



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

Patologia per amiant a la comarca del Vallès Occidental (Barcelona)

Josep Tarrés Olivella



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**

Tesi Doctoral:

**PATOLOGIA PER AMIANT A LA COMARCA DEL VALLÈS OCCIDENTAL
(BARCELONA).**

Doctorant

Josep Tarrés Olivella.

Director i Tutor

Dr. Jaume Canela Soler.

Programa de Doctorat : Medicina i Recerca Translacional.

Línia de recerca: 101.270

Fisiopatologia de les Malalties Medicoquirúrgiques.

Departament de Fonaments Clínics.

Facultat de Medicina.

Universitat de Barcelona.

Barcelona, 2018

Agraïments:

a Anna Maria García i Caldés,

a Dra. Constança Albertí Casas.

Dr. Ramón Orriols Martínez.

Dr. Rafael Abós Herràndiz.

Dr. Xavier Esteva Ollé.

a....tot el personal sanitari de la SAP Metropolitana Nord del ICS

a ...els membres del grup emergent de recerca en Atenció Primària denominat “Observatori per l’estudi de les patologies relacionades amb l’amiant al Vallès Occidental”

I especialment al

Dr. Jaume Canela Soler, Director i Tutor.

Sense ells/elles aquesta tesi no hagués estat possible

Índex:

1.- Pròleg.....	4
2.- Resum de la memòria.....	5
3.- Introducció.....	6-27
3.1.- L'Amiant.....	6-13
3.2.- Les Patologies Relacionades amb l'Amiant (P.R.A.).....	14-18
3.3.- La fàbrica de fibrociment.....	19
3.4.- Antecedents dels treballs de la tesi.....	20-27
4.- Hipòtesis.....	28
5.- Objectius.....	29
6.- Publicacions.....	30-41
7.- Discussió dels resultats.....	42-48
8.- Conclusions.....	49
9.- Beneficis de la investigació i recomanacions.....	50
10.- Bibliografia.....	51-62
11.- Abreviatures.....	63
12.- Annexes.....	64-77

1. Pròleg

Doctorant: Josep Tarrés Olivella,

Llicenciat en Medicina i Cirurgia. UB.1973; metge especialista en pneumologia 1978, metge especialista en medicina familiar i comunitària. 2014, col·legiat número 7893 en el Col·legi Oficial de Metges de Barcelona, amb 45 anys d'exercici professional a Cerdanyola del Vallès.

A l'any 2000 vaig sol·licitar permís i mitjans per dur a terme un estudi de les Patologies Relacionades amb l'Amiant (PRA) a la nostra regió sanitària, motivat per l'alta morbiditat i mortalitat per aquestes malalties, que veia des de feia anys dins la tasca assistencial diària al CAP Fontetes de Cerdanyola del Vallès, com a metge de medicina familiar i comunitària, afegida a la meva formació com a especialista en pneumologia. Aquests estudis s'han desenvolupat dins del territori de la Gerència Territorial Metropolitana Nord de l'ICS i amb el recolzament del seu equip directiu.

D'acord amb el programa vigent de doctorat de la Universitat de Barcelona hem escollit la modalitat de presentació com a compendi d'articles publicats amb una mateixa unitat temàtica.

La unitat temàtica d'aquesta tesi és "Patologia per amiant a la comarca del Vallès Occidental (Barcelona)".

Es presenten dos articles publicats en els darrers cinc anys, en revistes indexades i dins dels quartils considerats; la primera publicació pertany al quartil 1 i soc el primer autor i la segona pertany al quartil 2 i soc el tercer autor, cap d'aquests articles han estat utilitzats en una altra tesi.

2. Resum de la memòria

Introducció; L'amiant o asbest es un mineral que ha estat molt utilitzat per la indústria de l'estat espanyol durant el segle XX, la inhalació d'aquest silicat pot provocar patologia pleuropulmonar a Cerdanyola del Vallès, comarca del Vallès Occidental de la província de Barcelona es va instal·lar i va estar en funcionament durant 90 anys la major fàbrica del país de fibrociment, del que l'amiant és un dels principals components.

Objectiu: L'objectiu principal ha estat valorar si l'activitat industrial d'aquesta fàbrica de fibrociment ha condicionat l'estat de salut de les poblacions properes. Altres objectius han estat elaborar un protocol d'estudi que fos d'utilitat per a futurs treballs i contribuir a establir els factors determinants de la distribució dels mesoteliomes pleurals d'origen ambiental en aquesta comarca.

Mètode: Aquesta memòria de tesi s'estructura mitjançant l'anàlisi de dos articles prèviament publicats en revistes científiques indexades.

Resultats: En la primera publicació s'ha posat de manifest que davant de la presència d'un focus emissor de fibres d'amiant que actua com agent contaminador, la distància i els factors meteorològics locals són els determinants de la distribució dels pacients afectats de mesotelioma pleural d'origen ambiental. En la segona publicació cal significar què es presenta un protocol d'estudi de les patologies per amiant i que aquest, constitueix una eina per aprofundir en la investigació d'aquestes afeccions.

Conclusions: La conclusió general és que els resultats exposats confirmen la hipòtesi global de que l'activitat de la fàbrica de fibrociment ha condicionat l'estat de salut dels habitants de la comarca, no tant sols dels treballadors de la factoria sinó també dels convivents amb treballadors i també dels ciutadans que residien a prop de la mateixa. En aquest últim grup de exposats les conclusions han estat què la distància del seu domicili al focus emissor i les característiques dels vents locals (direcció i intensitat) tenen un marcat impacte en el risc de desenvolupar un mesotelioma d'origen ambiental. Del segon article la conclusió es de que ara disposem d'un protocol d'estudi científic què és podrà utilitzar per a futurs treballs de investigació.

3.- Introducció

3.1 L'amiant

3.1.1 Definició, varietats i propietats

La paraula **amiant**, que ve del llatí i significa incorruptible i la paraula **asbest**, que prové del grec i significa indestructible. S'utilitzen totes dues per designar a un grup de silicats hidratats de ferro, alumini, magnesi i calç que es presenten a la naturalesa en forma fibrosa i estructura cristal·lina, (www.amianto.net,2018). La denominació d'asbest s'utilitza més a Amèrica i al nord d'Europa, mentre que la d'amiant s'empra als països mediterranis. Aquest material s'extrau en mines generalment al aire lliure.

Las varietats d'amiant es classifiquen en dos grans grups (veure figura número 1) (WHO,1986):

- Serpentina: de fibres corbes al microscopi electrònic, del que el crisòtil o amiant blanc és el seu únic membre, més del 90% de l'amiant utilitzat ha estat d'aquest tipus.
- Amfibols: de fibres rectes i llargues, hi ha 5 tipus:
 - Amosita o amiant marró
 - Crocidolita o amiant blau
 - Antofilita
 - Tremolita
 - Actinolita

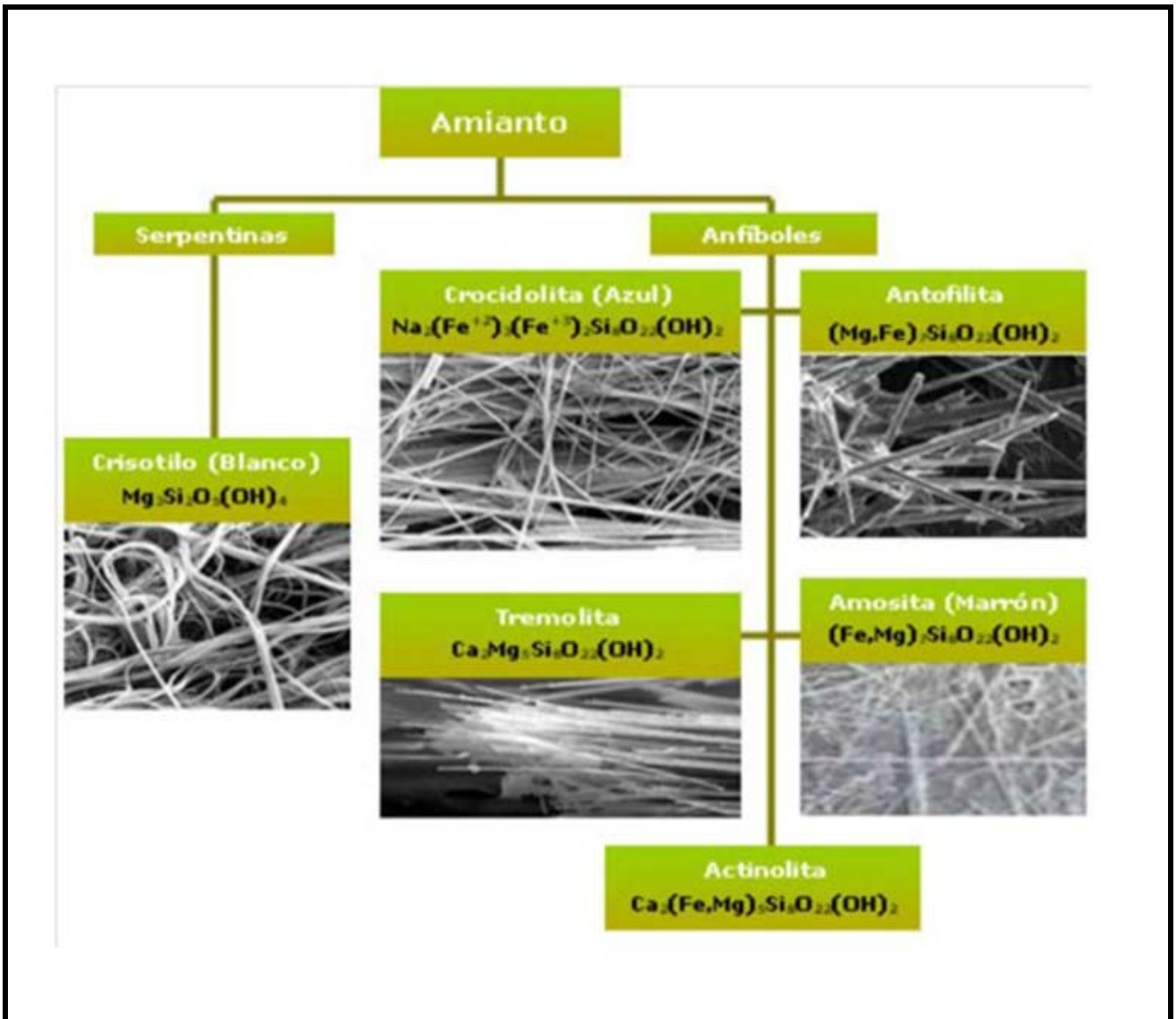


Figura 1: Varietats de l'amiant.

És incombustible, resistent, insoluble i un important aïllant tèrmic i elèctric, Són aquestes característiques juntament amb la seva abundància i el seu baix cost les el que han fet que fos molt àmpliament utilitzat a Europa durant el segle XX i encara avui a la major part del planeta (Virta, JP 2010)

3.1.2. Visió històrica:

- El material va ser conegut a l'Antiguitat.
- Hi ha testimonis de que 2500 anys a.C., ja es feia servir a Finlàndia per terrissaires
- La referència més antiga sobre l'amiant correspon al text grec "Sobre Roques", escrit el 300 a.C. per Tofrastos, deixeble d' Aristòtil, qui el descriu com "una substància que crema com la fusta, quan es barreja amb oli, però que no es consumeix". L'asbest s'extreia d'algunes mines de Creta, don es transportava a Grècia, Roma i Egipte.
- Plini va descriure algunes de les propietats i dels seus usos en teles d'asbest.
- Plutarc va descriure les torxes de les làmpades de les vestals fetes amb amiant.
- Els romans teixien teles emprades en la incineració de cadàvers per què les cendres del cos no es barreassin amb les de la llenya.
- Carlemany posseïa unes estovalles fetes amb fibres d'asbest amb les que impressionava els comensals fent actes de foc.
- Marc Polo (1254-1324 dC, al segle XIII, va visitar les mines xineses d'amiant i va descriure el procés d'extracció del mineral des de la roca i descriu teixits fets amb el material.(www.afectatsamiant.com/historia,2009).

3.1.3. Ús industrial

La utilització a gran escala d'aquest mineral comença amb la revolució industrial, i més concretament amb la invenció de la màquina de vapor que necessitava de materials molt resistents a l'escalfor. Des de llavors es coneixen més de 3300 patents de productes que contenen amiant en diferents sectors industrials (SEPAR, Normativa 72, 2017), però va ser com a material aïllant i sobre tot per fabricar fibrociment on s'ha utilitzat més. La dècada dels 80 correspon a la màxima importació i utilització a l'estat espanyol i a Cerdanyola. (López-Abente G et al,2013)

L'ús industrial es pot fer de diferents maneres segons les formes de presentació del mineral:

-A l'engròs, tal com arriba de les mines i es per fer-lo servir com:

- Aïllant de caliuajats de forns, calderers o recobriments de canonades
- Aïllant de divisions, portes tallafocs, recobriments de neveres i congeladors.
- Fer flocatges (amiant projectat) sol o barrejat amb altres fibres per protecció contra
- Incendis, aïllaments acústics o tèrmics.

-En fulles o plaques:

- Per fer d'aïllant tèrmic de xemeneies, escalfadors, canonades de conducció, aparells de laboratori, electrodomèstics (torradores, planxes i cuines.), per fer juntes, soldadures.
- Per fer falsos sostres, paraments ignífugs, portes tallafocs, divisions, aïllaments acústics...

-Trenat o teixit:

- Fer corda o trena d'amiant per aïllament de portes de forn o calderes o motors.
- Fer guants i roba de bombers.
- Fer filtres d'aire, gasos o líquids.
- Fer cintes d'aïllament elèctric per transformadors i altres aparells.

- Incorporat en productes de ciment constituint el fibrociment:

- Plaques ondulades o planes per sostres o mitjaneres.
- Falsos sostres, panells de divisions interiors.
- Dipòsits i canalitzacions d'aigua.
- Xemeneies.
- Jardineres.
- Elements ornamentals.

- Incorporat a diferents materials (resines, plàstics, metalls)

- Pastilles de frens i embragues d'automòbils, trens, torns i ascensors.
- Asfalt de carreteres barrejat amb ciments, quitrans.
- Terres vinílics per cuines, gimnasos, passadissos i escorxadors.
- Peces i elements de fontaneria, calefaccions, refrigeracions. i aires condicionats.
- Pintures
- Aïllaments elèctrics barrejats amb resines.

Tota aquesta varietats de presentacions dificulta sovint la identificació com a material manipulats per un afectat i en particular quan dins de l'anamnesi es recull la historia laboral d'un treballador.

Hem de tenir present que va ser com a material aïllant i sobre tot per fabricar fibrociment on s'ha utilitzat més. De fet, el 76% de tot el amiant importat per l'estat espanyol es va utilitzar per fabricar fibrociment .(INSHT,NTP 707,2008) (López - Abente G et al, 2013)

3.1.4-Fonts d'exposició

Hi ha dos grans grups de possibles fonts d'exposició:

- **Laboral:**

És la que es dona en el lloc de treball, relacionada amb l' extracció, el transport, la manipulació i la fabricació dels productes amb amiant i després també amb l'ús i manipulació del producte ja fabricat. Les indústries implicades són les fàbriques de fibrociment, la indústria de l'automòbil, la dels ferrocarrils, la naval i la tèxtil. Des del 2002 en que es va prohibir la importació i l'ús de l'amiant a l'estat espanyol l'exposició es concentra en els treballs de gestió de residus, manteniment de edificis i instal·lacions i en la indústria del desamiantatge (SEPAR,normativa 72,2017). Dins de l'exposició laboral cal diferenciar:

-L'exposició laboral directa, que és la que produeix quan és el propi treballador que manipula personalment l'amiant,

-L'exposició laboral indirecta que afecta a un treballador que no manipula ell directament el mineral però que comparteix la mateixa nau o espai de treball.

- **Ambiental**

D'acord amb els criteris més actuals (Xu R. et al, 2018) cal diferenciar tres tipus:

-Veïnatge; per tenir el domicili a prop d'una font contaminat, sigui una mina, un terreny o una fàbrica de fibrociment.

-Convivència: És la que es dona dins de la llar del treballador que porta a casa les fibres d'amiant damunt la roba, a les sabates o al cabell i que sovint afecta a l'esposa o a la filla que rentaven i sanejaven aquesta roba.

-Casolana; és la que es dona per l'amiant que hi ha als propis elements estructurals del domicili com per exemple falsos sostres, teulades de fibrociment deteriorades, canonades d'aire condicionat jardineres, estufes o altres elements per ells mateixos quan es van deteriorant o be fent reformes, o fent activitats de lleure amb materials que contenen aquest material.

Són possibles i de fet es dona molt sovint que hi hagi concurrència de diverses fonts de contaminació. En aquests casos s'accepta com a principal la que es considera mes important per ser de més intensitat, i per aquest ordre laboral, convivència, veïnatge, casolana.(SEPAR,2017).

3.1.5-Patogènia de la fibra d'amiant

La patogènia de l'amiant dependrà de la intensitat de l'exposició i de la mida, característiques aerodinàmiques i tipus de fibra. Al ser inhalades aquestes fibres per la respiració d'un mamífer es comporten com autèntiques llances microscòpiques que circulant per l'arbre respiratori arriben als més petits i distals bronquíols i camp alveolar, ja molt a prop de la pleura on queden atrapades i és on provocaran els seus efectes nocius. Les fibres fines i allargades, com són els amfibols, tenen una major resistència als àcids i poden restar dins del parènquima pulmonar durant moltes dècades per el que la seva capacitat patogènica és més gran; el crisòtil té una menor resistència als àcids i això fa que la seva biopersistència només sigui de poques setmanes (Roggli VL et al,2010). L'amiant és un agent patògen per als éssers humans per dos vies totalment diferenciades: la primera mitjançant un procés inflamatori-fibrosant, que és el responsable de les patologies benignes i la segona per ser un cancerígen de primer nivell. (IARC,1977)

Un cop estan al camp alveolar, les fibres interactuen amb les cèl·lules del sistema immunitari alterant les seves funcions amb una participació rellevant dels macròfags alveolars amb alliberament de mediadors que produeixen grans quantitats de factor de creixement i augmenta la seva activitat fibrogenètica i les cèl·lules "natural killer". Aquests mecanismes donant lloc al procés inflamatori/fibrosant que serà el responsable de les malalties dites benignes. (Matsuzaki H,2012).

S'ha observat que la funció de les "natural killer" està alterada permetent que cèl·lules tumorals escapin al sistema immune a més que s'ha detectat la capacitat de les fibres d'amiant de produir dany directe en el ADN de les cèl·lules immunocompetents relacionades amb la defensa antitumoral (Nishimura Y,2013). A més ,els silicats produeixen l'alliberament de radicals oxidants amb efecte citotòxic capaços de produir reordenaments i delecions cromosòmiques, i mutacions dels gens reguladors i protectors del cicle cel·lular i mutacions d'oncògens (Nelson HH,2002,Fubini B 2007,Nymark P,2008) que seran els responsables de la patologia maligna per amiant.

3.1.6. Punts claus del material amiant.

- L'amiant és un material fibrós d'origen mineral.
- Molt utilitzat per la indústria del segle XX a Europa.
- Què s'esmicola fàcilment donant lloc a milions de fibres microscòpiques.
- Què a l'inhalar aquestes fibres queden retingudes al pulmó.
- Què és nociu per a els éssers humans i per a tots els mamífers.
- Que és un cancerigen de primer nivell.
- Què està prohibit a l'estat espanyol des del 2002.

3.2.- Les P.R.A. (Patologies Relacionades amb l'Amiant)

Agrupem sota la denominació de Patologies Relacionades amb el Amiant (P.R.A.) a tot un conjunt d'alteracions i malalties que estan produïdes i són conseqüència de la inhalació de fibres d'amiant (SEPAR, normativa 72, 2017).

Es tracta de set entitats benignes o no malignes i de tres entitats malignes.

Patologies no malignes relacionades amb l'amiant són:

- Fibrosi pleural (plaques o difusa)
- Vessament pleural por amiant
- Atelèctasia rodona
- Asbestosi (fibrosi pulmonar per amiant)
- Patologia obstructiva de vies aèries
- Fibrosi retroperitoneal
- Pericarditis constrictiva

Patologies malignes relacionades amb l'amiant són:

- Carcinoma broncopulmonar
- Mesoteliomes
- Altres neoplàsies

Totes elles tenen en comú el llarg període de latència (temps que passa entre la primera exposició fins la data del diagnòstic) que és com a mínim 10 anys i que pot arribar a 90 anys, encara que lo més habitual està entre 30 i 40 anys. (SEPAR,2017).

3.2.1.-Fibrosi pleural .

És la patologia més freqüent;

Pot ser localitzada o extensa

Les plaques pleurals són lesions localitzades de fibrosi pleural, constituïdes per engruiximents de col·làgens ocasionades per fibrosi hialina de la pleura parietal i/o diafragmàtica; sovint es calcifiquen, són bilaterals i freqüentment asimptomàtiques i molts cops són una troballa casual en una radiografia de tòrax feta per altres motius; la funció pulmonar sol ser normal.

Te una alta significació ja que indica que hi ha hagut una exposició a l'amiant i que cal seguir un protocol de seguiment, sigui o no per exposició laboral.

La fibrosi pleural difusa o paquipleuritis és una fibrosi extensa de la pleura visceral que pot penetrar al parènquima pulmonar i construir una crosta o cuirassa que pot ocasionar dispnea i un patró espirogràfic restrictiu. Usualment estable pot progressar i arribar a provocar restricció pulmonar, insuficiència respiratòria, cor pulmomale i èxitus.

3.2.2. Vessament pleural por amiant.

Pot ser uni o bilateral

Ha de complir els següents condicions: historia d'exposició, exclusió d'altres causes de vessament i fer un seguiment de almenys 3 anys per confirmar la seva benignitat.

3.2.3.-Atelèctasia rodona.

És una forma poc freqüent de replegament de la pleura segmentaria i perifèrica que pot simular una neoplàsia pulmonar o pleural i d'aquí la seva importància. És un diagnòstic radiològic amb un signe patognomònic com és "el signe del cometa". Si bé l'amiant és la causa més freqüent, en un 90% dels casos no és la única ja que qualsevol pleuritis amb exsudat pot arribar a provocar-la (ATS,2004).

3.2.4.-Asbestosi (fibrosi pulmonar per amiant).

És la pneumopatia intersticial difusa provocada per la inhalació de fibres d'amiant.

Depenent de la intensitat, pot ser asimptomàtica i troballa radiològica però lo habitual és que ocasioni tos i dispnea i una auscultació de crepitants bibasals tipus velcro i acropaquies.

Ha estat molt més greu amb pacients fumadors, dóna un patró restrictiu a la espirografia i pot evolucionar a cor pulmonales i èxitus.

3.2.5.-Patologia obstructiva de vies aèries.

Malgrat que aquesta patologia està inclosa dins la guia de la American Thoracic Sociated (ATS,2004), la opinió generalitzada és que l'efecte de l'amiant sobre les vies aèries és per ell mateix poc significatiu tant clínica com funcionalment, però què associat a altres malalties obstructives pot jugar un paper coadjuvant en la pèrdua de capacitat funcional.

3.2.6. Fibrosi retroperitoneal.

La fibrosi de l'espai retroperitoneal en el que estan els ronyons, els urèters i l'aorta com a principals ocupants es una malaltia poc freqüent, sovint idiopàtica però hi ha alguna evidència de què pot estar relacionada amb l'amiant (Goldoni M,2014) i aquesta circumstància fa què investigar el contacte amb l'amiant sigui una part necessària de l'anamnesi en aquests pacients.

3.2.7. Pericarditis constrictiva.

És una patologia poc freqüent i en els pocs casos en què s'ha atribuït a l'exposició per amiant ha estat associada a malaltia pleural o pleuropulmonar; Són necessàries exposicions llargues i intenses i el mecanisme patogènic és el mateix què per la patologia pleural difusa (Einarsson JT,2010).

3.2.8. Carcinoma broncopulmonar

És la primera causa de mortalitat per càncer en el estat espanyol (Ferlay J,2012) i l'amiant és un factor de risc ben documentat; es considera que és el responsable de entre un 6 i un 10 % de tots els carcinomes broncopulmonars (Baur,2018). La coexistència de tabaquisme i exposició a l'amiant té un efecte additiu i si a més el pacient presenta una asbestosi l'efecte és supraadditiu (Markowitz SB,2013). Un cop presentat el càncer de pulmó és idèntic al desenvolupat per altres agents etiològics, no hi ha predomini de tipus histològic ni de localització i pot estar induït per tots els tipus de fibres d'amiant sense distinció.

3.2.9. Mesoteliomes

És una neoplàsia de les cèl·lules mesotelials, pot ser pleural, peritoneal, pericardic o de túnica vaginalis. El més freqüent és el pleural seguit del peritoneal (Broeckx G,2018) .

En tots ells l'únic factor etiològic és l'exposició a l'amiant. Aquí ens trobem en unes circumstàncies excepcionals, tenim una neoplàsia que té com a únic factor etiològic l'exposició a l'amiant. El seu model de carcinogènesi és de "dosi-resposta" sense un llindar de seguretat (Letourneux M,1999).

Totes les fibres d'amiant el poden iniciar i és característic el seu llarg període de latència, que pot arribar excepcionalment a 90 anys; No té relació amb el tabaquisme i a dia d'avui encara estem en la fase ascendent de la presentació anual de casos (Lopez-Abente G et al,2013).

La dispnea i, el dolor toràcic són els símptomes més freqüents del mesotelioma pleural que radiològicament es presenta com un vessament. Cal sempre estudi histològic i el diagnòstic diferencial més freqüent és amb la hiperplàsia mesotelial i amb la metastasi pleural d'un adenocarcinoma; Calen criteris immunohistoquímics (Husain AN et al, 2013).

És un càncer poc freqüent i amb molt mal pronòstic. Actualment no hi ha tractament efectiu i la supervivència des de la data del diagnòstic és de 11 mesos de mitjana (Musk,AW et al,2011).

3.2.10. Altres neoplàsies

Sense una evidència tant establerta de relació com ho està amb el càncer de pulmó i en els mesoteliomes, la International Agency for Research of Cancer considera que hi ha una relació solida entre exposició a l'amiant i els càncers de laringe i d'ovari i que hi ha una associació positiva entre amiant i càncers de tot el tracte digestiu, des de faringe, esòfag, estómac, colon i recte, (Straif K et al,2009), (Wang X et al,2013).

Recentment s'ha afegit el carcinoma de laringe a la llista de neoplàsies per l'amiant reconegudes com a malalties laborals.

3.3.- Instal·lació de la fàbrica de fibrociment a Cerdanyola del Vallès, comarca del Vallès Occidental, província de Barcelona.

En el 1907 es va instal·lar al municipi de Cerdanyola, comarca del Vallès Occidental (Barcelona) la primera i més important fàbrica de fibrociment de l'estat espanyol, què va actuar com a focus contaminant, fins el seu tancament en el 1997.

En aquesta fàbrica es van processar, durant els 90 anys en què va estar activa, unes 227.365 tones d'asbest, un 9% del total importat per l'estat espanyol, el què equival a uns 910.000 m³ en volum (afectatsamiant.com/informediputacio).

L' asbest s'importava de Canadà, Zimbabwe, Sud-àfrica i la U.R.S.S. arribava en vaixell al port de Barcelona i des de aquí amb tren, fins a la fàbrica, anava empaquetat en sacs de jute (tela de sac) i es rebia i emmagatzemava a l'aire lliure dins el nucli urbà de Cerdanyola, en uns espais al costat de l'estació dels ferrocarrils, comuna a les dues ciutats de Cerdanyola i Ripollet.

El desempaquetat de l'asbest, la molta en sec i la seva manufactura es realitzaven a la fàbrica de fibrociment sense especials mesures de protecció (Pérez E and Costa E,2018). A més, cal afegir què, fins a finals del anys 80 es van escampar residus i subresidus de l'activitat de la fàbrica per els carrers i camins de les localitats pròximes (Cerdanyola i Ripollet) (www.afectatsamiant.com/historia,2009) com a substituïts de l'asfalt quan aquestes vies havien quedat malmeses per pluges o altres motius.

Per tant, tota aquesta activitat afectava no tant sols als propis treballadors (durant els 90 anys en què va estar activa, la fàbrica va arribar a donar feina a més de 5000 obrers) sinó també a la ciutadania què habitava en la seva proximitat i també als convivents dels treballadors, quan aquests tornaven a casa amb la roba de treball.

3.4. Antecedents dels treballs de la Tesi

En un anterior treball publicat (Tarrés J et al ,2009), vàrem fer un estudi i una descripció dels principals trets clínics i epidemiològics de les P.R.A. diagnosticades en la comarca del 1976 fins al 2006 (veure separata adjunta de la publicació).



Original

Enfermedad por amianto en una población próxima a una fábrica de fibrocemento

Josep Tarrés ^{a,*}, Rafael Abós-Herràndiz ^b, Constança Albertí ^c, Xavier Martínez-Artés ^d, Magdalena Rosell-Murphy ^{e,f}, Isabel García-Allas ^g, Illona Krier ^b, Emilia Castro ^h, Gloria Cantarell ⁱ, Miguel Gallego ^j y Ramon Orriols ^{k,l}

^a EAP Canaletes, Cerdanyola del Vallès, Barcelona, España

^b EAP Ripolllet, Ripolllet, Barcelona, España

^c Institut Català d'Avaluacions Mèdiques, Barcelona, España

^d EAP Sempàrera, Cerdanyola del Vallès, Barcelona, España

^e IDIAP Jordi Gol, Barcelona, España

^f Servei d'Atenció Primària Cerdanyola-Ripolllet, Cerdanyola del Vallès, Barcelona, España

^g EAP Barberà, Barberà del Vallès, Barcelona, España

^h EAP Badia, Badia del Vallès, Barcelona, España

ⁱ Servei de Medicina Interna, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^j Servei de Pneumologia, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^k Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^l CIBER de Enfermedades Respiratorias (CibeRes), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de diciembre de 2008

Aceptado el 5 de abril de 2009

On-line el 6 de junio de 2009

Palabras clave:

Amianto

Asbesto

Incidencia

Prevalencia

Asbestosis

Enfermedad pleural

Mesotelioma

Enfermedad ambiental

RESUMEN

Introducción: En 1907 se instaló en Cerdanyola (Barcelona) la primera fábrica de fibrocemento de España, que actuó como foco contaminante hasta su cierre en 1997. El objetivo del estudio ha sido conocer las características clinicoepidemiológicas de la población afectada por enfermedades relacionadas con el amianto (ERA) que había trabajado o/y vivía en el entorno de esta fábrica.

Material y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo que reúne la información disponible de los pacientes afectados de ERA que residían en el momento del diagnóstico en la zona cercana a la factoría de fibrocemento. La información se obtuvo a partir de la documentación médica de los centros de atención primaria de las 12 poblaciones circundantes y del único hospital de referencia de la zona, para los casos diagnosticados entre el 1 de enero de 1970 y el 31 de diciembre de 2006.

Resultados: En los 559 pacientes diagnosticados se identificaron 1.107 casos de ERA. La incidencia anual media entre 2000 y 2006 fue de 9,5 pacientes por 100.000 habitantes para toda la zona, y de 35,5 para la más próxima a la fábrica. La prevalencia de pacientes con ERA a fecha de 31 de diciembre de 2006 fue de 91 por 100.000 personas en toda la zona y de 353,4 en la más próxima a la fábrica. De los 1.107 casos, el 86,5% correspondía a enfermedad benigna y el 8,4% a mesotelioma pleural.

Conclusiones: En la zona estudiada, la fábrica supuso un factor de riesgo importante de ERA para sus trabajadores y la población cercana. La detección de casos mostró una tendencia ascendente. La incidencia de ERA fue muy elevada.

© 2008 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Asbestos-Related Diseases in a Population Near a Fibrous Cement Factory

ABSTRACT

Keywords:

Asbestos

Incidence

Prevalence

Asbestosis

Pleural disease

Mesothelioma

Environmental disease

Background and Objective: The first fibrous cement factory in Spain was set up in Cerdanyola, Barcelona, in 1907 and was a source of pollution there until it was closed in 1997. The aim of this study was to determine the clinical and epidemiologic characteristics of the population with by asbestos-related diseases who had worked in the factory and/or lived in the vicinity.

Material and Methods: We retrospectively collected information available on patients with asbestos-related diseases who at the time of diagnosis had resided in the area near the fibrous cement factory. Information was obtained from the medical records of the primary care centers of the 12 surrounding towns and the sole referral hospital in the area for cases diagnosed between January 1, 1970 and December 31, 2006.

Results: In the 559 patients diagnosed, 1107 cases of asbestos-related diseases were identified. Between 2000 and 2006, the average annual incidence was 9.5 cases per 100 000 inhabitants for the entire study area and 35.5 cases per 100 000 for the area nearest the factory. The prevalence of asbestos-related diseases as of December 31, 2006 was 91 cases per 100 000 inhabitants in the entire study area and 353.4 cases per 100 000 in the area nearest the factory. Of the 1107 asbestos-related disease cases identified, 86.5% were benign and 8.4% pleural mesothelioma.

Conclusions: The factory introduced an important area-wide risk factor for asbestos-related diseases for both workers and for the nearby population. The number of cases of asbestos-related diseases detected annually showed an upward trend. The incidence was extremely high in the period studied.

© 2008 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El amianto es un mineral fibroso que, por sus propiedades, ha sido utilizado por el ser humano desde la antigüedad, sobre todo en la industria a partir del siglo XIX¹. Su inhalación causa distintas alteraciones y afecciones englobadas bajo la denominación de enfermedades relacionadas con el amianto (ERA)². La primera población de riesgo que se describió fue la trabajadora, ya que la mayoría de los pacientes con ERA tienen una historia de intensa exposición laboral al amianto. A principios de los años sesenta se demostró que las ERA no sólo afectaban a los trabajadores expuestos directamente en su trabajo, sino que también la población situada alrededor de un foco contaminante podía adquirir una ERA³.

Aunque España no es un productor de amianto, su uso en diferentes industrias fue especialmente alto entre 1960 y 1984⁴, alcanzando su máximo en 1973⁵. Se espera que, dado el prolongado período de latencia, al menos algunas de estas enfermedades se incrementen en Europa hasta aproximadamente la segunda década del siglo XXI^{6,7}. En 1907 se instaló la primera fábrica de fibrocemento en España, entre Cerdanyola y Ripollet, en la provincia de Barcelona. Esta empresa actuó de foco contaminante hasta su cierre en 1997. Preocupados por la elevada frecuencia de ERA detectadas en el ámbito de la asistencia primaria de esta zona, se consideró la oportunidad de estudiar estas enfermedades en una población que había trabajado y/o vivía en el entorno de una gran fábrica de fibrocemento, motivo por el cual se diseñó el presente trabajo. Su objetivo es conocer las características clinicoepidemiológicas de la ERA en esta población expuesta.

Material y métodos

Se trata de un estudio de casos retrospectivo, realizado entre 2004 y 2007. Se reunió la información epidemiológica y clínica disponible de los pacientes diagnosticados de ERA que residían en la zona situada alrededor de una industria de fibrocemento ubicada entre Cerdanyola y Ripollet, en la provincia de Barcelona. En lugar de definir un determinado radio alrededor del foco emisor, se optó por incluir todas las poblaciones cercanas a dicho foco, con la finalidad de no dejar fuera ningún núcleo poblacional importante que hubiera podido quedar fuera de ese radio. Esta zona, que tiene un único hospital de referencia (Consorci Sanitari Parc Taulí), incluye 12 municipios de la comarca del Vallès Occidental: Badia, Barberà del Vallès, Castellar del Vallès, Cerdanyola del Vallès, Palau de Plegamans-Solità, Polinyà, Ripollet, Sabadell, Sant Quirze del Vallès, Sant Llorenç Savall, Santa Perpètua de la Mogoda y Sentmenat. La población de referencia, según el censo de 2005, es de 417.785 habitantes, de los que 93.386 residen en las ciudades más cercanas al foco (Cerdanyola-Ripollet).

La información se obtuvo a partir de toda la documentación médica disponible, especialmente la de los centros de atención

primaria de las poblaciones mencionadas y del hospital de referencia. Tanto si el caso provenía de un centro de atención primaria como si provenía del hospital de referencia, un solo médico de familia, que además es especialista en neumología, se encargó de reunir, revisar y validar los datos del estudio. Se recogieron los casos diagnosticados entre el 1 de enero de 1970 y el 31 de diciembre de 2006, ya que la información disponible anterior a ese intervalo era insuficiente.

Se consideró caso de ERA cualquiera de las alteraciones y enfermedades causadas por la inhalación de fibras de amianto^{2,8}. Se trata de 6 entidades benignas (las placas pleurales, el engrosamiento pleural, los derrames pleurales benignos, las atelectasias redondas, la asbestosis y la obstrucción crónica al flujo aéreo bronquiolar) y de 4 entidades malignas (el mesotelioma pleural, el mesotelioma peritoneal, el carcinoma broncopulmonar y otras neoplasias relacionadas con el amianto). Se aceptó el caso de ERA si la enfermedad o alteración cumplía 2 requisitos: a) diagnóstico realizado por criterios clinicoepidemiológicos, técnicas de imagen y/o anatomía patológica, y b) exclusión de otras posibilidades diagnósticas^{2,8}. Para aceptar un caso de carcinoma broncopulmonar en pacientes con exposición por convivencia o ambiental, se requirió la presencia de otras alteraciones indicativas de ERA. Los casos se clasificaron según su fuente de exposición en: a) laboral (se requería la presentación de documentación fidedigna que acreditase la relación de la actividad laboral del trabajador con la exposición al amianto); b) convivencia (se requería haber compartido habitualmente el domicilio con un trabajador expuesto en su trabajo al amianto), y c) ambiental (se requería que la residencia habitual estuviera en la zona estudiada). Aunque en un mismo caso pueden coexistir varios tipos de exposición, el caso se clasificó en el grupo con la exposición supuestamente más alta: laboral, convivencia y ambiental, por este orden.

A lo largo del estudio se siguieron los criterios de confidencialidad y ética en el tratamiento de los datos personales.

Análisis estadístico

Para el análisis bivariante se utilizaron el test de la χ^2 y el de la t de Student, y se eligió el punto de corte del 5% para la significación estadística. El análisis de los datos se realizó con el paquete SPSS. Para el cálculo de la incidencia acumulada se utilizó la media anual de los datos obtenidos entre 2000 y 2006, por ser más homogéneas las técnicas de diagnóstico y la calidad de los registros que en años anteriores. Los resultados se especifican para el conjunto de la zona estudiada (población total: 417.715) y para las poblaciones de Cerdanyola-Ripollet (población total: 93.386). El cálculo de la prevalencia, que también se especifica para ambas zonas, se refiere a los casos vivos hasta el 31 de diciembre de 2006. La información población de los municipios incluidos durante los años del período de estudio se obtuvo a partir de los diversos censos, proporcionados por el Instituto de Estadística de Cataluña para 2005 (IDESCAT)⁹.

Resultados

En 559 pacientes diagnosticados se identificaron 1.107 casos de ERA, con una media de 1,98 casos por paciente. Un total de 228 pacientes (40,9%) presentaban una sola ERA; 204 (36,4%) tenían 2, y 127 (22,7%) tenían 3 o más en el momento del diagnóstico. La edad media (\pm desviación estándar) de los 559 pacientes, de los que 413 (74%) eran varones, fue de $63,9 \pm 12,2$ años.

La fuente de exposición fue laboral en 400 pacientes (71,6%), por convivencia en 61 (10,9%) y ambiental en 98 (17,5%). De los 400 pacientes por exposición laboral, en 364 (91%) el origen estuvo en la fábrica de fibrocemento y en 36 (9%) en otras empresas, todas ellas localizadas en la zona de estudio.

La detección anual de casos nuevos se presenta en la figura 1. Su evolución muestra una tendencia ascendente, con un incremento anual del número de casos desde su inicio. En el registro de 2006 fue de 58 casos. Se evidencian 2 picos, uno entre los años 1975 y 1978, y otro en los años 2003-2006. La tendencia de la enfermedad maligna muestra un curso ascendente, pero mucho más aplanado, siendo 6 los casos correspondientes al año 2006.

En la tabla 1 se muestra la incidencia media acumulada en el período 2000-2006. La incidencia global de pacientes con ERA es de 9,5 por 100.000 habitantes y año (13,2 en varones y 5,8 en mujeres) en toda la zona, y aumenta hasta 35,5 por 100.000 y año (45,5 en varones y 25,4 en mujeres) en el foco Cerdanyola-Ripollet. La incidencia media acumulada del mesotelioma pleural para ese mismo período es de 1,5 por 100.000 y año (2,3 en varones y 0,7 en mujeres) en toda la zona, y de 4,7 por 100.000 y año (6,7 en varones y 2,8 en mujeres) en la zona Cerdanyola-Ripollet.

En la tabla 2 se recoge la prevalencia de la ERA a fecha de 31 de diciembre de 2006. La prevalencia global es de 91 pacientes por 100.000 personas (125,5 por 100.000 en varones y 57 por 100.000 en mujeres) en toda la zona, y aumenta hasta 353,4 por 100.000 (457,6 por 100.000 en varones y 248,8 por 100.000 en mujeres) en la zona de Cerdanyola-Ripollet.

En la tabla 3 se presenta la distribución de los casos de ERA, su tiempo de exposición y el período de latencia según la fuente de exposición. De los 1.107 casos, 958 (86,5%) correspondían a enfermedad benigna —737 (66,3%) de enfermedad pleural benigna y 221 (20%) de asbestosis— y 149 (13,4%) a neoplasias, de las que el mesotelioma pleural, con 93 casos (8,4%), era el más frecuente. De entre las enfermedades malignas, la práctica totalidad de carcinomas broncopulmonares y mesoteliomas peritoneales fueron de origen laboral, mientras que los mesoteliomas pleurales aparecieron tanto en casos con exposición laboral (62%) como con exposición por convivencia (15%) y ambiental (23%); es decir, el 38% de los mesoteliomas tuvo un origen no laboral. Se identificaron 34 casos de carcinoma broncopulmonar de origen laboral, con un tiempo medio de exposición de $23,2 \pm 9,9$ años.

El tiempo global medio de exposición fue de $22,2 \pm 15,3$ años, y fue de $18,5 \pm 11$; $27,9 \pm 16,3$, y $37,6 \pm 21,6$ para los casos con exposición laboral, de convivencia y ambiental, respectivamente ($p < 0,001$). Cuando el tiempo de exposición se analizó para cada una de las ERA, también se observaron diferencias significativas según la fuente de exposición. El período de latencia global fue de $40,9 \pm 15,1$ años, siendo de $37,1 \pm 13,2$; $52,5 \pm 10,9$, y $52,7 \pm 16,8$ para las exposiciones laboral, de convivencia y ambiental, respectivamente ($p < 0,001$). Cuando el período de latencia se analizó para cada una de las ERA, también se evidenciaron diferencias significativas según la fuente de exposición.

En la tabla 4, donde se muestra la distribución de los casos por sexo según fuentes de exposición, se observan diferencias significativas entre ambos sexos en cada tipo de exposición.

Discusión

Hasta 1960 los estudios sobre enfermedades causadas por amianto se centraron exclusivamente en la población laboral. A partir de entonces, diversas observaciones constataron la posibilidad de adquirir estas enfermedades fuera del ámbito laboral³.

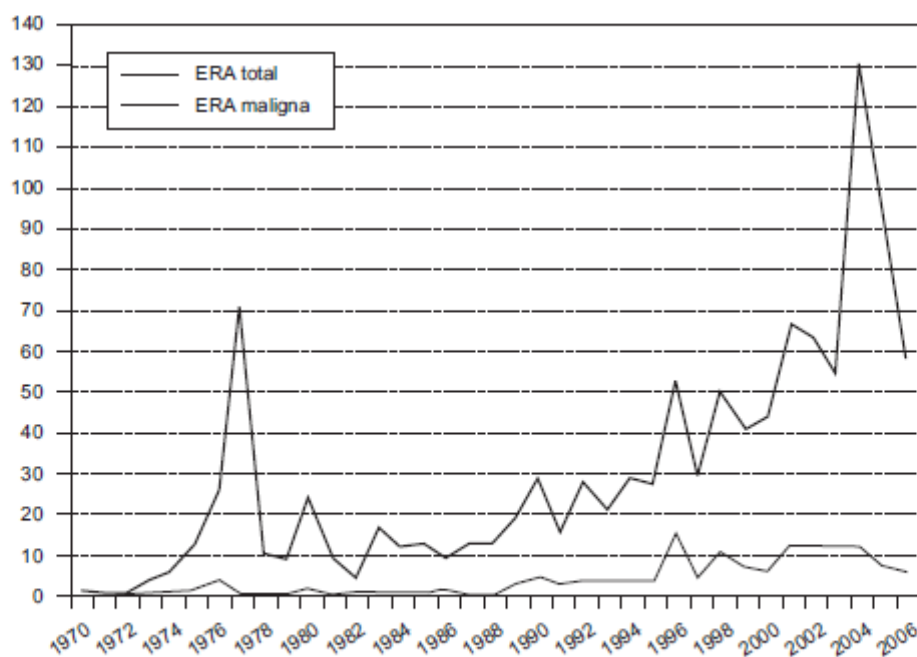


Figura 1. Número de casos de enfermedad relacionada con el amianto (ERA), total y maligna, según año de diagnóstico.

Tabla 1
Incidencia de las distintas enfermedades relacionadas con el amianto (ERA) por 100.000 habitantes

	Toda la zona			Foco Cerdanyola-Ripollet		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
Total de pacientes con ERA	13,2	5,8	9,5	45,5	25,4	35,5
Placas pleurales	9,4	5,2	7,3	33,0	23,0	28,0
Paquipleuritis	5,0	2,2	3,6	17,7	9,5	13,6
Derrame pleural benigno	2,0	0,3	1,2	5,8	1,5	3,7
Atelectasia	0,9	0,1	0,5	3,7	0,3	2,0
Asbestosis	3,6	1,4	2,5	13,7	6,4	10,1
Mesotelioma pleural	2,3	0,7	1,5	6,7	2,8	4,7
Mesotelioma peritoneal	0,9	0,0	0,4	2,7	0,0	1,4
Carcinoma de pulmón	0,8	0,0	0,4	3,1	0,0	1,5

Valores expresados como número de casos diagnosticados entre 2000 y 2006 (media anual) por cada 100.000 habitantes (padrón de 2005).

Tabla 2
Prevalencia de las distintas enfermedades relacionadas con el amianto (ERA) por 100.000 habitantes

	Toda la zona			Foco Cerdanyola-Ripollet		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
Total de pacientes con ERA	125,5	57,0	91,0	457,6	248,8	353,4
Placas pleurales	107,2	55,1	80,9	399,8	240,3	320,2
Paquipleuritis	44,9	15,2	29,9	168,9	66,5	117,8
Derrame pleural benigno	12,5	2,8	7,7	40,6	12,9	26,8
Atelectasia	8,2	1,4	4,8	36,3	4,3	20,3
Asbestosis	53,6	15,7	34,5	192,4	68,6	130,6
Mesotelioma pleural	1,4	0,5	1,0	4,3	2,1	3,2
Mesotelioma peritoneal				0,0	0,0	0,0
Carcinoma de pulmón	1,9	0,0	1,0	8,6	0,0	4,3

Valores expresados como número de casos vivos a 31 de diciembre de 2006 por cada 100.000 habitantes (padrón de 2005).

Fue en Finlandia donde en 1960, por vez primera, Kiviluoto¹⁰ atribuyó la presencia de calcificaciones pleurales en granjeros a una mina de antofilita cercana a sus viviendas. Más tarde, sin embargo, se señaló que el alto contenido en amianto de las rocas de aquel lugar, como posteriormente se ha demostrado también en otras zonas geográficas¹¹⁻¹⁴, podía haber sido la verdadera fuente de exposición¹⁵. Wagner et al¹⁶, también en 1960, describieron la aparición de mesotelioma pleural en sudafricanos que nunca habían trabajado como mineros, y achacaron esta enfermedad a la importante explotación minera de amianto en la zona donde vivían. Estudios posteriores, todos ellos centrados asimismo en el mesotelioma maligno¹⁷⁻²¹, permitieron confirmar que un foco ambiental de amianto como una mina, una fábrica o una empresa podía originar a su alrededor un incremento de la enfermedad. Sin embargo, en alguno de estos estudios era difícil discernir si la enfermedad había sido producida sólo por la exposición ambiental, ya que no podía descartarse por completo la exposición laboral o la ocasionada por convivencia con algún trabajador directamente expuesto²². Creemos que la importancia de nuestro estudio reside, en primer lugar, en que describe el impacto de un importante foco emisor de amianto en la totalidad de la población que vivía a su alrededor, diferenciando entre exposición laboral, por convivencia y por contaminación ambiental. En segundo lugar, nuestro estudio no sólo se centra en el mesotelioma maligno, sino que incluye todas las enfermedades malignas y benignas relacionadas con el amianto.

La incidencia y su tendencia a aumentar en los próximos años está bien documentada en el mesotelioma^{6,7}, pero no en el conjunto de las ERA. Nuestro estudio constata para esta

enfermedad una incidencia media de 9,5 pacientes por 100.000 habitantes y año, y un curso ascendente en la detección de casos nuevos, con 2 picos en 1976-1977 y 2004-2006. Probablemente este hecho se debió en buena parte a la detección de casos de ERA benigna por 2 actuaciones concretas: la primera fue una revisión exhaustiva de la población laboral de la fábrica de fibrocemento, iniciada a demanda del comité de empresa²³, y la segunda corresponde a un efecto llamada sobre la población de la zona al difundirse las actividades de nuestro estudio.

La ERA maligna no presentó los picos de detección de casos nuevos porque es poco probable que pase inadvertida. En la literatura médica la incidencia de mesotelioma en la población general es de 0,1 a 0,3 casos por 100.000 habitantes y año^{8,24}. En nuestro estudio fue de 1,5 casos por 100.000 habitantes y año, y aumentó a 4,7 en el área de los municipios colindantes de Cerdanyola y Ripollet. Esta incidencia acumulada fue incluso superior a la de 2,4 por 100.000 habitantes y año comunicada en esta zona más próxima a la fábrica de fibrocemento por Agudo²⁵. Es posible que esta variación se deba a que este último estudio se basó en los boletines de defunción, que no siempre reflejan con exactitud la causa del fallecimiento. Otro estudio²⁶ más reciente constata un riesgo relativo de muerte por cáncer de pleura de 1,5 o superior, y confirma que Cerdanyola es el municipio de España con una mayor tasa de mortalidad por esta enfermedad. En nuestro estudio destaca también la alta prevalencia de formas benignas de ERA, sobre todo en Cerdanyola-Ripollet. En contraposición, la prevalencia de ERA maligna fue lógicamente baja, al estar expresado este índice como número de casos vivos y ser elevada la mortalidad de estas formas clínicas.

La edad media y la distribución general por sexos de la ERA en nuestro estudio no difieren de los datos reportados en la literatura médica²⁷. Al realizar el análisis según la fuente de exposición, se constató una mayor proporción de varones en la ERA relacionada con la exposición laboral, en concordancia con una mayor proporción de trabajadores de este sexo en la fábrica de fibrocemento. Resulta también interesante destacar que la ERA relacionada con la exposición por convivencia afecta al doble de mujeres que varones (64 casos frente a 34), mientras que en la relacionada con la exposición ambiental la mayoría son varones (105 frente a 71). Este hecho podría relacionarse con el hecho que las mujeres permanecen más tiempo dentro del domicilio que los varones. Nuestro estudio constata además que un 29% de todas las ERA, casi uno de cada 3 casos, no está relacionada con la exposición laboral. Este dato muestra el impacto que puede tener un foco contaminante en la población general y extiende el problema de la ERA más allá del contexto laboral al campo de la salud pública²⁸⁻³⁰. Además, este hecho tendría otras importantes implicaciones en la atención primaria y en la medicina general, como, por ejemplo, que la historia clínica en pacientes con ERA debería incluir no sólo aspectos de la vida laboral, sino también otros como el lugar de residencia.

En nuestra serie, el tiempo de exposición de las ERA de origen ambiental (37,6 años) fue mayor que el aquellas en que el origen era la convivencia (27,9 años), y éste, a su vez, superior al de las ERA de origen laboral (18,5 años). Estas diferencias parecen explicables al depender estas enfermedades de la dosis total acumulada de amianto en los tejidos. Así, los pacientes que en general presentan una exposición menos intensa, como sería la de origen ambiental, precisarían más tiempo de exposición para alcanzar la misma dosis total acumulada que aquéllos con exposición por convivencia, y éstos aún más que aquéllos por exposición laboral. Los tiempos de latencia de las ERA de origen ambiental (52,7 años) y por convivencia (52,5 años) fueron superiores a los de aquéllas de origen laboral (37,1 años). Estas diferencias serían explicables, en primer lugar, porque, lógicamente, la intensidad de la exposición ambiental y por convivencia

Tabla 3
Casuística, tiempo de exposición y de latencia por tipo de exposición

	Total	Laboral	Convivencia	Ambiental	p
Placa pleural					
Casos	436 (39,4%)	308	49	79	
Tiempo de exposición (años)	22,5 ± 16,1	18,3 ± 11,7	27,3 ± 17,0	38,3 ± 21,6	<0,0001
Período de latencia (años)	42,8 ± 15,2	38,6 ± 13,5	54,1 ± 10,6	53,9 ± 15,9	<0,0001
Engrosamiento pleural					
Casos	218 (19,7%)	155	26	37	
Tiempo de exposición (años)	22,7 ± 15,6	18,8 ± 11,5	31,2 ± 18,8	34,9 ± 21,3	<0,0001
Período de latencia (años)	42,0 ± 14,3	38,8 ± 12,4	51,7 ± 12,0	49,8 ± 18,1	<0,0001
Derrame pleural benigno					
Casos	58 (5,2%)	48	3	7	
Tiempo de exposición (años)	22,9 ± 15,0	19,3 ± 10,8	40,7 ± 6,7	43,0 ± 24,6	<0,0001
Período de latencia (años)	42,9 ± 13,0	40,7 ± 12,1	53,1 ± 7,2	55,9 ± 13,8	<0,01
Atelectasia					
Casos	25 (2,2%)	15	4	6	
Tiempo de exposición (años)	26,8 ± 19,4	18,3 ± 14,4	43,8 ± 20,4	38,9 ± 19,7	<0,05
Período de latencia (años)	46,8 ± 15,0	39,9 ± 12,4	60,7 ± 7,6	56,5 ± 14,7	<0,01
Asbestosis					
Casos	221 (20%)	191	10	20	
Tiempo de exposición (años)	21,5 ± 12,8	19,9 ± 10,5	30,9 ± 21,4	32,8 ± 20,2	<0,0001
Período de latencia (años)	36,8 ± 15,8	34,3 ± 14,2	55,2 ± 13,2	53,3 ± 17,1	<0,0001
Mesotelioma pleural					
Casos	93 (8,4%)	58	14	21	
Tiempo de exposición (años)	21,1 ± 14,0	17,2 ± 10,5	26,7 ± 14,8	31,1 ± 18,6	<0,0001
Período de latencia (años)	42,0 ± 12,0	39,3 ± 9,6	48,4 ± 9,3	46,3 ± 18,5	<0,05
Mesotelioma peritoneal					
Casos	19 (1,7%)	19			
Tiempo de exposición (años)	16,9 ± 8,3	16,9 ± 8,3			
Período de latencia (años)	40,5 ± 8,3	40,5 ± 8,3			
Carcinoma pulmonar					
Casos	37 (3,3%)	34	2	1	
Tiempo de exposición (años)	25,3 ± 13,8	23,2 ± 9,9	31,2 ± 6,9	83,2	<0,0001
Período de latencia (años)	40,6 ± 12,9	38,0 ± 9,0	59,6 ± 3,8	89,1	<0,0001
Todas las formas de ERA					
Casos	1107 (100%)	828 (74,8%)	108 (9,7%)	171 (15,4%)	
Tiempo de exposición (años)	22,2 ± 15,3	18,5 ± 11,0	27,9 ± 16,3	37,6 ± 21,6	<0,0001
Período de latencia (años)	40,9 ± 15,1	37,1 ± 13,2	52,5 ± 10,9	52,7 ± 16,8	<0,0001

Valores expresados como número de casos (porcentaje de cada tipo de presentación de ERA sobre todas las presentaciones y porcentaje de cada tipo de exposición sobre todas las exposiciones). Tiempo de exposición y período de latencia expresados en media ± desviación estándar.

Tabla 4
Enfermedades relacionadas con el amianto según la fuente de exposición y el sexo

Fuente de exposición	Varón	Mujer	Total	p
Laboral	691	137	828	<0,0001
No laboral				
Convivencia	34	69	103	<0,05
Ambiental	105	71	176	<0,05
Total	830	277	1.107	

Valores expresados como número de casos.

es menor que la de la exposición laboral, y en segundo lugar, porque la población laboral tuvo más oportunidades de que se le diagnosticara una ERA al estar sometida (a diferencia de la población general) a exámenes médicos de prevención y de diagnóstico sistemático de estas enfermedades.

La enfermedad neoplásica por amianto representa el 13% de todas las ERA identificadas y, dentro de ella, el mesotelioma pleural, con un 8% (93 casos), es la más frecuente. Es de destacar que un 38% de los mesoteliomas pleurales no fueron de origen laboral, lo que, además de concordar con los datos de otros estudios realizados en la misma zona^{25,31,32} y también en otros países^{16-21,29}, confirma el impacto del amianto en la población general que vive cerca de un importante foco contaminante. Nuestro estudio también constata, como ya se ha mencionado en

otro artículo³³, la rareza del mesotelioma peritoneal en la población no laboral. Hay que señalar que esta localización está generalmente más asociada con una exposición muy intensa al amianto³⁴. Se ha documentado que la incidencia de esta enfermedad en países industrializados sería de 0,05 a 0,3 casos por 100.000 en varones³⁵. Sin embargo, en nuestro estudio fue de 2,7 casos por 100.000 varones en el foco más cercano. Este dato, a pesar de que no disponemos de mediciones durante el período de actividad de la fábrica de fibrocemento, hace pensar que la intensidad de la exposición al amianto fue muy elevada. La gran mayoría de casos de carcinoma broncopulmonar fueron de origen laboral, lo que concuerda con el hecho de que este tipo de cáncer precisa una mayor intensidad de exposición. Además, de todas las ERA de origen laboral, el carcinoma broncopulmonar fue la que presentó un tiempo de exposición más largo (23,2 años), lo cual confirma que este cáncer requiere una alta dosis acumulada de exposición al amianto.

Financiación

Trabajo cofinanciado por el Institut d'Investigacions en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol (exp. AJ/05/0314), el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (exp. IP06/0063) y el Programa de Intensificación de la Actividad Investigadora en el Sistema Nacional de Salud (ISNS exp. INT 07/208).

Bibliografía

1. Orriols R, Costa R. Enfermedades pulmonares de origen ocupacional. En: Ferreras Valenti P, Rozman C, editors. Medicina interna. Barcelona: Elsevier; 2008. p. 822-8.
2. American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of non-malignant diseases related to asbestos. American Thoracic Society Documents. *Am J Resp Crit Care Med.* 2003;170:691-715.
3. Selikoff IJ, Nicholson WJ, Langer AM. Asbestos air pollution. *Arch Environ Health.* 1972;25:1-13.
4. Ferrer J, Martínez C. El diagnóstico de las enfermedades respiratorias causadas por asbesto. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:177-9.
5. Cárcova A. El amianto en España. Madrid: Ediciones GPS; 2000.
6. Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, Jones JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet.* 1995;345:535-9.
7. Peto J, Deacrill A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Can.* 1999;79:666-72.
8. EROL-SEPAR, grupo de trabajo. Normativa sobre el asbesto y sus enfermedades pleuropulmonares. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:153-68.
9. IDESCAT. Disponible en: www.idescat.cat/es/serviceweb/consultans_esp.jsp
10. Kiviluoto R. Pleural calcification as roentgenologic sign of nonoccupational endemic anthophyllite-asbestosis. *Acta Radiol.* 1960;194:1-67.
11. Hromek J. The mass incidence of characteristic pleural changes in citizens of the western part of the former Jihlava region. *Rozhl V Tuberk.* 1962;22:405-515.
12. Constantopoulos SH, Goudevenos JA, Saratzis N, Langer AE, Selikoff IJ, Moutsopoulos HM. Metsovo lung: pleural calcifications and restrictive lung function in northwestern Greece: environmental exposure to mineral fiber as etiology. *Environ Res.* 1985;38:319-31.
13. Baris YI, Artviridi M, Sahin AA, Bilir N, Kalyoncu F, Sebastien P. Non-occupational asbestos related chest disease in a small Anatolian village. *Br J Ind Med.* 1988;45:841-2.
14. Rey F, Boutin C, Viallat JR, Steinbauer J, Alessandroni P, Jutisz P, et al. Significance of biopersistence in relation to pathogenic effects in humans. Environmental asbestotic pleural plaques in northeast Corsica: correlations with airborne and pleural mineral analysis. *Environ Health Perspect.* 1994;102:251-2.
15. Raunio V. Occurrence of unusual pleural calcification in Finland: studies of atmospheric pollution caused by asbestos. *Ann Med Intern Fenn.* 1966;55:61.
16. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in North Western Cape Province. *Br J Ind Med.* 1960;17:250-71.
17. Newhouse ML, Thompson H. Mesothelioma of pleura and peritoneum following exposure to asbestos in the London area. *Br J Ind Med.* 1965;22:261-9.
18. Lieben J, Pitawka H. Mesothelioma and asbestos exposure. *Arch Environ Health.* 1967;14:559-63.
19. Magnani C, Ivaldi C, Botta N, Terracini B. Pleural malignant mesothelioma and environmental asbestos exposure in Casale Monferrato, Piedmont. Preliminary analysis of a case-control study. *Med Lab.* 1997;88:302-9.
20. Hansen J, De Klerck NH, Musk AW, Hobbs MST. Environmental exposure to crocidolite and mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:69-75.
21. Camus M, Siemiatycki J, Meek B. Non-occupational exposure to chrysotile asbestos and the risk of lung cancer. *N Engl J Med.* 1998;338:1565-71.
22. Case BW. Non-occupational exposure to chrysotile asbestos and the risk of lung cancer [carta]. *N Engl J Med.* 1998;339:1001.
23. Segarra F. Riesgos de la inhalación de asbestos. Su importancia clínica. *Med Clin (Barc).* 1979;72:29-33.
24. Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med.* 1999;56:505-13.
25. Agudo A. Mesotelioma pleural y exposición ambiental al amianto [tesis doctoral]. Barcelona: UAB; 2003.
26. López-Abente G, Ramis R, Pollán M, Aragónés N, Pérez-Gómez B, Gómez-Barroso D, et al. Atlas municipal de mortalidad por cáncer en España, 1989-1998. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2006.
27. Martínez C, Monsó E, Quero A. Enfermedades pleuropulmonares asociadas con la inhalación de asbestos. Una patología emergente. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:166-77.
28. Hamilton WT, Round AP, Sharp DJ, Peters TJ. High incidence of mesothelioma in an English city without heavy industrial use of asbestos. *J Pub Health.* 2004;26:77-8.
29. Kurumatani N, Kumagai S. Mapping the risk of mesothelioma due to neighborhood asbestos exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:624-9.
30. Fraser RS, Müller NL, Golman N, Paré PD. Asbestosis. En: . 4ª ed Fraser RS, Paré PD, editors. Diagnóstico de las enfermedades del tórax, vol. 4. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1999. p. 2403-31.
31. Agudo A, González CA, Bleda MJ, Ramírez J, López F, Calleja A, et al. Occupation and risk of malignant pleural mesothelioma: a case-control study in Spain. *Am J Ind Med.* 2000;37:159-68.
32. Grupo de Estudio del Mesotelioma en Barcelona (GEMEBA). Mortalidad por mesotelioma pleural en la provincia de Barcelona. *Med Clin (Barc).* 1993;101:565-9.
33. Antman KH. Current concepts: malignant mesothelioma. *N Engl J Med.* 1980;303:200-2.
34. Lee GYC, Klerk NH, Henderson DW, Musk AW. Malignant mesothelioma. En: Hendrick DJ, Burge PS, Beckett WS, Churo A, editors. Occupational disorders of the lung. Recognition, management and prevention. Edinburgh: Saunders WB; 2002.
35. Boffeta P. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Oncol.* 2007;18:985-90.

Comentaris del resultat més rellevants d'aquest article anterior.

Els principals resultats van ser la identificació de 559 pacients i d'aquests el 86,5% corresponien a E.R.A. benigna i el 8,4% eren mesoteliomes i els restants (5,18%) a carcinomes broncopulmonars. En el període 1977-2006 la incidència anual mitjana va ser de 9,5 pacients per 100.000 habitants per a tota la zona geogràfica estudiada i de 35,5 per a la més pròxima a la fàbrica. La estimació dels afectats a finals del 2006 va ser de 92 per 100.000 persones en tota la zona i de 353,4 en la més propera al focus. La detecció anual de nous casos presenta una tendència ascendent.

Vàrem descriure les principals dades clíniques i epidemiològiques de la població exposada. La font d'exposició va ser laboral en un 71,6% dels pacients, 10,9 % per convivència i 17,5% ambiental, bàsicament per veïnatge; del 400 pacients d'origen laboral el 91 % (364 de 400) ho eren per ser o haver estat treballadors de la fàbrica de fibrociment i només 36, (un 9%), ho eren per altres activitats laborals.

En aquest estudi a més d'aflorar els casos per exposició laboral es va posar de manifest el greu problema de Salut Pública i Ambiental provocat per la contaminació per convivència o per veïnatge al focus dins de la població estudiada, al constatar què més del 33% de tots els casos de qualsevol forma de P.R.A. i més d'un 38% dels mesoteliomes tenien una font d'exposició no laboral. Això va ser una troballa de gran importància.

Com a conseqüència d'aquest primer treball vàrem voler anar consolidant la recerca clínica i epidemiològica de la problemàtica provocada per l'amiant en la nostre comarca; i fruits d'aquest interès són les dues publicacions que formen la present memòria doctoral.

4. Hipòtesi

La hipòtesi global de la tesi era que la presència de la fàbrica de fibrociment, activa durant 90 anys (1907-1997) havia condicionat i condicionarà encara l'estat de salut (morbidity i mortalitat) de les poblacions properes i que aquest impacte havia estat poc definit i quantificat.

Per treballar aquesta hipòtesi general vàrem desenvolupar dos projectes de recerca en els que estàvem particularment interessats:

del primer projecte,

La hipòtesi era que la distribució dels pacients afectats per mesotelioma d'origen ambiental tenia uns determinants que calia identificar i que la distància al focus contaminant i la meteorologia local podien tenir rellevància.

del segon projecte,

La hipòtesi era que havia un indeterminat grup de factors que condicionaven la presència de patologia per amiant; que els estils de vida, els hàbits, tenien importància en l'aparició de nous casos i també en la concurrència de patologies; que els paràmetres clínics no eren estables i que podien canviar en el seguiment; que en un tant per cent no determinat s'hi afegien noves patologies per amiant en el curs evolutiu; que havien factors ambientals que condicionaven; que podia haver un agrupament geogràfic; que hi havia un infraregistre de morbidity i mortalitat i que els certificats de defunció no reflectien correctament la mortalitat per PRA. Per poder donar resposta a les qüestions plantejades en aquestes poblacions calia utilitzar un protocol de recerca adient a la problemàtica.

5. Objectius:

L'objectiu primari ha estat determinar si l'activitat industrial de la fàbrica de fibrociment havia condicionat i encara condiciona l'estat de salut de la població propera a una important fàbrica que utilitzava amiant a gran escala; L'objectiu secundari ha estat el de contribuir a definir les característiques clíniques i epidemiològiques d'aquesta afectació per amiant.

Cadascuna de les publicacions presentades tenia el seu objectiu específic.

L'objectiu del primer treball,

Ha estat identificar els determinants de la distribució dels pacients afectats de mesotelioma pleural per exposició ambiental.

L'objectiu del segon treball,

Ha estat elaborar un protocol d'estudi (atès que no hi havia cap) per identificar i estudiar els factors protectors i els factors de risc del nous pacients de P.R.A, dels pacients als que se li afegeix una nova patologia de P.R.A.

6. Presentació per publicacions:

Aquesta tesi s'ha elaborat per compendi de les següents publicacions:

- Tarrés J, Albertí C, Martínez-Artes X, Abos-Herrándiz R, Rosell-Murphy M, Garcia-Allas I, Krier I, Cantarell G, Gallego M, Canela-Soler J and Orriols R: “Pleural mesothelioma in relation to meteorological conditions and residential distance from an industrial source of asbestos”.

Occup Environ Med, vol.70, no.8, pp588-590, 2013.

PMID: 23695414.

doi:10.1136/oemed-2012-101198.

- -Magdalena Rosell-Murphy, Rafael Abos-Herrandiz, Josep Tarrés Olivella, Constança Albertí Casas, Isabel Garcia Allas, Xavier Martínez Artés, Ilona Krier Günter, Isidre Grimau Malet, Ramon Orriols Martínez and Jaume Canela-Soler: “Risk factors associated with asbestos-related diseases: a community-based case-control study”.

BMC Public Health 2013,13:723

PMID : 23915043

doi:10.1186/1471-2458-13-723

Separata del primer article

ORIGINAL ARTICLE

Pleural mesothelioma in relation to meteorological conditions and residential distance from an industrial source of asbestos

Josep Tarrés,¹ Constança Albertí,² Xavier Martínez-Artés,³ Rafael Abós-Herràndiz,⁴ Magdalena Rosell-Murphy,^{5,6} Isabel García-Allas,⁷ Ilona Krier,⁴ Gloria Cantarell,⁸ Miguel Gallego,⁹ Jaume Canela-Soler,^{10,11} Ramon Oriols^{12,13}

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Ramon Oriols, Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Catalonia, Spain; rorriols@vhebron.net

Received 25 September 2012

Revised 4 April 2013

Accepted 20 April 2013

ABSTRACT

Objectives Few studies have focused on pleural mesothelioma and environmental exposure in individuals residing around an industrial source of asbestos. The aim of this study is to determine whether residential distance and wind conditions are related to the risk of developing pleural mesothelioma.

Methods In this retrospective cohort study carried out in an area of Barcelona province (Catalonia, Spain), 24 environmental pleural mesothelioma cases were diagnosed between 2000 and 2009. We calculated the age-standardised incidence rate ratios of developing this disease in the population studied, taking into account the residential distance from the plant. For cases living within a 500-m radius of the plant, the geographical location in relation to the factory was also assessed.

Results The incidence rate of environmental pleural mesothelioma was higher in the population living within 500 m of the plant than in those living in a radius of 500–2000 m and much higher than those living at 2000–10 000 m. The highest incidence rate ratio for pleural mesothelioma (161.9) was found in the southeast quadrant of the 500-m area, coinciding with the predominant wind direction.

Conclusions Residential distance from an industrial source of asbestos and local wind conditions have a considerable impact on the risk of developing environmental pleural mesothelioma.

INTRODUCTION

In a recent study,¹ we described the main epidemiological features of asbestos-related diseases in relation to a large asbestos cement plant located in the province of Barcelona (Catalonia, Spain) that acted as a source of asbestos contamination over a period of 90 years. This cement plant, the first in Spain, began production in 1907 and was the only existing industry of this type up to 1950. It consumed a third of the entire volume of asbestos imported by Spain until it was closed in 1997. During its working period, an average of 1250 persons were employed at the plant and 14 446 tons of asbestos (80% white, 15% blue and 5% brown) were used per year. This enormous volume of raw asbestos arrived by train to the factory, which was located in the center of 1 (Cerdanyola del Vallès) of the 12 towns in the area studied, and was ground up during the manufacturing process. A risk of

developing asbestos-related diseases was documented in the workers exposed to asbestos at the plant, and in persons living with them and in the population residing in the surrounding area.

The aim of this study is to determine whether residential distance and meteorological conditions are related to differences in the risk of developing pleural mesothelioma.

METHODS

This is a retrospective cohort study whose information was obtained from the medical records of patients diagnosed with pleural mesothelioma between 2000 and 2009 attended to in the area's primary care centers and the referral hospital. All patients had been living in the area around an asbestos cement plant in the province of Barcelona for some time while the plant was functioning (1907–1997) and up to the time of the diagnosis. Patients who worked in the cement plant or lived with an asbestos worker were excluded.

Clinical and epidemiological data were recorded on a case report form specifically designed for the study, as is described in detail in a previous publication.² Diagnostic pathological features for mesothelioma were required in all cases. The duration of exposure was established as the time living in the plant area between 1907 and 1997. The latency period was the time from the start of exposure, defined as the year that patients established their residence in the asbestos cement plant area, to the diagnosis.

The patient's place of residence was determined from primary healthcare documentation and plotted on a topographic map drawn to scale, to establish the distance from the plant's central source of asbestos emission to the patient's home. Taking into consideration that the factory and its warehouses occupied a considerable area, the investigators, together with the factory workers, considered the central emission point to be the asbestos mill and the railway platform where asbestos arriving by train was unloaded. Concentric circles were drawn around the emission point at a radius of 500, 2000 and 10 000 m, and patients were classified according to their residential distance from this point. In cases living within 500 m of the plant, we established the position of their home according to the four cardinal points (dividing the circumscribed

To cite: Tarrés J, Albertí C, Martínez-Artés X, et al. *Occup Environ Med*. Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/oemed-2012-101198

area into quadrants) and documented the number of years they lived there while the plant was functioning. In addition, we specifically investigated whether any of the environmental cases lived within 500 m of two other industries in the area that manipulated asbestos, a brake factory and a factory producing thermal insulation and electrical material.

The predominant winds in the area blew from west to east and southeast at a mean annual speed of 1–2 m/s. This information was obtained from the Catalan Meteorologic Service and the Climatic Atlas of Catalonia, which is published by the Department of Environmental Management from readings taken at the meteorological station in Parc Tecnològic del Vallès, located in Cerdanyola, the town in which the asbestos cement plant was located.³

Statistical analysis

The information regarding population was obtained from data provided by the Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT, Statistics Institute of Catalonia) in 2005.⁴ We used the 2005 population as an estimation of the mean population between 2000 and 2009. χ^2 and Anova tests were performed to compare sex, mean age and exposure time between sector exposure groups. Significance was set at a p value of <0.05. Age-standardised incidence rate (IR) was calculated by direct standardisation, using the European standard population. The 95% CI was calculated with the exact Poisson method for a small number of cases. Incidence rate ratios (RRs) were calculated in relation to the most distant zone from the source (>2000 m to 10 000 m). Research ethics committee approval was obtained from Catalan Health Institute.

RESULTS

A total of 24 pleural mesotheliomas were identified. No environmental pleural mesotheliomas were detected within 500 m of the two other industries within the study area that worked with asbestos. Mean age was 69.3 (SD: 10.2) years, 15 (62.5%) patients were men and 13 (54.2%) were non-smokers. The mean duration of exposure and latency periods were 29.2 (SD: 18.0) years and 47.2 (SD: 17.1) years, respectively. Age, sex and exposure time showed no significant differences between sectors (<500 m, 500–2000 m, >2000–10 000 m, and the quadrants *southwest*, *northeast* and *southeast* at <500 m) ($p>0.05$).

The IRs and the RRs for pleural mesothelioma are shown in table 1. The IR was higher in the population living within 500 m of the plant than in those living in the area of 500–2000 m, and much higher than in those residing in the >2000–10 000-m sector.

The IR in the closest sector was 56.5-fold greater than in the farthest sector. Furthermore, within the closest sector, individuals living in the eastern quadrants and particularly those in the southeast quadrant presented a much higher RR of mesothelioma than those living in the west quadrants of the plant. The RR in the southeast quadrant was 161.9.

DISCUSSION

The findings of this study suggest that fluffed asbestos dispersed into the ambient air created an important environmental risk of pleural mesothelioma in neighborhood residents living around the asbestos cement plant investigated. In a recent study in Japan, Kuramatani and Kumagai⁵ described a higher risk of mesothelioma death with respect to the expected deaths in persons living within 600 m of a large asbestos cement plant. According to our findings, the risk varied depending on the distance of homes from the focal point of asbestos emission. In two other studies,^{6,7} however, significant higher risk with closer proximity to the industrial source was not observed. These discrepancies could be explained because of the statistical power of the study, the population and size of the studied area, the industries' capacity for contamination and the existence of other industrial sources of contamination, among others. In the present study, there were no cases of pleural mesothelioma around two other factories in the area in which asbestos was used. This is not surprising considering that in the asbestos cement plant a large volume of raw, fluffed asbestos was manipulated in the open air, while the other two factories worked with much smaller amounts of processed asbestos in closed areas. The land in the area under study is not a natural source of asbestos.⁸ It is unlikely that transport of packed raw asbestos to the plant by highway would be a determinant contribution to mesothelioma risk in this case, since the main means of transport was by freight train and unloading was done directly at the plant site. In the areas around the plant, asbestos cement residuals were only sporadically used to stabilise road surfaces between 1959 and 1974.⁹

A low wind speed can facilitate asbestos deposit and contamination near the source of emission, whereas intense winds disperse asbestos fibres a greater distance.¹⁰ The mild winds in the area of our study may have facilitated a higher concentration of fibres near the plant and contributed to the high risk of pleural mesothelioma in the neighborhoods nearby. Although it is recognised that wind direction determines the concentration of asbestos fibres in a specific area,¹⁰ only one study has considered that this meteorological factor could be related to pleural mesothelioma deaths by environmental exposure.⁵ The authors

Table 1 Age-standardised incidence rate per 100 000 person-years and incidence rate ratios of environmental pleural mesothelioma in relation to the residential distance and position to the asbestos plant

Residential distance and position in relation to asbestos plant (m)	Estimated population at risk	Pleural mesothelioma		
		IR* (95% CI)	Incidence rate ratio	
New cases 2000–2009				
> 2000–10000	325936	8	0.23 (0.02 to 0.72)	1
500–2000	83970	6	0.70 (0.28 to 1.44)	3.1
<500	7879	10	12.92 (10.77 to 15.33)	56.5
Northwest	1726	0	—	—
Southwest	3190	1	3.27 (2.27 to 4.63)	14.3
Northeast	750	1	12.56 (10.50 to 15.00)	54.9
Southeast	2213	8	37.03 (33.33 to 40.98)	161.9

*IR: age-standardised incidence rate, new cases 100 000 person-years.

reported a significantly elevated standardised mortality ratio up to 2200 m from the factory in the same direction in which the wind predominantly blew. In our study, the RR of pleural mesothelioma was very high in the northeast and southeast quadrants of the 500-m sector, coinciding with the study area's predominant wind direction. The fact that no statistically significant differences in age, sex and exposure time were found in different sectors, makes it unlikely that these variables influence our findings.

The results of this study show that the residential distance from a contaminating industrial source of asbestos and the predominant wind conditions in the area can have an influence on the risk of developing environmental pleural mesothelioma.

What this paper adds

- ▶ Little is known if residential distance from a contaminating industrial source of asbestos and the wind conditions in the area can have an influence on the incidence rate ratios of developing pleural mesothelioma.
- ▶ The rate ratio of pleural mesothelioma was higher the closer the distance from the asbestos cement plant and in the same direction in which the wind predominantly blew.
- ▶ Residential distance and wind conditions in an area where there was a contaminating industrial source of asbestos could have implications for clinical practice and public healthcare policies.

Author affiliations

¹EAP Canaletes, Cerdanyola del Vallès, Institut Català de la Salut, Barcelona, Catalonia, Spain

²Institut Català d'Avaluacions Mèdiques i Sanitàries, Barcelona, Catalonia, Spain

³EAP Serrapareira, Cerdanyola del Vallès, Institut Català de la Salut, Barcelona, Catalonia, Spain

⁴EAP Pinetons, Ripollet, Institut Català de la Salut, Barcelona, Catalonia, Spain

⁵Scientific Department, IDIAP Jordi Gol, Barcelona, Catalonia, Spain

⁶Servei d'Atenció Primària Cerdanyola-Ripollet, Institut Català de la Salut, Barcelona, Catalonia, Spain

⁷EAP Barberà, Barberà del Vallès, Institut Català de la Salut, Barcelona, Catalonia, Spain

⁸Servei de Medicina Interna, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, Catalonia, Spain

⁹Servei de Pneumologia, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, Catalonia, Spain

¹⁰Departament de Salut Pública, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

¹¹Department of Epidemiology and Biostatistics, College of Public Health, University of South Florida, Tampa, USA

¹²Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Catalonia, Spain

¹³Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto Nacional de Salud Carlos III, Barcelona, Catalonia, Spain

Acknowledgements The City Hall of Cerdanyola kindly provided the population data for each quadrant within a radius of 500 m from the focal point of asbestos emission. The authors thank Celine Cavallo for English language support and Rosa Lloria for technical assistance in the writing and preparation of the manuscript.

Contributors JT: Contributed to the study design and hypothesis, clinical assessment, data interpretation, and drafting and revising the manuscript. Guarantor of the paper. CA: Contributed to the statistical analyses, data interpretation, and drafting and revising the manuscript. Guarantor of the paper. XM-A: Contributed to the clinical assessment, data management, and manuscript revision. RA-H: Contributed to the clinical assessment and manuscript revision. MR-M: Contributed to the study design and hypothesis, data interpretation, and manuscript revision. Guarantor of the paper. IG-A: Contributed to the clinical assessment and manuscript revision. IK: Contributed to the clinical assessment and manuscript revision. GC: Contributed to the clinical assessment, data management, and manuscript revision. MG: Contributed to the clinical assessment, and manuscript revision. JC-S: Contributed to the statistical analyses, data interpretation, and manuscript revision. RO: Contributed to the clinical assessment, data interpretation, and drafting and revising the manuscript. Guarantor of the paper.

Funding This study was funded by the Institut d'Investigacions en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol (exp.AJ/05/0314), the Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (exp.IPO6/0063) and the Programa de Intensificación de la Actividad Investigadora en el Sistema Nacional de Salud (ISSNSep.INT07/208).

Competing interests None.

Patient consent Obtained.

Ethics approval IDIAP Jordi Gol.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

- 1 Tamés J, Abós-Herández R, Albertí C, et al. Enfermedad por amianto en una población próxima a una fábrica de fibrocemento. *Arch Bronconeumol* 2009;45:429–34.
- 2 Rosell-Murphy M, Abós-Herández R, Tamés J, et al. Prospective study of asbestos-related diseases incidence cases in primary health care in an area of Barcelona province. *BMC Public Health* 2010;10:203. <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/10/203> (accessed Apr 2011).
- 3 Servei Meteorològic de Catalunya (METEOCAT): <http://www20.gencat.cat/portal/site/meteocat> (accessed Jan 2011).
- 4 Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT): <http://www.idescat.cat/terit/> (accessed Jan 2011).
- 5 Kurumatani N, Kumagai S. Mapping the risk of mesothelioma due to neighborhood asbestos exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:624–9.
- 6 Rake C, Gilham C, Hatch J, et al. Occupational, domestic and environmental mesothelioma risks in the British population: a case-control study. *Br J Cancer* 2009;100:1175–83.
- 7 Hammond EC, Garfinkel L, Selikoff I, et al. Mortality experience of residents in the neighborhood of an asbestos factory. *Ann N Y Acad Sci* 1979;330:417–22.
- 8 Schreier H. *Asbestos in the natural environment*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 1989.
- 9 Informe sobre la presència de residus de fibrodiment en el terme municipal de Cerdanyola del Vallès. Diputació de Barcelona. Àrea de Medi Ambient. Barcelona, abril de 1997. <http://afectatsamiant.com/informediputacio.html> (accessed Jan 2011).
- 10 Laamane A, Noro L, Raunio V. Observations on atmospheric air pollution caused by asbestos. *Ann N Y Acad Sci* 1965;132:240–54.

Separata del segon article

STUDY PROTOCOL

Open Access

Risk factors associated with asbestos-related diseases: a community-based case-control study

Magdalena-Isabel Rosell-Murphy^{1*}, Rafael Abós-Herràndiz², Josep Tarrés Olivella³, Constança Alberti-Casas⁴, Isabel García Allas⁵, Xavier Martínez Artés¹, Ilona Krier Günther², Isidre Grimau Malet⁶, Ramon Orriols Martínez⁷ and Jaume Canela-Soler^{8,9}

Abstract

Background: Asbestos is a first level carcinogen. However, few epidemiological studies analyse the risk and protective factors associated with asbestos-related diseases and follow up these conditions in the general population. Pleural mesothelioma, caused by inhalation of asbestos fibres at work, at home or in the environment, is the most representative asbestos-related disease.

The objectives of this study are to analyse the risk and protective factors associated with asbestos-related diseases and to investigate the incidence of new clinical manifestations in patients already diagnosed with some form of ARD.

Methods/Design: We have designed a matched case-control study with follow up of both cohorts from a population of a health district of the Barcelona province that has been exposed to asbestos for a period of 90 years.

Discussion: A better understanding of asbestos-related diseases should improve i) the clinical and epidemiological follow up of patients with this condition; ii) the design of new treatment strategies; iii) and the development of preventive activities. At the end of the study, the two cohorts created in this study (affected cases and healthy controls) will constitute the basis for future research.

Keywords: Asbestos-related diseases, Primary health care, Mesothelioma, Case-control study

Background

Inhalation of asbestos fibres is detrimental to human health. The toxicity of asbestos has been known since the early twentieth century and linked almost exclusively to pleural mesothelioma [1]. However, this is just one of the 10 clinical conditions that currently define Asbestos Related Diseases (ARD) [2].

Asbestos is a mineral whose main characteristics are incombustibility and thermal isolation. As a result of these properties, asbestos is used in a wide range of applications in almost every industrial sector [3,4].

Workers at fibre cement plants, painters, carriers of asbestos materials and construction workers are the

population with the highest risk of exposure to asbestos fibres [5].

ARD is a group of 10 conditions that originate from the inhalation and subsequent deposit of asbestos fibres in the pulmonary parenchyma and which affect mainly the respiratory system. Following the most widely accepted guidelines [2,6], ARD are classified in two groups (malignant and non-malignant) which include diseases of the lung parenchyma, the pleura and the bronchi.

Asbestos toxicity is related to its fibrous structure, since studies have demonstrated that pulverized asbestos does not cause disease [7]. Due to individual susceptibility factors, the development of ARD cannot be ruled out in individuals with low intensity exposure to asbestos [8,9]. The study of risk and protective factors of ARD can be hindered by the latency period, which can be as prolonged as 40 years [10].

* Correspondence: mrosell.mn.jcs@gencat.cat

¹Primary Care Team Serrapapera, Catalan Institute of Health, Cerdanyola del Vallès, Spain

Full list of author information is available at the end of the article

In addition to its fibrogenic properties, asbestos is a carcinogen. [4] The most widely accepted oncological model is the dose-response without a safety level. [8,11] Fibrogenic and carcinogenic properties are related, particularly in the amphibole type of asbestos. The role of amphibole asbestos as a co-carcinogenic agent has been shown in the development of mesothelioma and in other pulmonary neoplasms [12]. The risk of malignant mesothelioma increases with age and depends on when first exposure started. These factors are also closely associated with the level of exposure, continuity of exposure, and latency period [13].

The main risk factor to develop ARD is inhalation of asbestos fibres as a result of work exposure. However, not everybody that has been or is exposed to asbestos develops ARD. A main difficulty in the study of ARD is the lack of information related to exposure history in the medical records and the lack of awareness of the workers themselves. In addition, the late age at diagnosis due to the time lag between exposure and clinical manifestations is another factor that explains the significant number of ARD cases that are not considered a work-related disease [14]. A large number of ARD worldwide are still not considered or notified as a work-related disease [6].

Asbestosis, asbestos-related lung cancer and mesothelioma are classified in Spain as work-related diseases in the Royal Decree 1995/1978 of 12th of May [15]. Nevertheless, the actual morbidity and mortality caused by ARD are still largely unknown, mainly due to the scarce notification of these cases as work-related conditions [16].

Fibre inhalation when living near an asbestos source, living together with an asbestos worker that brought asbestos fibres in the work clothes, the domestic use of products manufactured with asbestos and simple environmental exposure constitute non-work related exposures that can also cause ARD. The association with simple environmental exposure is better known for mesothelioma than for asbestos-related lung cancer [17-20]. The incidence of benign ARD cases that originate from environmental exposure has hardly been investigated. Moreover, no data on the incidence of additional ARD in patients already suffering from any form of ARD exist, and no studies on the protective factors of ARD have been published.

The association of asbestos with ARD is modified by tobacco consumption. Indeed, smokers exposed to asbestos are at higher risk of developing radiologic signs of asbestosis than non-smokers [21]. Also, asbestosis itself is a risk factor for lung cancer [12]. To date, no definite association between tobacco consumption and mesothelioma has been found [4,9].

It is generally accepted that the spontaneous incidence of mesothelioma is very rare, close to 1 new case/million

inhabitants/year [22]. However, this figure has been now reviewed and increased to 3 new cases/million inhabitants/year [7]. In the province of Barcelona, the incidence of mesothelioma estimated from mortality data of residents equals 8.3 cases/million inhabitants/year in men, and 4.7 cases/million inhabitants/year in women. These figures are much higher in Barcelona's neighbouring towns of Cerdanyola del Vallès, with 18.4 cases/million inhabitants/year, and Ripollet, with 17.6 cases/million inhabitants/year [23].

A recent study on all types of ARD in our area show an incidence of 95 cases/million inhabitants/year and a prevalence of 910 cases/million inhabitants/year; in particular, the incidence and prevalence of mesothelioma are 30 and 10 cases/million inhabitants/year, respectively [10]. The severity of pleural mesothelioma and the possibility of an upward trend in the incidence of ARD [24] are the leading motives for the research team to undertake the current project, in continuity with our previous work.

The plausibility of asbestos as the cause of ARD will be strengthened with the case-control design of this project. Also, the creation of two parallel cohorts for comparison over time will constitute the basis for future research.

Asbestos-related diseases, and non-malignant ARD specifically, are poorly understood causes of morbidity and mortality. Indeed, the course of these conditions in our study population is unknown. The transition of ARD from non-malignant to malignant has not been elucidated, and few prospective studies that address this question have been published [25].

Up-to-date data on the impact of asbestos exposure on morbidity and mortality and on the risk and protective factors of the exposed general population are needed. Our working hypothesis is that within the group of ARD patients that develop a new ARD, a significant number of non-malignant ARD cases will develop into malignant ARD. The pattern of geographical distribution of new ARD cases requires a study with a case-control design.

The experience of the research team suggests that over 75% of ARD cases are diagnosed within the primary care network, since it is the best and most accessible gateway to the National Health System. Thus, the primary care network becomes a comprehensive setting to conduct this type of study.

The analysis of mortality in ARD cases is another relevant aim of this project. In addition to the difficulties in obtaining a final certain diagnosis, ARD must compete with other diseases as the underlying cause of death certification.

The concordance between the underlying cause of death in the Statistical Bulletin and final hospital discharge records is a fundamental quality measurement of

our National Health System [26]. Health services use within the National Health System is an essential research area. However, in our setting it is as yet underdeveloped for primary care [27], particularly in relation to ARD. We therefore aim to analyze the impact of ARD on health services through direct costs (financial burden for high cost health conditions) using the prevalence method, together with burden of disease, which combines mortality with health outcomes [28].

Hypotheses

The study of risk and protective factors associated with ARD, new ARD in patients with one or more previous diagnosis of ARD (additional ARD) and the space-time clustering of ARD patients in specific geographical areas generate the following working hypotheses:

1. Lifestyles and individual susceptibility influence the course of asbestos-related diseases.
2. Clinical parameters will change in 50% ARD patients every year, and for the three years of duration of the study.
3. 10% of patients diagnosed with one or more ARD will present some new ARD (additional ARD) during the three years of the study.
4. Environmental exposure determines the geographical clusters of ARD cases in the study area.
5. The protocolized follow up of all ARD patients facilitates the management of the disease and decreases the health expense allocated to ARD (burden and costs of the disease).
6. ARD as the underlying cause of death certification coincides with the mortality found in the population of the study area.

Objectives

Main objective

The main objective of this project is the identification of protective and risk factors associated with new cases of ARD and with additional ARD, and to characterise ARD's geographical clustering.

Specific objectives

- To identify the lifestyles and associated morbidity that might determine ARD incidence.
- To quantify the proportion of ARD cases which present changes in the clinical parameters on a yearly basis during the three years of duration of the study.
- To quantify the proportion of ARD cases that present an additional ARD during the three years of duration of the study.

- To describe the geographical clustering of ARD cases in the study area, determined by exposure factors and individual susceptibility.
- To analyze the effectiveness of the management and control of ARD through a specific protocol and its impact in the reduction of the health budget allocated to ARD (burden and costs of ARD).
- Finally, to describe the level of agreement between ARD as the underlying cause of death stated in death certificates and final hospital discharge records.

Methods/Design

1. **Study area:** health district with the 5 towns in the Barcelona province with the highest morbidity and mortality caused by asbestos [10]: Cerdanyola del Vallès, Ripollet, Barberà del Vallès, Badia del Vallès and Montcada i Reixac. All these towns refer the ARD patients to the only hospital that participates in this project (Hospital Parc Taulí).
2. **Study population:** all inhabitants (approximately 174,515 [29]) of the study area that consent to participate in the study.
3. **Study network setting:** all Catalan Health Institute Primary Health Care Teams (PHCT) in the 5 above mentioned towns. They all use the same classification of disease (ICD-10) and the same referral hospital. In total, this health services network provides health care for 174,515 people.
4. **Design:** community study of ARD incident cases and matched controls (1:1), with yearly, protocolized follow up of ARD cases and healthy controls.
5. **ARD definition:** ARD is a group of 10 conditions that affect mainly the respiratory system, caused by the inhalation and subsequent deposit of asbestos fibres. Following the most widely accepted guidelines [2], ARD are classified into malignant (pleural mesothelioma, peritoneal mesothelioma, asbestos-related bronchopulmonary carcinoma, and other rare neoplasms) and non-malignant, which comprise diseases of the lung parenchyma (asbestosis or interstitial lung fibrosis), of the pleura (isolated pleural plaques, diffuse pleural fibrosis or pleural thickening and benign pleural effusion), and of the bronchi (chronic bronchial obstruction and rounded atelectasis).
6. **Definition of ARD case:** cases are defined as any person within the study area diagnosed with at least one ARD between 1/1/2011 and 31/12/2013, in agreement with the diagnostic criteria internationally accepted [2]. All participants must sign the informed consent form. For the diagnosis of ARD, the fulfilling of the three following conditions is

considered necessary and sufficient: a) imaging or pathology techniques such as the presence of asbestos bodies in the bronchoalveolar lavage or in a cytology sample must show that the patient has a lesion compatible with ARD in the respiratory system; b) sufficient time elapsed between work and/or environmental asbestos exposure; c) and exclusion of other possible causes.

7. **Definition of control:** when a patient is diagnosed with ARD, he/she will be assigned a matched control according to the following criteria: no ARD diagnosis, same age (± 5 years), same gender, same town with same period of residence (exposure), and accepts the ethical requirements of the study. The controls that become a case during the study period will be followed up and analysed in depth.

8. **Study variables:**

Essential variables:

- a) ARD diagnosis (10 conditions): interstitial lung fibrosis, isolated pleural plaques, diffuse pleural fibrosis, benign pleural effusion, chronic bronchial obstruction, rounded atelectasis, pleural mesothelioma, peritoneal mesothelioma, asbestos-related pulmonary carcinoma and other neoplasms.

- b) Clinical course: stable, worsening, detection of new ARD, change in disease progression phase, death. Socio-demographic variables: gender (female = 1, male = 0), age, place of birth and current place of residence.

Exposure variables: source (asbestos factory, other related businesses, living near an asbestos source, living with an asbestos worker and unknown) and exposure times.

Clinical variables: tobacco consumption (non smoker/smoker/ex-smoker); cigarettes/year; pack-years of smoking; years since quitting for ex-smokers; comorbidity, i.e., polymorbidity and current medication classified by organic systems – cardiovascular, respiratory, digestive, nephro-urologic, dermatological, musculoskeletal, nervous and oncologic; and variables related to physical activity in adults [30,31].

ARD follow up variables:

- a) Clinical symptoms: asymptomatic; persistent dry cough; respiratory failure symptoms; oncologic symptoms; other.

- b) Clinical signs: digital clubbing, crackles.

- c) Imaging signs: pleural plaques; thickening of the pleura; rounded atelectasis; pulmonary fibrosis; partial pleural effusion; massive pleural effusion.

Diagnostic variables: imaging (X-ray, conventional and high-resolution computed axial tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound); pathology

(biopsy, cytology, autopsy); respiratory function tests (spirometry, gas exchange).

Variables of health resources utilization: visits to the family doctors and specialists and scheduled and unscheduled hospital admissions, per year and due to any disease.

9. **Circuit for cases and follow up:** each Primary Health Care Team (PHCT) has a study assigned physician with an interest in ARD that will be responsible for the protocolized follow up of each case. There will be a first visit in the practice followed by two contacts, usually via telephone interview. The family doctor that diagnoses the patient refers him/her to the respiratory medicine specialist for confirmation, then includes all this information in the electronic medical record and notifies the assigned physician, who will then interview the patient and if he/she is eligible, the study assigned physician will explain the study and invite him/her to participate. If the patient accepts, he/she must sign the informed consent form and will be included in the study.
10. **Circuit for controls and follow up:** controls will be selected randomly, based on each case's characteristics and with the assistance of a health information system. If the control selected cannot be reached or refuses to participate, the next person in the list according to a table of random numbers will be contacted.
11. **Level of detection of cases:** a major challenge of this study is the comprehensive detection of incident cases, which will be obtained through the optimisation of the circuits described in sections 9 and 10. To this end, the ability of the research team to train and raise awareness among the colleagues in primary care in ARD detection is considered essential. A minimum of one session per year will take place for the three years of duration of the project, to train and involve the professionals of the primary care teams of the study area. Videoconferences can also be used. The research team will identify new cases from the hospital register.
12. **Estimated number of new cases detected and of controls:** according to previous data from the current study area [10], 17 new cases (51 during the three year study period) will be detected annually amongst this population of 174,515 inhabitants.
13. **Collected data entry in a single database:** data will be automatically entered using a bar code reader. A hard-copy of every file will be stored for future checks, together with the informed consent form.
14. **Statistical analysis:** a descriptive analysis of the variables will be carried out. The differences

between groups will be analysed with the chi-square test, Student's t-test, ANOVA or the corresponding non-parametric tests. The crude association between dependent and independent variables will be analysed using the Mantel-Haenszel's matched odds ratio. Conditional logistic regression will be used to calculate the adjusted odds ratio. For the survival analysis of the follow up of the cohort Cox regression will be used, and the hazard ratios will be calculated. Mortality underreporting will be calculated through the analysis of the death bulletins for the patients affected by ARD who die as a result of any of the 10 ARD conditions during follow up. Principal Component Analysis will be used for the analysis of geographical clusters. For the economic evaluation, regression methods will be used taking into account direct costs (health resources utilized), indirect costs (production lost) and burden of disease (mortality and objective and perceived health status). The significance level will be set at 5%. Stata v11 and SPSS v21 will be used for the analysis.

15. **Ethics:** cases and controls will be requested to sign the informed consent form. They will be explained the general and specific ethical considerations of the study with regard to the right to privacy, anonymity, confidentiality, cancellation and information in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study has been approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Primary Health Care University Research Institute (IDIAP) Jordi Gol.

Discussion

The main limitations of this study are the memory bias of patients and controls and/or their relatives, the time elapsed between initial exposure to asbestos and the onset of ARD, and the different degrees of quality in the information obtained. Precision in recording the variables that refer to time, place and lifestyles is the best tool to minimise these limitations. Also, the health information system that encompasses the entire population of the study area is a powerful, effective tool to easily identify possible cases and controls that will be made available to the investigators.

ARD is an underreported, notifiable disease, and it is rarely found as the underlying cause in death certificates. In addition, it is an underreported work-related condition.

Other limitations are the refusal of the population to participate in this type of study. Adequate training of the professionals who participate in the study will circumvent most aforementioned limitations.

The case-control design of this study presents a major advantage to investigate conditions with a low incidence. The comparison of outcomes between groups underscores

the health impact of continuous asbestos exposure in the community.

Conclusions

This study will describe the role of less known factors involved in the protection and risk of ARD development and progression. The study of comorbidities and lifestyle of these patients, variables routinely collected in the information systems of primary care, is of particular interest.

The follow up of these patients in their own primary care practices will enable the detection of ARD in previously unaffected patients and also of disease progression in those patients previously diagnosed with some form of ARD by means of modifications in their clinical parameters.

Information on the general characteristics of patients suffering from ARD and on the geographical clustering of patients that originates from an intense and well known source of exposure will improve our understanding of the impact caused by asbestos on human health. The set up of two cohorts for a case-control study will facilitate time and survival comparisons. With the publication of this protocol, public health systems will have access to a more precise tool in the fight against asbestos.

Abbreviations

ARD: Asbestos related diseases; PHCT: Primary health care team.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

MRM and RAH are responsible for the study design and writing the protocol. RAH, CAC, JCS and MRM reviewed the literature and contributed to the manuscript's introduction, definition of variables, methodology and analysis; XMA and CAC are responsible for the design and maintenance of the patients' database; JIQ, ROM, IGA and IGM contributed to the supervision and final draft of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We dedicate this article to all patients affected by asbestos related diseases and their families. We thank the Health Research Fund of the Carlos III Health Institute (Spanish Health Ministry) (P11Q/00951) for the funding of this study. The authors thank the Catalan Health Department for granting access to the mortality register.

Author details

¹Primary Care Team Serrapareira, Catalan Institute of Health, Cedanyola del Vallès, Spain. ²Primary Care Team Pinetons, Catalan Institute of Health, Ripollet, Spain. ³Primary Care Team Canaletes, Catalan Institute of Health, Cedanyola del Vallès, Spain. ⁴ICAM, Department of Health Evaluation, Barcelona, Spain. ⁵Primary Care Team Rosa dels Vents, Catalan Institute of Health, Barberà del Vallès, Spain. ⁶Palliative Care Unit, Consorci Hospitalari Parc Taulí, Sabadell, Spain. ⁷Respiratory Medicine Department, University Hospital Vall d'Hebron - CIBER Respiratory Diseases (CIBERES), Catalan Institute of Health, Barcelona, Spain. ⁸Public Health Department, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain. ⁹Department of Epidemiology and Biostatistics, College of Public Health, University of South Florida, Tampa, USA.

Received: 25 April 2013 Accepted: 1 August 2013
Published: 6 August 2013

References

1. Mc Cormack V, Peto J, Byrnes G, Straif K, Boffetta P: Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality. *Br J Can* 2012, **106**:575–584.
2. American Thoracic Society: ATS Documents Diagnosis and Initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, **170**:691–715.
3. Burdorf A, Dahhan M, Swuste P: Occupational characteristics of cases with asbestos related diseases in the Netherlands. *Ann Occup Hyg* 2003, **47**:485–492.
4. Martínez C, Monsó E, Quero A: Emerging pleuropulmonary diseases associated with asbestos inhalation. *Arch Bronconeumol* 2004, **40**:166–177.
5. Agudo A, González CA, Bleda M, Ramírez J, Hernández S, López F, et al: Occupation and risk of malignant pleural mesothelioma: a case control study in Spain. *Am J Ind Med* 2000, **37**:159–168.
6. Report C: International expert meeting on asbestos, asbestosis, and cancer, Helsinki 20–22th Jan 97. *Scand J Work Environ Health* 1997, **23**:311–316.
7. Grupo de Trabajo EROL-SEPAR: Normativa sobre el asbesto y sus enfermedades pleuro-pulmonares. *Arch Bronconeumol* 2005, **41**:153–168.
8. Letourneau M: Risk assessment of benign asbestosis (dose-effect relationship, time-effect relationship, co-factors). *Rev Mal Respir* 1999, **16**:1270–1277.
9. Čičićević S, Znaor L, Kosa T, Vranecić Z, Peić I, Erceg M, Vujović M, Vuković J, Beg-Zec Z: Malignant and non-malignant asbestos-related pleural and lung disease: 10-year follow up study. *Croat Med J* 2003, **44**:618–625.
10. Tanés J, Abós-Hernández R, Alberti C, Martínez-Artés X, Rosell-Murphy M, García-Allas I, Kier I, Castro E, Cantarel G, Gallego M, Oriols R: Enfermedad por amianto en una población próxima a una fábrica de fibrocemento. *Arch Bronconeumol* 2009, **45**:429–434.
11. Goldberg M: Asbestos and risk of cancer: exposure-effect relationships for occupationally exposed populations. *Rev Mal Respir* 1999, **16**:1278–1285.
12. Weiss W: Asbestosis: a marker for the increased risk of lung cancer among workers exposed to asbestos. *Chest* 1999, **115**:536–549.
13. Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, Jones JR: Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995, **345**:535–539.
14. Bégin R, Christman JW: Detailed occupational history: the cornerstone in diagnosis of asbestos-related lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**:598–599.
15. *Real Decreto 1995/1978, de 12 de mayo, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la seguridad social*. Madrid, Spain: Ministerio de Sanidad y Seguridad Social; 1978.
16. Reid A, de Klerk N, Ambrosini G, Olsen N, Pang SC, Musk AW: The additional risk of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom with benign pleural disease or asbestosis. *Occup Environ Med* 2005, **62**:665–669.
17. Magnani C, Agudo A, Gonzalez CA, Andrión A, Calleja A, Cellini E, Dalmaso P, Escobar A, Hernandez S, Ivaldi C, Mirabelli D, Ramirez J, Turuguet D, Usel M, Terracini B: Multicentric study on malignant pleural mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos. *Br J Cancer* 2000, **83**:104–111.
18. Gruppo di lavoro per la sorveglianza del mesotelioma in Romagna: Analysis of occupational exposure to asbestos in cases of mesothelioma registered in Romagna (1986–1998). *Med Lav* 2000, **91**:575–586.
19. Agudo A: *Mesotelioma Pleural y Exposición Ambiental al Amianto*. Tesis doctoral. Universidad de Barcelona: Institut Català d'Oncologia; 2003.
20. López-Abente G, Hernández-Barrera V, Pollán M, Aragónés N, Pérez-Gómez B: Municipal pleural cancer mortality in Spain. *Occup Environ Med* 2005, **62**:195–199.
21. Thun MJ, Carter BD, Fekkanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, Hange P, Gapstur SM: 50-Year Trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013, **368**:4351–4364.
22. Hillerdal G: Mesothelioma: cases associated with the non-occupational and low dose exposure. *Occup Environ Med* 1999, **56**:505–513.
23. GEMBA: Mortalidad por mesotelioma pleural en la provincia de Barcelona. *Med Clin Barc* 1993, **101**:565–569.
24. Fulan C, Mortarino C: Pleural mesothelioma: forecasts of the death toll in the area of Casale Monferrato, Italy. *Stat Med* 2012, **31**:4114–4134.
25. Amelle J, Brochard P, Letourneau M, Paris C, Païron JC: Asbestos-related cancer risk in the presence of asbestosis or pleural plaques. *Rev Mal Respir* 2009, **26**:413–421.
26. Abós R, Perez G, Rovira E, Domenech J, Canela J: Programa piloto "Bedtar" para la mejora de la certificación de las causas de muerte en Atención Primaria en Cataluña. *Gac Sanitaria* 2006, **20**:450–456.
27. López J, Serrano P, Duque B: Costes socioeconómicos de las enfermedades mentales en Las Islas Canarias en 2002. *Aten Primaria* 2004, **14**:32–38.
28. Jyuhn-Hsiam L, Chang YY, Liou SH, Wang JD: Estimation of benefit of prevention of occupational cancer for comparative risk assessment: methods and examples. *Occup Environ Med* 2012, **69**:582–586.
29. IDESCAT: <http://www.idescat.cat/es/poblacio/pobiestudis.html>
30. Kruskal I, Campbell W, Evans K: The yale physical activity survey for older adults: predictions in the energy expenditure due to physical activity. *J Am Diet Assoc* 2000, **104**:1251–1257.
31. De Abajo S, Lamba R, Marquez S: Validity and reliability of the yale physical activity survey in Spanish elderly. *J Sports Med Phys Fitness* 2001, **41**:479–485.

doi:10.1186/1471-2458-13-723

Cite this article as: Rosell-Murphy et al: Risk factors associated with asbestos-related diseases: a community-based case-control study. *BMC Public Health* 2013 **13**:723.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



7. Discussió dels resultats

7.1. Primer Article

En la primera publicació es van estudiar 24 casos de mesotelioma pleural d'origen ambiental.

El temps d'exposició i de latència, va ser de 29,2 (SD 18,0) anys i 42,2(SD 17,1) respectivament.

Els resultats més significatius han estat que la presència de pacients amb mesotelioma pleural de causa ambiental va ser més alta en la població que vivia a menys de 500 metres de la fàbrica, (10 casos) que la que vivia en un radi entre 500 i 2000 m (6 casos) i molt més gran de la que vivia entre 2.000 i 10.000 m.(8 casos) (taula n°1 del article).

De forma gràfica queda exposat en el següent plànol de les ciutats de Cerdanyola i Ripollet on s'aprecia la marcada concentració d'afectats en el quadrant sud-est dels primers 500m.(Figura .n° 2)

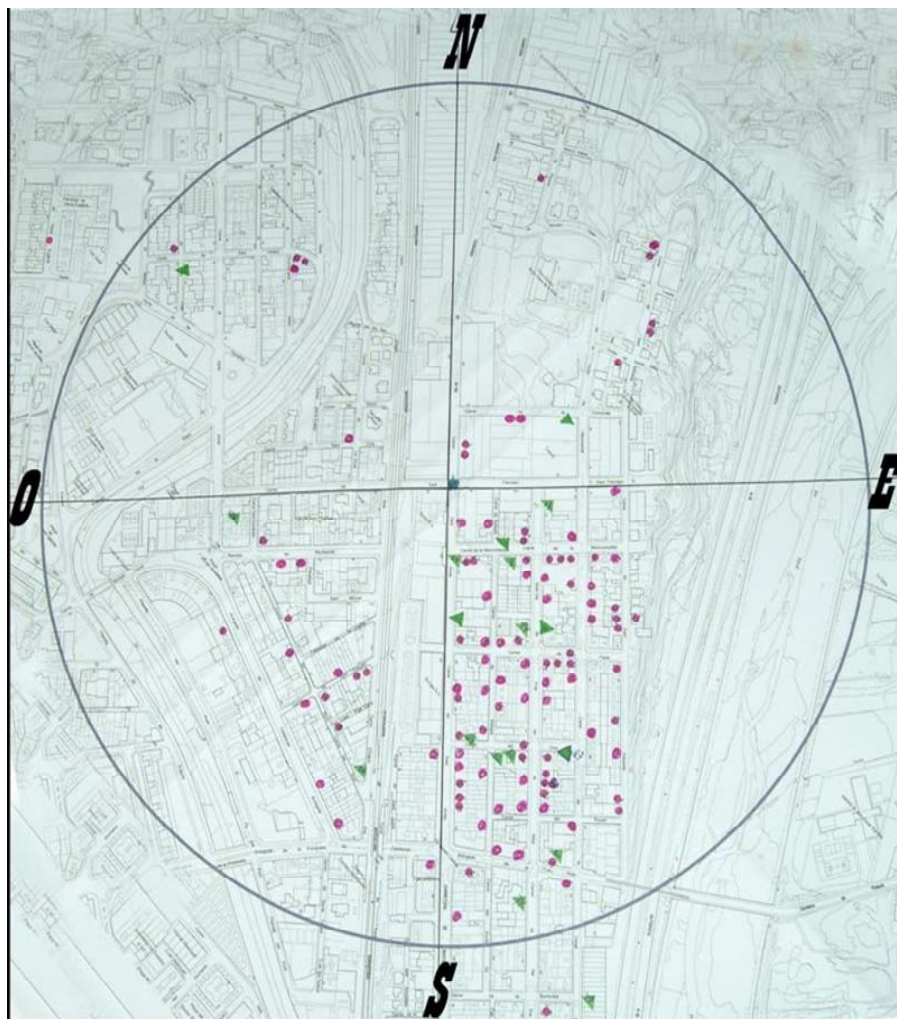


Figura 2: Distribució dels afectats per contaminació ambiental.

En la zona més propera, de menys de 500 m de radi.

Els punts verds corresponen a patologia maligna i els vermells a patologia benigna.

El punt central d'aquesta àrea correspon a la ubicació de la fabrica de fibrociment.

El eix vertical de la quadricula es correspon amb l'orientació nord-sud i coincideix amb el traçat de la Carretera Nacional 150 i amb les vies de RENFE de la línia Barcelona-Manresa.

El quadrant sud-est correspon a uns carrers que pertanyen en la actualitat als dos municipis, a Cerdanyola i a Ripollet. La part dreta del quadrant està delimitada per l'autopista C-58 i el riu Ripoll, el què explica el sobtat tall de la distribució de la casuística

La concentració de pacients en el mateix quadrant també es donava en els casos de patologia benigna.

Per explicar aquesta distribució vàrem considerar diverses possibilitats com la diferent densitat demogràfica dels quadrants, l'edat, el sexe, el temps d'exposició dels pacients de la mostra estudiada sense trobar diferències estadísticament significatives; llavors va ser quan vàrem valorar la possibilitat de factors meteorològics locals i va ser quan el Servei Meteorològic de Catalunya (S.M.C.) ens va proporcionar les dades dels vents:els vents predominants de la zona provenen del Nord i Nord-oest. I bufen cap a l'Est i Sud-est, amb una velocitat mitjana de 1-2 metres per segon (veure fig,nº 3).

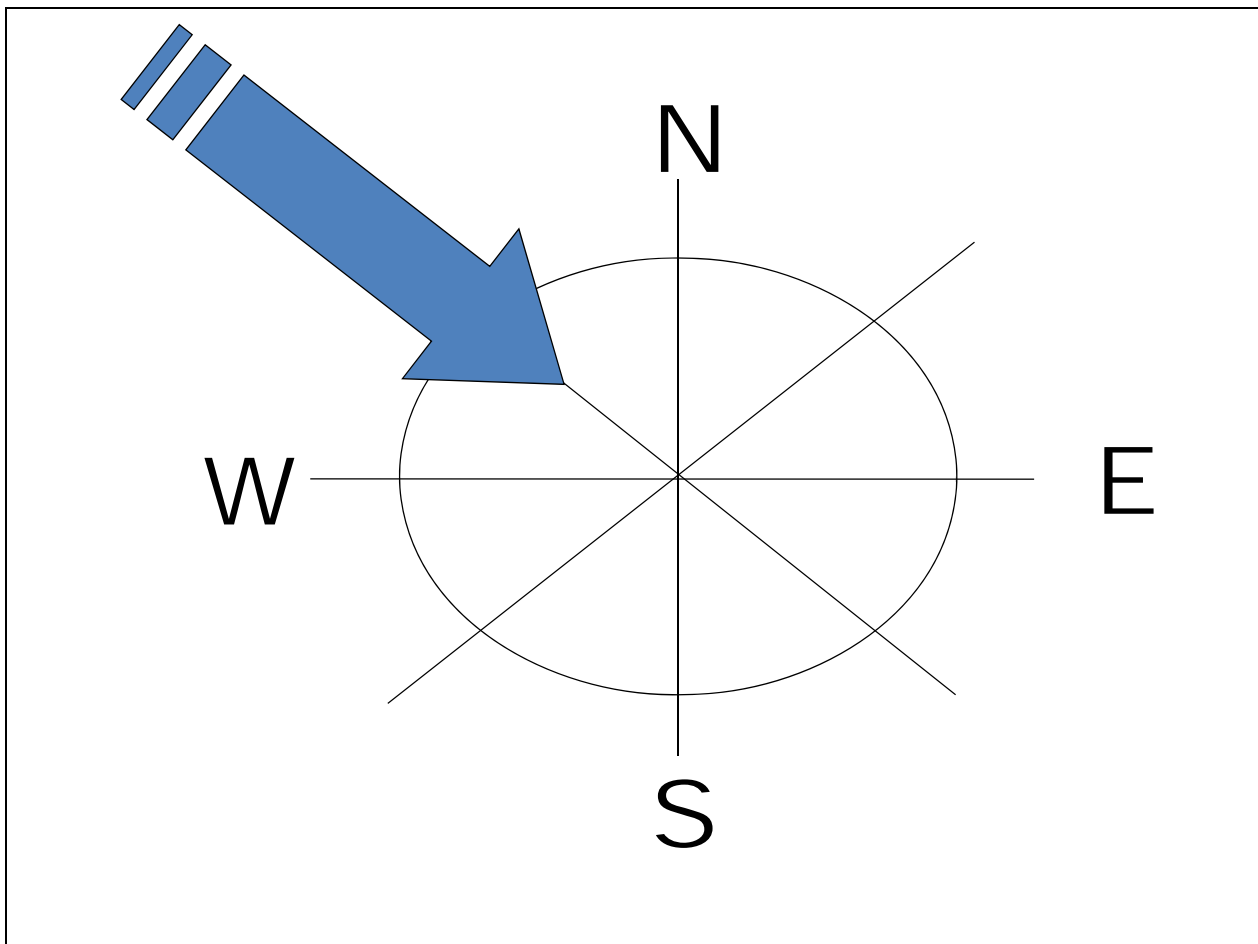


Figura 3: Direcció dels vents predominants.

L'existència d'una marcada direcció dels vents locals afegida a la poca velocitat d'aquests vents facilitava el dipòsits d'aquesta pols d'amiant a prop de la fàbrica com expliquen sovint els testimonis recollits per treballs de camp (Muñoz Cuevas TV 2018), on esmenten que els balcons i la roba estesa els hi quedava plena de pols blanca i que els nens d'una escola propera jugaven al pati a fer ninots amb la pols blanca com si fos neu.

Si els vents locals tinguessin una velocitat més intensa hagués hagut una dispersió molt més ample i per tant no tant concentrada (Laamane A et al,1965) i possiblement la localització geogràfica d'afectats no hagués estat tant delimitada.

Aquestes troballes ens indiquen que la dispersió en l'aire de les partícules d'asbest fruit de la manipulació en part al exterior de la fàbrica i en part a l'interior constitueix un risc important ambiental, per la població resident al voltant del complexa industrial i que la distribució dels mesoteliomes pleurals per contaminació ambiental depèn de la distància al focus contaminant i de la direcció i velocitat dels vents locals.

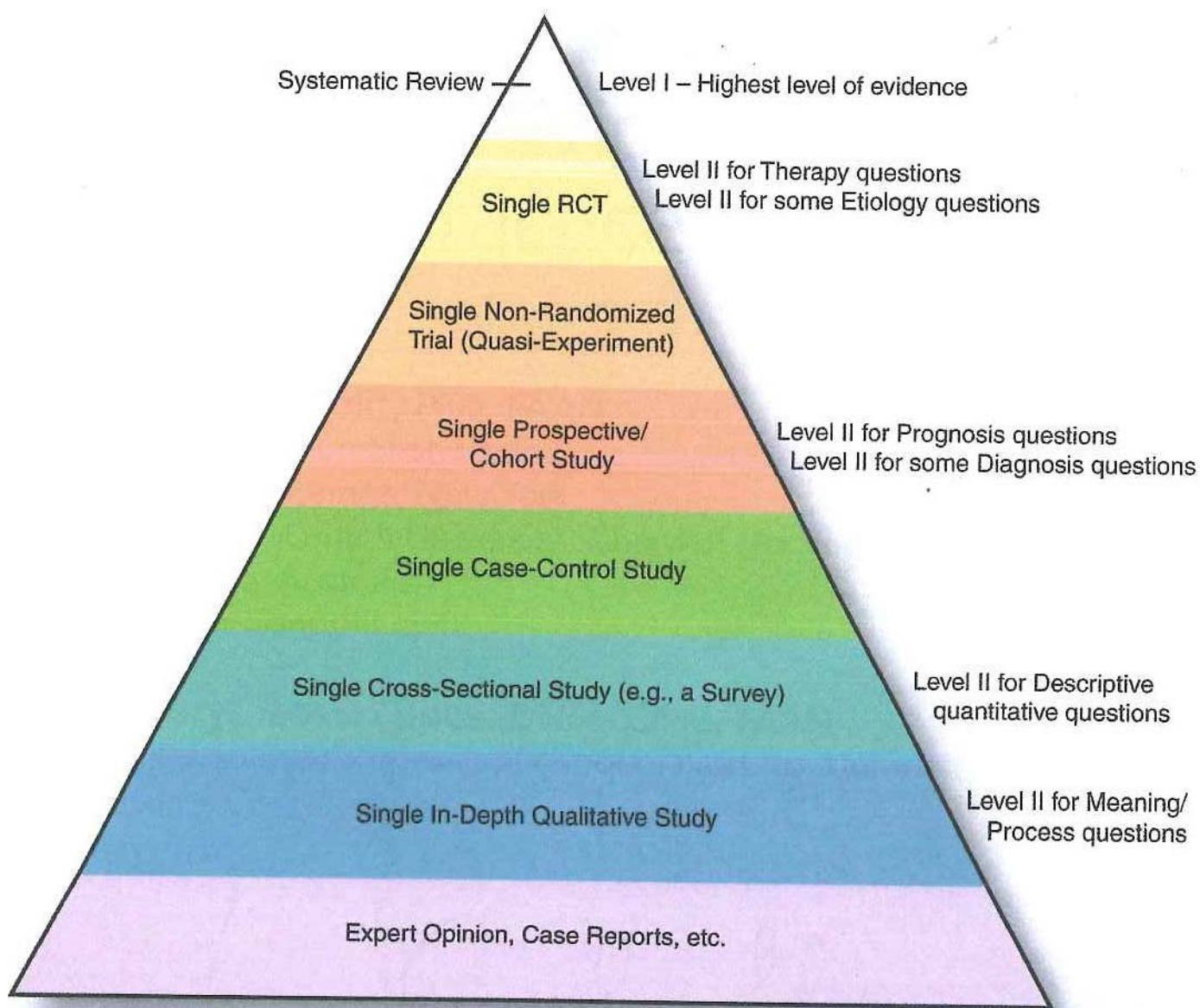
En la taula nº1 del article es pot seguir l'augment del IRR (Incidence Rate Ratio) des de les zones més allunyades fins el quadrant sud-est, que es va incrementar de 1 fins a 161,9.

El nostre estudi és coincident amb un altre publicat al Japó per Kuramatani i Kumagai en el 2008.

Aquest article ha estat citat fins avui en 5 ocasions en revistes científiques indexades (PubMed, desembre, 2018) per diferents autors (Abakay A, 2016), (Abos-Herrandiz R, 2017), (Noonan CW, 2017), (Vimercati L, 2018), (Xu R, 2018) en aquest darrer el nostre article ha estat un dels 24 treballs escollits (de 595 possibles) per formar part d'un meta-anàlisi que confirma l'associació entre mesotelioma i exposició no-laboral (Xu R et al, 2018).

7.2. Segon article:

Al 2009, ja teníem la certesa de que la problemàtica del amiant a la nostre comarca era considerable. Per continuar l'estudi d'aquest camp de recerca ens feia falta un protocol què d'acord amb la piràmide dels nivell d'evidència científica (Polit D:F;,Beck C.T.,2014).(Fig nº 4) ens permetés continuar aprofundint en l'estudi de aquesta patologia.



- Evidence hierarchy: levels of evidence.

Fig nº 4: Nivells d'evidència científica.

En la base de la piramide (evidence hierarchy:level of evidence) es pot observar el primer nivell de l'anomenada E.B.C. (Evidence Based Medicine) en el què es situa l'opinió dels experts i la publicació de casos clínics entre altres criteris. El segon nivell fa referència a estudis qualitius. Aquests dos primers nivells ja han estat documentats per a les PRA. En el tercer nivell se situen els estudis transversals dels que ja hi ha publicats diferents articles referits a les PRA; Un d'ells és el article publicat per el nostre grup (Tarrés J,2009). Per avançar en el estudi de les PRA calia pujar un esglaó mes de la piràmide de la evidencia científica i per això vàrem considerar que la metodologia d'estudi "cas-control" era en aquell moment la més adequada. .Consultades diverses fonts (www.equator.network) no varen localitzar-ne cap que fos operatiu per desenvolupar el nostre estudi.

Per tot això, degut a la manca d'un protocol d'aquestes característiques, vàrem fer-lo nosaltres.

Aquest article presenta el protocol d'estudi elaborat per el nostre grup i finalment publicat al BMC Public Health. Els aspectes principals del present protocol es resumeixen en els quinze ítems indispensables d'aquesta eina de treball:

- 1.- àrea geogràfica d'estudi.
- 2.- població diana.
- 3.- institucions de salut implicades.
- 4.- disseny operatiu : "cas-control" (1:1).
- 5.- definició de PRA.
- 6.- definició de pacient afectat de PRA.
- 7.- definició de pacient control.
- 8.- variables del estudi (veure fitxa de recollida de dades a l'annexa n°1).
 - dades sociodemogràfiques.
 - dades clíniques.
 - dades de la font d'exposició i intervals d'exposició.
 - comorbiditats (tabaquisme i altres).
 - diagnòstic de PRA i la data en que es fa.
 - tècniques de imatge emprades i resultats.
 - EFR i resultats.
 - tècniques anatomopatològiques i resultats.
 - evolució clínica.
 - data de complementació de la fitxa.

-
- 9.- circuit de captació i seguiment dels pacients afectats
 - 10.- circuit de captació i seguiment dels pacients control
 - 11.- valoració del nivell de captació i seguiment dels pacients
 - 12.- càlcul del numero de nous pacients
 - 13.- data del registre
 - 14.- anàlisis estadístic
 - 15.- aspectes ètics (veure els annexes nº 2 i 3)

El seguiment d'aquests pacients en el seu CAP permetrà la detecció de nous casos de PRA, així com la possible progressió de la malaltia. Mitjançant el protocol presentat millorarem el coneixement del impacte causat per l'amiant en el estat de salut de la nostre població i la aparició acumulativa de noves patologies per les modificacions detectades en els seus paràmetres clínics o radiològics o funcionals.

Les principals limitacions del present protocol són :

-el possible biaix de la memòria tant dels pacients com dels casos control, d'ells i també dels seus familiars propers degut al llarg període de latència característic d'aquest grup de patologies. La dedicació, i l'experiència del entrevistador, que utilitza dos qüestionaris per fer l'entrevista, (un d'oficis relacionats amb l'amiant i un altre de materials que el contenen) són les millors eines per pal·liar aquesta limitació. També la informació anotada a la historia clínica del cas i el document anomenat "Vida Laboral" poden ajudar.

-el infradiagnòstic i el infraregistre de la PRA així com què poques vegades consta com a causa en els certificats de defunció.

- el possible refús de la població a participar en aquests tipus d'estudis; aquí altre cop l'habilitat i el grau de persuasió del entrevistador es fonamental.

La principal avantatge del disseny "cas-control" del nostre protocol es que es pot aplicar a malalties de baixa incidència i permet mostrar factors de protecció

De l'elaboració i publicació del, protocol d'estudi. el resultat més important ha estat que ara el nostre grup i altres que ho necessitin disposem d'una eina per sistematitzar les dades per estudiar i valorar les característiques clíniques i epidemiològiques de les PRA, el seu seguiment i variabilitat.

Valorem que el millor coneixement de les circumstàncies i factors de les PRA millorarà el seguiment clínic i epidemiològic d'aquests pacients, i això pot ajudar a establir noves estratègies terapèutiques i a desenvolupar activitats preventives;

Aquest article ha estat citat fins avui en una ocasió (Murlidhar V,2015) en revistes científiques indexades (PubMed,desembre,2018).

8. Conclusions:

S'exposen en dos apartats:

8.1. De la primera publicació.

8.2. De la segona publicació.

8.1. De la primera publicació:

-Les conclusions del primer estudi són que la distància a un focus industrial de l'amiant i les característiques dels vents locals (direcció i velocitat) són els principals factors de risc de desenvolupar un mesotelioma pleural de causa ambiental en el Vallès Occidental.

-Els resultats confirmen la hipòtesi general de que l'activitat de la fàbrica de fibrociment ha condicionat l'estat de salut dels habitants de la comarca, no tant sols dels treballadors de la factoria sinó també dels convivents amb un treballador i també dels ciutadans que residien a prop de la mateixa.

8.2. De la segona publicació:

-La conclusió és que el disseny d'un protocol d'estudi tipus "cas-control" comunitari és una bona eina per investigar el paper de factors pocs coneguts en relació a la protecció o al risc de desenvolupar una PRA o la seva progressió. Amb la publicació d'aquest protocol el ICS i altres sistemes públics de salut tindran accés a una eina més precisa per estudiar i fer el seguiment dels pacients exposats o afectats per l'amiant.

9. Beneficis de la investigació i recomanacions

Beneficis:

La informació i documentació que aporta aquesta tesi:

- -Contribuirà a millorar el coneixement d'aquestes malalties. I per tant el seu tractament.
- -Objectiva que aquestes patologies no sols pertanyen a la Medicina del Treball i al passat sinó que pertanyen i cada cop més a l'àmbit de la Salut Pública i de la Contaminació Ambiental amb un marcat present i amb un llarg futur sinó es prenen les mesures adients.
- -Contribuirà a que aquest col·lectiu d'afectats sigui conegut i per aquest motiu millori el seu reconeixement i tracte tant a nivell mèdic (en la Atenció Primària i en la Especialitzada), com administratiu, social, legal i jurídic.
- -Contribuirà a donar a conèixer les conseqüències que pot arribar a generar l'activitat d'un procés industrial sense les mesures de seguretat adequades i d'aquesta manera poder evitar que es torni a repetir una situació com la provocada al Vallès per la fàbrica de fibrociment.

Aquests treballs han estat determinants en unes darreres sentències judicials de Tribunals Provincials i del Tribunal Suprem favorables a aquest col·lectiu d'afectats.

Recomanacions:

1. És la de canviar la denominació de "patologies benignes per amiant" per el de "patologies cròniques per amiant". Tenint en compte que les denominades "patologies benignes per amiant" són, en part les responsables de la mortalitat directament relacionada amb aquestes malalties.
2. -Caldria dur a millorar la política sanitària tant en tasques assistencials (creació d'un registre de exposats, un d'afectats i un de mesoteliomes; caldria formar Unitats Específiques de detecció i seguiment allí on la densitat de la casuística ho requereixi), com en tasques preventives i promocionals de salut, com per exemple, potenciar la investigació per millorar el diagnòstic precoç del mesotelioma i també per millorar el seu tractament.
3. És instar a les autoritats sanitàries a dur un programa de desamiantatge per evitar la perillosa contaminació ambiental que pot generar el fibrociment instal·lat i majoritàriament deteriorat.
4. La darrera recomanació és que cal potenciar "la Campanya Mundial d'Amiant Zero".

10. Bibliografia

10.1. Citacions bibliogràfiques

-Abakay A, Tanrikulu AC, Ayhan M, Imamoglu MS, Taylan M, Kaplan MA, Abakay O.: High-risk mesothelioma relation to meteorological and geological condition and distance from naturally occurring asbestos". *Health Prev Med.* 2016 Mar;21(2):91

Agudo A., "Mesotelioma pleural y exposición ambiental al amianto". Tesis doctoral. ICO, 2003.

Agudo A, González CA, Bleda MJ, Ramirez J, López F, Calleja A, et al., "Occupation and risk of malignant pleural mesothelioma: a case-control study in Spain". *American Journal of Industrial Medicine.* 2000; 37:159-68.

Ameille J., Brochard P., Letourneux M., Paris C., and Paireon J.-C., "Asbestos-related cancer risk in patients with asbestosis or pleural plaques", *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 28, no. 6, pp. e11–e17, 2011.

American Thoracic Society Documents: "Diagnosis and initial management of non-malignant diseases related to asbestos" *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 170, no. 6, pp. 691–715, 2004.

Antman KH. "Current concepts: malignant mesothelioma". *N Engl J Med.* 1980;303:200-203.

Artieda L., Beloqui A., and Lezaun M., "Cohorte poblacional de trabajadores expuestos a amianto: Navarra 1999-2004", *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, vol. 28, no. 3, pp. 1–12, 2005.

Baris YI, Artvinli M, Sahin AA, Bilir N, Kalyoncu F, Sebastien P., "Non-occupational asbestos related chest disease in a small Anatolian village". *Br J Ind Med.* 1988;45:841-2.

Baur, Xaver. "Asbestos-Related Disorders in Germany: Background, Politics, Incidence, Diagnostics and Compensation". *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:1-16

- Bégin R, Christman JW: Detailed occupational history: the cornerstone in diagnosis of asbestos-related lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001,163:598–599.

Bianchi C. and Bianchi T., “Malignant mesothelioma: global incidence and relationship with asbestos”, *Industrial Health*, vol.45, no. 3, pp. 379–387, 2007.

Boffetta P. “Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review”. *Annals of Oncology*. 2007;18:985-90.

Broeckx G and Pauwels P: “Malignant peritoneal mesothelioma: a review”. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7(5):537-542

Burdorf A, Dahhan M, Swuste P: Occupational characteristics of cases with asbestos related diseases in the Netherlands. *Ann Occup Hyg* 2003,47:485–492.

Campbell N. P. and H. L. Kindler, “Update on malignant pleural mesothelioma”, *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 32, no. 1, pp. 102–110, 2011.

Camus M, Siemiatycki J, Meek B. “Non-occupational exposure to chrysotile asbestos and the risk of lung cancer”. *N Eng J Med*. 1998;338:1565-71.

Cárcova A. “El Amianto en España”. Madrid. Ediciones GPS; 2000.

Case BW., “Non-occupational exposure to chrysotile asbestos and the risk of lung cancer [letter]”. *N Eng J Med*. 1998;339:1001.

Constantopoulos SH, Goudevenos JA, Saratzis N, Langer AE, Selikoff IJ, Moutsopoulos HM., “Metsovo lung: pleural calcifications and restrictive lung function in northwestern Greece: environmental exposure to mineral fiber as etiology”. *Environ Res*. 1985;38:319-31.

Cvitanovic S, Znaor L, Konsa T, Ivancevic Z, Peric I, Erceg M, Vujovic M, Vukovic J, Beg-Zec Z: Malignant and non-malignant asbestos-related pleural and lung disease: 10-year follow up study. *Croat Med J* 2003,44:618–625.

Dodoli D., Nevo M. D., Fiumalbi C. et al., “Environmental household exposures to asbestos and occurrence of pleural mesothelioma”, *American Journal of Industrial Medicine*, vol. 21 no.5 pp 681-687. 1992.

Elkiran E. T., Kaplan M. A., Sevinc A. et al., “Multicentric study on malignant pleural mesothelioma in Turkey: Clinicopathologic and survival characteristics of 282 patients”. *Medical Oncology*, vol. 29, no. 5, pp. 3147–3154, 2012.

- Einarsson JT, Danielsen R, Indridaon OS, Gudbjartsson T. [Constrictive pericarditis with severe heart failure - a case report and review of the literature]. *Læknablaðið*. 2010;96(7-8):475–80.

EROL-SEPAR, grupo de trabajo. “Normativa sobre el asbesto y sus enfermedades pleuropulmonares”. *Archivos de Bronconeumología*. 2005;41:153-68.

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49: 1374-1403.

Ferrante D., Bertolotti M., Todesco A., Mirabelli D., Terracini B., and Magnani C., “Cancer mortality and incidence of mesothelioma in a cohort of wives of asbestos workers in Casale Monferrato, Italy,” *Environmental Health Perspectives*, vol. 115 no 10, pp 1401-1405, 2007.

Ferrante D, Mirabelli D, Tunesi S, Terracini B, Magnani C: “Pleural mesothelioma and occupational and non-occupational asbestos exposure: a case-control study with quantitative risk assessment. *Occup Environ Med* 2016;73:147-53.

Ferrer J, Martinez C. “El diagnóstico de las enfermedades respiratorias causadas por asbesto”. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:177-9.

Fine J. P. and Gray R. J, “A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk,” *Journal of the American Statistical Association*, vol. 94, no. 446, pp. 496–509, 1999.

Frost G., Harding A.-H., Darnton A., McElvenny D., and Morgan D., “Occupational exposure to asbestos and mortality among asbestos removal workers: a poisson regression analysis”, *British Journal of Cancer*, vol. 99, no. 5, pp. 822–829, 2008.

Fubini B, Fenoglio I. Toxic Potential of Mineral Dusts. *Elements*. 2007;3(6):407–14.

Furlan C, Mortarino C., “Pleural mesothelioma: forecasts of the death toll in the area of Casale Monferrato”; Italy. *Stat Med* 2012, 31:4114–4134.

García M., Menéndez A., and Castañeda R., “Incidencia en España de la Asbestosis y otras enfermedades pulmonares benignas debidas al amianto durante el período 1962-2010,” *Rev Esp Salud Pública*, vol. 86, pp. 613–625, 2012.

Goldoni M, Bonini S, Urban ML, Palmisano A, De Palma G, Galletti E, Coggiola M, Buzio C, Mutti A, Vaglio A. Asbestos and smoking as risk factors for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a case-control study. *Ann Intern Med*. 2014; 161:181-188.

Goldberg M: Asbestos and risk of cancer: exposure-effect relationships for occupationally exposed populations. *Rev Mal Respir* 1999, 16:1278–1285.

Greenland S., “Application of stratified analysis methods,” in *Modern Epidemiology*, K. J. Rothman and S. Greenland, Eds., pp. 281–300, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 2nd edition, 1998.

Grupo de Estudio del Mesotelioma en Barcelona (GEMEBA). “Mortalidad por mesotelioma pleural en la provincia de Barcelona”. *Medicina Clínica*. 1993;101:565-9.

Hamilton WT, Round AP, Sharp DJ, Peters TJ., “High incidence of mesothelioma in an English city without heavy industrial use of asbestos”. *Journal of Public Health*. 2004;26:77-8.

Hammond EC, Garfinkel L, Selikoff IJ, et al., “Mortality experience of residents in the neighborhood of an asbestos factory”. *Ann N Y Acad Sci* 1979;330:417–22.

Hansen J, de Klerck NH, Musk AW, Hobbs MST. “Environmental exposure to crocidolite and mesothelioma”. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:69-75.

Helland A., Solberg S, and Brustugun O. T., “Incidence and survival of malignant pleural mesothelioma in Norway: a population-based study of 1686 cases”. *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 7, no. 12, pp. 1858–1861, 2012.

Hromek J., “The mass incidence of characteristic pleural changes in citizens of the western part of the former Jihlava region”. *Rozhl V Tuberk*. 1962; 22: 405-515.

Hillerdal G., “Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures”. *Occup Environ Med*. 1999;56:505-13.

Hosoda Y., Hiraga Y., and Sasagawa S., “Railways and asbestos in Japan (1928-1987) epidemiology of pleural plaques, malignancies and pneumoconioses”. *Journal of Occupational Health*, vol. 50, no. 4, pp. 297–307, 2008.

Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med*. 2013; 137: 647-667.

.INSHT, Guia NTP 707: “Diagnostico de amianto en edificios”. 2001

International Agency for Research on Cancer, “Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs,” *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, vol. 1, supplement 7, no. 42, pp. 106–117, 1987.

Isidro I, Abu Shams K, Alday E et al., “Normativa sobre el asbesto y sus enfermedades pleuropulmonares”. *Arch. Bronconeumol*. 2005; 41:153-168.

Kamp D. W., “Asbestos-induced lung diseases: an update,” *Translational Research*, vol. 153, no. 4, pp. 143–152, 2009.

Kaplan E. L. and Meier P., “Nonparametric estimation from incomplete observations,” *Journal of the American Statistical Association*, vol. 53, pp. 457–481, 1958.

Kumagai S. and N. Kurumatani, “Asbestos fiber concentration in the area surrounding a former asbestos cement plant and excess mesothelioma deaths in residents,” *American Journal of Industrial Medicine*, vol. 52, no. 10, pp. 790–798, 2009.

Kurumatani N, Kumagai S. “Mapping the risk of mesothelioma due to neighborhood asbestos exposure”. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:624–9.

Lee GYC, Klerk NH, Henderson DW, Musk AW. “Malignant mesothelioma”. En: Hendrick DJ, Burge PS, Beckett WS, Churo A, eds. “Occupational disorders of the lung. Recognition”, Management and Prevention. Edinburgh. Saunders WB. 2002.

Letourneux M: Risk assessment of benign asbestosis (dose-effect relationship, time-effect relationship, co-factors). *Rev Mal Respir* 1999, 16:1270–1277.

Laamane A, Noro L, Raunio V., “Observations on atmospheric air pollution caused by asbestos”. *Ann N Y Acad Sci* 1965;132:240–54.

Lau B., Cole S. R., and Gange S. J., “Competing risk regression models for epidemiologic data”. *American Journal of Epidemiology*, vol. 170, no. 2, pp. 244–256, 2009.

Lee L. J. H., Chang Y.-Y, Liou S.-H., and Wang J.-D., “Estimation of benefit of prevention of occupational cancer for comparative risk assessment: Methods and examples”. *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 69, no. 8, pp. 582–586, 2012. *Canadian Respiratory Journal* 9.

“Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal,” <https://www.boe.es/boe/dias/1999/12/14/pdfs/A43088-43099.pdf>.

Lieben J, Pitawka H. “Mesothelioma and asbestos exposure”. *Arch Environ Health*”. 1967;14:559-63.

López-Abente G, Ramis R., Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Gómez-Barroso D, et al. “Atlas municipal de mortalidad por cáncer en España, 1989-1998”. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2006.

López-Abente G, García-Gómez M, Menéndez-Navarro A, Fernández-Navarro P, Ramis R, García-Pérez J, et al. Pleural cancer mortality in Spain: time-trends and updating of predictions up to 2020. *BMC cancer*. 2013; 13: 528.

Magnani C, Agudo A, Gonzalez CA, et al., “Multicentric study on malignant pleural mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos”. *Br J Cancer* 2000 ; 83 :104-111.

Magnani C, Ivaldi C, Botta N, Terracini B., “Pleural malignant mesothelioma and environmental asbestos exposure in Casale Monferrato, Piedmont. Preliminary analysis of a case-control study”. *Med Lab*. 1997; 88:302–9.

Magnani C., Mollo F., Paoletti L. et al., “Asbestos lung burden and asbestosis after occupational and environmental exposure in an asbestos cement manufacturing area: a necropsy study”, *Occupational and Environmental Medicine*”, vol. 55, no. 12, pp.840–846, 1998.

Magnani C, Ivaldi C, Botta N, Terracini B., “Pleural malignant mesothelioma and environmental asbestos exposure in Casale Monferrato, Piedmont. Preliminary analysis of a case-control study”. *Med Lab*. 1997;88:302-9.

Markowitz SB, Levin SM, Miller A, Morabia A. Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. New findings from the North American insulator cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188: 90-96.

Martínez C, Monsó E, Quero A., “Enfermedades pleuropulmonares asociadas con la inhalación de asbestos. Una patología emergente”. *Arch Bronconeumologia*. 2004;40:166-77.

Mata-Perelló J. M., “Els minerals de Catalunya. Jaciments d’amiant a Catalunya. Barcelona”. Institut d’Estudis Catalans, 1990.

McCormack V., Peto J., Byrnes G., Straif K., and Boffetta P., “Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality”. *British Journal of Cancer*, vol. 106, no. 3, pp. 575–584, 2012.

Muñoz Cuevas, T.V.: “Percepció social del riesgo: Una aproximación a vivir en un ambiente contaminado por amianto en Cerdanyola y Ripoll del Vallés. Trabajo final del master oficial en Antropología. Departamento de Antropología Social, UAB juliol 2018.

-Murlidhar V.: “Occupationally acquired asbestosis in a healthcare worker”. *BMJ Case Rep*. 2015 Aug 7; 2015. doi:10.1136/bcr-2015-211670

Musk AW, Olsen N, Alfonso H, et al: “Predicting survival in malignant mesothelioma”. *Eur Respir J* 2001;38:1420-1424.

Newhouse ML, Thompson H., “Mesothelioma of pleura and peritoneum following exposure to asbestos in the London area”. *Brit J Industr Med*. 1965;22:261-9.

Nishimura Y, Maeda M, Kumagai-Takei N, Lee S, Matsuzaki H, Wada Y, et al. Altered functions of alveolar macrophages and NK cells involved in asbestos-related diseases. *Environ Health Prev Med*. 2013; 18: 198-204.

Noonan CW: “Environmental asbestos exposure and risk of mesothelioma”. *Ann Transl Med*. 2017 Jun;5(11):234

Nymark P, Wikman H, Hienonen-Kempas T, Anttila S. Molecular and genetic changes in asbestos-related lung cancer. *Cancer Lett*. Elsevier; 2008;265(1):1–15.

Orriols R, Costa R. “Enfermedades pulmonares de origen ocupacional”. En: Farreras Valentí P, Rozman C, eds. *Medicina interna*. Barcelona. Elsevier; 2008; p. 822-8

Pairon J.-C., Laurent F., Rinaldo M. et al., "Pleural plaques and the risk of pleural mesothelioma". *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 105, no. 4, pp. 293–301, 2013.

Pass H. I., "Pleural mesothelioma in 2002: Going somewhere very slowly". *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 124, no. 6, pp. 1074–1077, 2002.

Peto J., Matthews F. E., Hodgson J. T., and Jones J.R., "Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain". *Lancet*, vol. 345, no. 8949, pp. 535–539, 1995.

Peto J, Deacrll A, La Vecchia C, Levi F, Negri E., "The european mesothelioma epidemia". *Br J Can.* 1999;79:666-72.

Polit D:F.,Beck C.T.: "Essentials of nursing research: appraising evidence for nursing practice" 8th ed. 2014. pag 23 ISBN 978-1-4511-7679-7.

Puche P., "Amianto. Una epidemia oculata e impune". PAG 21 Ed Catarata. 2017.

Rake C, Gilham C, Hatch J, et al., "Occupational domestic and environmental mesothelioma risks in the British population: a case-control study". *Br J Cancer* 2009;100:1175–83.

Ramazzini C., "Editorial Board of the American Journal of Industrial Medicine". *American Journal of Industrial Medicine* vol.36, pp. 227-229 1999.

Ray M. and Kindler H. L., "Malignant pleural mesothelioma: an update on biomarkers and treatment". *Chest*, vol. 136, no. 3, pp. 888–896, 2009.

Reid A, de Klerk N, Ambrosini G, Olsen N, Pang SC, Musk AW: The additional risk of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom with benign pleural disease or asbestosis. *Occup Environ Med* 2005, 62:665–669.

Rey F, Boutin C, Viallat JR, Steinbauer J, Alessandrini P, Jutisz P, et al. "Significance of Biopersistence in Relation to Pathogenic Effects in Humans. Environmental asbestotic pleural plaques in northeast Corsica: Correlations with airborne and pleural mineral analysis". *Environ Health Perspect.* 1994;102:251-2.

Ross M., Langer A. M., Nord G. L. et al., "The mineral nature of asbestos". *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 52, no. 1, pp. S26–S30, 2008.

Rothman K. J. and Greenland S., “Cohort studies,” in *Modern Epidemiology*. Rothman K. J. and Greenland S., Eds., pp. 79–92, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 2nd edition, 1998.

Rothman K. J. and Greenland S., “Causation and causal inference”, in *Modern Epidemiology*, Rothman K. J. and Greenland S., Eds., pp. 7–28, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 2nd edition, 1998.

Rosell-Murphy M, Abós- Herràndiz R., Tarrés J. et al., “Prospective study of asbestos-related diseases incidence cases in primary health care in an area of Barcelona province”. *BMC Public Health*, vol. 10, article no. 203, 2010.

Rosell-Murphy M, Abós-Herràndiz R, Tarrés Olivella J, Albertí Casas C, Garcia Allas I, Martinez Artes X, Krier Gunther I, Grimau Malet I, Orriols Martinez R and Canela Soler J, ”Risk factors associated with asbestos-related diseases: a community-based case-control study”. *BMC Public Health* 2013,13:723.

Savigny D and Taghreed A., Eds., “Systems thinking for health systems strengthening”. Alliance for Health Policy and systems Research, World Health Organisation, 2009.

Schreier H., “Asbestos in the natural environment”. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 1989.

Segarra F., “Riesgos de la inhalación de Asbesto, su importancia clínica”. *Med Clinica*. 1979;72:29-33.

Selikoff IJ, Nicholson WJ, Langer AM. “Asbestos Air Pollution”. *Arch Environ Health*. 1972; 25:1-13.

Selikoff I. J., Churg J., and Hammond E. C., “Asbestos Exposure and Neoplasia”. *JAMA*, vol. 188, no. 1, pp. 48–56, 1964.

Selikoff I. J., Churg J., and Hammond E. C., “Asbestos exposure and neoplasia”. *JAMA*. The Journal of the American Medical Association, vol. 188, no. 1, pp. 22–26, 1964.

SEPAR, “Recomendaciones sobre el diagnóstico y el manejo de la patología pleural y pulmonar por asbesto”. Normativa nº72, 2017.

Stayner L., Welch L. S., and Lemen R., “The worldwide pandemic of asbestos-related diseases”. *Annual Review of Public Health*, vol. 34, pp. 205–216, 2013.

Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens-part C:metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 2009; 10: 453-454.

Tarrés J., Albertí C., Martínez-Artés X. et al., “Pleural mesothelioma in relation to meteorological conditions and residential distance from an industrial source of asbestos”. *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 70, no. 8, pp. 588–590, 2013.

Tarrés J, Abós R, Alberti C et al., “Enfermedad por Amianto en una población próxima a una fábrica de fibrocemento”. *Arch. Bronconeumol* 2009; 45: 429-434.

Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, Hartge P, Gapstur SM: 50-Years Trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013, 368:4351–4364.

-Vimercati L, Cavone D, Lovreglio P, De Maria L, Caputi A, Ferri GM, Serio G.: “Environmental asbestos exposure and mesothelioma cases in Bari Apulia region, southern Italy: a national interest site for land reclamation.” *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018 Jun;25(16):15692-15701.

Virta R.L.: “Worldwide asbestos supply and consumption trends from 1900 through 2003, U.S. Geological Survey Circular 1298.2006

Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P., “Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in North Western Cape Province”. *Brit J Industr Med*. 1960;17:250-71.

Wang X, Courtice MN, Lin S. Mortality in chrysotile asbestos workers in China. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(2):169–73.

Weiss W: Asbestosis: a marker for the increased risk of lung cancer among workers exposed to asbestos. *Chest* 1999, 115:536–549.

World Health Organisation, “Preventing diseases through healthy environments”. Tech.Rep. 343, Geneva, Switzerland, July 2010, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204585/1/9789241565196_eng.pdf?ua=1.

-Xu R, Barg FK, Emmett EA, Wiabe DJ, Hwang WT: “Association between mesothelioma and non-occupational asbestos exposure: systematic review and meta-analysis”. *Environ Health*. 2018 Dec 19;17(1):90. doi:10.1186/s12940-018-0431-9

10.2.- Enllaços o links bibliogràfics

-www.afectatsamiant.com,2009(ultima consulta ,nov 2018)

AGREE Collaboration (2001).Appraisal of guidelines for research and evaluation:AGREE instrument.Retrieved July,2018,from www.agreecollaboration.org (ultima consulta nov. 2018)

www.amianto.net,2018 (ultima consulta maig 2018).

Academic Center for Evidence-Based Practice (2009).ACE Star Model of Knowledge Transformation.Retrieved October 8,2009, from <http://www.acestar.uthscsa.edu>

.Abós-Herrándiz R, Puigdefàbregas-Serra A., Gispert-Magaroles R.et al., “Classification and codes of asbestos relate diseases: from a small scale to a global view,” in Proceedings of the WHO family of international classifications annual network meeting, Brasilia, Brasil, 2012. <http://www.who.int/classifications/network/PosterBooklet.zip?ua=1>.(ultima consulta abril 2017)

Diputació de Barcelona. Àrea de Medi Ambient. Barcelona,
“Informe sobre la presència de residus de fibrociment en el terme municipal de Cerdanyola del Vallès”, abril de 1997. <http://afectatsamiant.com/informediputacio.html> (accessed Jan 2017).

[www. equator network](http://www.equator-network.org).(darrera consulta 23 abril 2018)

Fubini B, Otero Areán C. Chemical aspects of the toxicity of inhaled mineraldusts. Chem Soc Rev [Internet]. The Royal Society of Chemistry; 1999 Jan 1[cited 2015 Jun 2];28(6):373–81. Available from:<http://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/1999/cs/a805639k> (darrera consulta abril 2018)

Institut d’Estadística de Catalunya (IDESCAT): <http://www.idescat.cat/territ/> (darrera consulta Jan 2017).

López-Abente G, Hernández-Barrera V, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B. Municipal pleural cancer mortality in Spain. Occup Environ Med [Internet]. 2005 Mar [cited 2015 Aug 11];62(3):195–9. Available from:<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1740983&tool=pmcentrez&render type=abstract>

Matsuzaki H, Maeda M, Lee S, Nishimura Y, Kumagai-Takei N, Hayashi H, et al. Asbestos-induced cellular and molecular alteration of immunocompetent cells and their relationship with chronic inflammation and carcinogenesis. *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Dec 3];2012:492608. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3304550&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> (darrera consulta abril 2017)

METEOCAT -Servei Meteorològic de Catalunya : <http://www20.gencat.cat/portal/site/meteocat> (accessed Jan 2017).

Nelson HH, Kelsey KT. The molecular epidemiology of asbestos and tobacco in lung cancer. *Oncogene* [Internet]. 2002 Oct 21 [cited 2014 Dec 3];21(48):7284–8. Available from: <http://www.nature.com/ncj/journal/v21/n48/pdf/1205804a>. (darrera consulta abril 2017)

Perez E, Costa E: "Daños causados por amianto: los pasivos ambientales como nuevo tipo de víctimas" <https://www.abogacia.es/2018/06/27/>.. (darrera consulta maig 2018)

Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, Churg A, Popper H, Cagle P, et al. Pathology of asbestosis- An update of the diagnostic criteria: Report of the asbestosis committee of the college of american pathologists and pulmonary pathology society. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2010 Mar [cited 2014 Dec 3];134(3):462–80. Available from: <http://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.1043/1543-2165-134.3.462>

World Health Organization. Asbestos and other natural mineral fibres. [Internet]. Geneva: WHO; 1986. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/37190>

11. Abreviatures

- aC.= abans de Crist
- ACE= Academic Center for Evidence-Based Practice.
- AGREE= Appraisal of guidelines for research and evaluation.
- AR= atelectasia rodona.
- ATS= American Thoracic Society.
- CAP= Centre Atenció Primària
- CVF= Capacitat Vital Forçada.
- dC= després de Crist.
- DLCO= Capacitat de Difusió del Monòxid de Carboni.
- EBM= Evidence Based Medicine
- EFR= Exploració Funcional Respiratòria
- IARC= International Agency for Research Cancer.
- ICS= Institut Català de la Salut
- IDESCAT = Institut d'Estadística de Catalunya.
- INSHT= Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- IRR= Incidence Rate Ratio
- IT= Index de Tiffeneau.
- OMS= Organització Mundial de la Salut.
- PRA= Patologia Relacionada amb l'Amiant.
- Rx= Radiografia.
- SAP= Sector Atenció Primària
- SEPAR= Societat Espanyola de Patologia del Aparell Respiratori.
- SMC= Servei Meteorològic de Catalunya
- TC= Tomografia Computeritzada.
- TCAR= Tomografia Computeritzada d' Alta Resolució.
- VEMS= Volum Espiratori Màxim en el primer Segon.
- WHO= World Health Organization

12. Annexes

Annexa n°1- Full de recollida de dades.

Annexa n°2 -Full informatiu als pacients per participar.

Annexa n°3- Full de consentiment informat.

Annexa n°4- Informe favorable del Comitè d'Ètica de la IDIAP.

Annexa n°5- Darrer article publicat per el grup denominat “ Observatori per el estudi de la Patologia per Amiant al Vallés Occidental” ,al 2017 al Canadian Respiratory Journal.

Annexa no 1

(2) No CASO:

(1) ETIQUETA: (3) ORIGEN:

(4) DESCRIPCIÓN DE ORIGEN:

(5) No HCAP:

(7) NOMBRE:

(9) SEGUNDO APELLIDO:

(11) LUGAR DE NACIMIENTO:

(12) DIRECCIÓN ACTUAL Y TELF. DE CONTACTO:

(13) FUENTE DE EXPOSICIÓN:

(14) INTERVALO DE EXPOSICIÓN:
INICIO INTERVALO DE EXPOSICIÓN 1:
INICIO INTERVALO DE EXPOSICIÓN 2:

(15) FUMADOR: 0.- NO
1.- SI No Cigarrillos/día:
2.- EXFUMADOR No Cigarrillos/día:
9.- DESCONOCIDO

(16) FECHA DE DIAGNÓSTICO:

(18) CLINICA

1.- ASINTOMÁTICO:
2.- TOS SECA PERSISTENTE:
3.- SINTOMAS DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA:
4.- SINTOMAS NEOPLÁSICOS:
5.- OTROS SINTOMAS, ESPECIFICAR:

(20) TÉCNICAS DE IMAGEN:

1.- RX
2.- TAC
3.- TAC - AR
4.- RMN
5.- ECO
6.- OTROS

(22) TÉCNICAS AP:

1.- BIOPSIA
2.- NECROPSIA
3.- CITOLOGÍA
4.- OTROS
9.- DESCONOCIDO

(24) PFR: CVF: % VEMS: % IT: % TLCO: % FECHA:

(25) EVOLUCIÓN CLÍNICA:

1.- ESTABLE
2.- EMPEORAMIENTO
3.- CAMBIO DE FASE EVOLUTIVA
4.- EXITUS
9.- DESCONOCIDO

(27) FECHA DE CUMPLIMENTACIÓN DE LA FICHA:

COMENTARIOS:

1: HOSPITAL No Historia:
2: CAP
3: DAP
4: MÚTUA
5: UNIDAD SALUT LABORAL
6: PRIVADO
7: OTRO

(6) SEXO: HOMBRE : 0 MUJER : 1

(8) PRIMER APELLIDO:

(10) FECHA NACIMIENTO:

PUEBLO:

PROVINCIA: PAIS:

1.- URALITA:
2.- OTRAS EMPRESAS (ESPECIFICAR):
3.- VECINDAD (ESPECIFICAR):
4.- FAMILIAR (ESPECIFICAR):
5.- OTRAS (ESPECIFICAR):
9.- DESCONOCIDO:

FINAL INTERVALO EXPOSICIÓN 1:
FINAL INTERVALO EXPOSICIÓN 2:
Años Fumador:
Años Fumador:

(17) RECONOCIDA COMO ENFERMEDAD PROFESIONAL:
(0=NO 1=SI 9=DESCONOCIDO)

(19) EXPLORACIÓN FÍSICA
ACROPAQUIA
CREPIDANTES
(0=NO 1=SI 9=DESCONOCIDO)

(21) IMAGENES:

1.- PLACAS PLEURALS
2.- ENGROSAMIENTO PLEURAL
3.- ATELECTASIA REDONDA
4.- FIBROSIS PULMONAR
5.- DERRAME PLEURAL PARCIAL
6.- DERRAME PLEURAL MASIVO
7.- OTROS (ESPECIFICAR)

(23) RESULTADO AP:

Annexa no 2

**HOJA DE INFORMACION PARA LOS PARTICIPANTES CASOS EN EL ESTUDIO
ESTUDIO DE FACTORES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD RELACIONADA
CON EL AMIANTO EN ATENCION PRIMARIA
EN UN AREA SANITARIA DE LA PROVINCIA DE BARCELONA.**

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN LA COMUNIDAD.

Centros participantes:

Centros de Atención Primaria del SAP Cerdanyola-Ripollet
CAP II de Especialidades Cerdanyola-Ripollet

Objetivo del estudio:

Estudiar los factores que protegen y los no protegen en la aparición de la enfermedad por amianto.

Desarrollo del estudio:

Vd tiene características clínicas que pueden ser consecuencia de la exposición al asbesto.

Si Vd acepta participar en el estudio, su médico de referencia en el estudio le hará una entrevista clínica y de aspectos laborales y una exploración física específica, para determinar si está afectado o no por la posible exposición al asbesto, y también se le requerirá que aporte informes clínicos, y/o pruebas diagnósticas realizadas en el pasado, para determinar en que momento se podría haber desarrollado la posible enfermedad. Puede ser que el médico que le atiende, le pida pruebas diagnósticas en este momento, para confirmar el diagnóstico. Al final de este proceso, se le informará de cual es la su situación respecto a la existencia o no de esta enfermedad, y de si es necesario que tome determinadas medidas para mejorar su salud.

Su participación en este estudio es voluntaria y en cualquier momento puede retirarse del mismo. Si decide hacerlo no tendrá ninguna consecuencia en la asistencia sanitaria que vd. recibe.

Todos los datos recogidos sobre su participación en el estudio serán considerados como confidenciales. En las listas de trabajo solamente constara el número que se li haya asignado en el estudio. En el informe final del estudio o en caso de comunicar estos resultados a la comunidad científica se mantendrá su identidad en el anonimato. Se informará, tal como se prevé en el artículo 5 de la Ley Orgánica 5/1992, de regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal, de que estos podrán ser objeto de tratamiento automatizado y de los derechos que asisten a los participantes del estudio de consultar, modificar o eliminar del fichero sus datos personales.

Este estudio no prevé dar ningún tipo de compensación económica ni siquiera para costes de desplazamiento al Centro.

Investigadores del estudio:

Si tiene alguna duda sobre el estudio o le gustaría comentar algún aspecto de esta información, puede llamar al teléfono..... o ponerse en contacto con su médico de cabecera.

Una vez leída esta información y habiendo resuelto las dudas que puedan habersele planteado, en caso de que quiera participar en el estudio habrá de firmar el consentimiento informado.

FULL DE CONSENTIMENT INFORMAT

**TITOL DE L'ESTUDI: ESTUDI CLINICOÈPIDEMIOLÒGIC DE PATOLOGIA
RELACIONADA AMB L'AMIANIANT AL VALLÈS OCCIDENTAL**

Jo.....(nom i cognoms)

He llegit el full d'informació que m'han donat
He pogut fer preguntes sobre l'estudi
He rebut suficient informació sobre l'estudi

He parlat amb.....(nom del/de la metge/sa)

Comprendc que la meva participació es voluntària

Comprendc que puc retirar-me de l'estudi:

- 1- Quan vulgui
- 2- Sense haver de donar explicacions
- 3- Sense que això repercuteixi en la meva atenció mèdica

Dono lliurement la meva conformitat per participar a l'estudi en el dia d'avui,

A.....el.....de..... del 200....

.....
Nom i cognoms del participant

.....
Firma

.....
Data

.....
Nom i cognoms de l'investigador

.....
Firma

.....
Data

Annexa no 4



INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Gemma Rodríguez Palomar, secretaria del Comitè Ètic d' Investigació Clínica del l'IDIAP Jordi Gol i Gurina.

CERTIFICA :

Que aquest Comitè en la reunió del dia 24 de febrer de 2010, ha avaluat el projecte d'investigació **(P06/18)** titulat "Estudi clinicoepidemiològic de patologia relacionada amb l'amiant al Vallès Occidental de la província de Barcelona", presentat pel Dr. Rafael Abós Herrándiz

I considerant que respecta els principis ètics i metodològics per poder dur-se a terme, el Comitè ha acordat donar una aprovació definitiva del projecte abans esmentat.

Barcelona a 01 de març de 2010.


IDIAP
Jordi Gol
Comitè d'ètica d'investigació
Clínica

Research Article

Risk Factors of Mortality from All Asbestos-Related Diseases: A Competing Risk Analysis

Rafael Abós-Herrándiz,¹ Teresa Rodriguez-Blanco,² Isabel Garcia-Allas,¹
Isabel-Magdalena Rosell-Murphy,¹ Constança Albertí-Casas,³ Josep Tarrés,¹
Illona Krier-Günther,¹ Xavier Martínez-Artés,¹ Ramon Orriols,^{4,5}
Isidre Grimau-Malet,⁶ and Jaume Canela-Soler^{7,8}

¹Catalan Health Institute (ICS), Division of Primary Health Care, Department of Health, Barcelona, Catalonia, Spain

²Primary Care Research Institute (IDIAP Jordi Gol) and Research Associate, Autonomous University of Barcelona (UAB), Cerdanyola del Vallès, Spain

³Catalan Institute for Medical Evaluation (ICAM), Barcelona, Catalonia, Spain

⁴Pneumology Unit, Hospitals de Girona i Salt, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Girona, Catalonia, Spain

⁵Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Palma de Mallorca, Balears, Spain

⁶Palliative Care Unit, Parc Taulí Hospital, Barcelona, Spain

⁷Department of Public Health, University of Barcelona (UB), Barcelona, Spain

⁸Department of Epidemiology and Biostatistics, College of Public Health, University of South Florida, Tampa, FL, USA

Correspondence should be addressed to Rafael Abós-Herrándiz; 24025rah@gmail.com

Received 29 January 2017; Revised 8 May 2017; Accepted 17 May 2017; Published 7 June 2017

Academic Editor: Elisa Giovannetti

Copyright © 2017 Rafael Abós-Herrándiz et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background. The mortality from all malignant and nonmalignant asbestos-related diseases remains unknown. The authors assessed the incidence and risk factors for all asbestos-related deaths. **Methods.** The sample included 544 patients from an asbestos-exposed community in the area of Barcelona (Spain), between Jan 1, 1970, and Dec 31, 2006. Competing risk regression through a subdistribution hazard analysis was used to estimate risk factors for the outcomes. **Results.** Asbestos-related deaths were observed in 167 (30.7%) patients and 57.5% of these deaths were caused by some type of mesothelioma. The incidence rate after diagnosis was 3,600 per 100,000 person-years. In 7.5% of patients death was non-asbestos-related, while pleural and peritoneal mesothelioma were identified in 87 (16.0%) and 18 (3.3%) patients, respectively. **Conclusions.** Age, sex, household exposure, cumulative nonmalignant asbestos-related disease, and single malignant pathology were identified as risk factors for asbestos-related death. These findings suggest the need to develop a preventive approach to the community and to improve the clinical follow-up process of these patients.

1. Introduction

Asbestos is an established human carcinogen [1] found naturally in rocks and widely used by industry [2]. The exposure to this material occurs through the inhalation of fibres in the ambient air in factories handling asbestos or in the indoor air in housing and buildings containing asbestos materials [3]. First published at the beginning of the 20th century, its harmful effects received the ARD acronym (asbestos-related disease) and, at the beginning of the 21st century, ARD became a relevant public health issue [4].

According to various estimates [5, 6], Spanish imports of this material during the 20th century were 2.6 million MT, with a peak in 1974 (126.000 MT), corresponding to a lower consumption in more developed economies [6, 7]. In Spain there is a lack of adequate estimates of the number of workers exposed to asbestos and community-based registries of ARD-affected people [6]. In this context, an important public health issue concerns the risk of developing ARD from environmental asbestos exposure in residents who live near big asbestos processing plants [8–10].

All types of asbestos can cause mesothelioma, lung cancer [1], and nonmalignant ARD such as asbestosis and pleural thickness [3, 4, 9]. There is a concern about the potential mortality of ARD due to malign mesothelioma [7, 11] and although infrequent, it is one of the most lethal diseases among this group of pathologies.

Consistent evidence of the harmful effects of asbestos [2, 12, 13] and trade restrictions introduced in Europe in the 1980s onwards have contributed to its declining use in some countries over the past decades. However, the asbestos latent period most commonly reported of 20–40+ years from the beginning of exposure [11, 14] means that in case of malign pleural mesothelioma, incidence rates rose steeply until the 1990s in most European countries and the United States. This continued increase over the past two decades in industrialised countries is yet to peak worldwide [2, 3, 7, 15, 16].

About 125 million workers continue to be directly exposed to asbestos in the world [3, 17]. In 2004, asbestos-related lung cancer, malignant pleural mesothelioma, and asbestosis from occupational exposure have resulted globally in more than 100,000 deaths. Although several thousands of deaths can be attributed to other ARD or to nonoccupational exposure to asbestos [3], asbestos mortality has not been considered taking into account non-ARD death as a competing risk. Furthermore, the overall impact on the whole population, in terms of mortality for all forms of ARD and particularly the benign pathology, remains understudied [16]. Therefore, the main objective of this study is to assess incidence and independent risk factors of mortality from all forms of ARD with a competing risk analysis in a cohort of primary care patients. The patients were identified from 1970 to 2006 in the region of Barcelona (Spain).

2. Materials and Methods

2.1. Design, Setting, and Study Population. This is a community-based cohort study with catchment population of 485,578 people (2007 Census) assigned to 14 Primary Care Centers in a low socioeconomic area (according to the Gross Domestic Product per capita, 2012) [18] of the region of Barcelona (Spain). A cement processing plant remained in this zone for 90 years (1907–1997). This facility processed 14.446 MT of asbestos per year (80% white, 15% blue, and 5% brown) which corresponds to a third of the entire volume of asbestos imported into Spain during the 20th century [10].

Since 2003, a primary healthcare research team has launched a public-funded research program in coordination with the reference hospital to analyse the profile of ARD events [19]. The detailed research protocol has been already published [20]. The study cohort included all patients, 544, with any ARD diagnosis identified between Jan 1st, 1970, and Dec 31st, 2006, in the catchment area.

2.2. Asbestos Health Effects Diagnosis Criteria and Study Case Definition. The ARD acronym group comprises 10 heterogeneous entities [21, 22] to describe asbestos health effects. The malignant pathology includes pleural mesothelioma, peritoneal mesothelioma, bronchopulmonary neoplasm, and

TABLE 1: International death codes for asbestos-related diseases (ARD).

ARD event	IDC-8	IDC-9	IDC-10
Pleural mesothelioma	—	—	C450
Peritoneal mesothelioma	—	—	C451
Unspecified mesothelioma	—	—	C459
Malign pleural Neoplasm	1630	163	C384
Asbestosis	5152	501	J61
Pleural plaques	—	—	J920
Unspecified pleural disease	5110	5110	J948
Unspecified fibrothorax	5110	5110	J941
Hydrothorax	5112	5118	J90
Rounded atelectasis unspecified	5190	5180	J981
Pneumoconiosis	5159	505	J64
Chronic restricted aeral flow	—	—	—

Note. IDC: International Disease Code.

several rare lung neoplasm. The nonmalign (benign) pathology comprises pleural plaques, pleural thickness, pulmonary effusions or hydrothorax, rounded atelectasis, lung fibrosis (asbestosis), and chronic airway obstruction.

We defined ARD diagnosis criteria [21] as having the next three clinical conditions: (a) past history of asbestos exposure and/or a reasonable ARD latent time, (b) evidence of asbestos exposure by clear structural damage in the lung confirmed by rx-chest and/or evidence of asbestos bodies (identified by bronchoalveolar lavage or cytology), and (c) exclusion of other more prevalent diseases, such as tuberculosis. The pathological anatomy diagnosis prevailed over clinical suspicion. All diagnoses were confirmed by a general practitioner and a specialist in respiratory medicine. All ARD deaths were registered using the tenth International Classification of Diseases (10th ICD) but 8th ICD and 9th ICD versions were also required (Table 1).

2.3. Data Sources. Data were retrospectively collected from Jan 1, 1970, until Dec 31, 2003, and prospectively collected from this date. Before 1970, most community-based data and clinical information available were unreliable.

Clinical information was provided by primary healthcare and tertiary hospital medical records (morbidity, mortality, and discharge). Face-to-face interviews with patients or their relatives were also carried out to complete the information and to identify the source and duration of asbestos exposure. In case of any combined sources of exposure, the patient was assigned to the highest exposure group according to the following order: labor, household, and environmental. In case of work exposure, work contracts and/or payroll were required; in case of household exposure, a history of living with a worker exposed to asbestos in his/her job was required; and for environmental exposure, the main resident had to be located within the study area. The length of occupational exposure to asbestos was confirmed with work contracts and/or available payroll. The onset of exposure for each

patient was identified when the patient started working in the factory, coexisting with a worker or living in the study area.

2.4. Outcome Variable. The primary outcome was considered ARD-related death, death due to ARD, confirmed with the official mortality registry data bank in all cases. Moreover, all our deaths were linked with this register, and the concordance rate between our underlying cause of death and the mortality registry was 97.5%.

2.5. Covariates. The following categorical covariates were considered: sex (female/male), age (<50, 50–60, 61–70, 71–80, >80 years), smoking status (nonsmoker, smoker, ex-smoker, and missing), number of ARD diagnosed per person (1 benign, 2 or 3 benign, 4 or 5 benign/at least 1 malignant), and source of exposure (environmental, household, and labor). The number of ARD categories is based on a quantitative approach according to a biological gradient presented as a scale [23].

We categorised length of exposure according to the quartiles of the study population [0–11.3), [11.3–20.9), [20.9–30.6), (>=30.6 years). The smoking status was not fully collected and a missing category was created for the statistical analysis. All the above covariates were measured at the date of diagnosis. We also recorded date of death, date(s) of any ARD events diagnosed, and their clinical-related signs and symptoms.

2.6. Statistical Analysis. Descriptive statistics were used to summarize the overall information. Categorical variables were expressed as numbers (percentages) and continuous variables as means (standard deviation, SD) and as medians (interquartile ranges, IQR). Incidence rates (IR) of death were calculated as person-years. For the numerator we used number of deaths. The denominator was the sum of the person-time contributed for each individual. Kaplan–Meier life tables were used to calculate the quartiles of survival rates across the strata of gender and age groups [24]. Log-rank and Breslow tests were used for testing the equality of survival curves among strata of these covariates. Competing risk regression through a subdistribution hazard analysis [25] was applied to estimate the association between risk factors and the time to ARD-related death. The subdistribution hazard ratio (SHR) reflects both the association of a covariate with the event of interest and the contribution of the competing events by actively maintaining individuals in the risk sets (instead of being censored). Effects on the SHR can be directly translated to effects on the cumulative incidence function. The SHR is the relative change in the hazard for one category of a covariate compared with the reference category of the corresponding covariate. A SHR > 1 indicates that those with a higher value of a covariate will have a quicker time to event in the study population. Similarly, a SHR < 1 indicates a longer time to event for those with a higher value of a covariate [26]. The SHR was estimated as the exponential function of the regression coefficient, that is, $\exp(\text{coefficient})$ through the Stata command `stcrreg`. The follow-up time, in years, was the time scale. The beginning of the survival time, when

a subject becomes at risk, was the onset of exposure. Each subject's follow-up time began after the date of diagnosis and ended the date of any ARD death or censoring. Therefore, the analysis was corrected for delayed entry, such that individuals were considered under observation of ARD death only from the date of diagnosis. Their entry into the risk sets was delayed. There was a selection process taking place in that only those subjects who were diagnosed were eligible to be included in the study [27]. The latent period was defined as the time between the date of the onset of exposure to asbestos and the date of the diagnosis.

A competing risk event was considered when any other causes of death (non-ARD) occurred without a preceding outcome. The source and length of exposure have been judged epidemiologically relevant variables, being included in the final model. Additional analysis (not shown) was performed, imputing tobacco missing values by multiple imputation methods. The results were of a similar magnitude. We checked for interactions but no significant ones were found. The final model was adjusted by all significant, clinical, and confounder variables. The proportional hazard assumptions were assessed by adding the covariate by log-time interactions to the model [25]. All results were expressed with 95% confidence intervals (CIs) and statistical significance was set at $P < 0.05$ (two-tailed). The analyses were performed using Stata/SE Version 12.1 (Stata Corp. LP, College Station, TX, USA).

2.7. Ethical Conditions. We conducted our research according to the tenets established by the Declaration of Helsinki and Spanish Good Research Practice Guidelines. The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Institute-IDIAP Jordi Gol. Participants were given written information and were informed about implications of the study prior to consenting to participate. Confidentiality and anonymity were according to Spanish Personal Data Protection Laws [28].

3. Results

Between the 544 cohort members, 73.2% of the subjects were male, with a mean age of 63.7 years (SD: 12.2). The 41.1% of the total cohort suffered more than one benign ARD and 25.7% had at least one malignant ARD. The most prevalent source of exposure was from labor (73.5%) followed by environmental exposure (15.3%). The median length of exposure was 21.0 years (IQR: 11.0–30.5) and the median length of latency was 41.6 years (IQR: 30.0–52.2) (Table 2). Among workers, 77.1% had at least one malignancy and, in the case of environmental and household exposure, the proportion was 11.4%.

Pleural mesothelioma was diagnosed in 84 (15.4%) patients; peritoneal mesothelioma in 15 (2.8%); and both pleural and peritoneal mesotheliomas were found in 3 (0.6%) patients. The remaining 38 malignancies were bronchopulmonary neoplasms. All cases of peritoneal mesothelioma were men under 80 years, whose source of exposure was their employment. The median survival time after the diagnosis of pleural mesothelioma was 7.4 months and 8.4 months in peritoneal.

TABLE 2: Demographic and clinical characteristics at the date of diagnosis of ARD, Barcelona (Spain), 1970–2006 ($N = 544$).

Characteristics	Number (%)
Gender, male	398 (73.2)
Age (yrs); mean (SD)	63.7 (12.2)
Age groups	
<50	82 (15.1)
50–59	139 (25.6)
60–69	134 (24.6)
70–79	140 (25.7)
≥80	48 (9.0)
Number of ARD	
1 benign	180 (33.1)
2 or 3 benign	201 (36.9)
4 or 5 benign	23 (4.2)
≥1 malign	140 (25.7)
Source of exposure	
Environmental	83 (15.3)
Household	61 (11.2)
Labor	400 (73.5)
Length of exposure (yrs); mean (SD); median (IQR)	22.9 (15.8); 21.0 (11.0–30.5)
[0–11.3)	130 (23.9)
[11.3–20.9)	142 (26.1)
[20.9–30.6)	136 (25.0)
≥30.6	136 (25.0)
Period of latency (yrs); mean (SD); median (IQR)	41.0 (15.6); 41.6 (30.0–52.2)
Smoking status	
Nonsmoker	207 (38.1)
Smoker	153 (28.1)
Former	137 (25.2)
Missing	47 (8.6)
Age at onset of exposure of patient with outcomes (yrs); mean (SD)	22.7 (11.7)
ARD death ($n = 167$)	26.0 (10.4)
Pleural mesothelioma diagnosis ($n = 87$)	23.2 (11.9)
Peritoneal mesothelioma diagnosis ($n = 18$)	27.4 (5.7)

ARD: asbestos-related disease; SD: standard deviation; IQR: interquartile range.

Benign diseases diagnosed were pleural plaques (436), pleural thickening (218), pulmonary effusions (58), rounded atelectasis (25), and lung fibrosis (221). During the follow-up (median: 4.1 years), ARD-related death was observed in 167 (30.7%) patients, 142 (26.1%) in men. Of these deaths, 78 (46.7%) were due to pleural mesothelioma, 15 (9%) to peritoneal mesothelioma, 3 (1.8%) to both, 31 (18.5%) to lung cancers, 1 (0.6%) to bronchopulmonary cancer, and 39 (23.4%) to at least one benign ARD (29 fibrosis, 10 pleural plaques, 6 pleural thickening, 3 atelectasis, and 5 benign pleural effusions).

Non-ARD deaths were 41 (7.5%), of which 36 (87.8%) were men and five (12.2%) were women. The incidence rate of ARD-related death after the diagnosis was 3600 per 100,000 person-years and the incidence rate of ARD-related death after the start of exposure was 620 per 100,000 person-years (men: 760, women: 304). The median time of survival from the start of exposure was 40.5 years; 40.9 years for males and 35.5 years for females. Moreover, the difference in survival curves from ARD between age groups was highly significant (Log-rank/Breslow test: $P < 0.001$). The incidence rate of ARD mortality after the diagnosis increased with age (Table 3).

In the adjusted analysis of ARD death, the model showed evidence of nonproportional hazard in age and gender. Men presented an increased and significantly higher risk than women of dying from ARD, after 40 years from the start of asbestos exposure. Patients aged between 60 and 69 years had a higher risk of death from ARD in the first 30 years of exposure, followed by the group 70–79 years (Table 4).

Former smokers were associated with a lower risk of death from ARD-related diseases as compared with non-smokers and people with household exposure were at higher risk than those with labor, if we compared to those with environmental exposure.

The ARD mortality risk rose sharply with the increasing number of benign ARD, presenting the highest risk in patients with at least one malignant ARD (HR = 128.3; 95% CI: 3 (61.8–266.33)) (Table 5).

4. Discussion

4.1. Summarizing Key Results with Reference to Study Objectives. Our study is the first to analyse the risk of death for all ARD in a community. The main result is that nearly a third of patients diagnosed with ARD die from it and more than half due to some form of mesothelioma. Our research shows that the following have a higher risk of dying from ARD: (a) person between 60 and 80 years of age during the first 30 years of exposure to asbestos, (b) men with more than 40 years of exposure to this material, (c) people cohabiting with an asbestos worker, and (d) an individual being diagnosed with four or more ARD benign entities or at least one that is malignant.

4.2. Comparisons. The high overall incidence of all ARD-related deaths in a community, which increases with age, is hardly comparable with current literature. This could be because our study has estimated that rate from the time of clinical diagnosis of ARD and not from the start of asbestos exposure. On the other hand, the analysis considered all deaths caused by ARD and not by any specific ARD.

Our study shows that men have a higher risk of death from an ARD after 40 years of asbestos exposure, in agreement with other published studies [29]. It is likely that females with occupational exposure could have worked in the factory offices, so that their levels of asbestos exposure were lower than men. Besides, older patients could be more likely to die due to more comorbidity. In contrast, and similarly to other

TABLE 3: Characteristics of ARD death overall and by gender and age group, Barcelona (Spain), 1970–2006 (N = 544).

Outcomes	Number of events (%)	Follow-up time (yrs)*; mean (SD); median (IQR)	Person-years at risk	Incidence rate/100000 person-years (95% CI)	Log-rank/Breslow test; P values
Death from all ARD					
Overall	167 (30.7)	8.5 (9.1); 4.1 (1.5–13.7)	4611.4	3600 (3092–4191)	
Gender					
Men	142 (26.1)	9.4 (9.8); 4.8 (1.6–16.2)	3746.2	3764 (3191–4439)	0.073/0.164
Women	25 (4.6%)	5.9 (6.4); 2.8 (1.3–9.0)	865.2	2890 (1952–4276)	
Age groups					
<50	30 (5.5%)	18.9 (10.4); 21.5 (12.2–28.5)	1551.4	1934 (1352–2766)	<0.001/<0.001
50–59	43 (7.9%)	11.9 (9.6); 10.0 (2.9–19.5)	1652.6	2602 (1930–3508)	
60–69	40 (7.4%)	6.3 (6.4); 3.6 (1.4–9.8)	846.4	4726 (3466–6443)	
70–79	42 (7.7%)	3.2 (3.2); 2.4 (0.9–4.6)	452.3	9065 (6674–12311)	
≥80	12 (2.2%)	2.2 (1.9); 1.8 (0.8–2.8)	108.6	11045 (6273–19449)	

ARD: asbestos-related diseases; SD: standard deviation; IQR: interquartile range; CI: confidence interval. *The follow-up time for death from all ARD was defined as the number of years from the date of diagnosis to the date of any ARD-related-death or to censoring.

studies in women exposed to asbestos from environmental [30] or household exposure [31, 32], our research shows that women have a higher risk of death during the first 40 years of exposure compared to men. However, this risk is not statistically significant.

In our research, the proportion of deaths is much higher in men than in women during the same period (male: 44.7% versus female: 20.5%) as shown by Helland et al. [33]. It is not possible to rule out underreporting in all ARD entities, not only in the first 40 years, but also throughout the study period, which would produce a certain underestimation of the risk of death from ARD, especially in men.

The greatest risk of dying from ARD in the household group similarly observed by Ferrante et al. [32] can be explained by the healthy survival effect. This is due to the long duration of exposure under conditions of lower susceptibility to ARD in patients who have survived. This risk could be higher since forms of ARD other than mesothelioma are difficult to detect in nonoccupational exposure.

It is difficult to compare our data on the benign fraction of ARD in Spain since the publication of the series of these entities in the occupational field of asbestos should have been more thorough. Notably between 1990 and 2010 only 535 cases of a single labor benign ARD affecting 98% of men were declared [6].

Benign ARD is a common occurring abnormality in people exposed to asbestos and is not a precursor of malignant ARD [29, 34] and our study coincides with this [19]. In spite of this benignity [29, 34] our cutting-edge research shows that there is an increased risk of dying from an accumulated number of benign entities (HR > 10 for 4 or 5 benign entities) or having at least one that is malignant (HR = 128.3).

Regarding malignant ARD, it is known that the median survival time is a good point estimate of mortality from ARD [33, 35, 36]. Our data on this median is similar to those reported by other authors; Lee and colleagues put it at 6 months [35] other researchers at 9.3 months in Norway [33] and 18 months in Turkey [36].

4.3. Strengths of the Study. The cohort in the present study is unique because it includes an overall and a well-defined population in an area with high and long asbestos exposure with a similar latent period to the asbestos literature [32]. The completeness of the data was checked centrally and the outcomes were ascertained and confirmed after a review of medical records. Moreover, the concordance rate between our underlying causes of death and those from the official mortality register data bank was high.

We adjusted HR for competing risks of death to avoid overestimation of the risk of ARD events, considering that the time at risk is long and competing risks of death from other causes are high. Moreover, the subdistribution of hazard is an appropriate measure for predicting an individual's risk for an outcome or allocating resources. This method models the effect of covariates on the event by incorporating the association between covariates and the event of interest as well as the competing event which influences the risk set [26].

4.4. Limitations of the Study. In the absence of official measures of occupational and environmental asbestos and general data on the overall ARD morbidity and mortality in Spain [6], the duration of exposure has been employed as a surrogate quantitative exposure measure. We have not considered neither the intensity of exposure that could have varied across individuals [30] and time periods nor the recall bias of past exposures that could have caused biased estimates of association [37]. We have not quantified the effect of asbestos waste sites in an area free of naturally occurring asbestos [38, 39], which holds the highest Spanish mortality rate from mesothelioma [40]. The information related to any other ARD deaths (benign or malign) remains unknown. We have not taken into account variables such as physical examination interval or clinical treatment due to irregular follow-up and lack of medical record information.

The diagnosis of ARD can lead to misclassification errors because pleural plaques can be valued as mimicking shadows [41], due to a lack of sensitivity in chest radiographs [42];

TABLE 4: Adjusted effects of nonproportional risk factors on subhazard from ARD death, Barcelona (Spain), 1970–2006 (N = 544).

Survival time (yrs)	Sex SHR (95% CI) ^a (Ref: female)	P value	Age groups (Ref: <50 yrs)	SHR (95% IC) ^a	P value
15	0.34 (0.09–1.29)	0.114	50–59	2.01 (0.42–9.66)	0.381
			60–69	37.17 (6.69–206.58)	0.000
			70–79	11.02 (2.00–60.62)	0.006
			≥80	5.85 (0.41–83.47)	0.193
20	0.43 (0.13–1.36)	0.149	50–59	1.61 (0.43–6.00)	0.477
			60–69	20.10 (4.84–83.43)	<0.001
			70–79	8.26 (1.95–35.04)	0.004
			≥80	5.07 (0.51–50.78)	0.167
30	0.67 (0.30–1.53)	0.342	50–59	1.03 (0.43–2.49)	0.947
			60–69	5.88 (2.39–14.47)	<0.001
			70–79	4.64 (1.80–12.00)	0.002
			≥80	3.82 (0.75–19.39)	0.106
40	1.05 (0.60–1.84)	0.852	50–59	0.66 (0.32–1.35)	0.253
			60–69	1.72 (0.90–3.29)	0.102
			70–79	2.61 (1.48–4.60)	0.001
			≥80	2.87 (1.00–8.25)	0.050
50	1.66 (1.02–2.69)	0.042	50–59	0.42 (0.16–1.10)	0.078
			60–69	0.50 (0.20–1.27)	0.144
			70–79	1.47 (0.82–2.64)	0.202
			≥80	2.16 (0.92–5.07)	0.077
60	2.60 (1.32–5.11)	0.006	50–59	—	—
			60–69	0.15 (0.03–0.63)	0.010
			70–79	0.82 (0.31–2.21)	0.700
			≥80	1.62 (0.48–5.48)	0.434
70	4.08 (1.53–10.92)	0.005	50–59	—	—
			60–69	—	—
			70–79	0.46 (0.10–2.04)	0.309
			≥80	1.22 (0.19–7.66)	0.830
80	6.41 (1.69–24.26)	0.006	50–59	—	—
			60–69	—	—
			70–79	—	—
			≥80	0.69 (0.07–11.54)	0.948

Note. Ref: reference; CI: confidence interval; SHR: subdistribution hazard ratio. ^aCox proportional hazard model, accounting for other causes of death as competing risks. Robust standard errors. All SHRs were adjusted for sex, age groups, smoking status, source of exposure, length of exposure, number of ARD, and sex * time and age groups * time interactions.

pulmonary fibrosis shows a clear separation between its clinicroadiology and histopathology [9] and the three histological types of pleural mesothelioma may have different clinical outcomes [43]. Underestimation of exposure must be considered due to the clearance of asbestos in the body and the high cost of pathological anatomy techniques for the detection of asbestos bodies. It should be noted in the interpretation of results that the definition of ARD includes a heterogeneous group of malignant and benign diseases. Moreover, the existing confidentiality in the Spanish labor regulation for people working with asbestos, the usual refusal

to participate in such studies, the healthy survivor effect, and a misclassification error in the cause of death [16, 32] could have all caused a selection bias. These biases may underestimate the risk of death from all ARD. Other etiologic factors such as the genetic profile and the different susceptibility to asbestos exposure have not been studied in this research.

The aggregate analysis of ARD deaths using competing risks allows a better approximation to the population estimate of the risk from exposure to asbestos. In spite of this, its result can only be generalizable for similar competing risk rate communities [26].

TABLE 5: Adjusted effects of proportional risk factors on subhazard from ARD death, Barcelona (Spain), 1970–2006 (N = 544).

Predictors	SHR (95% CI) ^a	P value
Smoking status		
Nonsmoker (Ref.)	1	
Smoker	1.01 (0.59–1.71)	0.003
Former	0.56 (0.35–0.87)	
Missing	1.79 (0.98–3.26)	
Source of exposure		
Environmental (Ref.)	1	
Household	1.98 (1.07–3.64)	0.074
Labor	1.22 (0.68–2.19)	
Length of exposure (yrs)		
[0–11.3) (Ref.)	1	
[11.3–20.9)	1.17 (0.70–1.97)	0.935
[20.9–30.6)	1.20 (0.63–2.26)	
≥30.6	1.18 (0.58–2.42)	
Number of ARD		
1 benign (Ref.)	1	
2 or 3 benign	1.94 (0.86–4.38)	<0.001
4 or 5 benign	10.28 (3.36–31.43)	
At least 1 malign	128.30 (61.82–266.25)	

Note. Ref: reference; SHR: subdistribution hazard ratio; CI: confidence interval; ^aCox proportional hazard model, accounting for other causes of death as competing risks. Robust standard errors. All SHRs were adjusted for the other covariates in the table and sex, age groups, and sex * time and age groups * time interactions.

4.5. Overall Interpretation and Implications for Research, Practice, and Prevention. Our research shows the effects of prolonged exposure to asbestos which resulted in a high incidence rate of ARD mortality. This kind of exposure and outcome can only be produced by inadequate preventive and protective measures against asbestos and a permissive legislation used and marketed until 2001. The underreporting of benign asbestos occupational morbidity and the accumulation of benign ARD mortality could have contributed to these results. It is necessary to develop a preventive approach to the community [44], create a registry of people exposed to asbestos and ARD cases, and improve the clinical follow-up of all ARD patients.

Globally, the annual market demand for asbestos exceeds 2,000,000 MT [4, 45] and several authors have predicted a revival of ARD in the coming decades, especially in low-income countries [2, 9] despite the worldwide ARD pandemic [4]. Undoubtedly, the absence of an international government health platform dedicated to the study and control of the effects of asbestos removes the possibility of eradicating death by ARD [46, 47].

4.6. In Summary. The harmful effects of a community permanently exposed to asbestos reflect that age, sex, nonoccupational exposure, cumulated benign ARD, and single malign pathology account as risk factors for a high risk of death from ARD. A clinical and preventive approach should be

implemented in the community in order to control the effects of the asbestos.

Abbreviations

ARD:	Asbestos-related diseases
ICD:	International code classification
MT:	Metric tonnes
SD:	Standard deviation
IQR:	Interquartile ranges
IR:	Incidence rate in person-years per 100,000
Kms:	Kilometers
SHR:	Subdistribution hazard ratio
95% CIs:	95% confidence Intervals
P:	P value
IDIAP:	Institut D'Investigació en Atenció Primària.

Conflicts of Interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

Authors' Contributions

Rafael Abós-Herràndiz, Teresa Rodríguez-Blanco, and Jaume Canela-Soler are the main investigators, responsible for the idea of the project. Rafael Abós-Herràndiz contributed to the study design, hypothesis, clinical assessment, data interpretation, and drafting. Teresa Rodríguez-Blanco and Jaume Canela-Soler contributed to the hypothesis, statistical analysis, and manuscript revision. Isabel-Magdalena Rosell-Murphy and Constança Albertí-Casas contributed to the epidemiological assessment and manuscript revision. Josep Tarrés contributed to the clinical assessment, collecting data, and data interpretation. Isabel Garcia-Allas, Ilona Krier-Günther, and Xavier Martínez-Artés contributed to data collection from Primary Health Care patients and data management. Ramon Orriols and Isidre Grimau-Malet contributed to data collection from tertiary hospital and data interpretation. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgments

The authors dedicate this article to everybody affected by asbestos-related disease and their relatives, especially the 544 patients who participated in this study. The authors also thank The Spanish Ministry of Health (PI06/0039, I3SNS 07/553, and PI10/00951) and *The Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol* (AJ/05/2007, AI/2008/89) and EU FEDER funds for their financial support. Similarly, the authors also thank the Catalan Department of Health for facilitating access to the mortality registry data bank.

References

- International Agency for Research on Cancer, "Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs," *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, vol. 1, supplement 7, no. 42, pp. 106–117, 1987.

- [2] J. Peto, A. Decarli, C. la Vecchia, F. Levi, and E. Negri, "The European mesothelioma epidemic," *British Journal of Cancer*, vol. 79, no. 3-4, pp. 666-672, 1999.
- [3] "Preventing diseases through healthy environments," Tech. Rep. 343, World Health Organisation, Geneva, Switzerland, July 2010, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204585/1/9789241565196_eng.pdf?ua=1.
- [4] L. Stayner, L. S. Welch, and R. Lemen, "The worldwide pandemic of asbestos-related diseases," *Annual Review of Public Health*, vol. 34, pp. 205-216, 2013.
- [5] L. Artieda, A. Beloqui, and M. Lezaun, "Cohorte poblacional de trabajadores expuestos a amianto: Navarra 1999-2004," *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, vol. 28, no. 3, pp. 1-12, 2005.
- [6] M. Garcia, A. Menéndez, and R. Castañeda, "Incidencia en España de la Asbestosis y otras enfermedades pulmonares benignas debidas al amianto durante el período 1962-2010," *Rev Esp Salud Pública*, vol. 86, pp. 613-625, 2012.
- [7] J. Peto, F. E. Matthews, J. T. Hodgson, and J. R. Jones, "Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain," *The Lancet*, vol. 345, no. 8949, pp. 535-539, 1995.
- [8] C. Magnani, F. Mollo, L. Paoletti et al., "Asbestos lung burden and asbestosis after occupational and environmental exposure in an asbestos cement manufacturing area: a necropsy study," *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 55, no. 12, pp. 840-846, 1998.
- [9] D. W. Kamp, "Asbestos-induced lung diseases: an update," *Translational Research*, vol. 153, no. 4, pp. 143-152, 2009.
- [10] J. Tarrés, C. Albertí, X. Martínez-Artés et al., "Pleural mesothelioma in relation to meteorological conditions and residential distance from an industrial source of asbestos," *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 70, no. 8, pp. 588-590, 2013.
- [11] M. Ray and H. L. Kindler, "Malignant pleural mesothelioma: an update on biomarkers and treatment," *Chest*, vol. 136, no. 3, pp. 888-896, 2009.
- [12] I. J. Selikoff, J. Churg, and E. C. Hammond, "Asbestos exposure and neoplasia," *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, vol. 188, no. 1, pp. 22-26, 1964.
- [13] I. J. Selikoff, J. Churg, and E. C. Hammond, "Asbestos Exposure and Neoplasia," *JAMA*, vol. 188, no. 1, pp. 48-56, 1964.
- [14] G. Frost, A.-H. Harding, A. Darnton, D. McElvenny, and D. Morgan, "Occupational exposure to asbestos and mortality among asbestos removal workers: a poisson regression analysis," *British Journal of Cancer*, vol. 99, no. 5, pp. 822-829, 2008.
- [15] C. Bianchi and T. Bianchi, "Malignant mesothelioma: global incidence and relationship with asbestos," *Industrial Health*, vol. 45, no. 3, pp. 379-387, 2007.
- [16] V. McCormack, J. Peto, G. Byrnes, K. Straif, and P. Boffetta, "Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality," *British Journal of Cancer*, vol. 106, no. 3, pp. 575-584, 2012.
- [17] "Elimination of Asbestos Related Disease," Tech. Rep., World Health Organisation, Geneva, Switzerland, 2006, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69479/1/WHO_SDE_OEH_06.03_eng.pdf.
- [18] <http://www.idescat.cat/emex/?id=081803#h1000000>.
- [19] J. Tarrés, R. Abós-Herrándiz, C. Albertí et al., "Enfermedad por amianto en una población próxima a una fábrica de fibrocemento," *Archivos de Bronconeumología*, vol. 45, no. 9, pp. 429-434, 2009.
- [20] M. Rosell-Murphy, R. Abós-Herrándiz, J. Tarrés et al., "Prospective study of asbestos-related diseases incidence cases in primary health care in an area of Barcelona province," *BMC Public Health*, vol. 10, article no. 203, 2010.
- [21] American Thoracic Society Documents, "Diagnosis and initial management of non-malignant diseases related to asbestos," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 170, no. 6, pp. 691-715, 2004.
- [22] R. Abós-Herrándiz, A. Puigdefàbregas-Serra, R. Gispert-Magaroles et al., "Classification and codes of asbestos related diseases: from a small scale to a global view," in *Proceedings of the WHO family of international classifications annual network meeting*, Brasília, Brasil, 2012, <http://www.who.int/classifications/network/PosterBooklet.zip?ua=1>.
- [23] K. J. Rothman and S. Greenland, "Causation and causal inference," in *Modern Epidemiology*, K. J. Rothman and S. Greenland, Eds., pp. 7-28, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 2nd edition, 1998.
- [24] E. L. Kaplan and P. Meier, "Nonparametric estimation from incomplete observations," *Journal of the American Statistical Association*, vol. 53, pp. 457-481, 1958.
- [25] J. P. Fine and R. J. Gray, "A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk," *Journal of the American Statistical Association*, vol. 94, no. 446, pp. 496-509, 1999.
- [26] B. Lau, S. R. Cole, and S. J. Gange, "Competing risk regression models for epidemiologic data," *American Journal of Epidemiology*, vol. 170, no. 2, pp. 244-256, 2009.
- [27] S. Greenland, "Application of stratified analysis methods," in *Modern Epidemiology*, K. J. Rothman and S. Greenland, Eds., pp. 281-300, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 2nd edition, 1998.
- [28] "Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal," <https://www.boe.es/boe/dias/1999/12/14/pdfs/A43088-43099.pdf>.
- [29] J.-C. Pairon, F. Laurent, M. Rinaldo et al., "Pleural plaques and the risk of pleural mesothelioma," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 105, no. 4, pp. 293-301, 2013.
- [30] S. Kumagai and N. Kurumatani, "Asbestos fiber concentration in the area surrounding a former asbestos cement plant and excess mesothelioma deaths in residents," *American Journal of Industrial Medicine*, vol. 52, no. 10, pp. 790-798, 2009.
- [31] D. Dodoli, M. D. Nevo, C. Fiumalbi et al., "Environmental household exposures to asbestos and occurrence of pleural mesothelioma," *American Journal of Industrial Medicine*, vol. 21, no. 5, pp. 681-687, 1992.
- [32] D. Ferrante, M. Bertolotti, A. Todesco, D. Mirabelli, B. Terracini, and C. Magnani, "Cancer mortality and incidence of mesothelioma in a cohort of wives of asbestos workers in Casale Monferrato, Italy," *Environmental Health Perspectives*, vol. 115, no. 10, pp. 1401-1405, 2007.
- [33] Å. Helland, S. Solberg, and O. T. Brustugun, "Incidence and survival of malignant pleural mesothelioma in Norway: a population-based study of 1686 cases," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 7, no. 12, pp. 1858-1861, 2012.
- [34] J. Ameille, P. Brochard, M. Letourneux, C. Paris, and J.-C. Pairon, "Asbestos-related cancer risk in patients with asbestosis or pleural plaques," *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 28, no. 6, pp. e11-e17, 2011.
- [35] L. J.-H. Lee, Y.-Y. Chang, S.-H. Liou, and J.-D. Wang, "Estimation of benefit of prevention of occupational cancer for comparative risk assessment: Methods and examples," *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 69, no. 8, pp. 582-586, 2012.

- [36] E. T. Elkiran, M. A. Kaplan, A. Sevinc et al., "Multicentric study on malignant pleural mesothelioma in Turkey: Clinicopathologic and survival characteristics of 282 patients," *Medical Oncology*, vol. 29, no. 5, pp. 3147–3154, 2012.
- [37] K. J. Rothman and S. Greenland, "Cohort studies," in *Modern Epidemiology*, K. J. Rothman and S. Greenland, Eds., pp. 79–92, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 2nd edition, 1998.
- [38] H. Schreier, *Asbestos in The Natural Environment*, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 1989.
- [39] J. M. Mata-Perelló, "Els minerals de Catalunya. Jaciments d'amiant a Catalunya. Barcelona," *Institut d'Estudis Catalans*, 1990.
- [40] G. López-Abente, R. Ramis, M. Pollán et al., "Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer del Centro Nacional de Epidemiología," *Atlas municipal de mortalidad por cáncer 1989-1998*, 2007.
- [41] Y. Hosoda, Y. Hiraga, and S. Sasagawa, "Railways and asbestos in Japan (1928-1987) - epidemiology of pleural plaques, malignancies and pneumoconioses," *Journal of Occupational Health*, vol. 50, no. 4, pp. 297–307, 2008.
- [42] H. I. Pass, "Pleural mesothelioma in 2002: Going somewhere very slowly," *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 124, no. 6, pp. 1074–1077, 2002.
- [43] N. P. Campbell and H. L. Kindler, "Update on malignant pleural mesothelioma," *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 32, no. 1, pp. 102–110, 2011.
- [44] Don de Savigny and A. Taghreed, Eds., *Systems thinking for health systems strengthening. Alliance for Health Policy and systems Research*, World Health Organisation, 2009.
- [45] M. Ross, A. M. Langer, G. L. Nord et al., "The mineral nature of asbestos," *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 52, no. 1, pp. S26–S30, 2008.
- [46] C. Ramazzini, "Editorial Board of the American Journal of Industrial Medicine," *American Journal of Industrial Medicine*, vol. 36, pp. 227–229, 1999.
- [47] E.-K. Park, K. Takahashi, Y. Jiang, M. Movahed, and T. Kameda, "Elimination of asbestos use and asbestos-related diseases: an unfinished story," *Cancer Science*, vol. 103, no. 10, pp. 1751–1755, 2012.
