

Revisiones

Neoplasias en trabajadores expuestos al aluminio y/o sus compuestos: Revisión sistemática

Neoplasms in Workers Exposed to Aluminum and/or its Compounds: Systematic Review

Patricia Troncoso-Piñeiro¹, Anais Elvira González-de Giarratana², Isidro Rivadulla-Lema¹, María Gabriela Torres-Romero², Javier Sanz-Valero³

1. Unidad Docente de Medicina del Trabajo de Galicia, Vigo, España.
2. Unidad Docente de Medicina del Trabajo de Navarra, Pamplona; España.
3. Universidad Miguel Hernández, Departamento de Salud Pública e Historia de la Ciencia, Alicante, España.

Recibido: 21-02-2018

Aceptado: 03-05-2018

Correspondencia:

Anais Elvira González-de Giarratana.
Unidad Docente de Medicina del Trabajo de Navarra.
Calle Amado Alonso 1, 3-A. Pamplona/Iruña. CP 31008. Navarra. España.
Correo electrónico: anais.gp@gmail.com

Este trabajo se ha desarrollado dentro del Programa Científico de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo del Instituto de Salud Carlos III en convenio con la Unidad Docente de Medicina del Trabajo de Galicia y la Unidad Docente de Medicina del Trabajo de Navarra. España.

Resumen

Introducción: Los estudios sobre la salud de los trabajadores en la industria de producción de aluminio han identificado varios efectos adversos. Desde los años setenta, se han realizado varias revisiones de los riesgos de neoplasias en la industria del aluminio.

Objetivos: Revisar la literatura científica sobre neoplasias y exposición laboral al aluminio y a sus compuestos.

Métodos: Revisión sistemática de la literatura científica recogida en las bases de datos bibliográficas MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, The Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y en la colecciones de revistas Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS) y *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), hasta noviembre 2017. Los términos utilizados, como descriptores y texto libre, fueron: «Aluminum», «Aluminum Compounds», «Occupational Exposure» y «Neoplasms». Se completó la búsqueda con una revisión de la bibliografía de los artículos seleccionados. Se utilizaron los siguientes filtros (límites): «humanos» y «adultos» (19+ años).

Resultados: Se recuperaron 375 referencias, de las que se pudieron obtener a texto completo 12 artículos tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión. En ellos se describen neoplasias del aparato respiratorio, digestivas, genitourinarias, sistema nervioso central, linfohematopoyéticas, dermatológicas, endocrinas y de mama.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Conclusiones: A pesar de obtener unos resultados que evalúan la enfermedad tras una exposición al aluminio o a sus compuestos, no existe suficiente evidencia que demuestre un efecto carcinogénico de la exposición laboral al aluminio y/o sus compuestos, por lo que serían necesarios más estudios que aporten evidencia en relación a este tema.

Med Segur Trab (Internet). 2018;64(252):312-326

Palabras clave: Aluminio; compuestos del aluminio; exposición laboral; neoplasias.

Abstract

Introduction: Studies in health workers in the aluminum production industry have identified several adverse effects. Since the seventies, several reviews of the risks of neoplasms in the aluminum industry have been carried out.

Objectives: To review the scientific literature about the neoplasms and occupational exposure to aluminum and / or its compounds.

Methods: Systematic review of scientific literature retrieved from the MEDLINE database (PubMed via), EMBASE, The Cochrane Library, Scopus, Web of Science, the Spanish-speaking health science databases Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) and in the journal collections Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS) and *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), until November 2017. The terms used as descriptors and free text were: «Aluminum», «Aluminum compounds», «Occupational exposure» and «Neoplasms». The search was completed with a bibliographic review of the selected articles. The following filters (limits) were considered: «humans» and «adults» (19+ years).

Results: 375 References were retrieved. From all of them, 12 articles were obtained in full text after applying the inclusion and exclusion criteria. They described neoplasms of the respiratory, digestive, genitourinary, central nervous system, lymphohematopoietic, dermatological and endocrine systems and breast.

Conclusions: Despite the results reporting illness after exposure to aluminum or its compounds, there is not enough evidence to demonstrate a carcinogenic effect of occupational exposure to aluminum and/or its compounds. More studies providing evidence in relation to this topic would be necessary.

Med Segur Trab (Internet). 2018;64(252):312-326

Keywords: Aluminum; aluminum compounds; occupational exposure; neoplasms.

INTRODUCCIÓN

El aluminio y sus compuestos comprenden aproximadamente el 8% de la superficie de la tierra; se producen naturalmente en silicatos, criolita y roca de bauxita¹; tiene multitud de usos, desde el sector aeroespacial a la construcción, pasando por aplicaciones farmacéuticas². Los polvos de aluminio se utilizan en pigmentos y pinturas, aditivos para combustibles, explosivos y propulsores. Los óxidos de aluminio se utilizan como aditivos alimentarios y por ejemplo en la fabricación de: abrasivos, refractarios, cerámicas, aislantes eléctricos, catalizadores, papel, bujías, bombillas, gemas artificiales, aleaciones, vidrio y fibras resistentes al calor. El hidróxido de aluminio se usa ampliamente en productos farmacéuticos y de cuidado personal¹.

Los niveles de exposición interna de lugares de trabajo donde se realiza soldadura de aluminio, electrólisis en la producción de aluminio o en las industrias de procesamiento (por ejemplo, fundiciones, producción de polvo) pueden ser significativamente mayores en comparación con los individuos no expuestos laboralmente al aluminio³.

Los valores límite de referencia para la exposición laboral al aluminio⁴, oscilan, en función de sus compuestos, entre 2 y 10 mg/m³.

La legislación vigente, respecto al uso del aluminio en la actividad profesional, en España viene regulada por el Real Decreto 374/2001⁵ modificado por Real Decreto 598/2015⁶ y el Real Decreto 665/1997⁷, modificado por los Reales Decretos 1124/2000⁸, y 349/2003⁹.

Ciertos estudios sobre salud de los trabajadores en la industria de producción de aluminio han identificado varios efectos adversos¹⁰. Desde comienzos de los años setenta, del pasado siglo XX, se han realizado varias revisiones de los riesgos de cáncer como parte de publicaciones sobre la industria de producción primaria de aluminio¹¹. En 2012 la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) publicó un monográfico titulado «*Occupational Exposures During Aluminium Production*» en el que afirmó que había suficiente evidencia de un efecto carcinogénico de la exposición ocupacional durante la producción de aluminio, pero el agente en el que se focalizó fueron específicamente los Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAP)².

Por ello se consideró de interés realizar una revisión bibliográfica con el objetivo de examinar la literatura científica sobre la exposición laboral al aluminio y/o sus compuestos en relación con la aparición de neoplasias. En consecuencia, el objetivo principal fue revisar la literatura científica existente sobre la aparición de neoplasias asociada a la exposición laboral al aluminio y/o sus compuestos. Y, secundariamente, identificar los posibles tipos de neoplasias desarrolladas por esta exposición laboral.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño

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

Fuente de obtención de los datos

Los datos se obtuvieron mediante consulta directa, vía Internet, a la literatura científica contenida en las bases de datos MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, The Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y en la colecciones de revistas Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS) y *Scientific Electronic Library Online* (SciELO),

Tratamiento de la información

Para definir los términos de la búsqueda se consultó el *Thesaurus* desarrollado por la *U.S. National Library of Medicine* (MeSH), considerándose adecuados «Aluminum»,

«Aluminum Compounds», «Occupational Exposure» y «Neoplasms», como descriptores y texto libre en título y resumen. La ecuación de búsqueda principal se desarrolló, con la utilización de conectores booleanos, para su empleo en la base de datos MEDLINE, vía PubMed. Se utilizaron los siguientes filtros (límites): «humanos» y «adultos 19+ años». Esta misma estrategia se adaptó a las características del resto de bases de datos consultadas; ver [tabla I](#).

Tabla I. Estrategia de búsqueda adaptada a cada una de las bases de datos bibliográficas y colecciones de revistas consultadas.

Base de datos	Ecuaciones de búsqueda
MEDLINE (Pubmed)	("neoplasms"[MeSH] OR "neoplasms"[Title/Abstract]) AND ("occupational exposure"[MeSH] OR "occupational exposure"[Title/Abstract]) AND (("aluminum"[MeSH] OR "aluminum"[Title/Abstract]) OR ("aluminum compounds"[MeSH] OR "aluminum compounds"[Title/Abstract])) Filters: Adult: 19+ years; Humans.
EMBASE	"neoplasms"/exp AND "occupational exposure"/exp AND ("aluminum"/exp OR "aluminum compounds"/exp)
The Cochrane Library	(MeSH descriptor: [neoplasms] OR "neoplasms":ti,ab,kw) AND (MeSH descriptor: [occupational exposure] OR "occupational exposure":ti,ab,kw) AND (MeSH descriptor: [aluminum] OR "aluminum":ti,ab,kw OR MeSH descriptor: [aluminum compounds] OR "aluminum compounds":ti,ab,kw)
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("neoplasms") AND TITLE-ABS-KEY ("occupational exposure") AND (TITLE-ABS-KEY ("aluminum") OR TITLE-ABS-KEY ("aluminum compounds"))
Web of Science	TOPIC: ("neoplasms") AND TOPIC: ("occupational exposure") AND (TOPIC: ("aluminum") OR (TOPIC: ("aluminum compounds")))
LILACS	"neoplasms" [Subject descriptor] AND "occupational exposure" [Subject descriptor] AND ("aluminum" OR "aluminum compounds") [Subject descriptor]
IBECs	neoplas\$ aluminio
SCIELO	neoplasms aluminum neoplasias aluminio

La búsqueda se realizó desde la primera fecha disponible, de acuerdo con las características de cada base de datos, hasta noviembre de 2017 y se completó con el examen del listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados.

Selección de estudios

Se eligieron para su revisión los artículos que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: humanos, adultos, exposición laboral, exposición al aluminio y/o sus compuestos, efecto estudiado neoplasia, artículos originales publicados en revistas revisadas por pares y estudios observacionales. Al aplicar los criterios de exclusión fueron eliminados aquellos artículos con idiomas diferentes a los establecidos (inglés, portugués, castellano, italiano y alemán) y no encontrados a texto completo; ver [figura 1](#).

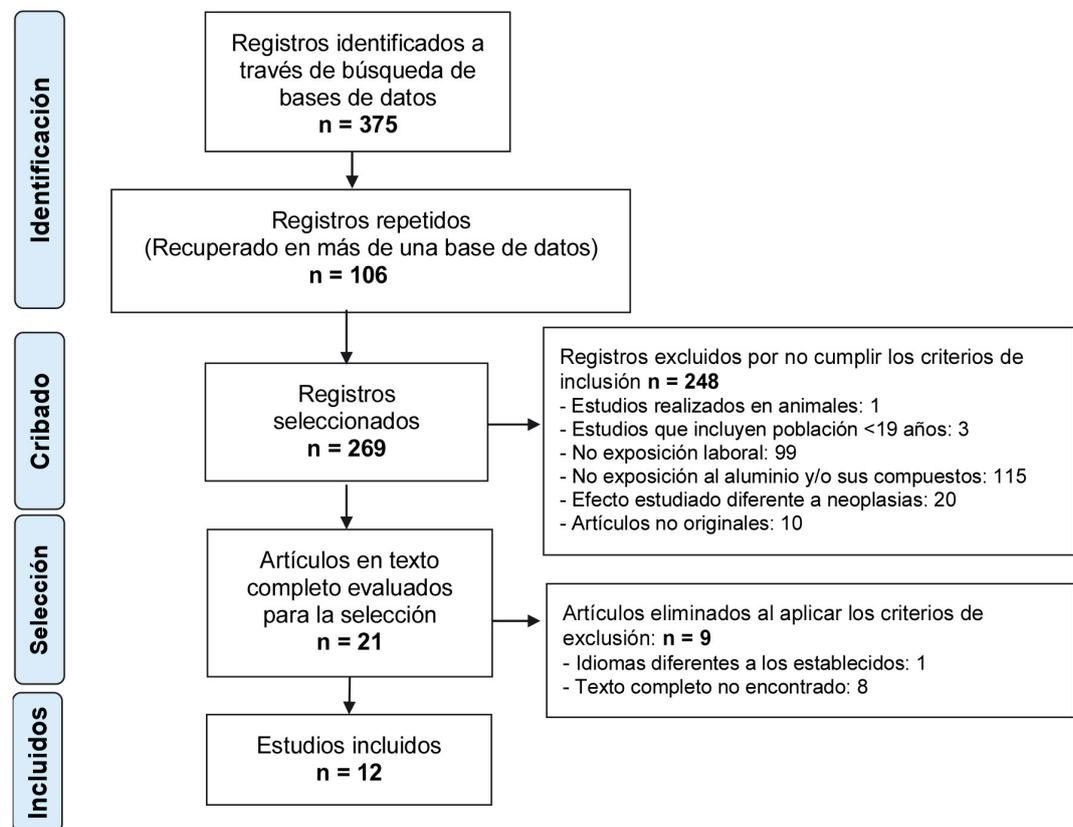
La selección de los artículos pertinentes se realizó por los autores de la presente revisión. Para dar por válida la inclusión de los artículos se estableció que la valoración de la concordancia entre éstos 4 autores (índice Kappa) se realizaría en grupo de 2 personas (AEGG/MGTR Y IRL/PTP) y debía ser superior a 0,70 (buena o muy buena fuerza de concordancia)¹². Siempre que se cumpliera esta condición, las posibles discordancias se solucionarían mediante la consulta del quinto autor (JVS) y posterior consenso entre los autores.

Evaluación de la calidad metodológica

La calidad de los artículos seleccionados se valoró utilizando como apoyo las pautas para informar los estudios observacionales STROBE (*STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*)¹³, que contiene una lista de 22 puntos de control esenciales que deben describirse durante la publicación de estos documentos. Para cada

artículo seleccionado se asignó un punto por cada ítem presente (en caso de no ser aplicable no puntuaba). Cuando un ítem estaba compuesto por varios puntos, estos se evaluaron de forma independiente, dándole el mismo valor a cada uno de ellos y posteriormente se realizó un promedio (siendo éste el resultado final de ese ítem), de tal forma que en ningún caso se pudiera superar la puntuación de un punto por ítem.

Figura 1. Identificación y selección de estudios.



Extracción de los datos

El control de la información extraída de los estudios revisados se realizó mediante dobles tablas que permitían la detección de los errores y la corrección mediante nueva consulta de los originales.

Para determinar la actualidad de los artículos se calculó el semiperiodo de Burton-Kleber (mediana de la edad) y el índice de Price (porcentaje de artículos con edad inferior a los 5 años).

Los estudios se agruparon según las variables a estudio, con el fin de sistematizar y facilitar la comprensión de los resultados, considerando los siguientes datos: primer autor de la referencia bibliográfica y año de publicación, tipo del estudio, período y país donde se realizó el estudio, agente(s) de exposición, población de estudio (trabajadores), tiempo de exposición, efecto estudiado y resultados principales.

RESULTADOS

Después de aplicar los criterios de búsqueda descritos se recuperaron un total de 375 referencias. De éstas, tras eliminar aquellas que estaban duplicadas y aplicar los criterios de inclusión y exclusión (ver figura 1), se lograron recuperar 12 artículos a texto completo¹⁴⁻²⁵ (ver tabla II), procedentes de MEDLINE^{14,16-19,22} (n=6; 50%), EMBASE^{23,24} (n=2; 16,7%), Scopus^{20,21,25} (n=3; 25%) y Web of Science¹⁵ (n=1; 8,3%).

Tabla II. Características y resultados principales de los estudios seleccionados en la revisión sobre el desarrollo de neoplasias en relación con la exposición laboral al aluminio y/o sus compuestos.

Autor	Tipo de estudio	Período y país	Agente(s) (exposición)	Población (trabajadores)	Tiempo exposición	Efecto estudiado (neoplasia)	Resultados principales
Maltseva et al, 2016 ⁽¹⁴⁾	Cohortes retrospectivo n=98	1960-2011 España	Inhalación del polvo de metal (chatarra de aluminio), HAP, sílice, potasio, magnesio, manganeso, cobre, hierro y titanio.	Fundición secundaria de aluminio.	≥ 6 meses	Vejiga, pulmón y próstata.	Mortalidad por cáncer de vejiga fue casi seis veces mayor SMR = 5,90 (IC 95%: 1,58-15,11), cáncer de pulmón no se incrementó. La Incidencia para el cáncer de vejiga fue 3 veces más alta SIR = 2,85 (IC 95%: 1,23-5,62). Hubo mayor incidencia de cáncer de próstata y para el cáncer de pulmón fue menor de lo esperado.
Aminiam et al, 2012 ⁽¹⁵⁾	Casos y controles n=300 Casos=150 Controles=150	No consta período. Irán	Los propios del puesto de trabajo (no especificado)	Del aluminio y otros metales, o de otros trabajos.	≥ 1 año	Linfoma No-Hodgkin (LNH) o Enfermedad de Hodgkin.	En los trabajadores de metales hay más casos de LNH que en el grupo control OR = 4,6 (1,47-14,35) p = 0,005
Friesen et al, 2009 ⁽¹⁶⁾	Cohortes n=5770	1983-2002 Australia	Bauxita y alúmina.	4 Minas de bauxita y 3 refinerías de alúmina.	Media 14,1 años DS 8,7 años	Estómago, cerebral, pulmón, labio y cavidad oral, urinario.	Riesgos excesivos no significativos de cáncer de estómago y exposición a bauxita RR = 1,7 (IC 95%: 0,3-9,3) y exposición a alúmina RR = 5,2 (IC 95%: 0,9-29) y para cáncer cerebral y exposición a bauxita RR = 2,1 (IC 95%: 0,4-11).
Björ et al, 2008 ⁽¹⁷⁾	Cohortes retrospectivo n=2264	1942-2000 Suecia	Compuestos aluminio, fluoruro de hidrógeno, compuestos gaseosos, HAP, sílice cristalina, asbesto, metales de aleación, agentes purificadores, humos de soldadura y gases diésel.	Fundición primaria de aluminio salvo los de oficina.	> 6 meses empleo. Efecto latencia: 5,10,20,30 años desde 1er empleo. El tiempo acumulado empleo: 0,5 a ≤2 años, 2 a ≤10 años y > 10 años	Próstata, pulmón, vejiga, colon, sistema nervioso central, cabeza y cuello, recto, riñón, estómago, LNH, páncreas, esófago.	Tasas más altas en cohorte para cáncer pulmón que norte de Suecia SIR = 1,62 (IC95%: 1,5-2,20), Suecia SIR = 1,27 (IC95%: 0,9-1,72) y 7 municipios SIR = 1,48 (IC95%: 1,06-2,02). Cáncer SNC con norte Suecia SIR = 1,90 (IC 95%: 1,15-2,98), Suecia SIR = 1,90 (IC95%: 1,15-2,98) y 7 municipios SIR = 1,85 (IC95%: 1,11-2,89) y Cáncer de esófago comparado con norte de Suecia SIR = 2,58 (IC 95%: 1,12-5,09), Suecia SIR = 1,94 (IC95%: 0,84-3,83) y 7 municipios SIR = 2,57 (IC95%: 1,11-1,07). Exceso de riesgo significativo en cáncer de pulmón para trabajadores ≥10 años de empleo con norte de Suecia SIR = 1,99 (IC 95%: 1,21-3,07)

Tabla II. Características y resultados principales de los estudios seleccionados en la revisión sobre el desarrollo de neoplasias en relación con la exposición laboral al aluminio y/o sus compuestos. (Continuación).

Autor	Tipo de estudio	Período y país	Agente(s) (exposición)	Población (trabajadores)	Tiempo exposición	Efecto estudiado (neoplasia)	Resultados principales
Fritschi et al, 2008 ⁽¹⁸⁾	Cohortes n=6485	1983-2002 Australia	Polvo de alúmina, bauxita, sílice y soda cáustica.	3 minas de bauxita, 3 refinerías de alúmina y 2 fundiciones de aluminio.	≥ 90 días clasificaron los trabajos: mantenimiento y producción en 3 categorías: 3 meses a <10 años, 10-20 años y > 20 años oficina.	Tiroides y glándulas endocrinas, pulmón, mesotelioma	Mortalidad por mesotelioma pleural SMR = 2,84 (IC 95%: 1,18-6,83) patrones similares en los 3 tipos diferentes de trabajo, con aumento significativo en producción y mantenimiento entre 10-20 años SMR = 4,39 (IC 95%: 1,42-13,60). Incidencia de melanoma SIR = 1,30 (IC 95%: 1-1,69) y mesotelioma SIR = 3,49 (IC 95%: 1,82-6,71) significativa en las 3 categorías de tipo de trabajo. Cáncer de tiroides/ glándula endocrina fue significativamente trabajadores de oficina, SIR = 5,35 (IC 95%: 2,02-19,18).
Band et al, 2005 ⁽¹⁹⁾	Casos y controles n= 9621 Casos=1129 Controles= 8492	1983-1990 Canadá	Aluminio y otros metales.	Hombres de 20 o > años residentes en Columbia Británica con diferentes trabajos.	Media 41,0 años DS 10,0 años	Vejiga.	Hay una asociación significativa entre el riesgo de neoplasia de vejiga y trabajos que implican exposición a metales y aluminio.
Parent et al, 2000 ⁽²⁰⁾	Casos y controles n=1165 Casos= 99 Controles= 1066	1979-1985 Canadá	Polvo de alúmina y otros compuestos de aluminio y otros metales, HAP, líquidos y vapores, gases y humos.	Hombres de 35-70 años residentes en Montreal de 19 ocupaciones (metal, mecánicos de vehículos motor, etc).	No especificado	Esófago.	En la exposición a alúmina hay un exceso de riesgo de neoplasias de esófago. Incremento 2-3 veces del riesgo de carcinoma de células escamosas. Exposición Alúmina / Neoplasia de Esófago: OR = 1,6 (IC 95%: 0,4-6,2). Exposición Compuestos Aluminio / Neoplasia Esófago: OR = 1,1 (IC 95%: 0,4-3,2). Exposición Alúmina / Carcinoma células escamosas: OR = 3,5 (IC95%: 0,9-13,9). Exposición Compuestos Aluminio / Carcinoma de células escamosas: OR= 2,2 (IC95%: 0,7-6,8).
Romundstad et al, 2000 ⁽²¹⁾	Cohortes n=11103	1953-1996 Noruega	Fluoruros e hidrocarburos aromáticos policíclicos.	Fundiciones de aluminio.	≥ 3 años	Pulmón, pleura, páncreas, riñón, vejiga y melanoma maligno, entre otros.	Hay un exceso de cáncer de vejiga SIR = 1,3 (IC 95%: 1,1-1,5). Se encontró una débil asociación entre la exposición acumulada a fluoruro y el cáncer de vejiga, posiblemente debido a una correlación entre la exposición a fluoruro y a HAP (coeficiente de correlación 0,60-0,66). Hay poca evidencia de asociación entre exposición acumulada a fluoruros y neoplasias de riñón, páncreas o pulmón. Hay un déficit de casos de melanoma maligno SIR = 0,5 (IC 95%: 0,3-0,7).

Tabla II. Características y resultados principales de los estudios seleccionados en la revisión sobre el desarrollo de neoplasias en relación con la exposición laboral al aluminio y/o sus compuestos. (Continuación).

Autor	Tipo de estudio	Período y país	Agente(s) (exposición)	Población (trabajadores)	Tiempo exposición	Efecto estudiado (neoplasia)	Resultados principales
Seldén et al, 1997 ⁽²²⁾	Cohortes n=6454	1958-1992 Suecia	Aluminio, Hexacloroetano y otros compuestos organoclorados.	7 fundiciones primarias de aluminio y 3 secundarias.	≥ 1 mes	Pulmón y pleura, colorrectal, hígado, vejiga, nasal y senos paranasales.	Riesgo general de neoplasia similar al esperado. Aumento significativo del Riesgo de neoplasia en Pulmón y pleura SIR = 1,49 (IC 95%: 1,11-1,96), ano-rectal SIR = 2,13 (IC 95%: 1,47-2,99), Nasal y senos paranasales SIR = 4,70 (IC 95%: 1,28-12,01). No aumento significativo de neoplasia de vejiga ni hepática. Mayor riesgo en trabajadores de corta duración (inferior a 5 años de empleo). Mayor riesgo en la fundición en arena del aluminio (>10 años): pulmón SIR = 2,10 (IC 95%: 1,01-3,87), ano-rectal SIR = 2,22 (IC 95%: 0,72-5,19).
Cullen et al, 1996 ⁽²³⁾	Casos y controles n=150 Controles= 125	1989-1994 Estados Unidos	Aluminio, HAP, fluoruros, dióxido de azufre, sílice.	Fundición, reducción y refinación de aluminio y productos químicos.	Media 22,9 años DS 13,7 años	Adenoma hipofisario.	Poca evidencia de asociación relacionada con el trabajo a través del conjunto de datos. En la categoría de fundición OR fueron bajas. En la fabricación miscelánea OR = 6,4 (IC 95%: 1,0-39,0) y para personas empleadas como trabajadores de mantenimiento OR = 2,5 (IC 95%: 1,0-6,5).
Ronneberg et al, 1995 ⁽²⁴⁾	Cohortes n=1137	1953-1991 Noruega	Compuestos del aluminio, HAP, amianto, compuestos gaseosos, campos magnéticos, estrés por calor.	Fundición de aluminio.	≥ 6 meses. Análisis empleo acumulado: < 3años y ≥ 3años. Exposición acumulativa 0-15,5-20, 10- 25,15-30,20-35, 25-40,30-45, 35-50 y >40 años antes observación	Pulmón, piel excepto células basales, melanoma, estómago, próstata, labio, colon y recto, riñón y vejiga, SNC, linfoma, mieloma.	Exceso de casos de cáncer en los trabajadores con menos de tres años de empleo SIR = 1,5 (IC 95%: 1,23-1,88) p <0,01 debido a más casos de cáncer de pulmón SIR = 2,65 (IC 95%: 1,62-4,09) p <0,01; piel SIR = 3,09 (IC 95%: 1,00-7,20) p <0,05; estómago SIR = 1,55 (IC 95%: 0,71-2,94) y próstata SIR = 1,55 (IC 95%: 0,88-2,51). Entre los hombres empleados durante al menos tres años sólo el cáncer de vejiga mostró un exceso notable SIR = 1 58 (IC 95%: 0,86-2,65).
Kusiak et al, 1993 ⁽²⁵⁾	Cohortes retrospectivo n= 54127	1955-1987 Canadá	Polvo de aluminio y oro o bien uranio.	De minas de oro, uranio, níquel y cobre.	Minas de oro media de 9,3 años para nacidos en EE.UU y de 12,4 años nacidos en otros países.	Estómago.	Se detecta un excedente de neoplasias de estómago en minas de oro, pero no en otras minas SMR = 152 (IC 95%: 125-185). La exposición a aluminio no explica el aumento, pues también está presente en minas de uranio.

HAP: Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos, SMR: Standardized Mortality Ratio, IC: Intervalo de Confianza, SIR: Standardized Incidence Ratio, RR: Riesgo Relativo, OR: Odds Ratio, DS: Desviación Standard Standard.

La concordancia entre los evaluadores sobre la pertinencia de los estudios seleccionados fue del 77%. Los artículos elegidos presentaron una obsolescencia, según el índice de Burton Kleber, igual a 14,50 años, con un índice de Price del 8.33%.

Después de la evaluación de la calidad de los artículos seleccionados por el cuestionario STROBE, las puntuaciones oscilaron entre 13,72 y 16,91 (ver [tabla III](#)).

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

Referencia	Puntuación de los 22 ítems																						Total	%
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22		
Maltseva et al ⁽¹⁴⁾	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0,40	0,33	0,33	1	0,66	0	1	1	1	0	NA	13,72	62,36
Aminiam et al ⁽¹⁵⁾	0,50	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0,60	0	0,50	1	1	1	1	1	1	1	1	14,60	66,36
Friesen et al ⁽¹⁶⁾	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0,20	0	0,66	1	0,66	1	1	1	1	1	1	16,52	75,09
Björ et al ⁽¹⁷⁾	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0,20	0	0	1	0,33	1	1	1	1	1	0	15,58	70,81
Fritschi et al ⁽¹⁸⁾	1	1	1	1	1	1	0	1	0	NA	1	0,75	1	0,66	1	0,50	1	1	1	1	1	NA	16,91	76,86
Band et al ⁽¹⁹⁾	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0,40	0,33	0,50	0	1	1	1	1	1	1	0	16,23	73,77
Parent et al ⁽²⁰⁾	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	NA	0,60	0	0	0	0,33	0	1	1	1	1	1	15,93	72,40
Romundstad et al ⁽²¹⁾	0,50	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0,60	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	16,10	73,18
Seldén et al ⁽²²⁾	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0,20	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	16,20	73,63
Cullen et al ⁽²³⁾	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0,75	0,66	0,33	1	1	0	1	1	1	0	1	16,74	76,09
Ronneberg et al ⁽²⁴⁾	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0,20	0	0,33	1	0,33	1	1	1	1	1	1	16,86	76,63
Kusiak et al ⁽²⁵⁾	0,50	1	0	1	1	0,50	1	1	0	1	1	0,50	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	15,50	70,45

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

Los trabajos revisados incluyeron ocho estudios de cohortes (66,6%)^{14,16-18,21,22,24,25}, tres de los cuales eran retrospectivos^{14,17,25}, lo cual dificultó establecer la relación causal entre exposición y efecto; cuatro fueron casos y controles (33,3%)^{15,19,20,23}.

El estudio de Maltseva et al¹⁴, es el que presentó menor tamaño muestral (n=98), mientras que el de mayor tamaño muestral fue el publicado por Kusiak et al²⁵ (n=54127). La población estudiada en nueve de los doce trabajos (75%) estuvo formada por hombres exclusivamente^{14-17,19-21,24,25} y en tres de los estudios (25%) fueron incluidos individuos de ambos sexos^{18,22,23}.

La relación entre la exposición al aluminio y la actividad industrial, puede ser la explicación de que la mayor parte de los estudios se realizaran únicamente en varones, ya que los trabajos relacionados con el aluminio son realizados mayoritariamente por éstos.

En cuanto a la procedencia de los estudios seleccionados, tres fueron llevados a cabo en Canadá^{19,20,25}, dos en Suecia^{17,22}, Noruega^{21,24} y Australia^{16,18}, y uno en Estados Unidos²³, España¹⁴ e Irán¹⁵. Kusiak et al²⁵, publicaron el más temprano de los artículos en 1993, mientras que el más reciente de ellos fue publicado por Maltseva et al¹⁴, en 2016. El trabajo con mayor período de seguimiento (58 años) fue el publicado por Björ et al¹⁷.

Neoplasias del aparato respiratorio

Se analizan en siete (58,3%)^{14,16-18,21,22,24} de los estudios seleccionados, incluyendo las neoplasias de pulmón^{14,16-18,21,22,24}, pleura^{18,21,22}, y nasal y de senos paranasales²². De los siete^{14,16-18,21,22,24} estudios que incluyen las neoplasias de pulmón entre sus resultados, tres estudian trabajadores de la industria primaria¹⁶⁻¹⁸, uno de la industria secundaria¹⁴, uno de ambas²² y en dos^{21,24} no se especificaba. Se encontró un aumento de riesgo significativo, a la exposición, en cuatro de los estudios^{17,18,22,24}.

El artículo de Seldén et al²², el único que incluyó específicamente industrias primarias y secundarias y que además analizó varias de las actividades industriales, mostró un aumento de riesgo significativo de neoplasia de pulmón en los trabajadores de las fundiciones primarias, y el mayor de todos para la actividad industrial de fundición en arena. Atendiendo a la duración de la exposición, globalmente resultó mayor riesgo para los trabajadores de corta duración (menor de 5 años de exposición), pero en el caso de la fundición en arena fueron los trabajadores de 10 o más años de exposición los que mayor riesgo obtuvieron.

De los estudios en los que sólo se incluyeron trabajadores de la industria primaria, Björ et al¹⁷ y Fritschí et al¹⁸, obtuvieron un aumento de riesgo significativo, aunque discordantes en el riesgo según tiempo de exposición, ya que en el primero¹⁷ el mayor riesgo fue para los trabajadores de 10 o más años de exposición (más de dos veces mayor), mientras que el segundo¹⁸ obtuvo el mayor riesgo para aquellos trabajadores de 1 a 10 años de duración y no mostró mayor incidencia en el grupo de trabajadores de mayor tiempo de exposición. Por el contrario, el estudio de Friesen et al¹⁶, no mostró un aumento de riesgo en los trabajadores de las minas de bauxita y refinерías de alúmina (industria primaria) que incluía, aunque llaman la atención sobre el escaso número de casos observados.

Un estudio que sólo incluyó trabajadores de la industria secundaria, Maltseva et al¹⁴, obtuvo una incidencia de neoplasias de pulmón menor de la esperada y no mostró aumento de la mortalidad por esta causa.

Sobre los resultados de los estudios en los que no se especificó el tipo de industria, el de Romundstad et al²¹, que estudió la asociación con HAP y fluoruros, encontró poca evidencia de asociación entre la exposición acumulada a fluoruros y el desarrollo de neoplasia pulmonar, siendo la incidencia similar a la esperada. Por el contrario, Ronneberg et al²⁴, sí mostró un aumento de incidencia significativo para los trabajadores de menos de 3 años de exposición, y asimismo en los de más de 3 años de exposición, pero teniendo que resaltar que en éstos últimos hubo una fuerte asociación con el alquitrán.

Se trató el mesotelioma pleural en tres^{18,21,22} de los estudios incluidos. En el de Romundstad et al²¹, la incidencia resultó menor de la esperada y además resaltaron el hecho de que la exposición a asbesto en estos lugares de trabajo fue en general escasa, por lo que parece poco probable que la exposición a asbesto haya sido un factor de confusión negativo. Por el contrario, Fritschí et al¹⁸, sí obtuvieron una diferencia significativa, con aumento del riesgo de muerte por mesotelioma para los puestos de trabajo analizados, esto es, oficina, producción y mantenimiento, resultando significativo únicamente para aquellos empleados en producción o mantenimiento durante un período de 10 a 20 años, pero no para otra duración de la exposición. En este caso, llamaron la atención acerca de que la exposición a asbesto es relativamente común en Australia Occidental, y el panel de expertos *Western Australian Mesothelioma Registry*, determinó que las circunstancias ambientales u ocupacionales no asociadas con el empleo en la industria del aluminio eran las fuentes más probables de exposición al asbesto y del posterior desarrollo de mesotelioma en todos menos uno de los casos de este estudio. En el estudio de Seldén et al²², no se obtuvo ningún caso de mesotelioma pleural.

Las neoplasias nasales y de senos paranasales, principalmente adenocarcinoma, sólo se expusieron en el estudio de Seldén et al²², el cual obtuvo un aumento de riesgo significativo en los trabajadores varones, siendo éste más de 4 veces superior, pero resaltando que este resultado se basó en únicamente cuatro casos observados, y que de éstos, tres son los que habrían tenido exposición a polvo y humos de metal, mientras que el cuarto habría presentado exposición a polvo de madera.

Neoplasias del aparato digestivo

Siete estudios (58,3%)^{16,17,20-22,24,25} investigaron la asociación de neoplasias digestivas. En ellos mencionaron procesos relacionados con la industria del aluminio (exposición a bauxita¹⁶, alúmina^{16,20}, fluoruros^{17,21,24}, aluminio^{17,22} y polvo del aluminio²⁵) y otros agentes.

Dos estudios describieron riesgo elevado de neoplasias esofágicas^{17,20}, ambos sin resultados significativos. Parent et al²⁰, demostraron un exceso de riesgo de neoplasia de esófago en relación con la exposición a alúmina, siendo éste mayor para el carcinoma de células escamosas (aumento de 2 a 3 veces el riesgo) que para todos los tipos de neoplasias de esófago combinadas, pero no mostraron asociación significativa con la exposición.

Con relación a las neoplasias gástricas, Ronneberg et al²⁴, expresaron en sus resultados un exceso de casos entre los trabajadores de una fundición de aluminio con menos de tres años de empleo. Kusiak et al²⁵, estudiaron a trabajadores expuestos a polvo de aluminio, detectando un exceso de neoplasias de estómago, pero descartaron la relación con la exposición al aluminio. Por su parte, Friesen et al¹⁶, observaron riesgos no significativos en los trabajadores de minas de bauxita y de refinería de alúmina.

La exposición a fluoruros y el efecto de neoplasias pancreáticas fue observado por Romundstad et al²¹ y Ronneberg et al²⁴, demostrando poca evidencia de asociación.

Seldén et al²², demostraron un aumento de riesgo significativos en varones para neoplasias ano-rectales en todos los grupos de estudio, excepto en los de menos de un año de empleo. Contrastando estos resultados, la incidencia de neoplasia de colon fue menor de la esperada, incluso combinando ambos segmentos de intestino grueso, todavía resultó en un exceso de riesgo, pero éste no fue estadísticamente significativo. Tampoco se evidenció un aumento significativo de neoplasias de hígado.

Neoplasias genitourinarias

Seis de los artículos (50%)^{14,17,19,21,22,24} recogieron información entre neoplasias de vejiga y los trabajadores de fundiciones de aluminio, por lo tanto, se distinguieron en tres grupos: un primer grupo formado por aquellos trabajadores de la fundición primaria de aluminio^{17,19,22}, donde Band et al¹⁹, describieron una asociación significativa del riesgo de neoplasias de vejiga en contraposición a dos autores^{17,22}. En el segundo grupo se incluyeron los trabajadores de fundición secundaria de aluminio^{14,22}, donde Seldén et al²², observaron menor incidencia y mortalidad de neoplasias de vejiga a diferencia de Maltseva et al¹⁴. Y un tercer grupo de dos artículos de Noruega^{21,24}, donde no se especifican si la industria de fundición de aluminio es primaria o secundaria, demostrando excesos de neoplasias de vejiga, y dicha incidencia no la asociaron al fluoruro sino a la exposición de HAP. Además, estos autores^{21,24}, indicaron poca asociación entre exposición acumulada a fluoruro y neoplasias de riñón en sus estudios. En uno de nuestros estudios seleccionados¹⁴ se constató mayor incidencia de cáncer de próstata, pero Ronneberg et al²⁴ lo asociaron a HAP. Por último, Friesen et al¹⁶, no relacionaron riesgo de neoplasias urinarias en los trabajadores de minas de bauxita y de refinería de alúmina en Australia.

Neoplasias del sistema nervioso central

De los doce artículos revisados, tres de ellos¹⁶⁻¹⁸ (25%) comentaron la posible relación entre las neoplasias del sistema nervioso central y la exposición laboral a posibles carcinógenos. Friesen et al¹⁶, refirieron que hubo excesos no significativos de neoplasias cerebrales con la exposición a bauxita en los trabajadores de minas de bauxita en Australia. Björ et al¹⁷, mencionaron que en la cohorte conformada por trabajadores de la fundición primaria de aluminio (a excepción de los trabajadores en oficina) en Suecia se observó un riesgo elevado de cáncer del sistema nervioso central con respecto a las poblaciones de referencia. Fritschi et al¹⁸, encontraron en trabajadores de minería de bauxita y de refinería de alúmina una tendencia significativamente creciente para la incidencia de cáncer cerebral en proporción al tiempo de exposición (3 meses a menos de 10 años, 10 a 20 años y más de 20 años). Sin embargo, los números fueron bajos, con sólo siete neoplasias cerebrales en total, y no hubo excesos significativos en ninguno de los tipos de trabajo individuales (mantenimiento, producción y oficina) o tiempo de exposición.

Neoplasias linfohematopoyéticas

Aminiam et al¹⁵, observaron que en los trabajadores del metal, incluyendo los de aluminio o fundiciones, había más casos de linfoma no Hodgkin que en su grupo control, a diferencia de Seldén et al²², que encontraron un aumento no estadísticamente significativo de linfoma no Hodgkin en trabajadores de fundiciones primaria y secundaria. Fritschi et al¹⁸, mostraron que la incidencia de neoplasias linfohematopoyéticas fue significativamente menor a lo esperado en trabajadores de minas de bauxita y refinera de alumina.

Neoplasias dermatológicas

Tres de los artículos revisados^{18,21,24} (25%) explicaron sus resultados, en cuanto a la aparición de neoplasias dermatológicas en los trabajadores, resultando contradictorios. Fritschi et al¹⁸, refirieron que la cohorte de trabajadores en minas de bauxita y refineras de alumina mostró un exceso estadísticamente significativo de melanoma. Este exceso, parecía predominar en los trabajadores empleados más recientemente. Romundstad et al²¹, en su estudio en trabajadores de seis plantas de fundición de aluminio en Noruega, encontraron un déficit de casos de melanoma maligno. Los autores reseñaron que este déficit observado pudo estar relacionado con una menor exposición solar en asociación con el estatus socioeconómico (hábitos recreativos) y el lugar geográfico de residencia.

Ronneberg et al²⁴, en su estudio en trabajadores de una fundición de aluminio de Noruega, encontraron que aquellos con un tiempo de empleo menor de 3 años tuvieron un exceso de cáncer de piel, excluyendo el carcinoma de células basales y el melanoma.

Neoplasias endocrinas

Sólo Fritschi et al¹⁸, analizaron la relación entre los puestos de trabajo en empresas de minería de bauxita y refineras de alumina y la aparición de neoplasias de tiroides/glándulas endocrinas, obteniendo como resultado que la incidencia del mismo fue significativamente elevada en aquellos empleados que alguna vez habían trabajado en oficina. Las seis neoplasias endocrinas encontradas fueron de tiroides. Éste fue un resultado sorprendente que no se había informado anteriormente en estudios en la industria del aluminio, ni en refineras de alumina, ni en minas. Los autores refieren que el hallazgo puede ser un artefacto de la gran cantidad de análisis realizados en este estudio.

Cullen et al²³, realizaron un estudio para determinar la incidencia de adenoma hipofisario en una planta de fundición primaria de aluminio, obteniendo como resultado que en general hubo poca evidencia de asociación con el trabajo en el conjunto de datos. Sorprendentemente, los resultados de la Odds Ratio fueron bajos en los puestos de trabajo asociados con las tecnologías de reducción (fundición), aunque ninguno fue estadísticamente diferente del conjunto. La incidencia general de los adenomas hipofisarios fue muy baja. Sólo nueve de veinticinco casos habían tenido alguna exposición al trabajo de reducción de aluminio (fundición) y sólo dos eran trabajadores de fundición a tiempo completo.

Neoplasias de la mama

Un sólo estudio, el de Seldén et al²², describió los casos de neoplasias de la mama en mujeres, resultando un aumento en la tasa de incidencia no estadísticamente significativo, principalmente en el grupo de 1 a 4 años de exposición.

DISCUSIÓN

De acuerdo con el objetivo principal de esta revisión sistemática se realizó un análisis de la literatura científica sobre las neoplasias asociadas a la exposición laboral al aluminio y/o sus compuestos. Además, se planteó identificar los posibles tipos de neoplasias desarrolladas.

Los datos obtenidos en relación con el índice de Burton-Kleber e índice de Price indican una obsolescencia mayor a la esperada en el campo de las ciencias de la salud^{26,27}, lo que muestra la necesidad de actualizar los estudios relacionados con la exposición laboral al aluminio y sus compuestos.

Durante la revisión se encontraron estudios observacionales en trabajadores de la industria del aluminio. A pesar de ello resultó difícil estimar, a partir de dichos estudios, si las neoplasias podían atribuirse exclusivamente a exposiciones al aluminio y/o sus compuestos.

De todos los artículos revisados, sólo dos^{16,20} encontraron relación entre algún tipo de neoplasia y la exposición aluminio y/o sus compuestos, y en ambos casos no se encontró asociación significativa. Friesen et al¹⁶, refirieron que hubo relación, no significativa, de neoplasias cerebrales y de estómago con la exposición a la bauxita. Parent et al²⁰, demostraron un exceso de riesgo de neoplasia de esófago en relación con la exposición a alúmina, pero sin una adecuada significación.

Estudios previos sobre neoplasias de pulmón en la industria del aluminio sugirieron una asociación positiva, aunque no concluyente²⁸. De acuerdo a estos datos, en esta revisión, cuatro^{17,18,22,24} de los siete estudios que observaron este efecto, mostraron un aumento significativo del riesgo. Sin embargo, no se puede afirmar que estos resultados se deban a la exposición específica al aluminio y/o sus compuestos, dada la posible exposición a otras sustancias en estas fundiciones. En relación a esto, Armstrong et al²⁹, en un meta-análisis, observaron que las neoplasias de pulmón estaban asociadas tanto a los trabajos de producción de aluminio como a los HAP.

Otro aspecto contradictorio, aparece en relación con el tiempo de exposición. Algunos estudios encuentran un mayor riesgo de neoplasias de pulmón en los trabajadores con menor tiempo, pero esto se podría explicar por factores sociodemográficos, incluidas las conductas de riesgo como el hábito tabáquico. Sin embargo, Seldén et al²², sí encontraron una relación con una exposición laboral prolongada (≥ 10 años) en los trabajadores de fundición en arena.

Otra de las neoplasias ampliamente estudiada es la de vejiga. Respecto a esto, Tremblay et al³⁰ y Clavel et al³¹, encontraron una mayor incidencia de casos entre los trabajadores de la industria del aluminio, coincidiendo con cuatro de los artículos revisados^{14,19,21,24}. De éstos últimos, dos^{21,24} lo atribuyen a los HAP, coincidiendo con Theriault et al³² y Spinelli et al³³.

Al igual que el estudio de Björ et al¹⁷, el estudio de Friesen et al¹⁶, demostró un aumento en el número de neoplasias cerebrales entre los trabajadores de la industria del aluminio, pero ambos no fueron significativos. Para Friesen et al¹⁶, estas asociaciones se basaron en muy pocos casos y pueden ser hallazgos fortuitos debido a la gran cantidad de comparaciones realizadas. Por otra parte, Fritschi et al¹⁸ aportan resultados confusos, con tendencia creciente en la incidencia de neoplasias cerebrales pero sin excesos significativos por categorías.

Los resultados de la presente revisión están limitados por las carencias propias de cada trabajo revisado. Según la *US Agency for Health Research and Quality*³⁴, los diseños epidemiológicos de los estudios seleccionados en esta revisión (cohortes y casos-controles) aportan un nivel de evidencia y grado de recomendación IIb y III, no pudiendo asegurar por completo la validez y fiabilidad de las observaciones. También la mayoría de los estudios no describieron mediciones cuantitativas de exposición al aluminio y/o sus compuestos y algunos de ellos no realizaron control de los factores de confusión que pudieran afectar a sus resultados. Además, resulta difícil valorar el riesgo de neoplasias en mujeres debido a que representaron un número escaso en los estudios y probablemente ocuparon puestos de trabajo con menor exposición a las sustancias estudiadas. Otro punto a señalar es que la heterogeneidad de los estudios y sus resultados complica su comparativa y no permite extraer conclusiones firmes.

Otra importante limitación de la presente revisión fue no haber podido recuperar a texto completo ocho de los artículos que cumplían nuestros criterios de inclusión, perdiendo información que podría haber sido de utilidad.

Por todo lo anteriormente expuesto, y a pesar de encontrar resultados reportando enfermedad tras exposición al aluminio o sus compuestos, no se puede concluir que exista una relación directa entre la aparición de neoplasias y la exposición laboral al aluminio y/o sus compuestos, por lo que serían necesarios más estudios que aporten evidencia acerca de los posibles efectos carcinogénicos del aluminio y/o sus compuestos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krewski D, Yokel RA, Nieboer E, Borchelt D, Cohen J, Harry J, et al. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2007;10 Suppl 1:1-269. DOI: 10.1080/10937400701597766
2. Wesdock JC, Arnold IMF. Occupational and environmental health in the aluminum industry: key points for health practitioners. *J Occup Environ Med*. 2014;56(5 Suppl):S5-11. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000071
3. Klotz K, Weistenhöfer W, Neff F, Hartwig A, van Thriel C, Drexler H. The Health Effects of Aluminum Exposure. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2017;114(39):653-9. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0653
4. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Límites de exposición profesional para agentes químicos en España. Madrid, España: Ministerio de Empleo y Seguridad Social; 2017.
5. Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, n° 104, (01-05-2001).
6. Real Decreto 598/2015 del 3 de julio, por el que se modifica el Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, n° 159, (04-07-2015).
7. Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, n° 124, (24-05-1997).
8. Real Decreto 1124/2000, de 16 de junio, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, no 145, (17-06-2000).
9. Real Decreto 349/2003 de 21 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo, y por el que se amplía su ámbito de aplicación a los agentes mutágenos. *Boletín Oficial del Estado*, n° 82, (05-04-2003).
10. Pierre F, Baruthio F, Diebold F, Biette P. Effect of different exposure compounds on urinary kinetics of aluminium and fluoride in industrially exposed workers. *Occup Environ Med*. 1995;52(6):396-403.
11. Gibbs GW, Labrèche F. Cancer risks in aluminum reduction plant workers: a review. *J Occup Environ Med*. 2014;56(5 Suppl):S40-59. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000003
12. Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Systematic reviews in nutrition: standardized methodology. *Br J Nutr*. 2012;107 Suppl 2:S3-7. DOI: 10.1017/S0007114512001432
13. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007;335(7624):806-8. DOI: 10.1136/bmj.39335.541782.AD
14. Maltseva A, Serra C, Kogevinas M. Cancer risk among workers of a secondary aluminium smelter. *Occup Med Oxf Engl*. 2016;66(5):412-4. DOI: 10.1093/occmed/kqw054
15. Aminian O, Abedi A, Chavoshi F, Ghasemi M, Rahmati-Najarkolaei F. Evaluation of Occupational Risk Factors in Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin's Disease in Iranian Men. *Iran J Cancer Prev*. 2012;5(4):189-93.
16. Friesen MC, Fritschi L, Del Monaco A, Benke G, Dennekamp M, de Klerk N, et al. Relationships between alumina and bauxite dust exposure and cancer, respiratory and circulatory disease. *Occup Environ Med*. 2009;66(9):615-8. DOI: 10.1136/oem.2008.043992
17. Björ O, Damber L, Edström C, Nilsson T. Long-term follow-up study of mortality and the incidence of cancer in a cohort of workers at a primary aluminum smelter in Sweden. *Scand J Work Environ Health*. 2008;34(6):463-70.

18. Fritschi L, Hoving JL, Sim MR, Del Monaco A, MacFarlane E, McKenzie D, et al. All cause mortality and incidence of cancer in workers in bauxite mines and alumina refineries. *Int J Cancer*. 2008;123(4):882-7. DOI: 10.1002/ijc.23554
19. Band PR, Le ND, MacArthur AC, Fang R, Gallagher RP. Identification of occupational cancer risks in British Columbia: a population-based case-control study of 1129 cases of bladder cancer. *J Occup Environ Med*. 2005;47(8):854-8.
20. Parent M, Siemiatycki J, Fritschi L. Workplace exposures and oesophageal cancer. *Occup Environ Med*. 2000;57(5):325-34.
21. Romundstad P, Andersen A, Haldorsen T. Cancer incidence among workers in six Norwegian aluminum plants. *Scand J Work Environ Health*. 2000;26(6):461-9.
22. Seldén AI, Westberg HB, Axelson O. Cancer morbidity in workers at aluminum foundries and secondary aluminum smelters. *Am J Ind Med*. 1997;32(5):467-77.
23. Cullen MR, Checkoway H, Alexander BH. Investigation of a cluster of pituitary adenomas in workers in the aluminum industry. *Occup Environ Med*. 1996;53(11):782-6.
24. Rønneberg A, Andersen A. Mortality and cancer morbidity in workers from an aluminium smelter with prebaked carbon anodes--Part II: Cancer morbidity. *Occup Environ Med*. 1995;52(4):250-4.
25. Kusiak RA, Ritchie AC, Springer J, Muller J. Mortality from stomach cancer in Ontario miners. *Br J Ind Med*. 1993;50(2):117-26.
26. Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Análisis bibliométrico de la producción científica, indizada en MEDLINE, sobre los servicios de salud proporcionados por las unidades de hospitalización a domicilio. *Hosp Domic*. 2017; 1(1):21-34. DOI: 10.22585/hospdomic.v1i1.3
27. Aracil-Lavado E, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Evaluación de la calidad de vida según el estado nutricional del paciente paliativo adulto: revisión sistemática. *Hosp Domic*. 2017;1(4):199-210. DOI: 10.22585/hospdomic.v1i4.27
28. Spinelli JJ, Demers PA, Le ND, Friesen MD, Lorenzi MF, Fang R, et al. Cancer risk in aluminum reduction plant workers (Canada). *Cancer Causes Control*. 2006;17:939-48. DOI: 10.1007/s10552-006-0031-9
29. Armstrong B, Hutchinson E, Unwin J, Fletcher T. Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2004;112(9):970-8.
30. Tremblay C, Armstrong B, Thériault G, Brodeur J. Estimation of risk of developing bladder cancer among workers exposed to coal tar pitch volatiles in the primary aluminum industry. *Am J Ind Med*. 1995;27:335-48.
31. Clavel J, Mandereau L, Limasset J-C, Hémon D, Cordier S. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and the risk of bladder cancer: a French case-control study. *Int J Epidemiol*. 1994;23(6):1145-53.
32. Theriault G, Tremblay CG, Cordier S, Gingras S. Bladder cancer in the aluminium industry. *Lancet*. 1984;1(8383):947-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(84)92399-7
33. Spinelli JJ, Band PR, Svirchev L, Gallagher RP. Mortality and cancer incidence in aluminum reduction plant workers. *J Occup Med*. 1991;33:1150-5.
34. Shekelle PG, Wachter RM, Pronovost PJ, Schoelles K, McDonald KM, Dy SM, et al. Making health care safer II: an updated critical analysis of the evidence for patient safety practices. *Evid Report Technology Assess*. 2013;(211):1-945.

