

Definición de una cohorte para el estudio de la relación entre el mercurio y el cáncer

M. García^a, P. Boffetta^b, J. D. Caballero^c, S. Español^d, J. Gómez^e

Aceptado 21 diciembre 2005

RESUMEN

Objetivos: describir una cohorte de mineros de mercurio y discutir los problemas metodológicos surgidos en la definición de la misma. Se avanzan también resultados preliminares de la mortalidad de los mineros por algunas causas seleccionadas.

Población y métodos: la cohorte se construyó en 1.950 a partir de los registros de personal de Minas de Almadén y Arrayanes S.A., y se incluyeron en la misma a los trabajadores que fueron incorporándose en los años siguientes hasta el final del periodo de seguimiento, en 1.994. El seguimiento se completó con la determinación del estado vital y causa básica de defunción, en caso de muerte. Se calcularon las razones de mortalidad estandarizadas según edad, sexo y periodo de calendario. Las muertes esperadas se obtuvieron a partir de las tasas específicas por edad, sexo y periodo de calendario, de la población española.

Resultados: el periodo de seguimiento ha sido de 44 años, lo que permite cubrir los periodos de inducción y latencia de las causas de muerte objetivo del estudio, habiendo sido el seguimiento del 92%. Las observaciones realizadas abarcan el periodo comprendido entre 1880 y 1994, siendo el número total de personas-año a riesgo que aportaron los trabajadores expuestos de 103.728. Las primeras causas de muerte en los trabajadores estudiados son las enfermedades cardiovasculares (RME 1,11 IC 95% 1,02-1,20), los cánceres (RME 0,72 IC 95% 0,63-0,82) y las enfermedades respiratorias (RME 1,67 IC 95% 1,46-1,90).

Conclusiones: la existencia de un exhaustivo fichero de personal bien cuidado en Almadén ha permitido obtener una cohorte dinámica con entradas y salidas a lo largo del tiempo. Sin embargo, en España resulta muy difícil y caro realizar estudios de cohortes debido a las dificultades para completar el seguimiento y conocer el estado vital final de las personas a estudio utilizando los registros nacionales automatizados.

PALABRAS CLAVE: cohorte, mercurio inorgánico, exposición laboral.

DEFINITION OF A COHORT FOR STUDYING THE RELATIONSHIP BETWEEN MERCURY AND CANCER

ABSTRACT

Objectives: to describe a cohort of mercury miners and discuss the methodological problems which appeared in its definition. Preliminary results of a mortality analysis by selected causes are also presented.

Population and methods: the cohort was assembled in 1950 from the personnel records of Minas de Almadén y Arrayanes S.A. Workers subsequently hiring into the mining company through the end of the follow-up period in 1994 were also included. The follow-up was completed by determination of vital status and, in the case of decedents, by identification of

a Ministerio de Sanidad y Consumo.

b IARC. OMS, Lyon

c Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha.

d Minas de Almadén y Arrayanes, S.A.

e Mutual CYCLOPS

Correspondencia:

Montserrat García Gómez

Área de Salud Laboral

Dirección General de Salud Pública

Ministerio de Sanidad y Consumo

mgarciag@msc.es

primary cause of death. Standardised mortality ratios by age, sex and calendar period were calculated. Expected deaths were computed based on age-, sex- and calendar period-specific rates for the general Spanish population.

Results: the follow-up period was 44 years, which allows for appropriate induction and latency periods of main causes of death; follow-up was 92% complete. The observations cover the period 1880 to 1994, with a total of 103,728 at-risk person-years among exposed workers. The leading causes of death among workers are cardiovascular diseases (SMR 1,11 CI 95% 1,02-1,20), cancer (SMR 0,72 CI 95% 0,63-0,82) and respiratory diseases (SMR 1,67 CI 95% 1,46-1,90).

Conclusions: the existence of detailed and meticulously kept personnel records in Almadén has allowed the establishment of a dynamic cohort with entries and exits over the study period. However, in Spain it is very difficult and expensive to conduct cohort studies due to difficulties in completing follow-up and ascertainment of vital status based computerised national records.

KEY WORDS: cohort, inorganic mercury, occupational exposure.

Ahora bien, ninguna peste conduce a los mineros a su extrema perdición de manera más espantosa que la que brota de las minas de mercurio. En efecto, según dice Fallopio en su tratado De los minerales y fósiles, los trabajadores de tales minas apenas si pueden alcanzar el tercer año en su trabajo. De acuerdo con el testimonio de Etmüller en su Mineralogía, en el capítulo dedicado al mercurio, al cabo de cuatro meses comienzan sus miembros a temblar y sufren parálisis y vértigos, y eso debido a las emanaciones de dicho mineral, extraordinariamente nocivas para los nervios. En las Actas filosóficas de la Real Sociedad Inglesa figura una carta enviada desde Venecia a dicha Sociedad en la que se informa de que en ciertas minas de mercurio de Fréjus ningún trabajador puede desarrollar su trabajo por más de seis horas seguidas en el interior. En la misma carta se refiere al caso de un minero que, habiendo pertenecido durante seis meses en la plantilla de aquellas minas, estaba tan impregnado de mercurio que, si se le acercaba a la cara un trozo de bronce o lo tocaba él con sus dedos, se tornaba blanco.

*De morbis artificum diatriba
Bernardino Rammazzini, 1700 A.D.*

INTRODUCCIÓN

El paradigma de proceso científico es la observación controlada que se consigue a través de un experimento. Cuando los experimentos no son factibles (no es ético exponer al mercurio a una población durante años y observar qué enfermedades produce), se diseñan estudios no experimentales que simulen lo que podría haberse aprendido si se hubiese llevado a cabo un experimento. De los tipos de estudios no experimentales, los estudios de seguimiento o de cohortes son los que más se asemejan al experimento, del que difieren sólo en que el investigador no asigna la exposición. Los estudios de mortalidad de cohortes han sido utilizados en epidemiología laboral para investigar la relación entre exposiciones a agentes químicos y físicos, y las causas de muerte¹⁻⁸. Suelen realizarse con los trabajadores de una empresa, y la ventaja principal de este tipo de estudio es que la secuencia temporal entre la exposición a un factor de riesgo y la aparición de la enfermedad se observa claramente. Además, se pueden estudiar múltiples resultados finales (causas de muerte) y, al tener que reconstruir la cohorte con los archivos de la empresa, el investigador percibe y comprende las características personales y de exposición de los trabajadores de ese tipo de industria. Sin embargo, este tipo de estudios no se ve exento de numerosos problemas: la selección de la población sometida a estudio o la definición de la cohorte; los problemas de seguimiento de la misma; la fecha y causa de la defunción; la valoración de la exposición y la población de comparación

(no expuesta)⁹⁻¹¹. Todos estos problemas pueden producir sesgos de selección, de información y de mala clasificación, que pueden afectar a los resultados del estudio.

A pesar de ello, el estudio de cohortes es conceptualmente el estudio epidemiológico más potente¹², ya que puede proporcionar una imagen global del efecto sobre la salud de una exposición dada. En el caso de los trabajadores expuestos, se da la circunstancia de que pueden estudiarse los efectos de exposiciones infrecuentes en la población general. En cuanto al cáncer, los estudios de seguimiento a largo plazo de poblaciones humanas, especialmente de trabajadores del sector industrial, han constituido la prueba más convincente de la relación entre agentes ambientales específicos y la aparición del mismo.

Una última característica de los estudios de cohorte es la necesidad de seguir a un gran número de individuos durante periodos prolongados de tiempo, en función del periodo de latencia de la enfermedad que se estudia. Por lo tanto, tienden a ser muy caros y requerir mucho tiempo. Una estrategia para reducir sus costes es utilizar registros preexistentes para identificar retrospectivamente la población de estudio y obtener información sobre la exposición y estado vital de sus miembros. Es lo que se denomina estudio de cohorte histórica o estudio de cohorte retrospectiva, que permite disponer de los resultados en un plazo de tiempo y coste razonables.

Otro aspecto importante que se ha de considerar es el relativo a los métodos necesarios para el análisis de datos. Los patrones actuales de exposición y enfermedad, defini-

dos por la exposición simultánea a bajas dosis de numerosos factores de riesgo y enfermedades de génesis multifactorial, exigen controlar la confusión y evaluar las interacciones de multitud de variables con eficiencia estadística. Esto lo permiten los métodos de análisis multivariado.

En lo que se refiere a las repercusiones sobre la salud de la exposición al mercurio, las investigaciones se han centrado en los efectos agudos de la intoxicación mercurial o hidrargirismo, así como en los efectos crónicos sobre el sistema nervioso y el aparato urinario, principalmente¹³, mientras que hay pocos datos disponibles acerca del efecto sobre otros órganos, como el sistema circulatorio, o del riesgo de cáncer de la exposición al mercurio^{14,15}. Existía por lo tanto la necesidad de una investigación del riesgo de cáncer en una población expuesta al mercurio con el tamaño crítico para poder realizarla con garantías en sus resultados. Una de las más estables es la de los mineros de mercurio, que permite realizar una investigación con un número suficiente de trabajadores.

El objetivo de este trabajo es describir una cohorte de mineros de mercurio y discutir los problemas metodológicos surgidos en la definición de la misma, que sin duda explican la escasez de estudios de este tipo en España. Se ofrecen también resultados preliminares de la mortalidad de los mineros por algunas causas seleccionadas. Los datos que se presentan han sido obtenidos para la realización de un estudio de cohorte sobre la mortalidad de los mineros de mercurio de Almadén, que se ha incluido en un estudio multicéntrico de cohortes, coordinado por la Agencia de Investigación sobre el Cáncer, dirigido a evaluar el posible riesgo de cáncer relacionado con la exposición a mercurio inorgánico¹⁶.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Definición de la cohorte

La cohorte se construyó a partir de los registros de personal de Minas de Almadén y Arrayanes S.A., que recogen, en forma de libros y fichas, información sobre cada trabajador que ha prestado servicios en la mina. Estos registros de personal, denominados *Libros de Matrícula*, contienen la base para abonar los jornales a los trabajadores. Incluyen el registro minucioso de los operarios activos en la mina cada año, con especificación de las jornadas trabajadas mes a mes, y el número de registro personal (número de *legajo* en Almadén) de cada trabajador. Utilizando como base el Libro de matrícula correspondiente a 1950, se siguió a los trabajadores hasta 1994, lo que ha supuesto un periodo de observación de un siglo, desde 1895 hasta 1994. Siguiendo lo establecido por varios autores^{9,10,12}, se consideró como criterio principal conseguir una tasa de seguimiento del 90% de los miembros de la cohorte, para garantizar así la potencia y significación estadísticas necesarias. Se incluyeron en la cohorte todos los trabajadores que estuvieran trabajando en 1950, así como los trabajadores que posteriormente se incorporaron a la mina, hasta el final del periodo del seguimiento, con, al menos, un año de trabajo continuado en la mina, con el fin de garantizar un periodo

mínimo de exposición a mercurio y para evitar las pérdidas que suelen ocasionar los trabajadores eventuales. Las mujeres fueron excluidas del estudio, dado su reducido número y el hecho de que trabajaban en las secciones administrativas de la empresa o en tareas de mantenimiento de las oficinas y el comedor.

Seguimiento

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

A continuación, utilizando el número de registro personal contenido en los *Libros de Matrícula*, se extrajo información de cada legajo con la que poder reconstruir la historia laboral de cada trabajador, prospectiva y retrospectivamente: fecha de entrada en la mina, departamento(s) de trabajo, puesto(s) de trabajo, fecha de inicio y final de cada periodo laboral en cada puesto de trabajo y fecha de salida de la mina.

El seguimiento de la cohorte se completó con la determinación del estado vital de los trabajadores al final del periodo de seguimiento, siendo tres las posibles situaciones: vivo, muerto y perdido. Se consideraron perdidos para el estudio aquellos trabajadores de los cuales no pudo saberse si estaban vivos o muertos al final del periodo de seguimiento.

Tabla 1. Tipo y fuentes de información

Tipo de información	Fuente
Historia laboral completa de cada trabajador	Registros de personal de las minas
Datos históricos sobre niveles de exposición ambientales y biológicos	Servicio Médico de las minas, Gabinete Técnico Provincial de Ciudad Real y CNNT del INSHT
Condiciones higiénicas y tecnológicas en diferentes periodos	Dirección de las minas y Gabinete Técnico Provincial de Ciudad Real
Estado vital	
Vivos	- 25% activos en la mina - 26 % TGSS - 49% censo C-R
Muertos	- 95% Registros Civiles de Almadén, localidades cercanas y Ciudad Real - 5% INE (1987-96)

Esta información se obtuvo de las siguientes fuentes:

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

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

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

d) Los registros de la Tesorería General de la Seguridad Social, para localizar a los trabajadores emigrados en busca de empleo a otros puntos de España, y los pensionistas vivos.

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

Codificación de las causas de muerte y controles de calidad

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

- cada fecha de la historia de un trabajador debía ser menor que la posterior: fecha de nacimiento < fecha inicio del primer puesto de trabajo < fecha final del primer puesto de trabajo < fecha inicio del segundo puesto de trabajo < fecha final del segundo puesto de trabajo < < fecha final del último puesto de trabajo < o = fecha final del seguimiento (muerte o fin del seguimiento);

- la diferencia entre la fecha inicio del primer puesto de trabajo y la fecha de nacimiento debía ser mayor de 12;

- la fecha del final del seguimiento debe suceder en cualquier año posterior a 1951.

Análisis estadístico

Se calcularon las personas-año para los trabajadores de la cohorte, desde un año después de su primer trabajo hasta el final del periodo de seguimiento o hasta su muerte, según lo que sucediera antes. Se calcularon las razones de mortalidad estandarizadas (RME) según edad, sexo y periodo de calendario. Las muertes esperadas se obtuvieron a partir de

Tabla 2. Algunas características de los trabajadores de la cohorte

Características	Expuestos	No expuestos
Primera fecha de nacimiento	1880	1884
Última fecha de nacimiento	1965	1972
Fecha media de nacimientos	1920	1931
Primera fecha de entrada	1895	1898
Última fecha de entrada	1993	1993
Fecha media de entradas	1944	1955
Primera fecha de salida	1951	1952
Última fecha de salida	1994	1994
Fecha media de salidas	1971	1976

las tasas específicas por edad, sexo y periodo de calendario, de la población española. Los intervalos de confianza (IC 95%) de las RME se calcularon considerando que las muertes observadas siguen una distribución de Poisson¹². Para detectar la posible existencia de una tendencia en la asociación dosis-respuesta y tiempo-respuesta, se utilizó el estadístico de tendencia de Poisson¹². Estos cálculos fueron realizados con el paquete estadístico Statistical Analysis System (SAS), del SAS Institute Inc., versión 6.12 (1996). Seguidamente, se realizó una comparación interna de las tasas basada en la regresión multivariada de Poisson¹², teniendo en cuenta variables temporales y de exposición, y utilizando el paquete estadístico Stata Statistical Software (STATA), de Stata Corporation, versión 5.0 (1997).

RESULTADOS

Las observaciones realizadas en el estudio abarcaron un periodo comprendido entre 1880 y 1994 (Tabla 2). La primera fecha registrada de inicio de la exposición en estos trabajadores es 1895: corresponde a un minero que en 1950 tenía 65 años, es decir, que había comenzado a trabajar a los 10 años, cosa que en aquella época no era muy infrecuente.

De los 4.169 trabajadores de Almadén que cumplían en este periodo los criterios de inclusión, no se registraron en la base de datos a 111 mujeres y a 16 trabajadores admi-

Figura 1. Población de estudio

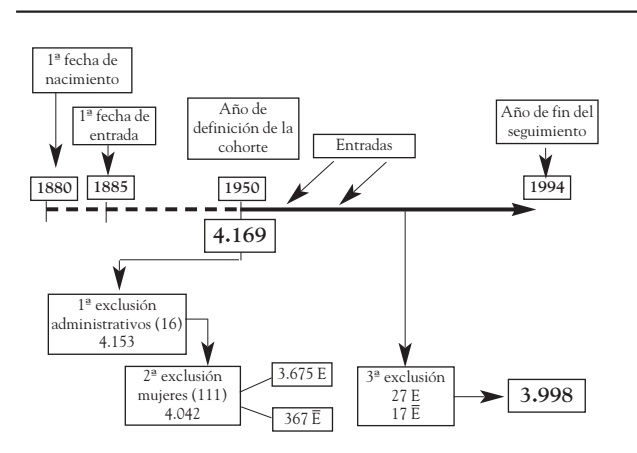


Tabla 3. Número de trabajadores expuestos y personas-año por tiempo desde la primera exposición, fecha de la primera exposición y duración de la exposición

Tiempo desde la primera exposición	Trabajadores	Personas-año
1-4	1.564	7.739
5-9	1.858	8.254
10-19	2.628	22.775
20+	3.364	64.959
Total	3.648	103.728
Fecha de la primera exposición	Trabajadores	Personas-año
<1950	2.095	55.335
1950-59	945	34.054
1960-69	402	11.260
1970+	206	3.079
Total	3.648	103.728
Duración de la exposición	Trabajadores	Personas-año
1-9	2.156	22.895
10-19	2.479	26.015
20-29	2.640	35.358
30+	1.232	19.459
Total	3.648	103.728

nistrativos que desempeñaban sus tareas en Madrid. Los trabajadores de oficina que trabajaban en Almadén fueron incluidos en la categoría «no expuestos». De los 4.042 restantes, 3.675 eran trabajadores expuestos y 367, no expuestos. Tras el procedimiento de control de calidad aplicado a los datos, se excluyeron del análisis 21 trabajadores de los que no pudo obtenerse la fecha de nacimiento; otros 5, para los que no pudo conocerse la fecha del fin del seguimiento; 2 de ellos, porque se introdujeron en el ordenador sin cumplir el criterio de haber trabajado en la mina más de 1 año; y 6, por salir de la cohorte antes del periodo de seguimiento de la mortalidad. Finalmente, fueron excluidos 44 trabajadores, con lo cual quedaron 3.998 trabajadores en el análisis, de los que 3.648 eran expuestos y 350, no expuestos (Figura 1). El número total de personas-año en riesgo que aportaron los trabajadores expuestos fue de 103.728 (Figura 2).

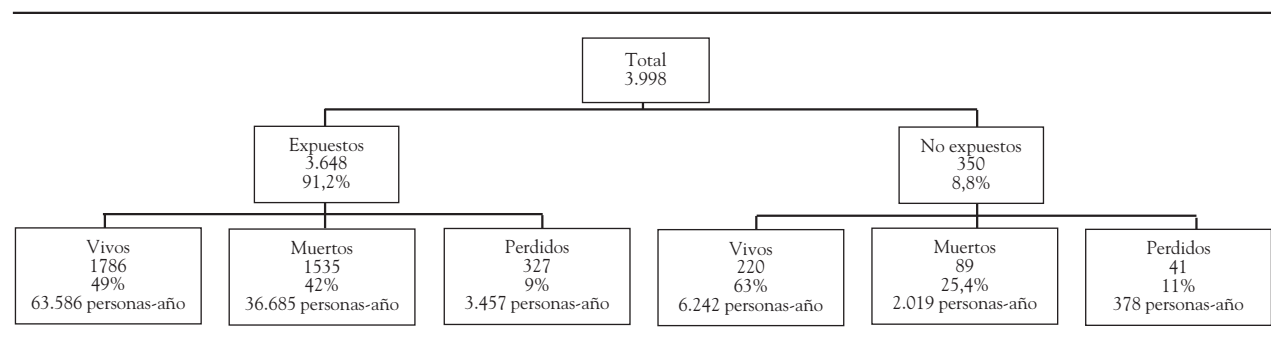
La Tabla 3 presenta el número de trabajadores expuestos y su contribución en personas-año, considerando el

Tabla 4. Mortalidad de los mineros por causas seleccionadas

Causa de muerte	Muertes registradas	Muertes esperadas	RME	IC 95%
Todas las causas	1.535	1.342,61	1,14	1,09-1,20
Todas las neoplasias malignas	234	324,81	0,72	0,63-0,82
Cáncer de hígado	20	16,85	1,19	0,73-1,83
Cáncer óseo	4	3,23	1,24	0,34-3,17
Sarcoma de tejidos blandos	2	0,7	2,86	0,35-10,32
Cáncer de piel	7	3,13	2,24	0,90-4,61
Cáncer de pulmón	73	75,59	0,97	0,76-1,21
Cáncer de cerebro	9	8,03	1,12	0,51-2,13
Cáncer de riñón	1	4,46	0,22	0,01-1,25
Cáncer de colon	3	15,99	0,19	0,04-0,55
Cáncer de vejiga	3	15,42	0,19	0,04-0,57
Sistema circulatorio	550	496,44	1,11	1,02-1,20
Hipertensión	31	11,15	2,78	1,89-3,95
Enfermedad cerebrovascular	179	152,95	1,17	1,01-1,35
Otras formas de enfermedad cardíaca	169	111,82	1,51	1,29-1,76
Cardiopatía isquémica	103	148,68	0,69	0,57-0,84
Aparato respiratorio	227	136,05	1,67	1,46-1,90
Bronquitis, enfisema y asma	60	35,52	1,69	1,29-2,17
Neumoconiosis	71	4,25	16,71	***-21,07
Cirrosis hepática	54	40,93	1,32	0,99-1,72
Nefritis y nefrosis	36	21,28	1,69	1,18-2,34
Piel, osteomusculares y t. conectivos	11	4,86	2,26	1,13-4,05
Causas externas	40	82,44	0,49	0,35-0,66

tiempo transcurrido desde la primera exposición, la fecha en la cual se da la primera exposición y la duración de la exposición.

La Tabla 4 muestra los resultados del análisis comparativo realizado entre las muertes registradas en los mineros

Figura 2. Estado de la cohorte tras el seguimiento

de mercurio y las muertes esperadas, obtenidas utilizando como tasas estándar las tasas específicas de mortalidad españolas, para algunas causas de muerte. Como puede observarse, la RME para todas las causas fue 1,14 (IC 95% 1,09-1,20), lo que significa que estos trabajadores presentan una mortalidad ligeramente superior a la experimentada por la población española.

DISCUSIÓN

Uno de los principales problemas de los estudios de cohortes es la definición de la propia cohorte. Los principales especialistas de este tipo de estudios^{9,10,12} coinciden en que lo preferible es que la cohorte sea dinámica y que todos los sujetos sean miembros de una misma empresa. Además, hay que indicar claramente los criterios de inclusión y las fechas de inicio y fin de la cohorte, garantizando el suficiente tiempo de seguimiento para observar los resultados deseados. En la cohorte de Almadén, la existencia de un exhaustivo fichero de personal bien cuidado ha permitido obtener una cohorte dinámica con entradas y salidas a lo largo del tiempo. El periodo de seguimiento ha sido de 44 años, con lo que se cubren los periodos de inducción y latencia de las causas de muerte objetivo de este estudio. Además, la experiencia personal de exposición al mercurio de estos trabajadores es muy dilatada. La «carrera profesional» típica de un minero almadenense se iniciaba a edades tempranas, debido, entre otras razones, a la inexistencia de alternativas laborales en Almadén y al interés de los propios padres que, obligados por la necesidad de obtener ingresos suplementarios, intentaban introducir a sus hijos cuanto antes en los trabajos de la mina. Hay que tener en cuenta también el acortamiento de la vida productiva del padre. Precisamente la elevada morbilidad y mortalidad derivadas de un proceso productivo tan nocivo fueron las responsables de la tradicional sobredimensión de las plantillas de trabajadores de las Minas.

Como es también conocido, el seguimiento a lo largo del tiempo de los individuos incluidos en un estudio de cohortes es el aspecto esencial del mismo. El éxito que alcanza el seguimiento constituye probablemente la medida básica de la calidad del estudio. Si durante el seguimiento se pierde una proporción sustancial de la cohorte, la validez de las conclusiones del estudio se puede cuestionar seriamente. Una limitación de esta investigación ha estado en el no haber podido completar el seguimiento al 100%. Como se ha señalado en el apartado de resultados (Figura 2), el seguimiento ha sido del 92%. A pesar de que Breslow y Day fijan el límite inferior en el 90%, valor superado en este estudio, es importante conocer qué trabajadores son los perdidos en el seguimiento, porque podrían estar acumulando determinadas causas de muerte. En nuestro caso, la causa de estas pérdidas en el seguimiento fue la emigración de los trabajadores al disminuir Almadén la producción del mercurio, con lo cual no es probable que las causas de abandono se relacionen con la exposición. Es decir, estaríamos en presencia de un sesgo no diferencial con respecto a la exposición que provocaría una subestimación de la asociación entre la exposición al mercurio y la mortalidad. En su

mayoría se trata de trabajadores que empezaron a trabajar antes de 1930, pudiendo, por lo tanto, estar en la circunstancia de corresponder a trabajadores fallecidos.

Para conocer el posible sesgo que estas pérdidas en el seguimiento podían introducir en los resultados del estudio, se realizó un nuevo análisis de datos en el que se excluyó a todos los trabajadores que habían iniciado las tareas antes de 1930. Los nuevos resultados no supusieron un cambio sustancial: la RME para las enfermedades cardiovasculares fue de 1,07 (IC 0,85-1,34), la correspondiente a todos los tipos de cáncer fue de 0,71 (IC 0,60-0,83), la del cáncer de pulmón, 0,91 (IC 0,67-1,20) y la de cáncer de hígado 1,23 (IC 0,69-2,03), por ejemplo.

Hay que destacar, no obstante, las dificultades existentes en nuestro país para la reconstrucción de la mortalidad en este tipo de estudios. Por un lado hay que citar los problemas habituales de tiempo y dinero excesivos empleados para la consulta manual de información contenida en diferentes archivos y registros, no sólo en la mina, sino en todos los potenciales municipios de nacimiento y/o residencia de los trabajadores. Pero a estos problemas habituales y asumibles hay que añadir aquellos que pueden invalidar la tarea de los investigadores e impedir la culminación de la investigación: se trata de la dificultad para el acceso al registro nacional de causas de muerte, que gestiona el Instituto Nacional de Estadística, y que debe ser utilizado cuando no se conoce el municipio de fallecimiento de la persona, como ha sucedido en este caso con un número importante de trabajadores.

Otra posible fuente de sesgo en este estudio con relación a las causas de muerte está constituida por la clasificación y posterior codificación de las mismas al haber utilizado diferentes fuentes para la obtención de la información. Al estar localizada la mina en un área rural se podría pensar que la certificación de las causas de muerte es peor que en áreas urbanas. Por lo que se refiere a este tipo de errores, se buscó reducir al mínimo el posible sesgo mediante la realización de esta tarea tras el adiestramiento recibido por el equipo nosologista del Instituto Nacional de Estadística, y la consulta de todos los casos en los que se tenían dudas. A pesar de ello, la diferente clasificación de los diagnósticos en los distintos registros civiles consultados y en el registro nacional de mortalidad queda sugerida por el exceso de mortalidad correspondiente a neoplasias benignas y neoplasias de naturaleza no especificada (códigos CIE 210-239), con una RME de 3,01 (IC 1,76-4,83), o expresado de otra forma, 17 muertes observadas frente a 5,64 esperadas. Este dato sugiere una mala clasificación de estos tumores que, probablemente, está provocando una infraestimación de las RME de algunos tipos de cáncer. Baste pensar sólo en un ejemplo: se han registrado 9 muertes por cáncer de cerebro (CIE 191), y se esperaban 8. Esto ha hecho que la RME sea igual a 1,12, pero con un intervalo de confianza que le hace perder su significación estadística (IC 0,51-2,13). Si sólo 2 más de los tumores mal clasificados fuesen de cerebro, cambiaría nuestro resultado. Este tipo de mala clasificación es probablemente no diferencial con respecto a la exposición, lo que provoca una disminución de los efectos hacia la nulidad^{12,17}.

Los errores en la clasificación de la causa de defunción como enfermedad cardiovascular actuarían en la misma dirección, puesto que serían similares para los trabajadores en distintos grupos de exposición. La alta proporción de muertes en la categoría «Otras enfermedades del corazón» (169 observadas y 111,8 esperadas), sugiere una baja calidad de la certificación de las causas de la muerte. Este fenómeno podría contribuir igualmente a una subestimación de la RME de ciertas enfermedades cardiovasculares.

Por estas razones, se buscan con más énfasis los resultados basados en las comparaciones internas que los realizados comparando con poblaciones externas.

Estas limitaciones deben, no obstante, valorarse frente a las ventajas del estudio, como son el tamaño de la población considerada y la gran duración de la exposición y el seguimiento.

AGRADECIMIENTOS

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

BIBLIOGRAFÍA

- Pearce N, Matos E, Vainio H, Boffetta P, Kogevinas M, eds. Occupational Cancer in Developing Countries. IARC Scientific Publications n° 129. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1994.
- Smith PG, Douglas AJ. Mortality of workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Br Med J*, 1986; 293: 845-854.
- McMichael AJ, Spirtas R, Kupper LL. An epidemiologic study of mortality within a cohort of rubber workers, 1964-72. *J Occup Med*; 1974; 16:458-464.
- Case RAM, Pearson JT. Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Part I. The role of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine, and beta-naphthylamine. *Br J Ind Med* 1954; 11: 75-104. Part II. Further consideration of the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents. *Br J Ind Med* 1954; 11:213-216.
- Pereiro I, Sanz MC, Escribà V, Pérez S, Benavides FG. Mortalidad de una cohorte retrospectiva de trabajadores de una siderúrgica española. Problemas metodológicos en la definición de la cohorte. *Gac Sanit* 1994; 8:286-293.
- Urbaneja F, Aurrekoetxea JJ, Echenagusía V. Mortalidad en trabajadores de la siderurgia del País Vasco. *Gac Sanit* 1995; 9:287-294.
- Sala-Serra M, Sunyer J, Kogevinas M, McFarlane D, Anto JM. Cohort study on cancer mortality among workers in the pulp and paper industry in Catalonia, Spain. *Am J Ind Med* 1996 Jul;30(1):87-92.
- Bruna P, Fernández F, Kogevinas M. Mortalidad por cáncer de pulmón en plomistas de una compañía de gas en España. *Arch Prev Riesgos Labor* 2003; 6 (1):72-76.
- Checkowey H, Pearce N, Crawford-Brown DJ. Research methods in occupational epidemiology. Oxford University Press; 1989.
- Monson RR. Occupational Epidemiology. 2nd edition. Florida: CRC Press Inc; 1990.
- Dos Santos Silva I. Epidemiología del Cáncer: Principios y Métodos. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999.
- Breslow NE, Day NE. Statistical Methods in Cancer Research. Vol II: The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publications n° 82. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1987.
- Organización Mundial de la Salud. Mercury inorganic. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria No. 118. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1991.
- Boffetta P, Merler E, Vainio H. Carcinogenicity of mercury and mercury compounds. *Scand J Work Environ Health* 1993;19: 1-7.
- IARC. Mercury and mercury compounds. En: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 58, Beryllium, Cadmium, Mercury and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1994: 239-345.
- Boffetta P, García-Gómez M, Pompe-Kirn V, Zaridze D, Bellander T, Bulbulyan M, et al. Cancer occurrence among European mercury miners. *Cancer Causes and Control* 1998; 9:591-599.
- Rothman KJ, Greenland S, eds. Modern epidemiology. Second Edition. Philadelphia PA: Lippincott-Raven; 1998.