaje de reducción de la capacidad de trabajo del interesado, valorado de acuerdo con la lista de enfermedades que se apruebe reglamentariamente en los siguientes grados:

- a) Incapacidad permanente parcial.*
- b) Incapacidad permanente total.*
- c) Incapacidad permanente absoluta.*
- d) Gran invalidez.*

2. La calificación de la incapacidad permanente en sus distintos grados se determinará en función del porcentaje de reducción de la capacidad de trabajo que reglamentariamente se establezca.

A efectos de la determinación del grado de la incapacidad, se tendrá en cuenta la incidencia de la reducción de la capacidad de trabajo en el desarrollo de la profesión que ejercía el interesado o del grupo profesional, en que aquella estaba encuadrada, antes de producirse el hecho causante de la incapacidad permanente.

3. La lista de enfermedades, la valoración de las mismas, a efectos de la reducción de la capacidad de trabajo, y la determinación de los distintos grados de incapacidad, así como el régimen de incompatibilidades de los mismos, serán objeto de desarrollo reglamentario por el Gobierno, previo informe del Consejo General del Instituto Nacional de la Seguridad Social. "

El **cáncer de páncreas** se presenta generalmente en edades en las que los pacientes ya están jubilados, pero también se producen casos en la edad laboral. Normalmente, dado el retraso en el diagnóstico, los pacientes presentan de una **forma insidiosa y creciente pérdida de peso, dolores abdominales y astenia**, lo cual en un principio, y, aunque se esté en fase de diagnóstico es subsidiario de una **incapacidad temporal** extendida por el **Médico de Atención Primaria**.

Bien a través del propio paciente o de los organismos que pueden solicitar una invalidez permanente (Inspección del Servicio de Salud, Médicos del Sistema Público de Salud o el propio Instituto Nacional de la Seguridad Social) el **cáncer de páncreas**, por su pronóstico y la gravedad del mismo, se considera tributario de una **Incapacidad Permanente Absoluta** para todo tipo de trabajo. En cualquier caso, transcurrido **un año** en situación de **incapacidad temporal**, el **INSS** de oficio **valora** ante cualquier enfermedad una **incapacidad permanente**, como se indica en los artículos 169 y 193 de la Ley General de la Seguridad Social.

D) Otras repercusiones

Incapacidad y riesgo de exclusión social y laboral

De acuerdo con un informe de la AECC, el **cáncer en general** (no sólo de páncreas) deja por año en **España a unos 25.000 enfermos con riesgo de exclusión social**, lo que conlleva el 27,7% de los diagnósticos de la población laboralmente activa en España. Los colectivos más afectados por este riesgo de exclusión son **los trabajadores con bajos ingresos, los parados y los autónomos**, ya que el cáncer supone un agravante a su situación socioeconómica previa. (AECC 2018).

En el caso del **cáncer de páncreas**, dada su **elevada letalidad** (en el estadio más leve, la supervivencia será del 10-20% a los 5 años y del 0,5% a los 10 años) nunca será subsidiario de una Incapacidad Temporal, si no de una **Incapacidad Permanente Absoluta**. Por lo tanto, nunca se producirá un retorno al trabajo.

Este hecho, durante los años que **sobreviva el paciente** tras el diagnóstico del cáncer de páncreas, hará que el paciente **no vuelva a trabajar** y pueda sentirse en una **situación social complicada**, especialmente por su **falta de esperanza de vida**. Por ello, como médicos deberemos mostrar **empatía** e intentar que cuente con un fuerte **apoyo familiar** en la medida de lo posible. Además, debemos considerar **tratamientos**

paliativos para el paciente en caso de que puedan aliviarle el dolor o las molestias, dispensándolos siempre de la forma menos molesta para el paciente.

A ello se le puede sumar una **pérdida económica** si durante el **proceso de diagnóstico** del cáncer se le declara una **Incapacidad Temporal**, ya que los **trabajadores asalariados** verán **mermada su economía** por una pérdida de retribuciones económicas en su situación, a causa de la diferencia económica entre el sueldo y la prestación económica a la baja que se recibe. (Vicente Pardo, López Guillén García, 2018). En el momento en el que reciba una **Incapacidad Permanente**, lo más probable es que la retribución que reciba sea la misma que en su período como trabajador, pero dependerá de la cotización del trabajador en los últimos años. Esto afectará especialmente a los **parados**, a los **autónomos** y a los **trabajadores con bajos ingresos**.

6. CONCLUSIONES

El **cáncer de páncreas** es actualmente uno de **los tumores más letales en la población general**, con un **aumento de la prevalencia en los últimos años**. Suele ser **diagnosticado en estadios avanzados de la enfermedad**, en los que la curación ya no es posible. Por ello, se han realizado varios estudios tanto sobre su **etiología general** como sobre su **etiología laboral**, para identificar estos factores de riesgo y poder detectar el tumor en un estadio inicial.

Los principales **factores de riesgo generales** del cáncer de páncreas que han sido más demostrados en los estudios son el **tabaco**, el **Helicobacter Pylori**, la **pancreatitis crónica**, la **edad**, la **obesidad** y la **Diabetes Mellitus**.

Entre los estudios que han analizado los **factores de riesgo laborales**, no hemos encontrado tantos resultados. A pesar de ello, la incidencia de la enfermedad en las poblaciones analizadas parece indicar que podemos identificar como factores de riesgo más probables **a los compuestos hidrocarburos, al cadmio, a las radiaciones ionizantes y a las fibras de asbesto**. No obstante, la evidencia demostrada y el número de estudios realizados hasta ahora **no puede demostrar claramente la relación** entre incidencia de cáncer de páncreas y la exposición a estos agentes.

En cuanto a los **sectores profesionales**, tampoco se han realizado un gran número de estudios acerca de la relación entre el tumor y las actividades laborales. Las que parecen tener una mayor relación con el cáncer son **los artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras y de la construcción, los operadores de instalaciones y maquinaria y los montadores**. Sin embargo, al igual que en el punto anterior, se necesitarán más estudios y de mayor calidad para poder demostrar estas asociaciones.

Actualmente, **el cáncer de páncreas no se puede considerar como un accidente de trabajo o una enfermedad profesional** por su escasa **relación con el trabajo**. No figura en el listado de enfermedades profesionales, ni está demostrado que esté producido por un solo factor causal, todavía menos por un único factor causal laboral.

La aparición de los síntomas más característicos del cáncer como son **la astenia, la pérdida de peso y el dolor abdominal**, que suelen aparecer de forma insidiosa, **pueden derivar en una Incapacidad Temporal** por el Médico de Atención Primaria durante el proceso de diagnóstico, que **luego** se convertiría en **Incapacidad Permanente Absoluta** al ser diagnosticado.

Por todas estas razones, **se debe realizar una Vigilancia de la Salud** por parte de **todos los profesionales sanitarios** controlando en la medida de lo posible tanto los factores de riesgo laborales identificados como más probables como la etiología general que puede producir el tumor, y recogiendo en todas las **Historias Clínicas** la ocupación de

los pacientes. En España, se ha propuesto un **Mapa de Incapacidad Laboral**, que **asociaría** en cada enfermedad que **causase una baja laboral** los **datos ocupacionales del paciente** y permitiría **relacionar la incapacidad laboral y sus factores asociados**, **avanzando en la gestión preventiva** del cáncer de páncreas. Las **empresas** deberán respetar la **Ley de Prevención de Riesgos Laborales** respecto a los agentes de riesgo laborales identificados como probables.

Finalmente, **serán necesarios más y mejores estudios epidemiológicos** para poder **identificar factores de riesgo claros** y poder detectar el **cáncer en un estadio más primario**, ya que de esta forma la mortalidad disminuirá al poder actuar con mayor rapidez. **Si se identificasen claramente factores de riesgo laborales, podría** llegar a ser considerado **accidente de trabajo e incluso enfermedad profesional**. Tanto los **Médicos de Atención Primaria como los especialistas** tendrán que informar en sus **Historias Clínicas sobre la ocupación laboral** de estos pacientes para facilitar estos estudios, y preocuparse por la **Vigilancia de la Salud** de sus pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. **Ilic M.**; Ilic I. (2016). Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(44): 9694-9705.
2. **Howlader N.**; Noone A. M.; Krapcho M.; Miller D.; Bishop K.; Altekruse S.F.; Kosary C.L.; Yu M.; Ruhl J.; Tatalovich Z.; Mariotto A.; Lewis D.R.; Chen H.S.; Feuer E.J.; Cronin K.A. (eds). (2013). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. *National Cancer Institute*. Bethesda, MD, 2013.
3. **Vincent A.**; Herman J.; Schulick R.; Hruban R.H.; Goggins M. (2011). Pancreatic cancer. *Lancet* , 378: 607-620.
4. **Coleman M.P.**; Forman D.; Bryant H.; Butler J.; Rachet B.; Maringe C.; Nur U.; Tracey E.; Coory M.; Hatcher J.; McGahan C.E.; Turner D.; Marrett L.; Gjerstorff M.L.; Johannesen T.B.; Adolfsson J.; Lambe M.; Lawrence G.; Meechan D.; Morris E.J.; Middleton R.; Steward J.; Richards M.A. (2011). Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet*, 377: 127-138.
5. **Parkin D.M.**; Boyd L.; Walker L.C. (2011). The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer*, 105 Suppl 2: S77-S81.
6. **Vrieling A.**; Bueno-de-Mesquita H.B.; Boshuizen H.C.; Michaud D.S.; Severinsen M.T.; Overvad K.; Olsen A.; Tjønneland A.; Clavel- Chapelon F.; Boutron-Ruault M.C.; Kaaks R.; Rohrmann S.; Boeing H.; Nöthlings U.; Trichopoulou A.; Moutsiou E.; Dilis V.; Palli D.; Krogh V.; Panico S.; Tumino R.; Vineis P.; van Gils C.H.; Peeters P.H.; Lund E.; Gram I.T.; Rodríguez L.; Agudo A.; Larrañaga N.; Sánchez M.J.; Navarro C.; Barricarte A.; Manjer J.; Lindkvist B.; Sund M.; Ye W.; Bingham S.; Khaw K.T.; Roddam A.; Key T.; Boffetta P.; Duell E.J.; Jenab M.; Gallo V.; Riboli E. (2010). Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 126: 2394-2403.
7. **Maisonneuve P.**; Lowenfels A.B. (2015). Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*, 44: 186-198.
8. **Kudo Y.**; Kamisawa T.; Anjiki H.; Takuma K.; Egawa N. (2011). Incidence of and risk factors for developing pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 609-611.
9. **Bosetti C.**; Bertuccio P.; Negri E.; La Vecchia C.; Zeegers M.P.; Boffetta P. (2012). Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology. *Mol Carcinog*, 51: 3-13.

10. **Calle E.E.**; Rodriguez C.; Walker-Thurmond K.; Thun M.J. (2003). Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 348: 1625-1638.

11. **Appleby P.N.**; Crowe F.L.; Bradbury K.; Travis R.C.; Key T.J. (2016). Mortality in vegetarians and comparable nonvegetarians in the United Kingdom. *Am J Clin Nutr*, 103: 218-230.

12. **Michaud D.S.**; Vrieling A.; Jiao L.; Mendelsohn J.B.; Steplowski E.; Lynch S.M.; Wactawski-Wende J.; Arslan A.A.; Bas Buenode-Mesquita H.; Fuchs C.S.; Gross M.; Helzlsouer K.; Jacobs E.J.; Lacroix A.; Petersen G.; Zheng W.; Allen N.; Amundadottir L.; Bergmann M.M.; Boffetta P.; Buring J.E.; Canzian F.; Chanock S.J.; Clavel-Chapelon F.; Clipp S.; Freiberg M.S.; Michael Gaziano J.; Giovannucci E.L.; Hankinson S.; Hartge P.; Hoover R.N.; Allan Hubbell F.; Hunter D.J.; Hutchinson A.; Jacobs K.; Kooperberg C.; Kraft P.; Manjer J.; Navarro C.; Peeters P.H.; Shu X.O.; Stevens V.; Thomas G.; Tjønneland A.; Tobias G.S.; Trichopoulos D.; Tumino R.; Vineis P.; Virtamo J.; Wallace R.; Wolpin B.M.; Yu K.; Zeleniuch-Jacquotte A.; Stolzenberg Solomon R.Z. (2010). Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Cancer Causes Control*, 21: 1213-1225.

13. **Rosato V.**; Polesel J.; Bosetti C.; Serraino D.; Negri E.; La Vecchia C. (2015). Population attributable risk for pancreatic cancer in Northern Italy. *Pancreas*, 44: 216-220.

14. **Bosetti C.**; Rosato V.; Li D.; Silverman D.; Petersen G.M.; Bracci P.M.; Neale R.E.; Muscat J.; Anderson K.; Gallinger S.; Olson S.H.; Miller A.B.; Bas Bueno-de-Mesquita H.; Scelo G.; Janout V.; Holcatova I.; Lagiou P.; Serraino D.; Lucenteforte E.; Fabianova E.; Ghadirian P.; Baghurst P.A.; Zatonski W.; Foretova L.; Fontham E.; Bamlet W.R.; Holly E.A.; Negri E.; Hassan M.; Prizment A.; Cotterchio M.; Cleary S.; Kurtz R.C.; Maisonneuve P.; Trichopoulos D.; Polesel J.; Duell E.J.; Boffetta P.; La Vecchia C. (2014) Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol*, 25: 2065-2072.

15. **Greer J.B.**; Whitcomb D.C.; Brand R.E. (2007). Genetic predisposition to pancreatic cancer: a brief review. *Am J Gastroenterol*, 102: 2564-2569.

16. **Slebos R.J.**; Hoppin J.A.; Tolbert P.E.; Holly E.A.; Brock J.W.; Zhang R.H.; Bracci P.M.; Foley J.; Stockton P.; McGregor L.M.; Flake G.P.; Taylor J.A. (2000). K-ras and p53 in pancreatic cancer: association with medical history, histopathology, and environmental exposures in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 9: 1223-1232.

17. **Collins J.J.**, Esmen N.A., Hall T.A. (2001). A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and pancreatic cancer. *Am J Ind Med*, 39: 336–45.

18. **Ojajärvi A.**; Partanen T.; Ahlbom A. et al. (2001). Risk of pancreatic cancer in workers exposed to chlorinated hydrocarbon solvents and related compounds: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 153: 841–50.
19. **Ojajärvi I.A.**; Partanen T.J.; Ahlbom A. et al. (2000). Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med*, 57: 316–24.
20. **Ojajärvi A.**, Partanen T, Ahlbom A et al. (2007). 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*, 33: 325–35.
21. **Boffetta P.** (2014). Lack of association between occupational exposure to diesel exhaust and risk of pancreatic cancer: a systematic evaluation of available data. *Int Arch Occup Environ Health*, 87: 455–62.
22. **Liu T.**; Xu Q.E.; Zhang C.H.; Zhang P. (2013). Occupational exposure to methylene chloride and risk of cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 24: 2037–49.
23. **Andreotti G.**, Silverman D.T. (2012). Occupational risk factors and pancreatic cancer: a review of recent findings. *Mol Carcinog* 51: 98–108.
24. **Barone E.; Corrado A.**; Gemignani F.; Landi, S. (2016). Environmental risk factors for pancreatic cancer: an update. *Archives of Toxicology. Springer Verlag*.
25. **Kauppinen T.**; Heikkilä P.; Partanen T.; Virtanen S.V.; Pukkala E.; Ylöstalo P.; Burstyn I.; Ferro G.; Boffetta P. (2003). Mortality and cancer incidence of workers in Finnish road paving companies. *Am J Ind Med*, 43: 49–57.
26. **Reul N.K.**; Li W.; Gallagher L.G.; Ray R.M.; Romano M.E.; Gao D.; Thomas D.B.; Vedal S.; Checkoway H. (2016). Risk of pancreatic cancer in female textile workers in Shanghai, China, exposed to metals, solvents, chemicals, and endotoxin: follow-up to a nested Case-Cohort Study. *J Occup Environ Med*, 58: 195–199.
27. **Santibañez M.**; Vioque J.; Alguacil J.; de la Hera M.G.; Moreno-Osset E.; Carrato A.; Porta M.; Kauppinen T. (2010). Occupational exposures and risk of pancreatic cancer. *Eur J Epidemiol*, 10: 721–730.
28. **Picano E.; Vano E.** (2011). The radiation issue in cardiology: the time for action is now. *Cardiovasc Ultrasound* 21: 9–35.
29. **Committee BEIR.** (1990). Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR V. *National Academy Press, Washington, DC*.
30. **Kauppinen T.**; Partanen T.; Degerth R.; Ojajarvi A. (1995). Pancreatic cancer and occupational exposures. *Epidemiology* 6: 498–502.

31. **Zielinski J.M.**; Shilnikova N.S.; Krewski D. (2008) Canadian National Dose Registry of radiation workers: overview of research from 1951 through 2007. *Int J Occup Med Environ Health* 21: 269–275.
32. **Amaral A.F.**; Porta M.; Silverman D.T.; Milne R.L.; Kogevinas M.; Rothman N.; Cantor K.P.; Jackson B.P.; Pumarega J.A.; López T.; Carrato A.; Guarner L.; Real F.X.; Malats N. (2012) Pancreatic cancer risk and levels of trace elements. *Gut* 61: 1583–1588.
33. **Chen C.**; Xun P.; Nishijo M.; Sekikawa A.; He K. (2015). Cadmium exposure and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies and case–control studies among individuals without occupational exposure history. *Environ Sci Pollut Res Int* 22: 17465–17474.
34. **Ilychova S.A.**; Zaridze D.G. (2012). Cancer mortality among female and male workers occupationally exposed to inorganic lead in the printing industry. *Occup Environ Med* 69: 87–92.
35. **Antwi S.O.**; Eckert E.C.; Sabaque C.V.; Leof E.R.; Hawthorne K.M.; Bamlet W.R.; Chaffee K.G.; Oberg A.L.; Petersen G.M. (2015). Exposure to environmental chemicals and heavy metals, and risk of pancreatic cancer. *Cancer Causes Control* 26: 1583–1591.
36. **Behl M.**; Stout M.D.; Herbert R.A.; Dill J.A.; Baker G.L.; Hayden B.K.; Roycroft J.H.; Bucher J.R.; Hooth M.J. (2015) Comparative toxicity and carcinogenicity of soluble and insoluble cobalt compounds. *Toxicology* 333: 195–205.
37. **Ishihara N.**; Yoshida A.; Koizumi M. (1987) Metal concentrations in human pancreatic juice. *Arch Environ Health* 42: 356–360.
38. **Birk T.**; Mundt K.A.; Guldner K.; Parsons W.; Luippold R.S. (2009). Mortality in the German porcelain industry 1985–2005: first results of an epidemiological cohort study. *J Occup Environ Med* 51: 373–385.
39. **Li W.**; Ray R.M.; Gao D.L.; Fitzgibbons E.D.; Seixas N.S.; Camp J.E.; Wernli K.J.; Astrakianakis G.; Feng Z.; Thomas D.B.; Checkoway H. (2006). Occupational risk factors for pancreatic cancer among female textile workers in Shanghai, China. *Occup Environ Med* 63: 788–793.
40. **Lo A.C.**; Soliman A.S.; El-Ghawalby N.; Abdel-Wahab M.; Fathy O.; Khaled H.M.; Omar S.; Hamilton S.R.; Greenson J.K.; Abbruzzese J.L. (2007). Lifestyle, occupational, and reproductive factors in relation to pancreatic cancer risk. *Pancreas* 35: 120–129.
41. **Ji B.T.**; Silverman D.T.; Stewart P.A.; Blair A.; Swanson G.M.; Baris D.; Greenberg R.S.; Hayes R.B.; Brown L.M.; Lillemoe K.D.; Schoenberg J.B.; Pottern L.M.; Schwartz A.G.; Hoover R.N. (2001). Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *Am J Ind Med* 39: 92–99.

42. **Andreotti G.**; Freeman L.E.; Hou L.; Coble J.; Rusiecki J.; Hoppin J.A.; Silverman D.T.; Alavanja M.C. (2009). Agricultural pesticide use and pancreatic cancer risk in the Agricultural Health Study Cohort. *Int J Cancer* 124: 2495–2500.
43. **Fritschi L.**; Benke G.; Risch H.A.; Schulte A.; Webb P.M.; Whiteman D.C.; Fawcett J.; Neale R.E. (2015) Occupational exposure to N-nitrosamines and pesticides and risk of pancreatic cancer. *Occup Environ Med* 72: 678–683.
44. **Clasificación Nacional de Ocupaciones 1994.** (1994). Real Decreto 917/1994. BOE núm. 126. Madrid, 6 de mayo de 1994.
45. **Clasificación Nacional de Ocupaciones 2011.** (2011). Real Decreto 1591/2010. BOE núm. 306. Madrid, 26 de noviembre de 2010.
46. **Calvert G.**; Ward E.; Schnorr T.; et al. (1998). Cancer risks among workers exposed to metalworking fluids: a systematic review. *Am J Ind Med*, 33: 282–92.
47. **Agencia para sustancias toxicas y el registro de enfermedades.** (1999). Resumen de Salud Pública Cadmio. *Medicina*, 10.
48. **Real Decreto Legislativo 8/2015, de 30 de octubre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley General de la Seguridad Social.** (2015). BOE núm. 261. Madrid, 30 de Octubre de 2015.
49. **Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro.** (2006). BOE núm 302. Madrid, 10 de Noviembre de 2015.
50. **Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de Riesgos Laborales.** (1995). BOE núm. 269. Madrid, 10 de Noviembre de 1995.
51. **Vicente Pardo, J.M.; López-Guillén García, A.** (2018). Cáncer en población trabajadora. Incapacidad y riesgo de exclusión laboral y social. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 64, Núm. 253.
52. **AECC.** (2018). El impacto económico del cáncer en las familias en España. 2018, de AECC.