



doi: 10.4321/s0465-546x2023000200005

Revisiones

Neoplasia de pulmón en trabajadores expuestos al berilio y/o sus compuestos: revisión sistemática

Lung Neoplasm in Workers Exposed to Beryllium and/or its Compounds: Systematic Review

Miguel González Puerta¹

Andrea Carolina Guillén García¹

Néstor López Fernández¹

Irene López Pérez¹

¹Unidad Docente Multiprofesional de Salud Laboral de Castilla y León, España.

Correspondencia

Miguel González Puerta

miguelglezpuerta@gmail.com

Recibido: 31.10.2022

Aceptado: 30.01.2023

Publicado: 30.04.2023

Contribuciones de autoría

Las autoras y los autores han contribuido por igual a la realización de la presente revisión.

Financiación

Este trabajo no contó con ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Las autoras y los autores de la presente revisión declaran la no existencia de conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Amparo Casal Lareo, por su gran implicación en la labor de tutorización durante la realización de este trabajo. Este trabajo se ha desarrollado como actividad de investigación del programa MIR de Medicina del Trabajo de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo del Instituto de Salud Carlos III.

Cómo citar este trabajo

González Puerta M, Guillén García AC, López Fernández N, López Pérez I. Neoplasia de pulmón en trabajadores expuestos al berilio y/o sus compuestos: revisión sistemática. *Med Segur Trab (Internet)*. 2023;69(271):108-123. doi: 10.4321/s0465-546x2023000200005

© BY-NC-SA 4.0

Resumen

Introducción: El berilio es un metal que por sus propiedades físico-químicas es utilizado en la industria para la fabricación de diferentes productos comerciales y de alta tecnología. La exposición laboral al berilio se relaciona con la aparición de neoplasia de pulmón, siendo esta enfermedad la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial.

Objetivos: Revisar la literatura científica existente en relación con la exposición laboral al berilio y/o sus compuestos y la neoplasia de pulmón.

Método: Revisión sistemática de la literatura científica recogida en las bases de datos bibliográficas MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, Web Of Science, Scopus, Cochrane Library, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y Medicina en Español (MEDES). Los términos utilizados como descriptores fueron: “Occupational Exposure”, “Occupational Diseases”, “Beryllium” y “Lung Neoplasms”. La búsqueda se completó con otros términos en texto libre y no se emplearon filtros (límites). La determinación de la calidad de los artículos seleccionados se llevó a cabo empleando la guía STROBE.

Resultados: Se recuperaron 180 referencias, de las que se seleccionaron a texto completo 11 artículos tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión. En estos estudios se describe la asociación entre exposición laboral al berilio y el desarrollo de neoplasia de pulmón.

Conclusiones: Existe una asociación entre la exposición laboral al berilio y/o sus compuestos y la neoplasia de pulmón. Considerando el bajo número de estudios publicados y sus limitaciones, sería necesario realizar nuevos estudios que se adapten a las condiciones de la industria actual del berilio, teniendo en cuenta la solubilidad de sus compuestos, así como la identificación de sectores industriales y colectivos de trabajadores expuestos al mismo que aún no hayan sido estudiados.

Palabras clave: Exposición profesional; Enfermedades profesionales; Berilio; Neoplasias pulmonares.

Abstract

Introduction: Beryllium is an element that, due to its physical and chemical characteristics, is used in the manufacturing of different commercial products and the high-tech industry. Laboral exposure to beryllium is associated with higher incidence of lung cancer, being this disease the leading cause of cancer death worldwide.

Objectives: To review the existing scientific literature on the occurrence of occupational exposure to beryllium and/or its compounds and lung cancer.

Method: Systematic review of the scientific literature collected in the bibliographic databases MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Web Of Science, Scopus, Cochrane Library, Spanish Bibliographic Index in Health Sciences (IBECS), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Medicine in Spanish (MEDES). The terms used as descriptors were: “Occupational Exposure”, “Occupational Diseases”, “Beryllium” and “Lung Neoplasms”. The search was completed with other terms in free text and no filters (limits) were used. The determination of the quality of the selected articles was carried out using the STROBE guide.

Results: 180 references were retrieved, of which 11 articles could be obtained in full text after applying the inclusion and exclusion criteria. These studies describe the association between occupational exposure to beryllium and the development of lung cancer.

Conclusions: There is an association between exposure to beryllium and/or its compounds and the development of lung cancer. However, considering the low number of published studies and their limitations, further studies should be carried out, which may be adapted to the current circumstances of the beryllium industry, taking into account the solubility of the beryllium compounds and the identification of industries and populations of workers exposed to beryllium that have not yet been studied.

Keywords: Occupational exposure; Occupational diseases; Beryllium; Lung neoplasms.

Introducción

La neoplasia de pulmón, con 2,2 millones de nuevos casos diagnosticados y 1,8 millones de muertes estimadas, es el segundo tumor con más incidencia y la principal causa de muerte por cáncer en 2020 a nivel mundial. Se trata de la principal razón de morbilidad y mortalidad por cáncer en los hombres, mientras que en las mujeres ocupa el tercer lugar en incidencia, después del cáncer de mama y colorrectal, y el segundo en mortalidad, tras la neoplasia de mama. La supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón a los 5 años del diagnóstico es solo del 10 % al 20 % en la mayoría de los países⁽¹⁾. En España es el cuarto tumor más frecuentemente diagnosticado en ambos sexos, tras el colorrectal, el de próstata y el de mama, con una supervivencia a los 5 años del 12,7% en hombres y del 17,6% en mujeres comunicada para el periodo 2008 a 2013. En 2017, el cáncer de pulmón fue la primera causa de muerte por cáncer en España para ambos sexos (19,5% de la mortalidad por cáncer). En 2019, la incidencia de cáncer de pulmón en España fue de 29503 casos (75% en hombres y 25% en mujeres)⁽²⁾. La principal causa ambiental del mismo es el tabaquismo, aunque otros factores como la susceptibilidad genética, la mala alimentación y la contaminación del aire interior pueden actuar de forma concomitante aumentando el riesgo de cáncer de pulmón⁽³⁾. Por otro lado, hay una serie de agentes ocupacionales que se conoce o se sospecha que están relacionados con la neoplasia de pulmón, entre los que se encuentra el berilio⁽⁴⁾.

El berilio es un metal que se encuentra en la naturaleza, especialmente en las rocas de berilo y bertrandita. Es ligero y duro, no magnético y buen conductor de la electricidad y del calor. Se utiliza en productos comerciales y de alta tecnología como prótesis dentarias, componentes aeroespaciales, transistores, reactores nucleares o palos de golf⁽⁴⁾.

Desde principios de la década de 1930, en los Estados Unidos (EE. UU.) se reconoció por primera vez la utilidad del berilio en la fabricación aeroespacial y de armamento, siendo el mayor fabricante y exportador de berilio en el mercado mundial. Además del procesamiento primario de berilio, el uso secundario de aleaciones de berilio está generalizado en varias industrias a nivel mundial⁽⁵⁾.

Un estudio estimó que en 2004 hasta 134000 trabajadores en sectores industriales públicos y privados estaban potencialmente expuestos al berilio en los EE. UU. Esta cifra podría ser más elevada debido a los datos limitados sobre exposiciones potenciales al berilio en lugares de trabajo militar y de armamento nuclear, y en otros muchos sectores donde el berilio es un componente menor o insospechado⁽⁶⁾. En la Unión Europea se estimaba que en 2010 había unos 65000 trabajadores expuestos al berilio o sus compuestos⁽⁷⁾.

La principal ruta de exposición en población general es a través de la inhalación de partículas de berilio metálico, aleaciones, óxidos y cerámicas suspendidas en el aire hacia los pulmones y el tracto respiratorio superior. En menor medida pueden ser la absorción oral a través de exposiciones de mano a boca y cutánea por el contacto de la piel con partículas ultrafinas. El medio laboral representa la principal fuente de exposición al berilio para los seres humanos, siendo la inhalación de polvo de berilio y el contacto dérmico con productos que lo contienen las principales vías de exposición ocupacional⁽⁴⁾.

La exposición a berilio puede causar, entre otras patologías, la beriliosis, tanto en su forma aguda como en su forma crónica, que es una neumoconiosis granulomatosa en la que intervienen mecanismos inmunológicos de hipersensibilidad⁽⁸⁾, y la neoplasia pulmonar.

La mutagenicidad y genotoxicidad del berilio parecen depender en gran medida de la forma química del berilio y del tipo de estudio de laboratorio utilizado. Las formas de berilio utilizadas a nivel laboral, como el berilio metálico o las aleaciones de berilio han sido hasta ahora poco estudiadas. Por otro lado, los resultados de los estudios sobre los posibles mecanismos epigenéticos de la carcinogénesis del berilio, como la inflamación crónica y la posible implicación de especies reactivas de oxígeno, también son contradictorios e incompletos. Igualmente, los estudios *in vitro* e *in vivo* disponibles no permiten una determinación clara del mecanismo de carcinogenicidad del berilio, o al menos no señalan un mecanismo predominante⁽⁹⁾.

La *International Agency for Research on Cancer* (IARC) en la evaluación de 1993 y la posterior reevaluación en abril de 2009 concluyó que el berilio y sus compuestos son cancerígenos para los humanos

(Grupo 1)⁽¹⁰⁾. Otras agencias norteamericanas como la *Environmental Protection Agency* (EPA) considera que el berilio es un probable carcinógeno humano, el *National Toxicology Program* (NTP) clasifica el berilio y sus compuestos como cancerígenos conocidos y la *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) ha determinado que existe evidencia de que el berilio y sus compuestos deben ser considerados carcinógenos pulmonares ocupacionales⁽¹¹⁾. Otros grupos de investigadores que llevaron a cabo revisiones de la literatura concluyeron que la evidencia no respaldaba una asociación causal entre la exposición al berilio y la neoplasia de pulmón en humanos⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Teniendo en cuenta la elevada morbilidad y mortalidad de la neoplasia de pulmón, la utilización tan extensa del berilio en múltiples sectores industriales, el número elevado de trabajadores expuestos y, por otro lado, las divergencias de los diferentes estudios en relación a su efecto carcinogénico en humanos, se consideró de interés y como principal objetivo de este trabajo el realizar una revisión de la literatura científica sobre la exposición laboral al berilio y/o sus compuestos y la neoplasia de pulmón. Para ello, se ha realizado una revisión sistemática mediante la búsqueda en diferentes bases de datos y la selección de estudios epidemiológicos.

Métodos

Diseño

Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los trabajos recuperados mediante revisión sistemática.

Fuente de obtención de los datos

Se consultaron las siguientes bases de datos: MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, Web Of Science, Scopus, Cochrane Library, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y Medicina en Español (MEDES).

Tratamiento de la información

Para la definición de los términos de la búsqueda fue consultado el *Thesaurus* de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) desarrollado por el Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias Médicas (BIREME) y su equivalencia con el establecido por la *US National Library of Medicine*, los *Medical Subject Heading* (MeSH).

La búsqueda se centró en la siguiente pregunta PIO:

P – Población:

- Exposición Profesional: Exposición a agentes químicos, físicos o biológicos potencialmente dañinos que ocurre como resultado de la ocupación⁽¹⁵⁾.
- Enfermedades Profesionales: Enfermedades causadas por factores implicados en la profesión del individuo⁽¹⁵⁾.

I – Intervención:

- Berilio: Un elemento que tiene por símbolo atómico Be, número atómico 4 y peso atómico 9,01218 Da⁽¹⁵⁾.

O – Outcomes/Resultados:

- Neoplasias Pulmonares: Tumores o cánceres del PULMÓN⁽¹⁵⁾.

En el proceso de identificación de los estudios la estrategia de búsqueda fue adaptada a cada base de datos, mediante la combinación de descriptores (MeSH y Emtree) con texto libre a través de la unión booleana (Población AND Intervención AND Resultados). Ver Tabla 1.

La búsqueda se realizó sin limitación por año de publicación. Para este propósito se consultó la literatura científica existente hasta el momento de la última búsqueda realizada, en enero de 2023.

Además, se efectuó una búsqueda manual entre las referencias bibliográficas de los estudios encontrados en las bases de datos.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda adaptada a cada una de las bases de datos bibliográficas consultadas.

Bases de datos	Ecuaciones de búsqueda
MEDLINE (Pubmed)	(((((((("Beryllium"[Mesh]) OR ("Beryllium"[Title/Abstract]) OR ("9Be"[Title/Abstract]) OR ("beryllium 9"[Title/Abstract]) OR ("beryllium industry"[Title/Abstract]) OR ("beryllium ore"[Title/Abstract]) AND (((((((((((((((((((((((((((((((("Lung Neoplasms"[Mesh]) OR ("Lung Neoplasms"[Title/Abstract]) OR ("Pulmonary Neoplasms"[Title/Abstract]) OR ("Neoplasms Lung"[Title/Abstract]) OR ("Lung Neoplasm"[Title/Abstract]) OR ("Neoplasm Lung"[Title/Abstract]) OR ("Neoplasms Pulmonary"[Title/Abstract]) OR ("Neoplasm Pulmonary"[Title/Abstract]) OR ("Pulmonary Neoplasm"[Title/Abstract]) OR ("Lung Cancer"[Title/Abstract]) OR ("Cancer Lung"[Title/Abstract]) OR ("Cancers Lung"[Title/Abstract]) OR ("Lung Cancers"[Title/Abstract]) OR ("Pulmonary Cancer"[Title/Abstract]) OR ("Cancer Pulmonary"[Title/Abstract]) OR ("Cancers Pulmonary"[Title/Abstract]) OR ("Pulmonary Cancers"[Title/Abstract]) OR ("Cancer of the Lung"[Title/Abstract]) OR ("Cancer of Lung"[Title/Abstract]) OR ("broncho-pulmonary neoplasm"[Title/Abstract]) OR ("broncho-pulmonary tumor"[Title/Abstract]) OR ("bronchopulmonary neoplasia"[Title/Abstract]) OR ("bronchopulmonary neoplasm"[Title/Abstract]) OR ("bronchopulmonary tumor"[Title/Abstract]) OR ("lung neoplasia"[Title/Abstract]) OR ("lung tumorigenesis"[Title/Abstract]) OR ("lung tumour"[Title/Abstract]) OR ("neoplasia of the lung"[Title/Abstract]) OR ("neoplastic lung"[Title/Abstract]) OR ("pulmonary neoplasia"[Title/Abstract]) OR ("pulmonary tumor"[Title/Abstract]) OR ("pulmonary tumorigenesis"[Title/Abstract]) OR ("pulmonary tumour"[Title/Abstract]) OR ("tumor of the lung"[Title/Abstract]) OR ("tumor lung"[Title/Abstract]) OR ("tumorigenesis in the lung"[Title/Abstract]) OR ("tumour lung"[Title/Abstract]) AND (((((((("Occupational Diseases"[Mesh]) OR ("Occupational Diseases"[Title/Abstract]) OR ("Disease Occupational"[Title/Abstract]) OR ("Occupational Disease"[Title/Abstract]) OR ("Occupational Illnesses"[Title/Abstract]) OR ("Illnesse Occupational"[Title/Abstract]) OR ("Illnesses Occupational"[Title/Abstract]) OR ("Occupational Illnesse"[Title/Abstract]) OR ("Diseases Occupational"[Title/Abstract]) OR ("Occupational Exposure"[Mesh]) OR ("occupational exposure"[Title/Abstract]) OR ("exposure occupational"[Title/Abstract]) OR ("exposures occupational"[Title/Abstract]) OR ("work exposure"[Title/Abstract]) OR ("labor exposure"[Title/Abstract]) OR ("job exposure"[Title/Abstract]) OR ("occupational exposition"[Title/Abstract]) OR ("job exposition"[Title/Abstract])))))))
Embase	('beryllium'/exp OR beryllium*:ti,ab,kw OR 9be:ti,ab,kw OR 'beryllium 9':ti,ab,kw OR 'beryllium industry':ti,ab,kw OR 'beryllium ore':ti,ab,kw) AND ('lung cancer'/exp OR 'lung cancer':ti,ab,kw OR 'lung neoplasm':ti,ab,kw OR 'lung neoplasms':ti,ab,kw OR 'pulmonary neoplasms':ti,ab,kw OR 'neoplasms lung':ti,ab,kw OR 'neoplasm lung':ti,ab,kw OR 'neoplasms pulmonary':ti,ab,kw OR 'neoplasm pulmonary':ti,ab,kw OR 'pulmonary neoplasm':ti,ab,kw OR 'cancer lung':ti,ab,kw OR 'cancers lung':ti,ab,kw OR 'lung cancers':ti,ab,kw OR 'pulmonary cancer':ti,ab,kw OR 'cancer pulmonary':ti,ab,kw OR 'cancers pulmonary':ti,ab,kw OR 'pulmonary cancers':ti,ab,kw OR 'cancer of the lung':ti,ab,kw OR 'cancer of lung':ti,ab,kw OR 'broncho-pulmonary neoplasm':ti,ab,kw OR 'broncho-pulmonary tumor':ti,ab,kw OR 'bronchopulmonary neoplasia':ti,ab,kw OR 'bronchopulmonary neoplasm':ti,ab,kw OR 'bronchopulmonary tumor':ti,ab,kw OR 'lung neoplasia':ti,ab,kw OR 'lung tumorigenesis':ti,ab,kw OR 'lung tumour':ti,ab,kw OR 'neoplasia of the lung':ti,ab,kw OR 'neoplastic lung':ti,ab,kw OR 'pulmonary neoplasia':ti,ab,kw OR 'pulmonary tumor':ti,ab,kw OR 'pulmonary tumorigenesis':ti,ab,kw OR 'pulmonary tumour':ti,ab,kw OR 'tumor of the lung':ti,ab,kw OR 'tumor lung':ti,ab,kw OR 'tumorigenesis in the lung':ti,ab,kw OR 'tumour lung':ti,ab,kw) AND ('occupational disease'/exp OR 'occupational disease':ti,ab,kw OR 'occupational diseases':ti,ab,kw OR 'disease occupational':ti,ab,kw OR 'occupational illnesses':ti,ab,kw OR 'illnesse occupational':ti,ab,kw OR 'illnesses occupational':ti,ab,kw OR 'occupational illnesse':ti,ab,kw OR 'diseases occupational':ti,ab,kw OR 'occupational exposure'/exp OR 'occupational exposure':ti,ab,kw OR 'occupational disease'/exp OR 'occupational exposure':ti,ab,kw OR 'exposures occupational':ti,ab,kw OR 'work exposure':ti,ab,kw OR 'labor exposure':ti,ab,kw OR 'job exposure':ti,ab,kw OR 'occupational exposition':ti,ab,kw OR 'job exposition':ti,ab,kw) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Bases de datos	Ecuaciones de búsqueda
Web Of Science	((TS=("Beryllium" OR "Beryllium*" OR "9Be" OR "beryllium 9" OR "beryllium industry" OR "beryllium ore")) AND TS=("Lung Neoplasms" OR "Pulmonary Neoplasms" OR "Neoplasms Lung" OR "Lung Neoplasm" OR "Neoplasm Lung" OR "Neoplasms Pulmonary" OR "Neoplasm Pulmonary" OR "Pulmonary Neoplasm" OR "Lung Cancer" OR "Cancer Lung" OR "Cancers Lung" OR "Lung Cancers" OR "Pulmonary Cancer" OR "Cancer Pulmonary" OR "Cancers Pulmonary" OR "Pulmonary Cancers" OR "Cancer of the Lung" OR "Cancer of Lung" OR "broncho-pulmonary neoplasm" OR "broncho-pulmonary tumor" OR "bronchopulmonary neoplasia" OR "bronchopulmonary neoplasm" OR "bronchopulmonary tumor" OR "lung neoplasia" OR "lung tumorigenesis" OR "lung tumour" OR "neoplasia of the lung" OR "neoplastic lung" OR "pulmonary neoplasia" OR "pulmonary tumor" OR "pulmonary tumorigenesis" OR "pulmonary tumour" OR "tumor of the lung" OR "tumor lung" OR "tumorigenesis in the lung" OR "tumour lung")) AND TS=("Occupational Diseases" OR "Disease Occupational" OR "Occupational Disease" OR "Occupational Illnesses" OR "Illness Occupational" OR "Illnesses Occupational" OR "Occupational Illness" OR "Diseases Occupational" OR "Occupational Exposure" OR "occupational exposure" OR "exposure occupational" OR "exposures occupational" OR "work exposure*" OR "labor exposure" OR "job exposure*" OR "occupational exposition" OR "job exposition"))
Scopus	(TITLE-ABS-KEY("Beryllium" OR "Beryllium*" OR "9Be" OR "beryllium 9" OR "beryllium industry" OR "beryllium ore") AND TITLE-ABS-KEY("Lung Neoplasms" OR "Pulmonary Neoplasms" OR "Neoplasms Lung" OR "Lung Neoplasm" OR "Neoplasm Lung" OR "Neoplasms Pulmonary" OR "Neoplasm Pulmonary" OR "Lung Cancer" OR "Cancer Lung" OR "Cancers Lung" OR "Lung Cancers" OR "Pulmonary Cancer" OR "Cancer Pulmonary" OR "Cancers Pulmonary" OR "Pulmonary Cancers" OR "Cancer of the Lung" OR "Cancer of Lung" OR "broncho-pulmonary neoplasm" OR "broncho-pulmonary tumor" OR "bronchopulmonary neoplasia" OR "bronchopulmonary neoplasm" OR "bronchopulmonary tumor" OR "lung neoplasia" OR "lung tumorigenesis" OR "lung tumour" OR "neoplasia of the lung" OR "neoplastic lung" OR "pulmonary neoplasia" OR "pulmonary tumor" OR "pulmonary tumorigenesis" OR "pulmonary tumour" OR "tumor of the lung" OR "tumor lung" OR "tumorigenesis in the lung" OR "tumour lung") AND TITLE-ABS-KEY("Occupational Diseases" OR "Disease Occupational" OR "Occupational Disease" OR "Occupational Illnesses" OR "Illness Occupational" OR "Illnesses Occupational" OR "Occupational Illness" OR "Diseases Occupational" OR "Occupational Exposure" OR "occupational exposure*" OR "exposure occupational" OR "exposures occupational" OR "work exposure*" OR "labor exposure" OR "job exposure*" OR "occupational exposition" OR "job exposition")) AND NOT INDEX (medline) AND NOT INDEX (embase)
The Cochrane Library	(MeSH descriptor: [Beryllium] explode all trees OR ("Beryllium*" OR "9Be" OR "beryllium 9" OR "beryllium industry" OR "beryllium ore"):ti,ab,kw AND (MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees OR ("Pulmonary Neoplasms" OR "Neoplasms Lung" OR "Lung Neoplasm" OR "Neoplasm Lung" OR "Neoplasms Pulmonary" OR "Neoplasm Pulmonary" OR "Pulmonary Neoplasm" OR "Lung Cancer" OR "Cancer Lung" OR "Cancers Lung" OR "Lung Cancers" OR "Pulmonary Cancer" OR "Cancer Pulmonary" OR "Cancers Pulmonary" OR "Pulmonary Cancers" OR "Cancer of the Lung" OR "Cancer of Lung" OR "broncho-pulmonary neoplasm" OR "broncho-pulmonary tumor" OR "bronchopulmonary neoplasia" OR "bronchopulmonary neoplasm" OR "bronchopulmonary tumor" OR "lung neoplasia" OR "lung tumorigenesis" OR "lung tumour" OR "neoplasia of the lung" OR "neoplastic lung" OR "pulmonary neoplasia" OR "pulmonary tumor" OR "pulmonary tumorigenesis" OR "pulmonary tumour" OR "tumor of the lung" OR "tumor lung" OR "tumorigenesis in the lung" OR "tumour lung"):ti,ab,kw AND (MeSH descriptor: [Occupational Exposure] OR [Occupational Diseases] explode all trees OR ("occupational exposure*" OR "exposure occupational" OR "exposures occupational" OR "work exposure*" OR "labor exposure" OR "job exposure*" OR "occupational exposition" OR "job exposition"):ti,ab,kw OR ("Disease Occupational" OR "Occupational Disease" OR "Occupational Illnesses" OR "Illness Occupational" OR "Illnesses Occupational" OR "Occupational Illness" OR "Diseases Occupational"):ti,ab,kw
MEDES	(("Berilio"[título/resumen/palabras_clave]) AND ("Exposición Profesional OR Enfermedades Profesionales") [título/resumen/palabras_clave]) AND "Neoplasias Pulmonares" [título/resumen/palabras_clave])
IBECS	"Berilio" [Palabras] and ("Exposición Profesional" or "Enfermedades Profesionales") [Palabras] and "Neoplasias Pulmonares" [Palabras]
LILACS	Título, resumen, asunto: "Berilio" AND ("Exposición profesional" OR "Enfermedades Profesionales") AND "Neoplasias Pulmonares" AND (db:("LILACS"))

Selección de estudios

Criterios de inclusión:

- Se incluyeron artículos originales publicados en revistas revisadas por pares que fueran estudios observacionales que estudiaran la asociación entre la neoplasia de pulmón y la exposición laboral al berilio y/o sus compuestos en personas adultas.

Criterios de exclusión:

- Se excluyeron aquellos artículos con idiomas diferentes a los establecidos (inglés, portugués y castellano) y no encontrados a texto completo.

La selección de los artículos pertinentes se realizó por los autores de la presente revisión. En base a los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente, se seleccionaron de forma independiente diferentes estudios que se evaluaron inicialmente a partir de los títulos y resúmenes, para la posterior lectura sistemática a texto completo de los artículos finalmente elegidos. Las discrepancias se resolvieron mediante revisión conjunta y consensuada.

Evaluación de la calidad metodológica

La determinación de la calidad de los artículos seleccionados se llevó a cabo empleando la guía para estudios observacionales STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology) ⁽¹⁶⁾, que consta de un listado con 22 puntos de control evaluables. Para cada artículo seleccionado se asignó un punto por cada ítem presente. Si un ítem estaba compuesto por varios puntos, éstos se evaluaron de forma independiente, dándole el mismo valor a cada uno de ellos, realizando posteriormente un promedio (siendo éste el resultado final de ese ítem), de forma que en ningún caso se superara la puntuación de un punto por ítem.

Extracción de los datos

El programa multiplataforma ZOTERO (gestor de referencias bibliográficas desarrollado por el Centro de Historia y Nuevos Medios de la Universidad George Mason) se utilizó para la eliminación de registros duplicados (presentes en más de una base de datos).

Mediante el empleo de una tabla de síntesis prediseñada, se realizó la recopilación por separado de los datos analizados correspondientes a los estudios incluidos. La información extraída incluyó las siguientes variables en estudio, con el objetivo de facilitar y sistematizar la comprensión de los resultados: primer autor de la referencia bibliográfica y año de publicación, tipo de estudio y población, período y localización donde se realizó, agente(s) de exposición, ocupación, tiempo de exposición, efecto estudiado y resultados principales.

Resultados

Resultados de la búsqueda

Tras la aplicación de las estrategias de búsqueda descritas anteriormente en Métodos, se recuperaron un total de 179 referencias a las que se añadió una más a través de búsqueda manual de la bibliografía de los estudios encontrados. De éstas, tras eliminar aquellas que estaban duplicadas, se obtuvieron 155 referencias, de las cuales se excluyeron 111 tras el análisis de título/resumen. De los 44 estudios a texto completo restantes evaluados para su elegibilidad, y tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se lograron recuperar 11 artículos para la revisión final (ver Figura 1).

Tras aplicar el cuestionario STROBE para la evaluación de la calidad de los artículos seleccionados las puntuaciones oscilaron entre 12,52 y 18,49 (ver Tabla 2).

Los 11 artículos incluidos en la revisión sistemática y recogidos en la tabla de extracción de datos se clasificaron según su diseño en: un estudio de cohortes prospectivo⁽¹⁸⁾, un estudio de casos-controles⁽²⁴⁾, un estudio de casos-controles anidado⁽²²⁾ y ocho estudios de cohortes retrospectivos^(17,19-21,23,25-27), como se muestra en la Tabla 3.

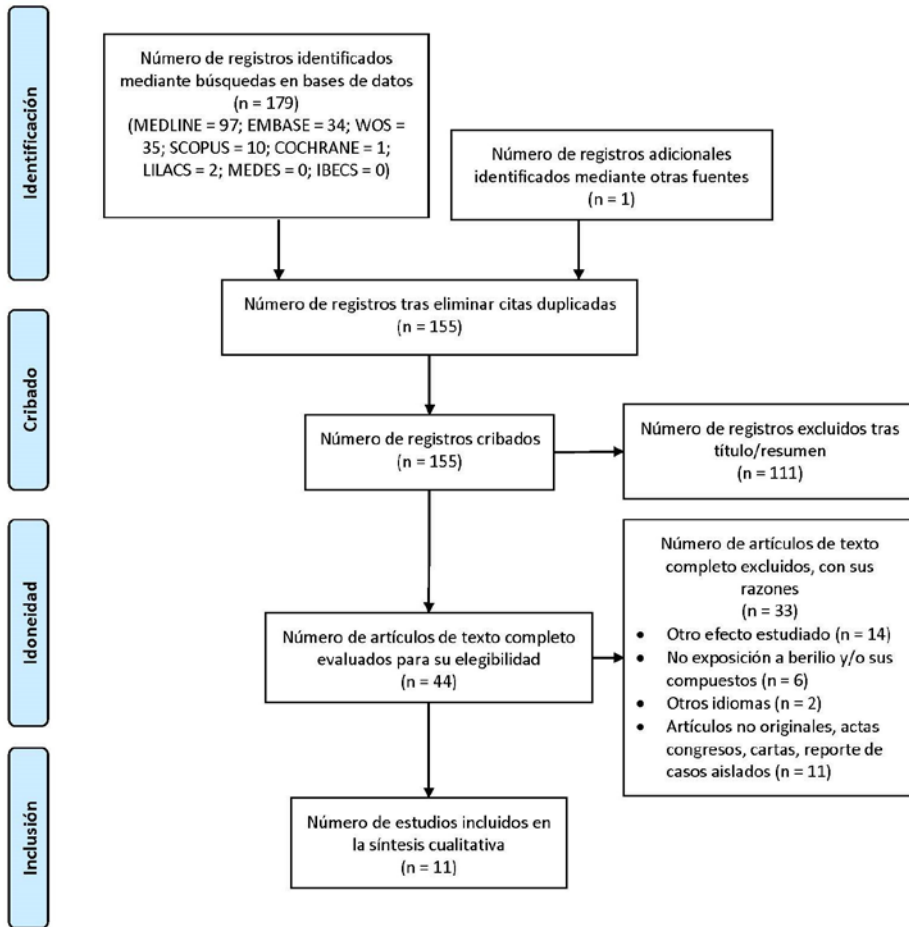


Figura 1. Identificación y selección de estudios.

Tal como se muestra en la Tabla 3, *Wagoner et al.*⁽¹⁷⁾ publicaron el más antiguo de los artículos en 1980, mientras que el más reciente de ellos fue publicado por *Boffeta et al.*⁽²⁷⁾ en 2016, siendo también el que mayor período de seguimiento de la población presentó (84 años).

El estudio de *Infante et al.*⁽¹⁹⁾ fue el que presentó una muestra más pequeña (n=421). En cambio, el de mayor tamaño muestral se publicó por *Boffeta et al.*⁽²⁷⁾ (n=16115).

En cuanto a la procedencia de los estudios seleccionados, todos se realizaron en EE. UU.

Cinco de los estudios sólo analizan la mortalidad específica por neoplasia de pulmón^(18-20,22,24). Mientras que el resto^(17,21,23,25-27), además, analizan otras causas de mortalidad.

Tabla 2. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios a través de los 22 ítems de valoración de la guía STROBE.

Referencia	Puntuación de los 22 ítems																						Total	%
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22		
Wagoner et al. (17)	0,50	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0,40	0,66	0,66	1	0,33	1	1	1	1	0	0	16,55	75,22
Mancuso (18)	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0,20	0	0	1	0,33	1	0	0	1	1	0	12,52	56,9
Infante et al. (19)	1	1	1	0	1	1	0	1	0,50	1	0	0,40	0,33	1	1	0,33	0	0	0	1	1	0	12,56	57,09
Steenland et al. (20)	1	1	1	0	1	1	0	1	0,50	1	0	0,60	0,66	1	1	1	0	1	1	1	1	0	16,76	76,18
Ward et al. (21)	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0,40	0	0,33	1	0,33	1	0	1	0	0	1	15,06	68,45
Sanderson et al. (22)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0,60	0,66	0,33	1	1	1	1	0	1	1	17,76	80,72
Ley et al. (23)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,60	0	0,66	1	0,33	1	0	0	1	1	17,59	79,95
Brown et al. (24)	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0,40	0	0	0	0,33	1	1	0	1	1	0	12,73	57,86
Schubauer-Berigan et al. (25)	1	1	1	1	1	0,50	1	1	1	1	1	1	0	0,33	1	0,66	1	1	1	1	0	1	18,49	84,05
Boffetta et al. (26)	1	1	1	0	1	0,50	0	0	0	1	1	0,60	0,33	0,66	1	0,33	0	1	1	1	1	1	14,42	65,54
Boffetta et al. (27)	1	1	1	1	1	0,50	0	1	0	1	1	0,80	0,33	0,33	1	0,66	1	1	1	1	1	1	17,62	80,09

0 = no cumple el ítem ni ninguna de sus partes; 1 = cumple el ítem en su totalidad; 0 a 1 = Cumple parcialmente el ítem

Tabla 3. Características y resultados principales de los estudios seleccionados en la revisión sobre el desarrollo de neoplasia de pulmón en relación con la exposición laboral al berilio y/o sus compuestos.

Autor	Tipo de estudio	Periodo y localización del estudio	Agente (exposición)	Ocupación	Tiempo de exposición	Efecto estudiado	Resultados principales
Wagoner et al. (17), 1980 PMID: 6771133	Cohortes retrospectivo n: 3055	1942-1975 Estados Unidos	Berilio	Trabajadores de una gran industria de extracción, procesamiento y fabricación con berilio	No consta	Razón de mortalidad estandarizada por neoplasia de pulmón y otras causas	La SMR para neoplasia de pulmón en todos los trabajadores en general fue 1,37 (IC 95%: 1,01-1,82; 47 muertes). El aumento de mortalidad por cáncer de pulmón se restringió a los trabajadores con 25 o más años desde su primer empleo en la industria de berilio (SMR = 1,68; IC 95%: 1,02-2,59; 20 muertes).
Mancuso (18), 1980 PMID: 6771135	Cohortes prospectivo n: 9614	1937-1976 Estados Unidos	Berilio	Trabajadores de dos grandes industrias de manufacturas de berilio	Al menos 1 año	Razón de mortalidad estandarizada por neoplasia de pulmón	Exceso significativo de cáncer de pulmón en los trabajadores expuestos al berilio. La SMR para cáncer de pulmón fue 1,58 (IC 95%: 1,25-1,97; 80 muertes) comparando con las tasas nacionales y SMR de 1,40 (IC 95%: 1,11-1,74) comparando con las tasas de los trabajadores de rayón.
Infante et al. (19), 1980 PMID: 7389704	Cohortes retrospectivo n: 421	1952-1975 Estados Unidos	Berilio	Trabajadores incluidos en el US Beryllium Case Registry	No consta	Razón de mortalidad estandarizada por neoplasia de pulmón	En la población total 7 desarrollaron cáncer de pulmón. Los casos esperados de cáncer de pulmón fueron 3,3. La SMR fue de 212 con una p<0,05. Se observó un exceso de cáncer de pulmón superior en la población con beriosis aguda frente a la beriosis crónica.
Steenland et al. (20), 1991 PMID: 1920489	Cohortes retrospectivo n: 689	1952-1988 Estados Unidos	Berilio	Trabajadores incluidos en el US Beryllium Case Registry	No consta	Razón de mortalidad estandarizada por neoplasia de pulmón	Se observó un exceso de cáncer de pulmón en la cohorte estudiada. Los resultados mostraron 28 casos de cáncer de pulmón y una SMR de 2,00 (IC 95%: 1,33-2,89). El riesgo de aparición de cáncer de pulmón fue mayor en trabajadores con beriosis aguda que en aquellos con enfermedad crónica.
Ward et al. (21), 1992 PMID: 1463303	Cohortes retrospectivo n: 9225	1940-1969 Estados Unidos	Berilio	Trabajadores varones de 7 plantas de procesamiento de berilio	Al menos 2 días	Razón de mortalidad estandarizada por neoplasia de pulmón y otras causas	La SMR para el cáncer de pulmón en la cohorte fue de 1,26 (IC 95%: 1,12-1,42). En las plantas de Lorain (Ohio) y Reading (Pensilvania) se observaron SMR significativas para el cáncer de pulmón de 1,89 (IC 95%: 1,28-2,19) y 1,24 (IC 95%: 1,03-1,48) respectivamente. En la cohorte se encontraron también SMR significativamente elevados para otras causas de mortalidad específica.
Sanderson et al. (22), 2001 PMID: 11170156	Casos-controles anidado n: 852 Casos: 142 Controles: 710	1940-1992 Estados Unidos	Berilio y sus compuestos	Trabajadores de una planta procesadora de berilio	No consta	Razón de mortalidad estandarizada y odd ratios por neoplasia de pulmón	La SMR observada fue de 1,22 (IC 95%: 1,03-1,43) y se concluyó la existencia de una relación entre la exposición a berilio y la aparición de cáncer de pulmón. También fue significativa la relación dosis-respuesta al tratar la variable exposición como continua.
Ley et al. (23), 2002 PMID: 12396408	Reanálisis de Ward et al. 1992 n: 9225	1940-1969 Estados Unidos	Berilio	Trabajadores varones de 7 plantas de procesamiento de berilio	Al menos 2 días	Razón de mortalidad estandarizada por neoplasia de pulmón y otras causas	Los resultados mostraron una reducción en la magnitud y la significación estadística de las SMR del estudio anterior, permaneciendo elevadas en las dos plantas más antiguas y estadísticamente significativas en la planta de Lorain.
Brown et al. (24), 2004 PMID: 15234938	Casos-controles n: 900 Casos: 180 Controles: 720	1951-1989 Estados Unidos	Plutonio, uranio, berilio, americio y radionúclidos	Empleados de la Rocky Flats Plant	6 meses o más	Odd ratios por neoplasia de pulmón	Asociación estadísticamente significativa (OR = 1,65; IC 95%: 1,01-1,10) entre la edad de la primera exposición a plutonio, americio y uranio y la mortalidad por cáncer de pulmón. No asociación entre la mortalidad por cáncer de pulmón y la exposición acumulativa a radiación externa, asbesto, berilio, como hexavalente o níquel.
Schubauer-Berigan et al. (25), 2011 PMID: 20952555	Cohortes retrospectivo n: 9199	1940-2005 Estados Unidos	Berilio	Trabajadores varones de 7 plantas de procesamiento de berilio	Al menos 2 días	Razón de mortalidad estandarizada por neoplasia de pulmón y otras causas	La mortalidad general en la cohorte fue elevada para la neoplasia de pulmón (SMR = 1,17; IC 95%: 1,08-1,28). Los trabajadores cuya exposición máxima al berilio fue de >10 mg/m3 tenían tasas más altas de neoplasia de pulmón. Al excluir a los trabajadores temporales se observaron tendencias positivas significativas con la exposición acumulada para neoplasia de pulmón (p=0,01).
Boffetta et al. (26), 2014 PMID: 24589746	Cohortes retrospectivo n: 4950	1947-2009 Estados Unidos	Formas insolubles de metal berilio, aleaciones que contienen berilio (principalmente berilio cobre) y óxido de berilio	Trabajadores de 4 plantas de procesamiento de berilio	Al menos 1 día	Razón de mortalidad estandarizada por neoplasia de pulmón y otras causas	La mortalidad por neoplasia de pulmón (SMR = 96,0; IC 95% 80,0-114,3) y por enfermedades respiratorias no malignas fueron reducidas. No hubo tendencias significativas para ninguna causa de muerte según la duración del empleo o el tiempo desde el primer empleo. El cáncer uterino entre las mujeres fue la única causa de muerte con una tasa de mortalidad estandarizada significativamente mayor.
Boffetta et al. (27), 2016 PMID: 27766788	Cohortes retrospectivo n: 16115	1925-2009 Estados Unidos	Berilio insoluble y compuestos de berilio solubles/instables	Trabajadores de 15 plantas de procesamiento de berilio	Al menos 1 día	Razón de mortalidad estandarizada por neoplasia de pulmón y otras causas	La SMR por neoplasia de pulmón en toda la cohorte fue de 1,02 (IC 95%: 0,94-1,10), 0,88 (IC 95%: 0,75-1,03) en la subcohorte de berilio insoluble y 1,08 (IC 95%: 0,99-1,09) en la subcohorte de berilio soluble. Se observó una mayor mortalidad por neoplasia de pulmón entre los trabajadores contratados antes de 1955 en las plantas de berilio soluble. Por el contrario, este hallazgo no se observó en los trabajadores de las plantas con procesamiento de berilio insoluble.

Descripción de los resultados

Wagoner et al. 1980⁽¹⁷⁾ llevaron a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en el que participaron 3055 trabajadores de una gran industria de procesamiento de berilio con el objetivo de estudiar la asociación entre la exposición laboral a berilio y neoplasia de pulmón, enfermedad respiratoria no neoplásica y enfermedad cardíaca. Los resultados en relación a la neoplasia de pulmón mostraron una razón de mortalidad estandarizada (SMR para sus siglas en inglés) en los trabajadores de 1,37 (IC 95%: 1,01-1,82: 47 muertes). El aumento de mortalidad por cáncer de pulmón se limitó a los trabajadores con 25 o más años desde el inicio de vida laboral con exposición a berilio (SMR = 1,68; IC 95%: 1,02-2,59: 20 muertes).

Mancuso 1980⁽¹⁸⁾ realizó un estudio de cohortes prospectivo en el que se observaron a 9614 trabajadores de dos grandes industrias de procesamiento de berilio y se estudió la posible asociación entre la exposición laboral a este metal y la neoplasia de pulmón. Los resultados mostraron una SMR para cáncer de pulmón de 1,58 (IC 95%: 1,25-1,97: 80 muertes) al compararlo con las tasas nacionales y una SMR de 1,40 (IC 95%: 1,11-1,74) al hacerlo con las tasas de los trabajadores de una industria de producción de rayón cercana, no expuestos a berilio. El autor concluyó que existía un aumento significativo de cáncer de pulmón en los trabajadores expuestos al berilio.

Infante et al. 1980⁽¹⁹⁾ llevaron a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en el que se analizó el cáncer de pulmón en una población de trabajadores expuestos a berilio con afectación clínica, con o sin alteraciones respiratorias. La población total estudiada fue de 421 personas, de las cuales 7 tuvieron cáncer de pulmón. Los casos esperados de cáncer de pulmón fueron 3,3. La SMR fue de 212 con una $p > 0,05$. Se observó un exceso de cáncer de pulmón superior en la población con beriliosis aguda frente a aquellos con beriliosis crónica. Los resultados observados en este estudio fueron consistentes con los aportados en experimentación animal.

Steenland et al. 1991⁽²⁰⁾ realizaron un estudio de cohortes retrospectivo en el que se analizó el exceso de cáncer de pulmón en una cohorte de trabajadores expuestos a berilio en el que se incluyó a trabajadoras. La población estudiada fue de 689 trabajadores. Se identificaron 28 casos de cáncer de pulmón, mostrando un exceso de mortalidad con una SMR de 2,00 (IC 95%: 1,33-2,89). El riesgo de aparición de cáncer de pulmón fue mayor en trabajadores con beriliosis aguda que en aquellos con enfermedad crónica, lo que podría explicarse por la dosis recibida en la exposición inicial. La SMR de este estudio fue menor en comparación a la hallada en otros estudios sobre asbestosis y silicosis.

Ward et al. 1992⁽²¹⁾ realizaron un estudio de mortalidad de cohortes retrospectivo de 9225 trabajadores masculinos de diferentes razas distribuidos en siete plantas de procesamiento de berilio con exposición durante al menos 2 días entre los años 1940 y 1969. El seguimiento de la mortalidad se realizó hasta 1988. La SMR para el cáncer de pulmón en la cohorte fue de 1,26 (IC 95%: 1,12-1,42). En las plantas más antiguas ubicadas en Lorain (Ohio) y Reading (Pensilvania) se observaron SMR significativas para el cáncer de pulmón de 1,69 (IC 95%: 1,28-2,19) y 1,24 (IC 95%: 1,03-1,48) respectivamente. Las SMR de cáncer de pulmón fueron mayores en aquellos trabajadores contratados antes de 1950 y no aumentaron con una mayor duración del empleo, pero sí con una latencia de exposición más prolongada. En la cohorte se encontraron también SMR significativamente elevados para: todas las causas de mortalidad (SMR = 1,05; IC 95%: 1,01-1,08); cardiopatía isquémica (SMR = 1,08; IC 95%: 1,01-1,14); neumoconiosis y otras enfermedades respiratorias (SMR = 1,48; IC 95%: 1,21-1,80); nefritis crónica y no especificada, insuficiencia renal y otras escleroses renales (SMR = 1,49; IC 95%: 1,00-2,12).

Sanderson et al. 2001⁽²²⁾ realizaron un estudio de casos-controles anidado en el que se estudió a trabajadores de una planta de procesamiento de berilio en Reading, Pennsylvania. El estudio está formado por 142 casos y 710 controles y su objetivo fue determinar la existencia de relación entre la exposición a berilio y cáncer de pulmón. Los casos se seleccionaron a partir de un grupo de trabajadores expuestos a berilio y se realizó el seguimiento hasta 1992. Por cada caso se eligieron 5 controles. La SMR observada fue de 1,22 (IC 95%: 1,03-1,43) y se evidenció la existencia de una relación entre la exposición a berilio y la aparición de cáncer de pulmón. Por otro lado, fue significativa la relación dosis-respuesta al tratar la variable exposición como continua. Los trabajadores estuvieron expuestos a diferentes compuestos de berilio, siendo los más frecuentes el óxido de berilio y la aleación de cobre con berilio. No se evidenció relación entre la exposición a estos compuestos y el cáncer de pulmón, al igual que

la influencia de otros compuestos químicos como fluoruros. No se observó relación entre índices de exposición a berilio y consumo de tabaco en la población de trabajadores.

Levy *et al.* 2002⁽²³⁾ llevaron a cabo un reanálisis del estudio de cohortes de Ward *et al.*⁽²¹⁾ con una aproximación diferente en cuanto al tratamiento de algunas variables. Los objetivos fueron realizar dos ajustes distintos para el factor de confusión por tabaquismo, ajustar el cálculo de las tasas de cáncer de pulmón esperadas con diferentes tasas de referencia y, por último, utilizar una metodología alternativa para calcular la SMR para todas las plantas combinadas. Los resultados con el nuevo enfoque mostraron una reducción en la magnitud y la significación estadística de las SMR del estudio inicial, permaneciendo elevadas en las dos plantas más antiguas y estadísticamente significativas en la planta de Lorain. Los autores concluyeron que existía una asociación entre la exposición al berilio y el cáncer de pulmón en las dos plantas más antiguas (Lorain y Reading) hasta principios de la década de 1950 con muy elevados niveles de exposición.

Brown *et al.* 2004⁽²⁴⁾ llevaron a cabo un estudio de casos-controles en el que participaron 900 empleados de la *Rocky Flats Plant* donde se fabricaban piezas de armamento nuclear para estudiar si existía una asociación entre la exposición laboral a plutonio, uranio, berilio, americio y radionúclidos y la neoplasia primaria de pulmón. No encontraron asociación entre la mortalidad por cáncer de pulmón y la exposición acumulativa a berilio y otros agentes.

Schubauer-Berigan *et al.* 2011⁽²⁵⁾ realizaron un estudio de cohortes retrospectivo de 9199 trabajadores varones de las 7 plantas de procesamiento de berilio de los estudios previos, entre 1940 y 2005, con el objetivo de ampliar el periodo de seguimiento de la mortalidad por causas específicas y estimar la asociación entre la mortalidad y la exposición al berilio. La mortalidad general en la cohorte en comparación con la población de EE. UU. fue elevada para el cáncer de pulmón (SMR = 1,17; IC 95%: 1,08-1,28), EPOC (SMR = 1,23; IC 95%: 1,13-1,32) y las categorías que comprendían enfermedad crónica por berilio (ECB) (SMR = 7,80; IC 95%: 6,26-9,60) y *cor pulmonale* (SMR = 1,17; IC 95%: 1,08-1,26). Se observó que las tasas de mortalidad para la mayoría de las enfermedades en estudio se elevaron con el incremento del tiempo transcurrido desde la primera exposición. Para la categoría que incluye las ECB, las tasas de mortalidad fueron sustancialmente elevadas en comparación con la población de EE. UU. en todos los grupos de exposición. Los trabajadores cuya exposición máxima al berilio fue de ≥ 10 mg/m³ presentaron tasas más altas de cáncer de pulmón, cáncer del tracto urinario, EPOC y la categoría que comprendía *cor pulmonale*, que los trabajadores con una exposición más baja. Se observó una tendencia positiva significativa en relación con la exposición acumulada para los cánceres del sistema nervioso ($p=0,0006$) y, al excluir los trabajadores temporales, también con el cáncer de pulmón ($p=0,01$), el cáncer del tracto urinario ($p=0,003$) y la EPOC ($p<0,0001$). Los hallazgos del estudio reafirmaron que el cáncer de pulmón y las ECB estaban relacionados con la exposición al berilio. Además, sugirieron una relación con la EPOC y los cánceres del sistema nervioso y del tracto urinario, siendo poco probable que estos aumentos se debieran al tabaquismo o la exposición a otros carcinógenos pulmonares.

Boffetta *et al.* 2014⁽²⁶⁾ llevaron a cabo un estudio de cohortes retrospectivo de 4950 trabajadores de 4 plantas de procesamiento de berilio entre 1947 y 2009 con el objetivo de investigar la neoplasia de pulmón y otras enfermedades relacionadas con compuestos de berilio insolubles. Las muertes esperadas se calcularon usando tasas locales y nacionales. Sobre la base de las tasas locales, la mortalidad por todas las causas no fue significativa. Tampoco fue significativa la mortalidad por cáncer de pulmón (SMR = 96,0; IC 95%: 80,0-114,3) y por enfermedades respiratorias no malignas. No se observó asociación significativa para ninguna causa de muerte según la duración del empleo o del tiempo transcurrido desde la primera exposición. Por otra parte, el cáncer uterino entre las mujeres fue la única causa de muerte con una razón de mortalidad estandarizada significativamente mayor (SMR = 302,3; IC 95%: 121,5-622,9). Cinco de las siete mujeres realizaban trabajos de oficina. Se concluyó que no existía un aumento en la mortalidad por neoplasia de pulmón y enfermedades respiratorias no malignas relacionadas con compuestos de berilio insolubles.

Boffetta *et al.* 2016⁽²⁷⁾ realizaron un estudio de cohortes retrospectivo de 16115 trabajadores entre 1925 y 2009 en 15 plantas de procesamiento de berilio, incluidas ocho con exposición a berilio insoluble y siete con exposición a compuestos de berilio solubles/mixtos. El objetivo fue investigar la mortalidad

entre los trabajadores expuestos al berilio, considerando la solubilidad del berilio y los compuestos de berilio. Los resultados mostraron para la neoplasia de pulmón una SMR de 1,02 (IC 95%: 0,94-1,10) en toda la cohorte, 0,88 (IC 95%: 0,75-1,03) en la subcohorte de berilio insoluble y 1,09 (IC 95%: 0,99-1,09) en la subcohorte de berilio soluble/mixto. Se observó una mayor mortalidad por neoplasia de pulmón entre los trabajadores contratados antes de 1955 en las plantas de berilio soluble/mixto. Por el contrario, este hallazgo no se observó en los trabajadores de las plantas con procesamiento de berilio insoluble. No hubo asociación con la duración del empleo. La mortalidad por beriliosis crónica aumentó, en particular, entre los trabajadores contratados antes de 1955 en instalaciones de berilio soluble/mixto. No hubo un aumento en la mortalidad por neoplasia de pulmón en toda la cohorte y tampoco aumentó entre los trabajadores de berilio contratados en 1955 o después en instalaciones de berilio soluble/mixto, ni en ningún momento entre los empleados en instalaciones de berilio insoluble.

Discusión

El objetivo principal de este trabajo fue realizar una revisión de la literatura científica existente en relación con la exposición laboral al berilio y/o sus compuestos y la neoplasia de pulmón.

Durante el proceso de revisión se seleccionaron y se analizaron 11 artículos que estudiaban trabajadores expuestos al berilio. En los resultados de los artículos revisados se observó un aumento de la SMR por neoplasia de pulmón en nueve de ellos^(17-23,25,27), siendo este aumento estadísticamente significativo en seis^(17,18,20,21,22,25).

Una de las dificultades a la hora de llevar a cabo la presente revisión fue el hecho de que la literatura científica disponible es escasa. Además, un aspecto característico de la misma consistió en que todos los estudios han sido realizados en los EE. UU., siendo la mayoría de los datos disponibles referidos a la población de trabajadores empleados en siete plantas de procesamiento de berilio en Ohio y Pensilvania, y en particular, las de Lorain (Ohio) y Reading (Pensilvania). Esta población de las siete plantas ha formado la base para análisis repetidos con criterios de selección y enfoques diferentes. Cabe señalar que hasta el año 1949, cuando la *Atomic Energy Commission* (AEC) introdujo el estándar de $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$, no existían límites de exposición ambiental al berilio, produciéndose posteriormente una reducción sustancial en la exposición al mismo, siendo los niveles previos de exposición a esta fecha más elevados, con concentraciones que superaban los $1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ⁽⁴⁾.

Para facilitar la comparación en la discusión de los resultados más relevantes, así como las limitaciones, se han agrupado los artículos en función de la procedencia de los datos de los trabajadores y según su cronología, estableciendo asociaciones entre los mismos.

De los 11 estudios analizados, *Infante et al.*⁽¹⁹⁾ y *Steenland et al.*⁽²⁰⁾, que evaluaron tendencias de mortalidad de participantes en el *Beryllium Case Registry* (BCR), coinciden en señalar un aumento significativo de la SMR para el cáncer de pulmón entre los miembros de la cohorte con beriliosis aguda, mientras que no se objetivó en aquellos con beriliosis crónica. Por otro lado, no se observó diferencia de las SMR para el cáncer de pulmón según el tiempo de trabajo en la empresa o según la duración de la exposición. Como limitaciones de estos estudios, en el caso de *Infante et al.*⁽¹⁹⁾, se encuentran la aplicación de tasas de mortalidad nacional de 1965-67 que se aplicaron al periodo 1968-75 y la ausencia de información sobre los hábitos tabáquicos. Otra deficiencia de ambos estudios es la falta de información sobre otros empleos de los participantes y las concentraciones de exposición. Además, en el caso de *Steenland et al.*⁽²⁰⁾, el ajuste indirecto para el tabaco se basó en datos recopilados a mediados y finales de la década de 1960.

De los artículos incluidos, los estudios más antiguos de cohortes realizados en trabajadores de fábricas de procesamiento de berilio fueron los llevados a cabo por *Wagoner et al.*⁽¹⁷⁾ y *Mancuso*⁽¹⁸⁾, que coinciden en que no hubo una tendencia de SMR creciente por duración del empleo. Los resultados podrían sugerir que la relación entre la exposición al berilio y la neoplasia de pulmón se asocia a una exposición aguda a elevadas concentraciones, siendo independiente de una exposición crónica a concentraciones moderadas. Por otro lado, las limitaciones del estudio de *Mancuso*⁽¹⁸⁾ incluyen la falta de información sobre los empleos, datos de exposición y otras variables como el tabaquismo. En el caso de *Wagoner et*

al.⁽¹⁷⁾ los problemas específicos identificados incluyen el uso de las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón de únicamente hombres blancos de EE. UU. de 1965 a 1967, para extrapolar el número esperado de cánceres de pulmón en el período 1968 a 1975 y, además, no realizaron un estudio de tabaquismo ni de latencia. No obstante, estos primeros estudios sirvieron para generar hipótesis e identificar limitaciones metodológicas que se abordaron en análisis futuros.

El análisis de *Ward et al.*⁽²¹⁾ mejoró enormemente las metodologías utilizadas anteriormente debido al período de seguimiento más prolongado, el control indirecto del tabaquismo y el análisis de latencia de la exposición. Los resultados mostraron que las SMR fueron estadísticamente significativas sólo en las plantas de Lorain y Reading (las mismas instalaciones estudiadas por *Wagoner et al.*⁽¹⁷⁾ y *Mancuso*⁽¹⁸⁾). La década de contratación, específicamente antes de 1950, fue uno de los correlatos más fuertes del riesgo de mortalidad estadísticamente significativo por cáncer de pulmón en la cohorte. Se observó además que estaba fuertemente influenciado por los trabajadores de la planta de Lorain. La SMR para el cáncer de pulmón no fue significativa para los trabajadores contratados durante la década de 1960. Por otra parte, no se observó una tendencia de mayor riesgo correspondiente a la duración del empleo. En el reanálisis de *Levy et al.*⁽²³⁾ solo la SMR para la instalación de Lorain permaneció elevada tras los ajustes realizados. Estos autores mostraron que una de las limitaciones del estudio *Ward et al.*⁽²¹⁾ era que los datos sobre el tabaquismo no representaban adecuadamente toda la cohorte y, lo que es más importante, no caracterizaban los hábitos tabáquicos en la planta de Lorain, la única planta que mostró tasas de cáncer de pulmón significativamente elevadas en análisis posteriores después del ajuste por este factor de confusión. Hay que considerar que estos datos se recopilaban durante una encuesta médica del Servicio de Salud Pública de 1968 en cuatro de las industrias y que el 94 % de los casos de cáncer de pulmón se dieron entre trabajadores contratados en las décadas de 1940 y 1950. En general, es importante señalar que los métodos utilizados para ajustar el tabaquismo en ambos estudios son métodos indirectos y, como tales, es probable que persista como factor de confusión. Ambos estudios están limitados por la falta de conocimiento de antecedentes laborales y de datos de monitorización ambiental y biológica que permitirían investigar las tendencias de mortalidad con diferentes niveles y duraciones de exposición al berilio. Además, la mayoría de los empleados en las instalaciones de Lorain y Reading trabajaron durante un período breve menor de un año.

El estudio de *Sanderson et al.*⁽²²⁾ llevado a cabo en la planta de Reading puso a disposición, por primera vez, estimaciones reales de exposición basadas en muestras de aire para trabajos específicos. Se utilizó una matriz de empleo-exposición para evaluar la relación entre la intensidad de la exposición al berilio y la mortalidad por cáncer de pulmón, lo que conllevó a una evaluación más completa de la relación exposición-respuesta. Estos autores indicaron que había un mayor riesgo de cáncer de pulmón en los trabajadores con exposiciones más elevadas cuando se incluía un período de latencia en el análisis de 10 o más años. Entre las limitaciones, señalar que hubo un deficiente control de los factores de confusión como el tabaquismo y una incertidumbre considerable en la estimación de la exposición en las décadas de 1940 y 1950.

El estudio de *Schubauer-Berigan et al.*⁽²⁵⁾ desarrolló matrices de empleo-exposición para tres de las siete plantas de la cohorte: la planta de Reading, la planta de Hazleton y la planta de Elmore. Esta metodología contribuyó a mejorar la evaluación de la carcinogenicidad del berilio. La significación estadística de algunos de los resultados de este estudio está determinada por el mayor riesgo de cáncer de pulmón de los trabajadores (especialmente los que tienen un empleo a corto plazo) empleados en la planta de Lorain (que se cerró en 1948) y, en menor medida, los trabajadores empleados en las plantas de Reading y Hazleton antes de 1960. Una de las limitaciones de este estudio fue que la consideración del tabaquismo se realizó mediante un ajuste indirecto basado en encuestas realizadas en la década de 1960 en una pequeña proporción de trabajadores y comparadas con encuestas nacionales.

Los últimos artículos, publicados por *Boffeta et al.*^(26,27), apoyan los resultados de los estudios previos respecto al incremento de la mortalidad observado en los trabajadores de las plantas de Lorain y Reading empleados antes de 1955. Además, diferencia los tipos de berilio procesados, siendo en estas plantas la exposición a compuestos de berilio solubles/mixtos. Destaca también la ausencia de un incremento de la mortalidad en los empleados contratados después de 1955 y en aquellos que estuvieron empleados en plantas que procesaban formas de berilio insolubles en cualquier período.

Este estudio evidencia la asociación de la enfermedad aguda por berilio y la exposición a compuestos solubles de berilio. Este hecho podría proporcionar una explicación plausible con relación al papel de la exposición de los trabajadores a altas concentraciones de compuestos solubles de berilio en el desarrollo del cáncer de pulmón, en línea con lo observado en los estudios de trabajadores del BCR^(19,20). Las limitaciones de estos dos estudios son la duración relativamente breve del empleo de muchos miembros de la cohorte, la falta de información acerca de los empleos y sobre la caracterización de la exposición al berilio. Por último, no se dispone de información sobre los empleos fuera de la industria del berilio (el 68 % de los miembros de la cohorte trabajaron menos de cinco años en las instalaciones en estudio) ni tampoco sobre otros factores de riesgo no ocupacionales de cáncer de pulmón, principalmente el tabaquismo.

A la luz de los resultados, el tabaco, como principal causa ambiental de la neoplasia de pulmón, y a pesar de la dificultad de su ajuste como factor de confusión, es poco probable que explique por sí solo los aumentos de mortalidad observados en los estudios analizados.

Fortalezas de algunos de estos estudios, particularmente de los más recientes, son: el gran tamaño de la cohorte de trabajadores; el largo periodo de seguimiento y la baja proporción de pérdidas durante el mismo; la aplicación en algunos de los estudios de matrices empleo-exposición o la consideración de la solubilidad de los compuestos de berilio supone una mayor precisión en la evaluación de la carcinogenicidad del berilio y/o sus compuestos; y por último, el estudio de otras patologías asociadas a la exposición al berilio.

Algunas de las limitaciones presentes en los estudios analizados que se pueden citar comprenden: un inadecuado ajuste del factor de confusión por tabaquismo y por exposición a otros agentes ocupacionales; la falta de información sobre la caracterización de las exposiciones y la solubilidad de los compuestos de berilio; el corto periodo de tiempo que muchos de los trabajadores incluidos en los estudios previos estuvieron en las plantas de procesamiento; y la información incompleta sobre otros empleos con una potencial exposición a carcinógenos durante el resto de su historial laboral. Además, estos estudios no están formados por poblaciones independientes, ya que se utilizan cohortes superpuestas de la misma población de trabajadores. Solo el estudio de *Brown et al.*⁽²⁴⁾ analiza una población diferente, sin encontrar resultados significativos en relación con la exposición laboral al berilio y la neoplasia de pulmón.

En conclusión, y de acuerdo con los resultados, existe una asociación entre la exposición al berilio y/o sus compuestos y la neoplasia de pulmón. Esta asociación está respaldada por hallazgos consistentes en los diferentes estudios como la elevada mortalidad por neoplasia pulmonar entre los empleados antes de 1950 con muy altos niveles de exposición, un mayor riesgo de cáncer de pulmón entre aquellos altamente expuestos con diagnóstico de beriliosis aguda y, por último, una relación exposición-respuesta positiva al incluir un periodo de latencia en el análisis de 10 o más años. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en dichos estudios no se tratan adecuadamente el tabaquismo ni otros factores ocupacionales y de estilo de vida. Además, otro punto importante a considerar es que los datos disponibles corresponden a condiciones de exposición de hace más de 60 años y no existen otros estudios que se basen en otras poblaciones, ya que todos se desarrollaron mayoritariamente en siete plantas de procesamiento de berilio localizadas en EE. UU.

Considerando el bajo número de estudios publicados y sus limitaciones, sería necesario realizar nuevos estudios que metodológicamente se adapten a las condiciones de la industria actual del berilio, teniendo en cuenta la solubilidad de sus compuestos, así como la identificación de sectores industriales y colectivos de trabajadores expuestos al mismo que aún no hayan sido estudiados.

Bibliografía

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mayo de 2021;71(3):209-49.
2. Remon J, Reguart N, García-Campelo R, Conde E, Lucena CM, Persiva O, et al. Lung Cancer in Spain. *J Thorac Oncol.* febrero de 2021;16(2):197-204.
3. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* marzo de 2020;41(1):1-24.
4. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 58, Beryllium, Cadmium, Mercury and Exposures in the Glass Manufacturing Industry, IARC, Lyon, 1993, pp. 41-117.
5. Kreiss K. Beryllium: a paradigm for occupational lung disease and its prevention. *Occup Environ Med.* noviembre de 2011;68(11):787-8.
6. Henneberger PK, Goe SK, Miller WE, Doney B, Groce DW. Industries in the United States with airborne beryllium exposure and estimates of the number of current workers potentially exposed. *J Occup Environ Hyg.* octubre de 2004;1(10):648-59.
7. Cherrie JW, Hutchings S, Gorman Ng M, Mistry R, Corden C, Lamb J, et al. Prioritising action on occupational carcinogens in Europe: a socioeconomic and health impact assessment. *Br J Cancer.* 11 de julio de 2017;117(2):274-81.
8. Hardy HL, Tabershaw IR. Delayed chemical pneumonitis occurring in workers exposed to beryllium compounds. *J Ind Hyg Toxicol.* septiembre de 1946;28:197-211.
9. Gordon T, Bowser D. Beryllium: genotoxicity and carcinogenicity. *Mutat Res.* 10 de diciembre de 2003;533(1-2):99-105.
10. International Agency for Research on Cancer. Beryllium and Beryllium Compounds, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100C. Lyon, France: World Health Organization, 2012, pp 95-120.
11. Occupational Safety and Health Administration (OSHA), Department of Labor. Occupational Exposure to Beryllium. Final rule. *Fed Regist.* 9 de enero de 2017;82(5):2470-757.
12. MacMahon B. The epidemiological evidence on the carcinogenicity of beryllium in humans. *J Occup Med.* enero de 1994;36(1):15-24; discussion 25-26.
13. Hollins DM, McKinley MA, Williams C, Wiman A, Fillos D, Chapman PS, et al. Beryllium and lung cancer: A weight of evidence evaluation of the toxicological and epidemiological literature. *Critical Reviews in Toxicology.* 1 de abril de 2009;39(sup1):1-32.
14. Boffetta P, Fryzek JP, Mandel JS. Occupational exposure to beryllium and cancer risk: A review of the epidemiologic evidence. *Critical Reviews in Toxicology.* 1 de febrero de 2012;42(2):107-18.
15. Alves B/ O/ OM. DeCS – Descritores em Ciências da Saúde [Internet]. [citado 3 de enero de 2023]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/>
16. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* diciembre de 2014;12(12):1495-9.
17. Wagoner JK, Infante PF, Bayliss DL. Beryllium: an etiologic agent in the induction of lung cancer, nonneoplastic respiratory disease, and heart disease among industrially exposed workers. *Environ Res.* febrero de 1980;21(1):15-34.
18. Mancuso TF. Mortality study of beryllium industry workers' occupational lung cancer. *Environ Res.* febrero de 1980;21(1):48-55.

- 19.** Infante PF, Wagoner JK, Sprince NL. Mortality patterns from lung cancer and nonneoplastic respiratory disease among white males in the beryllium case registry. *Environ Res.* febrero de 1980;21(1):35-43.
- 20.** Steenland K, Ward E. Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study. *J Natl Cancer Inst.* 2 de octubre de 1991;83(19):1380-5.
- 21.** Ward E, Okun A, Ruder A, Fingerhut M, Steenland K. A mortality study of workers at seven beryllium processing plants. *Am J Ind Med.* 1992;22(6):885-904.
- 22.** Sanderson WT, Ward EM, Steenland K, Petersen MR. Lung cancer case-control study of beryllium workers. *Am J Ind Med.* febrero de 2001;39(2):133-44.
- 23.** Levy PS, Roth HD, Hwang PMT, Powers TE. Beryllium and lung cancer: a reanalysis of a NIOSH cohort mortality study. *Inhal Toxicol.* octubre de 2002;14(10):1003-15.
- 24.** Brown SC, Schonbeck MF, McClure D, Barón AE, Navidi WC, Byers T, et al. Lung cancer and internal lung doses among plutonium workers at the Rocky Flats Plant: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 15 de julio de 2004;160(2):163-72.
- 25.** Schubauer-Berigan MK, Couch JR, Petersen MR, Carreón T, Jin Y, Deddens JA. Cohort mortality study of workers at seven beryllium processing plants: update and associations with cumulative and maximum exposure. *Occup Environ Med.* mayo de 2011;68(5):345-53.
- 26.** Boffetta P, Fordyce T, Mandel JS. A mortality study of workers exposed to insoluble forms of beryllium. *Eur J Cancer Prev.* noviembre de 2014;23(6):587-93.
- 27.** Boffetta P, Fordyce TA, Mandel JS. A mortality study of beryllium workers. *Cancer Med.* diciembre de 2016;5(12):359