

CARCINOMA DE PIEL Y FACTORES OCUPACIONALES DE RIESGO SKIN CARCINOMA AND OCCUPATIONAL RISK FACTORS

Tomasa María Linares Fernández¹
Zoila Correa Lozano²
Enrique José Ibarra Fernández de la Vega³
Mariano Bonet Gorbea⁴

RESUMEN

Objetivo: identificar la contribución relativa de diferentes factores de riesgo ocupacionales asociados a la ocurrencia de cáncer de piel en las provincias de Ciudad de La Habana y La Habana, Cuba, en el período 2006-2007. **Material y método:** se diseñó un estudio de casos y controles de base hospitalaria, en que se incluyeron 112 casos de cáncer de piel no melanoma y 448 testigos, siguiendo los criterios de inclusión-exclusión prefijados. Se consideró la totalidad de los pacientes diagnosticados de carcinoma de células basales y de células escamosas por estudio histológico de biopsia de piel o exéresis quirúrgica. Como factores de riesgo con posible asociación a la enfermedad, se estudiaron la exposición solar, a radiaciones ionizantes y no ionizantes y a un conjunto amplio de sustancias químicas y biológicas potencialmente cancerígenas. **Resultados:** en el estudio se corroboró que son múltiples los factores que explican la ocurrencia del cáncer de piel, fundamentalmente como efecto del sol, las radiaciones no ionizantes y el calor, en combinación con factores químicos. **Conclusiones:** la exposición combinada previa con diferentes duraciones e intensidades a factores del ambiente ocupacional, incrementa la probabilidad de la ocurrencia del carcinoma de piel, especialmente la luz solar, el calor, las radiaciones no ionizantes (incluidos los campos electromagnéticos) y factores químicos tales como el petróleo y sus derivados, el paraquat y el diclorofenildicloroetano.

Palabras clave: carcinoma de piel, factores de riesgo, carcinogenicidad

ABSTRACT

Objective: To identify the relative contribution of different occupational risk factors associated with the occurrence of skin cancer in the provinces of Havana City and Havana, Cuba, in 2006-2007. **Material and methods:** It was designed a case-control study of hospital base that included 112 cases of non-melanoma skin cancer and 448 witnesses, following the inclusion-exclusion criteria preset. We considered the totality of patients diagnosed with basal cell carcinoma and squamous cell histological study of skin biopsy or surgical excision. Risk factors with possible association with the disease were studied, such as sun exposure, ionizing and non-ionizing radiations and a wide range of chemical and biological substances potentially carcinogenic. **Results:** The study

confirmed that there are multiple factors that explain the occurrence of skin cancer, mainly as an effect of the sun, non-ionizing radiation and heat, combined with chemical factors. **Conclusions:** Prior combined exposure with different durations and intensities of the workplace environment factors increases the likelihood of the occurrence of skin carcinoma, especially sunlight, heat, non-ionizing radiation (including electromagnetic fields) and chemical factors such as oil and its derivatives, paraquat and dichlorofenildichloroethane.

Keywords: skin carcinoma, risk factors, carcinogenicity

INTRODUCCIÓN

El cáncer cutáneo es la forma de cáncer más frecuente en el hombre, y la mayoría de la población con afectación de su salud por esta causa es la adulta, precisamente la población laboralmente activa lo cual afecta su rendimiento profesional con las consecuentes repercusiones económicas personales y sociales, que si bien en su mayoría no conducen a la muerte, inciden en el bienestar del individuo y su calidad de vida, por lo que consideramos oportuno en el campo de la salud ocupacional, estudiar su distribución y determinantes para lograr la salud del trabajador. Además, el cáncer de piel es potencialmente prevenible, debutando generalmente después de los 50 años y en la tercera edad por lesiones tumorales, de varias formas de expresión y mayormente en individuos de piel blanca. No obstante esto, se conoce hasta hoy que los factores que lo determinan pueden ser múltiples y varían acorde a la exposición a ellos en diferentes lugares o regiones y características personales.

El incremento en los últimos años en la incidencia del cáncer cutáneo puede ser la consecuencia, de entre otros factores de la población y el ambiente, del aumento de la

¹ Médico especialista de II grado en Medicina del Trabajo, Máster en Salud de los Trabajadores, Investigadora y Profesora Auxiliar. Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores, La Habana, Cuba

² Médico especialista de I grado en Dermatología, Máster en Salud Ocupacional

³ Licenciado en Química, Máster en Salud de los Trabajadores, Investigador Titular, Profesor Auxiliar. Departamento de Riesgos Químicos, Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores, La Habana, Cuba

⁴ Médico especialista de II grado en Higiene y Epidemiología, Profesor e Investigador Titular. Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología, La Habana, Cuba

Correspondencia:

MSc Tomasa María Linares Fernández
Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores
Calzada de Bejuical km 7½ n° 3035 entre Herecía y 1ª, La Esperanza, Arroyo Naranjo, La Habana, Cuba, CP10900
E-mail: linares@infomed.sld.cu

longevidad de la población, de la agresividad de diferentes factores de riesgo del medio ambiente contra la piel y de un estilo moderno de vida con nuevos patrones de belleza que someten la piel a la exposición solar exagerada para su bronceamiento y al uso de ropas ligeras, que no cubren todo el cuerpo, por el aumento de las temperaturas, lo cual, como cambio ambiental importante, no se va a resolver en los próximos años.

La piel está en una continua e intensa interacción con influencias ambientales como ningún otro órgano; por ello, puede ser considerada como un órgano centinela cuando dichas influencias son nocivas, lo que manifiesta la necesidad de incrementar los esfuerzos investigativos y preventivos necesarios en este campo ¹.

Constituye una preocupación general, el deterioro del ambiente como resultado de la propia actividad humana, dado el intenso uso de sustancias químicas que conducen a cambios climáticos y la disminución de la capa de ozono como consecuencia de los contaminantes atmosféricos, con la exposición directa a sustancias químicas en el ambiente laboral y general, y el incremento de la radiación ultravioleta solar efectiva que llega a la superficie terrestre; así tenemos el calentamiento de la tierra, la desertificación y la deforestación. El ozono de las capas externas de la atmósfera actúa como una eficaz pantalla protectora. La atmósfera absorbe muchas de las radiaciones perjudiciales de la luz ultravioleta de longitud de onda corta. Otros factores geográficos también influyen en la intensidad de la irradiación, como la latitud geográfica, la altitud sobre el nivel del mar, la época del año, las exposiciones mantenidas o intermitentes en diferentes épocas de la vida, entre otros ².

La radiación solar puede actuar como un iniciador, un promotor, un co-carcinógeno y un agente inmunosupresor. Existen criterios recientes que la luz ultravioleta puede ser capaz de activar virosis y tiene efectos inmunológicos que pudieran exacerbar enfermedades infecciosas, y es preocupante la posibilidad de que la exposición ultravioleta pudiera activar el virus de inmunodeficiencia humana que acelere el inicio del SIDA. Así se plantea la relación de posible exacerbación de estas enfermedades asociadas a una exposición incrementada de luz ultravioleta con depleción del ozono estratosférico ³.

La Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer (IARC), en su estudio de carcinógenos humanos demostrados, acepta que se incluyan como tales el arsénico, óxido de etileno, formaldehído, ciclofosfamida, compuestos del níquel, carbón mineral, aceite mineral, producción de aluminio, fundición de hierro y acero y radiación solar. Consideramos, pues, la causa ambiental más importante, la exposición de la población susceptible a la luz solar, aunque otras sustancias químicas como el arsénico y derivados del carbón y petróleo constituyen peligros químicos industriales, así como también la exposición a radiaciones ionizantes (rayos X) y otras más ⁴.

Hablamos de población susceptible a la carcinogénesis por múltiples factores ambientales, haciendo referencia

también a fenómenos de la individualidad, como la relativa inmunidad que se observa en la población negra en todos los países y la mayor susceptibilidad de la piel blanca en aquellos individuos con iris azul o gris, pelirrojos y pecosos, sin capacidad de broncearse, que desarrollan quemaduras por exposición solar. Las radiaciones ultravioletas producen un efecto profundo sobre el metabolismo celular (daño del DNA molecular con alteraciones enzimáticas) ⁵, por lo que el mecanismo de carcinogénesis es por mutagenicidad o irritativo.

El engrosamiento de la piel y la formación de melanina conducen a la protección contra la radiaciones, pero existen componentes histológicos de la piel sensibles a la luz ultravioleta como las células de Langherhans en la epidermis, dispuestas a reconocer sustancias extrañas y que juegan un rol inmunológico, así como también las fibras colágenas de la dermis, que dan a la piel su elasticidad y soporte, y que se rompen por exposición a altos niveles de luz ultravioleta, reduciendo la elasticidad y dando apariencia de vejez prematura. El daño que nos ofrece esta exposición va desde las quemaduras por exposición intensa aguda hasta el envejecimiento prematuro y la carcinogénesis por la exposición crónica ⁶.

Sin embargo, podemos observar 3 grupos generales de sensibilidad a la luz ultravioleta, la piel débilmente pigmentada de pobre protección y fácil daño que resulta en quemaduras y poco bronceamiento (rubios y pelirrojos de ojos claros), la piel medianamente pigmentada que puede presentar pequeñas quemaduras pero si tiene bronceamiento (pelos y ojos oscuros), y aquella fuertemente pigmentada que raramente presenta quemaduras con muy buena protección natural y poco riesgo de cáncer de piel (negroides) ⁶.

La frecuencia de mutaciones genéticas en p 53, un gen supresor de tumor, es una de las lesiones genéticas más comunes en el cáncer de piel, y los datos de investigaciones realizadas al respecto sugieren que la exposición crónica a la luz solar es responsable de la acumulación de estas mutaciones ^{7,8}. En el cáncer de piel tipo melanoma, tumor epidérmico de peor pronóstico, se plantea la predisposición genética ligada al cromosoma ⁹. El gen CDKN2 es un candidato que atrae a la susceptibilidad a este tumor ¹⁰.

Múltiples factores de riesgo se asocian a la etiopatogénesis del cáncer de piel, además de la exposición solar ya reconocida como de mayor riesgo. Dentro de esos otros factores de riesgo se encuentran la edad adulta y la vejez, el sexo masculino, fenotipo de la piel, educación baja, estilo de vida y ocupación, este último de nuestro mayor interés. Si bien la exposición solar y la ocupación están íntimamente relacionadas por ser el principal carcinógeno en el ambiente laboral, no podemos obviar, por otra parte, la exposición recreacional u ociosa, y por otra, la exposición a carcinógenos químicos industriales o ambientales, que merecen individualizar dichos factores, pero que resulta más difícil evaluar su efecto por distribuirse en general

sobre varias personas al mismo tiempo y en el mismo lugar^{11,12}.

En estudios realizados sobre cáncer cutáneo no melanoma, que incluyen el carcinoma basal y el carcinoma espino celular, se observa un riesgo incrementado en hombres (2:1), edades avanzadas, compleción clara con tendencia fácil a quemaduras, exposición solar ocupacional en carcinomas tardíos, así como exposición solar recreacional en la infancia en los carcinomas en edades tempranas, historia de quemaduras a repetición, daño solar previo no maligno y exposición a radiaciones ionizantes, en tratamientos previos durante la infancia por tiña capitis o agrandamiento del timo^{2,13,14}. El estatus socioeconómico y el nivel educacional bajo han sido igualmente considerados como factores de riesgo^{13,15}.

Sobre la base de todo lo anteriormente expuesto, el objetivo fundamental del presente trabajo es identificar la contribución relativa de diferentes factores de riesgo ocupacionales asociados a la ocurrencia de cáncer de piel en las provincias de Ciudad de La Habana y La Habana, Cuba, en el período 2006-2007.

MATERIAL Y MÉTODO

Se diseñó un estudio de casos y controles de base hospitalaria, tomando como referencia las consultas de Dermatología, Oncología y otras especialidades afines, a las cuales concurren y demandan asistencia, los pacientes que tienen diferentes formas clínicas de cáncer de piel. A su vez, de los pacientes de consultas externas hospitalarias que no poseen esta enfermedad y acuden por otras patologías, sin antecedentes previos de cáncer de piel, se seleccionaron los controles, después de un examen físico detallado.

El estudio se realizó en el hospital general docente "Julio Trigo", de la ciudad de La Habana, al cual acuden pacientes de diferentes ubicaciones geográficas de las provincias Ciudad de La Habana y La Habana (hoy día dividida en Mayabeque y Artemisa), con personas de diferentes municipios, que permitieron considerar posibles diferencias demográficas y geográficas de lugares céntricos o periféricos de la ciudad, para su mejor representatividad en el espacio.

Se clasificaron todos los casos y testigos, y se orientó a los diferentes servicios del hospital que recibieran patologías relacionadas, a comunicar sus diagnósticos al equipo de investigación, quien los entrevistó y reunió los casos confirmados histológicamente para el llenado del modelo de vaciamiento de datos (encuesta clínico-epidemiológica), donde se consignaron las variables a considerar.

Como criterio de inclusión, se seleccionaron los casos que concurren al hospital y se confirmaron sus diagnósticos por biopsia, previo consentimiento informado para participar en la investigación. Fueron excluidos del estudio las embarazadas, los pacientes de otras áreas geográficas fuera de las provincias habaneras, quienes no desearon

participar en la investigación y quienes tenían un cáncer de piel no carcinoma.

Se utilizaron todos los pacientes con criterios de casos atendidos durante el período 2006-2007 en los servicios seleccionados, e igualmente se obtuvieron los controles con sus correspondientes criterios de inclusión, en relación 1:4 para aumentar el poder del estudio en detectar una asociación real. Se realizó la estimación a través del programa STATCALC de Epi Info 6.04 en el módulo de cálculo para tamaño de la muestra para estudios de casos y testigos no pareados (C\T), teniendo en cuenta la siguiente base de cálculo:

- Nivel Alfa – 95 %
- Nivel de Beta – 80 %
- Relación en casos y testigos (C\T) – 1:4
- Exposición esperada en casos – 33 %
- Exposición esperada en controles – 20 %
- RD (odds ratio, OR) esperada en casos – 2.0
- Cantidad de casos – 112
- Cantidad de testigos – 448

La selección de 4 testigos por caso se hizo para aumentar la potencia del estudio, dado el tiempo utilizado para la obtención de casos y la frecuencia de la enfermedad, en la cual no esperábamos más de 120 casos, según los estimados en base a la demanda de consultas.

Si algún FR redujo su frecuencia de exposición en los casos a menos del 18 %, lo cual podía ser posible por baja frecuencia de algunas exposiciones y bajo número de casos, % que es el valor mínimo posible que esperamos en el diseño para los diferentes factores en análisis, esto fue evaluado casuísticamente a través de la RD (OR) e intervalo de confianza del 95 % y nivel de significación o confianza (valor p) para llegar a una interpretación correcta del resultado.

Finalmente, en el período del estudio se lograron incluir 112 casos de cáncer de piel no melanoma y 448 testigos, siguiendo los criterios de inclusión – exclusión fijados en el mismo, durante el período desde abril de 2006 hasta septiembre de 2007.

Se consideró la totalidad de los pacientes diagnósticos de carcinoma de células basales (CCB) y carcinomas de células escamosas (CCE) por estudio histológico de biopsia de piel o exéresis quirúrgica, atendidos en las consultas de Dermatología o similares en el centro durante el período de estudio, que constituyen los tumores epidérmicos más comunes. El número mínimo promedio mensual de casos de piel vistos solamente en Dermatología osciló alrededor de 10 pacientes, lográndose encuestar la mayoría. A todos los pacientes se les realizó un examen físico de la piel en su totalidad.

La fuente de los controles fueron los pacientes atendidos en los mismos servicios por otras patologías dermatológicas u otras, en el período de tiempo mencionado, en número de 4 en relación a los casos obtenidos, siguiendo un

orden secuencial a partir del diagnóstico de un caso, realizándole examen físico para eliminar la posibilidad de una lesión clínica sospechosa de cáncer de piel y el estudio histológico que confirmara la negación, de ser necesario. Se buscó la similitud de los controles en cuanto a características personales, a través de la edad, en un rango de 5 años. A todos los testigos se les realizó un examen físico de la piel en su totalidad.

Se consideró la exposición solar ocupacional hipotéticamente causal de la enfermedad, dividiéndose en: principalmente bajo techo (+50 %); principalmente al aire libre (+50 %) o bajo techo / aire libre, cuando existan igualmente ambas posibilidades. También, se tuvo en cuenta las diferentes exposiciones solares durante las diferentes etapas de la vida, dado que este es un factor probado etiológico del cáncer de piel.

Se tomaron también en consideración otros factores ocupacionales de tipo químico y físico, entre ellos petróleo y sus derivados, alquitranes, bupiridinas, polvos fabriles, radiaciones ionizantes y no ionizantes. Adicionalmente, se consideraron otros factores de riesgos, que se trabajaron como variables posiblemente causales por considerarse el cáncer de piel como una enfermedad multifactorial. Así tuvimos, entre otras variables independientes que actuarían como factores de confusión, la exposición solar no ocupacional, que incluye la exposición durante la infancia, la adolescencia y el tiempo de ocio, lo cual se operacionalizó en dosis-respuesta al construir esta variable en la encuesta y después procesarse en el análisis. Otras variables igualmente asociadas fueron aquellas dependientes de la individualidad (fenotipo, nivel educacional, la condición de género y el nivel socioeconómico) y algunos factores del estilo de vida (hábitos tóxicos y costumbres). Las enfermedades y lesiones precancerosas relacionadas con el carcinoma de piel también se tuvieron en cuenta como posibles factores de confusión asociados.

En general, cada exposición se analizó en términos del tiempo de exposición, teniendo en cuenta los intervalos de tiempo en que se ha estado expuesto y si la misma ha sido intermitente o no, independiente de que estuviere presente o no en el momento de la encuesta. A la par, se trató de caracterizar la intensidad de la exposición para cada factor posible, lo cual nos indicaría si existe o no una dosis-respuesta. Se tuvieron en cuenta múltiples factores en diferentes intensidades y tiempos, seleccionando aquellos 5 de tipo ocupacional que ocuparon el mayor periodo de tiempo en sus vidas, los cuales eran los más frecuentes después de un análisis descriptivo a posteriori de la base de datos, lo cual evitaba perder información sobre algún factor de riesgo importante.

Para los fines de esta investigación, se elaboró una encuesta para la recolección de los datos, que fue llenado por el equipo de investigación a todos los casos y controles. Dicha encuesta fue sometida a una primera prueba piloto o ensayo para conocer su funcionamiento en casos y controles, y evaluada de cómo midió y reflejó la respuesta a las

preguntas que contiene, así como la validación interna de sus resultados. Se logró un instrumento con la calidad requerida y que reflejaba lo que pretendíamos medir.

La exposición a diferentes sustancias químicas u otras de tipo físico o biológico fueron exploradas en profundidad, por lo que la encuesta sirvió de guía para evaluar las sustancias conocidas en el ambiente laboral cubano, pero dicha área de la encuesta siguió los principios de la técnica cualitativa conocida como “historia de vida de cada paciente”, para seguir las mismas durante toda la vida de casos y testigos, utilizando los criterios de duración e intensidad de la exposición a una o varias sustancias. Se trató de que la entrevista utilizase evidencias referidas en la vida del paciente y no solo suposiciones. Se recogieron las exposiciones en diferentes procesos laborales y se trataron de caracterizar las mismas a través de un análisis con los especialistas de seguridad y salud en el trabajo que atendían dichas instituciones, para así superar el simple conocimiento del “peligro e identificar el riesgo”. Se utilizó para clasificar y codificar la información sobre las diferentes ocupaciones y puestos de trabajo y la actividad económica que realizaron, los calificadores que utiliza el Ministerio de Trabajo y Seguridad Social (MTSS) al respecto en Cuba y los de la UE – NACE..

Se almacenó la información en una base de datos en Epi Info versión 6.04, subprogramas procesador de textos, base de datos y análisis. La información almacenada se procesó mediante el programa estadístico Epi Info 6.4 para tablas de 2 x 2 y estratificadas para un tercer factor, y el programa MULTLR, presentándose los resultados en tablas simples y de doble entrada, comparándose los resultados con la literatura nacional y extranjera revisada al respecto, para su discusión y conclusiones.

Se calculó la fuerza de asociación entre la exposición y la enfermedad mediante la razón de disparidades (RD) – Odds Ratio (OR) con sus límites de confianza, y la prueba estadística de Chi cuadrado, con sus grados de libertad y valor de probabilidad (p) correspondiente. Se utilizó la regresión logística como técnica para el ajuste de la asociación de cada uno de los FR sobre la probabilidad de ocurrir la enfermedad, controlando el efecto de confusión que pueda existir entre ellos. A su vez, mediante la estratificación, se identificaron posibles factores modificadores del efecto de los FR ocupacionales, los cuales ejercían interacciones, y estos se introdujeron en los modelos de regresión logística para ratificarlos, controlando el efecto de otros posibles factores asociados. Se aceptó la interacción finalmente, cuando en el modelo de regresión logística, el término de interacción para 2 o más variables que a su vez se incluían en el mismo, tenía una p para el test de Chi Cuadrado para la misma programado en el programa estadístico MULTLR, con valor $p < 0,05$.

El análisis se realizó en diferentes etapas, evaluando los factores que en conjunto se relacionaban con la ocupación o con factores del ambiente, incluidos los socioeconómicos, e identificando la contribución en grupos de los mismos. Se

evaluaron interacciones en cada caso. Para evaluar el ajuste de un modelo en comparación al otro, al incluir o sustraer variables, se utilizó el estadístico planteado por Hosmer y Lemeshow en su libro sobre regresión logística, por el cual se utilizan la diferencia entre los ajustes de cada modelo (-2 LL) y los grados de libertad de cada uno (se basa en el número de variables en cada modelo), los cuales se restan y se calcula el valor de la tabla de Chi cuadrado para el mismo con ese nivel de grados de libertad, y se comparan con el obtenido en el modelo final, aceptándose la diferencia entre modelos cuando la *p* es menor que 0,05.

Finalmente, se utilizaron las variables seleccionadas en los modelos grupales y se integraron en un modelo resumen, para evaluar el objetivo del estudio en la contribución relativa de los factores ocupacionales al carcinoma de piel.

Se utilizó como hipótesis de nulidad (no hay asociación) para evaluar la posible relación entre cada factor y el efecto (cáncer de piel), la razón de disparidad u odds ratio (OR), cuya estimación en este caso estará alrededor de 1,0, el intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) incluirá el 1,0, y la prueba de Chi Cuadrado mostrará una *p*>0,05. La hipótesis alternativa, la que sustenta nuestra investigación,

se confirmó cuando la asociación entre el FR y el cáncer de piel tenga un OR>1,0, el IC 95 % no incluyó la unidad y la *p* del Chi Cuadrado sea ≤ que 0,05.

El valor para aceptar dicha hipótesis fue *p*<0,05 siempre, dado que se utilizaron múltiples pruebas “*p*” cuando se estuvo modelando y se incluían más de 2 variables en el modelo y se repitieron varias modelaciones.

Para la realización del estudio, se pidió el consentimiento informado, escrito y firmado de los participantes, y se les explicó el respeto a la confidencialidad de los datos que suministraron, a no usar su nombre en algún caso y a que en el momento que lo consideraren, manifestaren interrumpir su participación en el estudio, fuese esta al inicio, durante o al final del desarrollo del mismo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados principales de los análisis de frecuencias de los factores de riesgo y razón de disparidades para casos y testigos se presentan en las tablas 1, 2, 3 y 4.

Tabla 1

Principales características sociodemográficas, APP y APF y exposición solar: frecuencias de exposición entre casos y testigos y razones de disparidad divariadas. Diciembre de 2008, La Habana, Cuba

	Códigos	Total	Casos	Testigos	ORc	LI	LS	P
Ocupación actual	Operarios	74	27	47	2,9	1,7	5,0	0,00001
	Técnico medio	32	10	22	2,3	1,0	5,0	0,00010
	Resto	454	75	379	1,0	-	-	-
Edad	-	-	-	-	1,005	0,98	1,02	0,63000
Color de piel	Blanco\otros	305	111	194	145,3	21,5	2877,0	0,00001
Color de pelo	Rubio\castaño	78	47	31	10,0	5,9	16,7	0,00001
Tipo de piel	Quemadura\no	183	96	87	24,9	13,4	46,7	0,00001
Queratosis	Sí\no	156	94	62	32,5	18,4	57,6	0,00001
Lentiginas	Sí\no	216	101	115	26,3	14,3	100,0	0,00001
Telangiectasias	Sí\no	78	59	19	25,0	14,3	50,0	0,00001
Pecas	Sí\no	144	84	60	20,0	12,5	33,3	0,00001
Elastosis	Sí\no	99	59	40	11,1	7,1	20,0	0,00001
APP lesiones precancerosas	Sí\no	131	79	52	20,0	12,5	33,3	0,00001
APP cáncer de piel	Sí\no	17	12	5	11,1	3,7	33,3	0,00001
APP otros cánceres	Sí\no	30	18	12	7,1	3,3	16,7	0,00001
APF cáncer de piel	Sí\no	56	36	20	10,0	5,6	20,0	0,00001
Exposición solar antes	Sí\no	190	72	118	5,0	3,3	8,3	0,00001
Exposición solar actual	Sí\no	140	58	82	5,0	3,3	10,0	0,00001
Exposición solar recreativa	Sí\no	82	41	41	5,9	3,4	10,0	0,00001
Quemadura solar	Sí\no	103	92	11	182,7	84,7	394,4	0,00001
Fumar	Sí\no	167	53	114	2,6	1,7	4,0	0,000008

Notas: Total = personas expuestas al factor; de ellos: Casos y Testigos. ORc = Odds ratio crudo, univariado. LI = límite inferior del OR de 95 %, y LS = límite superior. P = valor *p* para el test de Chi cuadrado

Tabla 2

Principales exposiciones a factores de riesgo ocupacionales de tipo químico: frecuencias de exposición entre casos y testigos y razones de disparidad divariadas. Diciembre de 2008, La Habana, Cuba

Variables	Código	Total	Casos	Testigos	ORc	LI	LS	P
Petróleo	Exp/no	290	78	212	2,6	1,6	4,1	0,000020
Brea	Exp/no	6	5	1	20,9	2,3	485,6	0,000090
Hidroquinona	Exp/no	10	8	2	17,1	3,3	120,3	0,000001
Caucho	Exp/no	6	5	1	20,9	2,3	485,6	0,000090
Tricloroetileno	Exp/no	4	3	1	12,3	1,1	315,2	0,005000
Paraquat	Exp/no	53	36	17	12,1	6,1	23,7	0,000001
Níquel	Exp/no	5	4	1	16,5	1,7	399,6	0,000700
Diclorofenil	Exp/no	19	12	7	7,5	2,7	22,1	0,000001
Nitrofuranos	Exp/no	4	1	3	1,3	0,1	12,6	0,800000
Acetamida	Exp/no	2	1	1	4,0	0,1	157,3	0,280000
Selenio	Exp/no	2	1	1	4,0	0,1	157,3	0,280000
Aceites lubricantes	Exp/no	41	15	26	2,5	1,2	5,2	0,005000
Aceite mineral	Exp/no	4	1	3	1,3	0,1	12,6	0,800000
Dieldrin	Exp/no	29	26	3	44,8	12,4	192,5	0,000001
Etileno y derivados	Exp/no	28	22	6	18,0	6,6	51,6	0,000001
Benceno y derivados	Exp/no	21	15	6	11,4	4,0	34,1	0,000001
Anilina	Exp/no	48	23	25	4,4	2,3	8,4	0,000004
Cromo y compuestos	Exp/no	10	7	3	9,9	2,2	58,9	0,000060
Formol	Exp/no	8	3	5	2,4	0,4	12,7	0,210000

Notas: Total = personas expuestas al factor, de ellos: **Casos y Testigos**. **ORc** = Odds ratio crudo, univariado. **LI** = límite inferior del OR de 95 % y **LS** = límite superior. **P** = valor p para el test de Chi cuadrado

Tabla 3

Principales exposiciones a factores de riesgo ocupacionales de tipo físico: frecuencias de exposición entre casos y testigos y razones de disparidad divariadas. Diciembre de 2008, La Habana, Cuba

Variables	Código	Total	Casos	Testigos	ORc	LI	LS	P
Radiaciones ionizantes	Exp/no	4	2	2	4,0	0,4	41,3	0,1300000
Campos electromagnéticos	Exp/no	70	21	49	1,9	1,1	3,4	0,0200000
Calor	Exp/no	69	31	38	4,1	2,4	7,0	0,0000003
Rx repetidos	Exp/no	2	2	0	+infi	1,2	-	0,0300000
Tratamiento con radiaciones	Exp/no	2	2	0	+infi	1,2	-	0,0300000

Notas: Total = personas expuestas al factor, de ellos: **Casos y Testigos**. **ORc** = Odds ratio crudo, univariado. **LI** = límite inferior del OR de 95 % y **LS** = límite superior. **P** = valor p para el test de Chi cuadrado

Tabla 4

Modelo de regresión logística final – variables que contribuyen a la ocurrencia de carcinoma de piel en el estudio. Diciembre de 2008, La Habana, Cuba

Variables de exposición	Exposición	Total	Casos	Testi- gos	RD ajustada	LS de RD	LI de RD	p Chi cuadra- do ajustada
Exposición solar	Acumulada	-	-	-	1,4	1,1	2,0	0,01000
Campos electromagnéticos	Exp/no	70	21	49	17,5	2,8	108,3	0,00200
Calor en el trabajo	Exp/no	69	31	38	6,1	1,4	27,2	0,01000

Variables de exposición	Exposición	Total	Casos	Testi- gos	RD ajustada	LS de RD	LI de RD	p Chi cuadra- do ajustada
Petróleo y derivados	Exp\no	290	78	212	8,3	2,2	31,1	0,00100
Paraquat	Exp\no	53	36	17	77,6	8,8	678,7	0,00010
Diclorofenildicloroetano	Exp\no	19	12	7	1617,6	78,5	33380,1	0,00001
Queratosis solares	Sí\no	156	94	62	6,0	1,3	27,3	0,02000
Telangiectasias	Sí\no	78	59	19	8,1	2,1	30,1	0,00100
APF	Cáncerpiel\no	56	36	20	16,1	3,6	72,4	0,00030
APP lesiones precancerosas	Todas\no	131	79	52	5,6	1,8	26,3	0,03000
Quemaduras solares	Sí\no	103	92	11	59,4	16,4	214,5	0,00001
Tipo de piel	Blanca\resto	305	194	111	256,9	6,2	10705,4	0,00300

El 77 % de los casos y controles se obtuvieron del municipio Arroyo Naranjo, donde está ubicado el hospital base de la investigación, tomando en cuenta la dirección de la residencia. Tuvieron una participación menor después de este los municipios de 10 de Octubre y Boyeros, con 6,0 y 5,0 % de casos y controles. El 12 % restante se obtuvo de otros 11 municipios de Ciudad de La Habana y de La Habana, de la cual el municipio con más representación fue Batabanó, con el 2,5 %. Según municipio donde se encontraba el centro de trabajo, el de mayor participación fue también Arroyo Naranjo, con 58 %, seguido de Boyeros y 10 de Octubre, los cuales totalizaron un 19 %, y de La Habana, igualmente el municipio Batabanó, con un 4 %.

Las ocupaciones fueron codificadas por la clasificación NACE y los trabajadores fueron menos del 50 % en el momento del estudio. El código 9600 (jubilados) aporta el 28 %. El código 9700 (ama de casa) aporta el 22 %.

En la clasificación del MTSS, los jubilados son el 28 % y las amas de casa el 21 %; sin embargo, los operarios y los técnicos medios tienen una proporción de carcinoma de piel mayor que los testigos, que sugiere que en esas 2 categorías ocupacionales existe un mayor riesgo de contraer la enfermedad.

En el sexo, el 49 % fueron hombres y 51 % mujeres, y esto ocurrió espontáneamente, dado que no hubo en el diseño un apareamiento por sexos, no ocurriendo asociación entre esta condición y la enfermedad.

En cuanto a la edad de los participantes, la persona más joven fue de 33 años y la mayor de 84 años; de 40 a 49 tenemos un 14 %, de 50 a 59 un 30 %, de 60 a 69 un 37 % y de 70 a 79 un 14 %. Vemos que el 35 % de la muestra está en edad laboralmente activa, lo que llama la atención, ya que la literatura recoge que es en la tercera edad donde es más frecuente este tipo de cáncer de piel y la edad de jubilación máxima en los hombres es de 60 años, aunque no necesariamente es obligado hacerlo. Como los casos y testigos fueron seleccionados con un margen de edad de más o menos 5 años, no existe asociación entre la edad y la ocurrencia del cáncer de piel.

En cuanto al color de la piel, el 54 % fueron blancos, y entre ellos la proporción de pacientes con cáncer fue superior, y así la razón de disparidades (RD) fue de 145 veces, una de las más altas en el estudio. El 26 % fueron mestizos y el 20 % negros, no ocurriendo prácticamente casos entre ellos.

En lo relativo al color del pelo, el 60 % fue de canosos, el 14 % fue de rubios, y entre ellos está la mayor proporción de casos de carcinoma. El 26 % tenían el pelo negro o castaño y una baja frecuencia de cáncer. El color del pelo guarda relación estrecha con la edad en este estudio. Las personas de pelo rubio tuvieron 10 veces mayor riesgo de tener cáncer de piel que el resto.

Según tipo de piel, el 33 % tenía tipo I (siempre quemadura), con una altísima proporción de casos de cáncer de piel (razón de disparidad de 25,0). El 44 % tenían la piel bronceada y un menor riesgo a enfermar.

En el nivel educacional, el 40 % son preuniversitarios, el 28 % secundaria básica y el 12 % universitarios. Los que tienen el nivel primario o menor, tienen mayor riesgo de enfermar, lo cual coincide con las personas de mayor edad y los trabajadores que son operarios.

Los trabajadores son el 49 % de los encuestados, y en este subgrupo está el mayor riesgo a enfermar, en comparación con otras categorías ocupacionales, aunque no es muy alto (RD de 2,9 para los obreros y de 2,3 para los técnicos medios), en comparación con una proporción del 28 % en los jubilados y el 21 % en amas de casa, con un menor riesgo.

En el diagnóstico de los casos, el 85 % fue de carcinoma basocelular, el 13 % carcinoma epidermoide y el 5 % mixto (basocelular y epidermoide). La proporción del carcinoma basocelular en la literatura internacional es del 60 % y el espinocelular del 35 %, lo que plantea diferencias en el diagnóstico histológico en este estudio, que puede estar asociado a las condiciones ambientales y posibilidades de acceso al diagnóstico que tienen los casos y que existen en el territorio.

En cuanto a la localización del carcinoma, en el 77 % de los casos fue en la cara, cuello y cuero cabelludo, sitios de mayor exposición a las radiaciones solares, las sustancias químicas y otros agentes físicos por contacto

directo. En cuanto al número de lesiones, el 88 % tuvo una sola lesión.

El 22 % de las personas encuestadas tenía varias queratosis actínicas, con un altísimo riesgo de padecer cáncer de piel, al igual que los que tenían una lesión única, pero estaban en menor proporción. El 24 % tenía varias lentígenas solares con un altísimo riesgo de tener el cáncer. El 14 % tenía una lesión única y un riesgo menor de enfermar. Sólo el 14 % tenía una o varias telangiectasias, pero con un alto riesgo de enfermar entre los expuestos. El 26 % tenía pecas en espalda, única o varias con un alto riesgo de enfermar. Lo mismo ocurría para la elastosis.

A su vez, existe una alta correlación entre las lesiones solares en la piel: queratosis, lentígenas telangiectasias, pecas y elastosis, que van desde un coeficiente de correlación de $R=0,56$ hasta $0,78$, siendo la más alta entre queratosis y lentígenas, lo cual le da un peso importante en la predicción de la aparición de un carcinoma de piel.

En APP de lesiones precancerosas en la piel, cuya variable sintetiza en cierta medida las anteriores, el 71 % de los casos las tenía y el 12 % de los controles, lo cual plantea la persistencia en el individuo del efecto de los FR y una piel susceptible en varios puntos, que puede generar múltiples cánceres de piel durante la vida. Los casos de carcinoma de piel tuvieron 20 veces mayores probabilidades de tener este antecedente que los testigos, lo cual reafirma el conocimiento previo de que deben ser tratadas enérgicamente cuando se detecten y removidos los factores de riesgo asociados a ellas.

El APP de cáncer de piel en un mismo individuo tuvo una RD de 11, y el de cáncer en otra localización fue de 7, lo cual sugiere que la susceptibilidad genética o adquirida por exposición a cancerígenos puede expresarse en diferentes órganos. También se confirma, la recidiva u ocurrencia de carcinomas de piel repetidos ante una piel lesionada por múltiples factores en diferentes partes del cuerpo. En los APP de trastornos inmunes, el 1 % lo refirió, lo cual guarda relación con la baja prevalencia de estas enfermedades en el hombre, y no se demostró una asociación.

En los APF y cáncer de piel, el 32 % de los casos y el 4 % de los controles estaban afectados, lo cual ratifica la teoría de que existe una transmisión familiar o predisposición genética para este tipo de tumor, lo que requiere un mayor análisis, porque se cuestiona también si los factores ambientales que influyen sobre la familia deciden al respecto.

Las variables relacionadas con el hábito de fumar no mostraron diferencias importantes entre casos y testigos (edad de inicio, intensidad del consumo y abandono del hábito). Sin embargo, el 47 % de los casos y el 25 % de los controles refirieron fumar actualmente, con una RD de 2,6 y una prueba de Chi Cuadrado con una probabilidad ínfima de que el resultado sea al azar, pero en la

modelación este efecto estaba confundido por otras variables y no fue incluido en el modelo final.

En la exposición solar en la infancia al aire libre, el 100 % de los casos y los controles tuvo esa exposición; en la adolescencia el 96 % de los casos y el 88 % de los controles; la exposición solar en las ocupaciones anteriores fue el 64 %, y el 26 % de los controles tuvo exposición al aire libre, con una RD de 5,0. En la exposición actual al sol, el 52 % de los casos y 18 % de los controles están expuestos al aire libre, con una RD también de 5,0. En la exposición recreacional, el 39 % de los casos y el 24 % de los controles han estado expuestos, con una RD de 5,7, mostrando en su conjunto la importancia que tiene la misma por sus efectos desde la infancia en nuestro país. El 55 % de los casos han tenido más de 6 quemaduras solares, lo cual guarda relación con las lesiones precancerosas ya descritas, asociadas al cáncer de piel, y tiene la RD más alta de este grupo de variables, para 183 veces más probabilidades de tener el cáncer de piel entre quienes las tienen, lo cual se explica fácilmente por la teoría existente de que quienes tienen estas lesiones, las cuales son objetivamente observables, han asumido un riesgo mayor de exposición al sol, que resume las exposiciones en diferentes etapas de la vida, y se asocia con mayor fuerza a la aparición del carcinoma de piel.

En cuanto al tipo de vivienda, el 80 % de los casos y controles viven en casas y el 20 % en apartamentos, que es similar a la distribución de la vivienda que existe en el país y en Ciudad de La Habana. El 95 % de los casos y controles viven en zona urbana y el 5 % en zona rural, lo que nos ubica en un estudio de personas que viven mayormente en zona urbana. No hubo asociación entre estas condiciones y la aparición del cáncer.

El 65% de los casos y controles cocinan con gas. El 41 % de los casos tiene exposición directa al gas y el 39 % de los controles. El 78 % de los casos y el 70 % de los controles tienen cocina de luz brillante, y la usan hace 50 años el 60 % de los casos y controles; el 54 % de los casos tienen exposición directa a este y el 36% de los controles.

En el 86 % de los casos y controles se encontró que tienen cocina eléctrica, el 70 % hace sólo 3 años que la usan, el 52 % tiene exposición directa a esta. Estos pacientes en mayoría proceden del municipio Arroyo Naranjo y otros de Ciudad de La Habana, donde en los últimos años ha habido un cambio importante de cocinas de gas por electricidad. Se produjo inicialmente un efecto protector de los que cocinaban con electricidad, pero la proporción era baja en ambos, el tiempo de duración corto y en el análisis multivariado el efecto desaparecía por la influencia de otras variables de mayor peso.

Una vez analizados las principales características sociodemográficas, antecedentes patológicos personales y familiares, exposición solar, condiciones de riesgo en el hogar a través del calor y las fuentes de energía utilizadas en la cocina, así como el hábito de fumar, los cuales pueden

actuar en este estudio como factores de riesgo que se asocian al carcinoma de piel y a su vez como factores de confusión de las exposiciones ocupacionales de tipo químico o físico, sujetas a evaluación en este estudio, vamos a referir los resultados en estos dos grupos.

El 70 % de los casos y el 47 % de los controles están expuestos al petróleo y sus derivados, lo cual da una RD de 2,6, con un intervalo de confianza del 95 % bastante preciso para el tamaño del estudio (1,6; 4,1). Se demostró, además, una dosis-respuesta en el tiempo de exposición y en la frecuencia de aquellos que a diario se exponían (Chi cuadrado para tendencias de 0,006), lo cual indica la fuerte asociación y posible relación causal de estos compuestos en la ocurrencia del carcinoma de piel. Entre los expuestos, el 65 % eran mujeres, el 42 % eran trabajadores, el 30 % jubilados y el 27 % amas de casa; el 83 % eran del municipio Arroyo Naranjo y el 45 % tenía nivel preuniversitario o universitario. El 4,4 % de los casos tuvo exposición a las breas y el 0,2 % de los controles, con un OR de 20,9, pero sin evidencias de una dosis-respuesta. El 7 % de los casos tuvo exposición a la hidroquinona y el 0,4 % de los controles, con una probabilidad 17 veces mayor de tener este antecedente en los enfermos que en los testigos. El tiempo de exposición de los casos fue mayor entre 11 y 40 años y los que se expusieron a diario tuvieron mayor probabilidad de enfermar. El 4,4 % de los casos tuvo exposición al caucho y el 0,2 % de los controles tuvo una RD alta, pero sin evidencias de dosis-respuesta. El 3 % de los casos y el 0,2 % de los controles tuvieron exposición al tricloroetileno con una RD de 12 y sin evidencias de dosis-respuesta. El 32 % de los casos y el 4 % de los controles tuvieron exposición al paraquat, con una RD de 12 y el 68 % de los primeros con exposición diaria. Entre los expuestos, la mayoría eran hombres (70 %), lo cual se relaciona con el uso ocupacional de este producto; el 72 % tenía la piel blanca; 64 % tenía nivel secundario o menos, lo que tipifica a los obreros mayormente y el 25 % de los mismos procedía de la provincia La Habana, la cual tiene áreas agrícolas mayores. El 4,4 % de los casos y el 0,2 % de los controles tuvieron exposición al níquel, con RD de 12, y el 75 % tuvo exposición diaria a este, pero sin confirmar una dosis-respuesta. El 10 % de los casos y el 1,7 % de los controles tuvieron exposición al diclorofenildicloroetano, con el 82 % de exposición diaria a este. Los casos de cáncer de piel tuvieron 7 veces mayor probabilidad de tener este antecedente de exposición. Entre los expuestos, el 69 % tenía nivel preuniversitario o más; el 89 % procedía de Ciudad de La Habana y solo el 42 % se mantenía trabajando; en este grupo encontramos zapateros, carpinteros y pintores. El 23 % de los casos y 0,7 % de los controles tuvieron exposición al dieldrín, el 89 % con frecuencia de exposición diaria y los casos tuvieron una probabilidad 45 veces mayor de tener este antecedente que los testigos. El 20 % de los casos y el 1 % de los controles tuvieron exposición al etileno, y el 84 % tuvo exposición directa diaria, con una RD de 18. El 13 % de los casos y el 1 % de los controles

tuvieron exposición al benceno, y el 80% tuvo exposición diaria, con un riesgo de tener la enfermedad, dado el antecedente de exposición, de 11 veces. El 20 % de los casos y el 6 % de los controles tuvieron exposición a las anilinas, y el 56 % había tenido exposición diaria; la RD fue de 4,4. Finalmente, el 6 % de los casos y el 0,5 % de los controles tuvieron exposición al cromo y sus compuestos, el 67 % de ellos con exposición diaria, y los casos tenían una probabilidad 10 veces mayor de tener este antecedente. Para el resto de las exposiciones a otras sustancias químicas de las estudiadas, no hubo generalmente asociación importante con la presencia o no del carcinoma de piel.

El 19 % de los casos y el 11 % de los controles han estado expuestos a radiaciones no ionizantes, incluidos los campos electromagnéticos. Los que llevan más de 20 años son los de mayor riesgo, para un 46%; el 31 % de los casos y el 69% de los controles se exponen diariamente. Los pacientes con cáncer de piel tienen 2 veces mayor probabilidad de haber estado expuestos que los testigos. Las mujeres tuvieron una mayor exposición que los hombres y el nivel educacional de los expuestos superó en más del 92 % el preuniversitario, estando los mismos en la ciudad de La Habana en un 97 % y una proporción de trabajadores de más del 70 %, lo que se relaciona con la introducción de la computación en los últimos 20 años, por lo que las personas expuestas no han llegado a la edad de la jubilación en mayoría.

El 28 % de los casos y el 8 % de los controles han estado expuestos al calor; el 46 % de los casos y el 54 % de los controles se exponen a diario. Las personas expuestas de forma mantenida al calor en sus trabajos tuvieron 4 veces mayor probabilidad de tener un cáncer de piel que los que no mostraron este antecedente, con una alta probabilidad de que esta asociación fuera causal en este estudio (Chi cuadrado $p=0,0000003$). Los expuestos tienen una alta proporción de personas con piel blanca (74 %), mayor a la media, un nivel educacional bajo en promedio (secundaria o menos en el 58 %), y el 70 % residían en el municipio Arroyo Naranjo.

En los estudios repetidos de rayos X, así como tratamientos con rayos X solo hubo 2 casos expuestos y no hubo controles, con tiempo de exposición de 1 y 2 años, y la frecuencia fue de 6 o más meses al año, por lo que no se pudieron incluir en la modelación.

Se encuestó en cada caso y testigo el uso posible de medidas de protección higiénica ante las diferentes exposiciones, encontrándose, como regla general, que ninguna de las personas refiriera su uso sistemático.

Como es conocido, los niveles acumulativos de factores de riesgo y su exposición en cantidad o duración, definen en general niveles de dosis-respuesta para los mismos, y cuando estos tienen mecanismos fisiopatológicos similares, se establece una sinergia o relación causal que, evaluada epidemiológicamente, puede ser muy útil en la definición de causalidad o en la definición de medidas preventivas que

reduzcan el riesgo a enfermar o la probabilidad de detectar precozmente un tumor u otra enfermedad, la cual puede ser evitada. Usando los conocimientos establecidos en este sentido en el cáncer de piel y otros cánceres, y acorde a la hipótesis general elaborada en nuestro estudio, sintetizamos en varios índices las exposiciones que tienen una explicación biológica, incluidos los factores químicos o físicos o sociales, para evaluar si hay una dosis-respuesta. Para ello, se construyeron y analizaron los índices siguientes:

- a) Índice acumulativo de exposición al sol durante la vida.
- b) Índice acumulativo de exposición a factores físicos.
- c) Índice acumulativo de exposición a riesgos químicos.
- d) Índice acumulativo de exposición a riesgos biológicos.
- e) Índice acumulativo de exposición a lesiones precancerosas.
- f) Índice acumulativo aditivo o general.

Después de tener todas las variables con asociaciones bivariadas evaluadas por la RD y pruebas de Chi cuadrado con niveles de significación para una $p < 0,05$, se comenzó la modelación por subgrupos, añadiendo variables y evaluando cómo se modificaban las RD y el Chi cuadrado de cada variable y el ajuste de cada modelo, y si la adición o sustracción de una variable modificaba este sustancialmente. Se fueron comparando los modelos a su vez con el estadístico de Hosmer y Lemeshow. El proceso que se siguió fue iterativo, y cada vez que se introducía una variable que ajustaba en el modelo, se evaluaban las posibles interacciones con sentido biológico o social. Esto se hizo siguiendo el procedimiento referido en el análisis.

El modelo final muestra variables que representan diferentes áreas de factores de riesgo relacionadas con el carcinoma de piel y se pone énfasis en los riesgos ocupacionales. El mismo controla el sesgo de la confusión producida por las demás variables que están fuera del modelo y el efecto entre las que están en el mismo, y no son propiamente factores de riesgo ocupacionales, por lo que tienen un carácter explicativo de las posibles asociaciones causales que contribuyen a la ocurrencia del cáncer de piel no melanoma.

La exposición al sol que se incluyó en el modelo final fue el índice acumulativo de la misma durante toda la vida, incluyendo la laboral, en cantidad o duración e intensidad de la exposición, el cual fue más consistente que cada una de las variables que reflejaban por sí la exposición en una etapa de la vida. La variable se consideró cuantitativa y la RD significó una RD de 1,45 para el incremento de 1 en el índice con un intervalo de confianza del 95 % que no incluye la unidad y una asociación estadísticamente significativa. La frecuencia de personas expuestas al sol desde la infancia fue grande, tal cual ocurre en la población cubana, y por eso creamos el índice acumulativo para buscar una diferencia de exposición entre casos y testigos.

Junto al índice anterior, estuvo la exposición a radiaciones no ionizantes y campos electromagnéticos (CEM) en

sus diferentes formas, pero de una manera importante por la exposición a computadoras en el ambiente laboral, con una RD ajustada de 17,5, la cual es intensa y una asociación estadísticamente significativa. El 12 % de las personas estudiadas estaban expuestas a CEM y de ellos el 19 % de los casos y el 11 % de los testigos.

En la exposición laboral al calor, la cual se presentó en diversas profesiones y oficios, la RD se mantuvo con un valor ajustado de 6,1 (intervalo de confianza de 1,4-27,2) y una prueba p estadísticamente significativa. El 12 % de las personas estudiadas estuvieron expuestas y el 28 % de los casos, frecuencia superior 4 veces a los testigos.

El 52 % de las personas estudiadas tuvieron una exposición ocupacional al petróleo y sus derivados alguna vez en la vida y, en general, a medida que esta fue mayor en el tiempo o intensidad, aumentó el riesgo. El 70 % de los casos estaban expuestos al mismo. Las personas con cáncer de piel tuvieron 8 veces mayores probabilidades de tener el antecedente de exposición a dichos compuestos, con una asociación fuertemente significativa, lo cual corrobora la teoría precedente, y el límite superior del intervalo de confianza llega hasta 31, lo cual ratifica el alto riesgo de tener un cáncer de piel en los expuestos.

La exposición al paraquat en su historia ocupacional la tuvieron el 9,5 % de las personas estudiadas, con una frecuencia 8 veces mayor de exposición entre casos que testigos, una RD de 77 y una p altamente significativa (0,0001), lo cual nos dice en este estudio de la fuerte asociación causal y el riesgo de estas personas a enfermar al tener este antecedente.

En el caso del diclorofenildicloroetano, la frecuencia de la exposición en todas las personas estudiadas es baja (3 %), pero entre los casos el antecedente fue de 12 %, 10 veces más frecuente que en los testigos, lo cual mostró una RD muy alta, considerándola como un factor de alto riesgo para el cáncer, pero influido por el tamaño de la muestra y la variabilidad aleatoria por las bajas exposiciones entre ambos grupos. No obstante, se ratifica su carácter etiológico en el cáncer, como ha sido publicado previamente por la IARC.

Entre estos 3 factores químicos no hubo asociación estadísticamente significativa ni interacción, por lo que concluimos que actuaban independientemente.

En el modelo final solo prevalecieron 2 tipos de lesiones: las queratosis y las telangiectasias. En las primeras, la frecuencia de exposición entre todas las personas estudiadas fue de 28 %, pero con una altísima frecuencia entre los casos de 84 %, 6 veces mayor que entre los testigos y una RD de 6. Las telangiectasias tuvieron una menor frecuencia total de 14 %, pero igualmente una frecuencia 13 veces superior entre casos que entre testigos. El riesgo de enfermar fue 8 veces mayor para los que tenían estas lesiones. Ambas tienen asociaciones estadísticamente significativas y se conocen como lesiones precancerosas probadas, que en este estudio pueden ser influidas por las demás exposiciones del resto de los factores.

En cuanto a factores biológicos, se tuvieron en cuenta tanto los factores familiares posibles, explorados por los antecedentes de cáncer de piel en la misma y el color de la piel genéticamente determinado, los antecedentes de lesiones precancerosas como una variable resumen, donde están incluidas todas las estudiadas desde el inicio, así como el tipo de piel con presencia de quemaduras o bronceamiento, la cual es un terreno fértil conocido para la aparición de estos tumores. Los enfermos tuvieron 16 veces más la probabilidad de tener el antecedente familiar de cáncer de piel que los testigos, y las frecuencias de exposición encontradas entre los primeros es 8 veces mayor, aunque el 10 % de todas las personas estudiadas tenían este antecedente, que comparado con la frecuencia general del cáncer en la población es alta y se relaciona con la mayor incidencia de este cáncer dentro de la población cubana. Esto obliga a explorar este antecedente ante la sospecha de este cáncer o lesiones precancerosas. Esto se corroboró al encontrar fuertes asociaciones estadísticamente significativas entre el APF de cáncer de piel y la presencia de queratosis y telangiectasias en este estudio.

La frecuencia de personas de piel blanca en el estudio fue de 54 %, y estas tuvieron 256 veces más riesgo de tener un cáncer de piel que los negros o mestizos, lo cual define una condición fundamental para tener este tumor en nuestro estudio. La prueba *p* es estadísticamente significativa y este factor se mantuvo en todos los modelos hasta el final con una asociación intensa, lo que corrobora los hallazgos previos y el alto riesgo de los que tienen la piel blanca y menos melanina. Si a lo anterior se le añade el hecho de tener una piel con quemaduras, el riesgo es muy alto también y la RD fue para este factor de 59, lo que junto a lo anterior, sirve para definir grupos de alto riesgo en la población para la prevención, y a la vez a los médicos y personal de salud para estar atentos y diagnosticar precozmente cualquier lesión en una piel blanca con quemaduras. La frecuencia de exposición entre casos fue 40 veces superior a los testigos.

Cuando se tomaron todas las lesiones clínicas precancerosas estudiadas en una variable sintética (queratosis, lentiginas, telangiectasias, pecas y elastosis), se observó que los casos tenían en total una probabilidad 5 veces mayor de tener este antecedente, con una asociación estadísticamente significativa. El 23 % de todos los participantes tenían estas lesiones, pero la frecuencia de exposición entre los casos fue 6 veces mayor que entre los testigos.

En este modelo final se excluyeron algunas variables, unas creadas a partir de la exposición a sustancias químicas, que salieron del análisis precozmente en la modelación, aunque inicialmente tenían RD bivariadas positivas y estadísticamente significativas, y que su efecto inicial se pudo explicar por una baja frecuencia y correlación matemática con variables que persistieron en el modelo o asociación por su composición con otras, como es el caso de la brea de hulla y los aceites lubricantes y su relación con el petróleo y sus derivados, o el dieldrín, el etileno y deriva-

dos o la hidroquinona. En el caso de las radiaciones ionizantes, las frecuencias fueron muy bajas y los efectos aleatorios marcados, por lo que no persistieron en el análisis, aunque en el caso de los tratamientos con radiaciones y el uso de Rx repetidos, en los cuales hubo solo 2 casos expuestos, los testigos no tuvieron exposición alguna y no se incluyeron en el modelo, por dar valores de RD infinitos y no poder ser modelados. Salieron del modelo final también otras lesiones en la piel altamente correlacionadas con las telangiectasias y las queratosis.

Si integramos el análisis en un modelo resumen que utilice el enfoque de ecosistema planteado inicialmente, podemos decir que múltiples factores explican en este estudio la ocurrencia del cáncer de piel, como esta planteado en la literatura. Sobre la base de condiciones socioeconómicas que influyen sobre la vida de la persona en el trabajo y en el hogar, así como en los sitios públicos, las mayores relacionadas con la instrucción y educación sanitaria del individuo, su cultura sanitaria, la protección y cuidado de su salud, una vez conocidos los posibles riesgos a que esta expuesto, su trabajo u ocupación y con ello determinadas exposiciones, unidos a antecedentes familiares, una piel blanca y la falta de medidas higiénico sanitarias en el trabajo, aumentan el riesgo que produce un conjunto de factores ambientales, influidos desde los cambios globales que se están produciendo en el mundo en los últimos años, como directamente el efecto del sol, las radiaciones no ionizantes y el calor, en combinación con factores químicos, tales como los que hemos hallados en este estudio, hacen que la piel reaccione anormalmente y pierda su capacidad de adaptación, mayormente en los sitios de exposición solar repetida, e inicie el desarrollo de lesiones precancerosas o del carcinoma de piel directamente, incrementando el riesgo de enfermar en la medida en que estos factores actúan precozmente y de forma permanente.

El hecho de que algunos factores conocidos no hayan sido probados como posibles agentes causales en este estudio, no contradice necesariamente lo publicado en la literatura, dado que conocemos que cada individuo se expone en uno o varios momentos y lugares a diferentes sustancias, y el resultado final no siempre es un cáncer de piel, ya que influye su resistencia e inmunidad a dichas exposiciones, lo cual no es fácil de estudiar si no se disponen de laboratorios especiales, o en algunos casos no sabremos nunca explicar por qué no ocurrió el cáncer, cuando aparentemente podía haberlo hecho.

El énfasis puesto en los factores de tipo ocupacional deja claro, después del análisis, el mayor riesgo que tienen los trabajadores expuestos a estos factores en los pacientes de los territorios estudiados para desarrollar la enfermedad.

A manera de conclusiones, podemos constatar en este estudio que la exposición combinada previa con diferentes duraciones e intensidades a factores del ambiente ocupacional, incrementa la probabilidad de la ocurrencia del carcinoma de piel, especialmente la luz solar, el calor, las

radiaciones no ionizantes (incluidos los campos electromagnéticos) y factores químicos tales como el petróleo y sus derivados, el paraquat y los compuestos con diclorofenildicloroetano, los cuales tienen mayores efectos según el tipo de ocupación, niveles educativos y cultura sanitaria, que le permiten controlar las mismas o evitarlas.

Adicionalmente, factores familiares y genéticos, como el color de la piel, facilitan, junto a las exposiciones anteriores de tipo físicas o químicas, un mayor riesgo a tener lesiones precancerosas, con las cuales tienen fuertes asociaciones, y también al desarrollo del carcinoma de piel.

Finalmente, los factores causales encontrados en este estudio son susceptibles todos a la prevención primaria o secundaria, por lo que las acciones de las personas, de los servicios de salud y de los diferentes sectores de la economía, que por ley deben proteger la salud de los trabajadores, definen la mayor o menor ocurrencia de casos y su diagnóstico y tratamiento oportuno y curativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ring J. The skin and the environment. *Hautarzt*. 1993;44(10):625-35.
2. Morales SM, Llopis GA, Marquina VA. La actividad laboral en relación con el cáncer cutáneo no melanoma. *Med Seg Trab*. 1997;44(175).
3. Bentham G. Depletion of the ozone layer: Consequences for non-infectious human diseases. *Parasitology*. 1993; 106 Suppl:539-46.
4. Neson FA. Toxicología laboral. Criterios para la vigilancia de los trabajadores expuestos a sustancias químicas. Buenos Aires; 1999.
5. Rook-Wilkinson. Tratado de Dermatología. V.3, 4ª ed. Barcelona: Doyma; 1989.
6. INTERSUN. Protection against exposure to ultraviolet radiation. Report WHO/EHG. Geneva: World Health Organization; 1995.
7. Kanekura T, Kansaki T, Kanekura S. p53 gene mutations in skin cancers with underlying disorders. *J Dermatol Sci*. 1995;9(3):209-14.
8. D'Errico M, Calcagnile AS, Corona R: p53 mutations and chromosome instability in basal cell carcinomas developed at an early or late age. *Cancer Res*. 1997;15 (4):747-57.
9. Morales MM, Llopis A, Cejudo AI. Risk factors associated with etiopathogenesis of non-melanoma skin cancer in Valencia. *An Med Interna*. 1996; 13(4):171-7.
10. Cannon A, Kamb A, Skolnick M: A review of inherited predisposition to melanoma. *Semin Oncol*. 1996;23(6):667-672.
11. Rennís CP, Quinn MM, Eisen EA, Wegman DH. 15th Symposium on Epidemiology and Occupational Health. A case-control study of organic chemical exposure and risk of breast cancer among US Army women. *Int J Occup Environ Health*. 2001; 7;3:S18.
12. Jaaner G, Kogevinas M. 15th Symposium on Epidemiology and Occupational Health. Prevention of risk factors for cancer: A review of health promotion in the workplace. *Int J Occup Environ Health*. 2001;7;3:S19.
13. White E, Kerkpatrick CS, Lee JA: Case-control study of malignant melanoma in Washington State. I. Constitutional factors and sun exposure. *Am J Epidemiol*. 1994;139(9):857-68.
14. Van Schooter FJ, Goschalk R. Coal tar therapy. Is it carcinogenic? *Drug-Saf*. 1996;15(6):374-7.
15. Rodenas JM, Delgado M., Herranz MT. Sun exposure, pigmentary tracts, and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population. *Cancer Causes-Control*. 1996;7(2): 275-83.

Recibido: 24 de octubre de 2013 **Aprobado:** 30 de octubre de 2013