

La exposición a agentes cancerígenos, mutágenos y reprotóxicos: reflexiones desde una perspectiva histórica

Alicia Huici Montagud

Centro Nacional de Condiciones de Trabajo. INSST

La gravedad de los posibles efectos de agentes cancerígenos, mutágenos y tóxicos para la reproducción (CMR) ha sido considerada ampliamente tanto en el desarrollo de la legislación laboral europea como en el de la española. Las múltiples iniciativas del Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST) son una muestra de ello y su Guía Técnica debe facilitar a los usuarios una mejor aplicación de las disposiciones del Real Decreto 665/1997, al orientar a empresarios, técnicos de prevención y trabajadores en su interpretación. En este artículo se comenta el contexto de la evolución científica y de los largos procesos administrativos seguidos por el INSST y por la Comisión Europea en el desarrollo de la normativa actual (1990-2019). Una mejor comprensión de su complejidad toxicológica y de las opciones técnicas para su gestión debería favorecer un empeño comprometido y general en erradicar exposiciones laborales a CMR, distinguir sus diferencias y disminuir la prevalencia de enfermedades derivadas de las mismas, en especial el cáncer.

INTRODUCCIÓN

Desde los inicios de la Higiene Industrial y de la Medicina del Trabajo, la prevención de las enfermedades profesionales ha contado con una gran variedad de herramientas, aplicadas durante el último medio siglo con resultados más o menos eficaces. La sinergia de todas

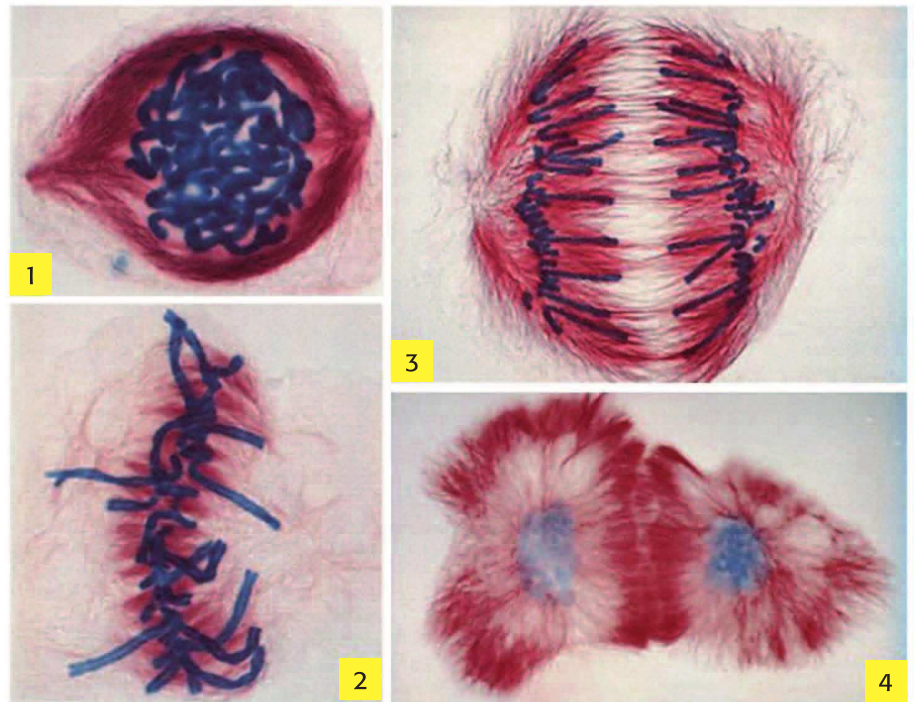
ellas puede haber contribuido a mejorar las condiciones sanitarias de la población mundial, como indica el aumento global de la esperanza de vida en 30 años entre 1900 y 2000 [1]. Y también a la indudable mejora de nuestros conocimientos y acciones sobre las condiciones de trabajo en general y sobre el riesgo químico en particular.

En el caso concreto del cáncer de origen laboral, el marco normativo ha recibido recientemente impulsos importantes para su prevención en nuestro entorno, favorecidos por las tres últimas modificaciones de la Directiva 2004/37/CE, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinó-

genos o mutágenos durante el trabajo (Directiva comunitaria conocida como "CMD"). Estas modificaciones, manteniendo el objetivo de mejorar la salud de los trabajadores con la reducción de la exposición profesional a carcinógenos químicos, han actualizado los valores límite y han incorporado valores límite para otros 22 agentes cancerígenos. En su empeño por ofrecer una protección digna y unos puestos de trabajo sostenibles, tienen en cuenta los principios de subsidiariedad y proporcionalidad y han contemplado la evaluación socioeconómica y los factores de viabilidad, tras un amplio estudio encargado al reconocido Instituto de Medicina Laboral británico (IOM). En los preparativos de esta directiva, que incluyeron dos encuestas a los interlocutores sociales, se acordó, asimismo, "aplicar con eficacia los requisitos de formación e información", redundando en lo establecido por las directivas anteriores y conforme a la Directiva 89/391/CEE, relativa a la aplicación de medidas para promover la mejora de la seguridad y de la salud de los trabajadores en el trabajo (la denominada "Directiva marco sobre salud y seguridad en el trabajo"). De las encuestas se concluyó que la normativa contiene todos los elementos imprescindibles para consolidar una cultura preventiva.

En España y desde el Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST), se ha actualizado en 2017 la Guía Técnica del Real Decreto 665/1997, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo, una de las herramientas preventivas que orienta a empresarios, técnicos de prevención y trabajadores en la interpretación de la normativa existente.

Por otra parte, siguiendo las conclusiones de la Conferencia Europea



Mitosis:
1) Profase; 2) Metafase; 3) Anafase; 4) Telofase

bajo la Presidencia holandesa en 2016, mantener la actuación a nivel normativo supondría mantener el orden de magnitud de los cánceres originados por exposiciones laborales a carcinógenos químicos. Por lo tanto, es necesario intensificar las intervenciones de la gestión del riesgo de contraer cáncer y actualizar constantemente el estado de conocimiento científico a todos los niveles. Entre estos niveles, podemos distinguir:

- A. Identificación de los principales carcinógenos, esforzándose en la utilización de los datos más actuales y fiables.
- B. Valoración rigurosa del riesgo de posibles exposiciones a estas sustancias y su seguimiento.
- C. Programas eficaces de sustitución por productos (o procesos) comprobadamente menos nocivos.
- D. Vigilancia de la salud de los trabajadores, utilizando las técnicas biomédicas adecuadas y desarrollando nuevas posibilidades.

Riesgo químico: ¿un tratamiento diferencial de las exposiciones a cancerígenos y mutágenos?

A pesar del nivel actual de desarrollo científico, técnico y legislativo del riesgo químico en el ámbito laboral, existen argumentos a favor de un tratamiento diferencial para las exposiciones a cancerígenos y mutágenos [2]:

- Cerca de 100.000 europeos mueren cada año a causa de cáncer de origen laboral, principalmente por la inhalación de fibras de amianto, emisiones de motores diésel, sílice cristalina respirable y un pequeño número de otras sustancias o mezclas.
- La mayoría de las muertes por exposición laboral están causadas por un pequeño número de agentes altamente prevalentes.
- Una vez identificadas, conviene priorizar las medidas sobre esas sustancias altamente prevalentes para minimizar la exposición y prevenir futuras enfermedades.

- Se trata, además, de efectos finales graves cuantitativa (el cáncer es la segunda causa de mortalidad) y cualitativamente (proceso irreversible), estimándose que entre un 30% y un 50% de los casos de cáncer son evitables [3]. Para ello, es necesario reducir los factores de riesgo y aplicar estrategias preventivas de sólida base científica.

Un análisis de costes de los cánceres laborales [4] podría añadir otro tipo de argumentos, puesto que se estima en 334.000 millones de euros la suma de la reducción de la calidad de vida (dolor físico y emocional), las pérdidas por muertes prematuras y diagnóstico y la pérdida de productividad y el coste sanitario.

En el caso de las sustancias tóxicas para la reproducción o reprotóxicas, los datos de incidencia y prevalencia de los efectos que causan se han estimado en unos costes para trabajadores y sus familias, empresarios y sector público entre 0,5 y 104 millones de euros anuales, dependiendo del método utilizado para su estimación (costes directos, indirectos e intangibles), según un reciente estudio elaborado para la Comisión Europea [5].

Hay muchas razones para abordar la carcinogénesis química desde el medio laboral. Las cuatro más significativas son las siguientes:

- La existencia de poblaciones con exposiciones relativamente homogéneas y controlables, que permita un tratamiento epidemiológico.
- La actuación primaria y secundaria (mediante control biológico y vigilancia de la salud) sobre una de las principales fuentes de dispersión de genotóxicos (la industria) conduciría a eliminar una gran proporción de los cánceres químicos y, paralelamente, a recoger y estudiar datos imprescindibles para

seguir avanzando en el conocimiento básico (desarrollo de biomarcadores) y epidemiológico (matrices exposición/trabajo y enfermedad).

- La promoción de la salud constituye una eficaz herramienta para contribuir, desde el lugar de trabajo, a la eliminación de factores de riesgo extralaborales decisivos en el desarrollo de la carcinogénesis química.
- Finalmente, al tratarse de riesgos involuntarios por parte del trabajador, es decir, no conscientemente asumidos (siempre que este participe en el uso de todas las medidas de seguridad establecidas), conlleva consideraciones éticas no despreciables.

Hay que tener en cuenta, sin embargo, que estas razones se debilitan con el paso del tiempo, debido a los cambios que sufren progresivamente los patrones laborales, de forma que cada vez son menos frecuentes las poblaciones trabajadoras expuestas durante 40 años a un único cancerígeno. Existe, además, una serie de dificultades clásicas en el tratamiento preventivo de las exposiciones a agentes cancerígenos y mutágenos, que se pueden resumir en dos:

1. El tiempo de latencia de la enfermedad, o tiempo variablemente largo que transcurre entre la exposición y la manifestación del efecto clínico.
2. Los múltiples factores (internos o externos al individuo) que actúan sinérgica o antagónicamente en el desencadenamiento y la evolución del efecto.

Es decir: el origen y su evolución son multicausales, con lo cual suele faltar información epidemiológica sistemática, o sea, datos sobre factores decisivos que permitan extraer conocimientos precisos

y concluyentes sobre situaciones concretas, que, a su vez, conlleven la realización de una gestión global y eficaz.

Por todo ello, en el estudio de la carcinogénesis química interesa la cooperación de todos aquellos actores que puedan recabar los datos pertinentes desde un punto de vista laboral (empresas, preventivistas y centros de investigación).

Cabe recordar que los términos “cancerígeno” y “carcinógeno” son idénticos, variando solo sus respectivas etimologías latina y griega.

Proporción de los cánceres estimados globalmente atribuibles al trabajo

Muchos autores y proyectos han hecho un esfuerzo por estimar esta proporción, desde el primer trabajo de Doll y Peto en 1981 [6]. Estadísticas más recientes, con métodos más modernos, son las realizadas por Leslie Rushton y sus colaboradores [7] del *Imperial College* de Londres. Para ello, han partido de los agentes cancerígenos clasificados por el Centro Internacional de Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) como grupos 1 (sustancias cancerígenas para el ser humano), 2A (sustancias probablemente cancerígenas para el ser humano) y 2B (sustancias posiblemente cancerígenas para el ser humano), evaluando asimismo la incidencia futura de estos cánceres. Este trabajo fue posible gracias a conocer los datos sobre tiempos de exposición a un determinado riesgo, los cambios en los niveles de actividad laboral y el número de trabajadores implicados. Para el tiempo de exposición, se tuvo en cuenta el tiempo de latencia del cáncer en cuestión, tan variable entre tumores sólidos (de larga latencia) y tumores hematológicos (de corta latencia).

Después de aplicar varias hipótesis, se llegó a un porcentaje de muertes por cáncer atribuibles a la actividad profesional del 5,3% en hombres y el 2,3% en mujeres para 2005. Esta cifra está dentro de los márgenes publicados hasta ahora: 4% (programa "Europa contra el cáncer", 1990) hasta 5-10% [8].

Desde la "Higiene Industrial" al "riesgo químico" y los CMR. Pinceladas históricas

Durante los años 70 del siglo pasado, en el Departamento de Higiene del CNCT de Barcelona, del INSST, se determinaban concentraciones ambientales de agentes químicos en muestras tomadas en lugares de trabajo. En el caso de los metales, se empezaron a incluir muestras de origen biológico: sangre y orina, cuyas matrices orgánicas complejas requerían de un tratamiento (digestión ácida) que permitiera su análisis por espectrofotometría de absorción atómica.

Sin embargo, la metodología analítica y la representatividad y significado de las muestras biológicas no estaban ni tan bien establecidas, como en el caso de las ambientales, ni se disponía de unos valores de referencia universales o mínimamente consensuados. Los cursos organizados en 1978 y 1981 por el *Joint Research Centre* (JRC) de la Comisión Europea en su Centro de Investigación de Ispra (Italia), sobre el "*biological monitoring*" de la exposición laboral a metales, fueron de gran utilidad. El término "control biológico" no se había utilizado aún en España y se introdujo en una serie de documentos técnicos y congresos nacionales que organizaba el INSST con regularidad.

A partir de los contactos internacionales surgidos durante los cursos de la Comisión Europea (a la que España aún no se había adherido), se tuvo acceso a

los primeros "patrones de calibración" de muestras de sangre humana con concentraciones conocidas de metales, que permitieron calibrar las determinaciones que condujeron, más tarde, a un organizado control de calidad, que durante décadas ha sido referencia en nuestro país.

Los procedimientos del control ambiental y biológico de agentes químicos se han ido perfeccionando notablemente desde 1980, tanto en la toma representativa de muestras como en el análisis preciso y fiable de las mismas.

Sin embargo, un grupo de contaminantes químicos quedaba excluido del gran grupo de sustancias "controlables": los agentes con propiedades cancerígenas. Estos presentan efectos de tipo estocástico, es decir, no se da para estos agentes una asociación gradual dosis-efecto, sino una asociación dosis-probabilidad de efecto. Se asumía que no existía —en teoría— un umbral de probabilidad cero para este tipo de efectos. Por tanto, las opciones para gestionar exposiciones a "cancerígenos" quedaba en la práctica del control ambiental limitada a la verificación de "exposición 0", con dos actuaciones posibles: la sustitución del cancerígeno por otra sustancia reconocidamente no cancerígena o la implantación de un sistema cerrado. Para este tipo de sustancias, el control biológico se consideraba no aplicable.

Este conjunto de circunstancias impulsó al INSST, desde el CNCT, al estudio de sustancias cancerígenas y mutágenas y de biomarcadores que permitieran hacer el seguimiento de trabajadores expuestos a sustancias potencialmente cancerígenas. Este reto se abordó desde iniciativas muy diversas:

- Estudiar las posibilidades del control biológico para sustancias genotóxicas y colaborar en un libro de la Comisión Eu-

ropea sobre "Indicadores de exposición a sustancias genotóxicas" (1986-1987).

- Crear un laboratorio microbiológico en el que ensayar la mutagenicidad en organismos procariontes (*Salmonella typhimurium*) de productos industriales (por ejemplo: pieles curtidas y teñidas con distintos colorantes, aguas bromadas en lugar de cloradas para su desinfección) y de orinas de trabajadores expuestos a agentes potencialmente cancerígenos (por ejemplo: citostáticos) (1986).
- Abrir una línea de ensayos citogenéticos (aberraciones cromosómicas, intercambio de cromátidas hermanas y micronúcleos) en linfocitos de sangre periférica de trabajadores expuestos a sustancias clastógenas (1988).
- Colaborar con la Comisión Europea y con IARC en sus respectivas colecciones monográficas de evaluación de cancerígenos (1988-1996).
- Coordinar la confección de una matriz actividades/exposiciones cancerígenas en el contexto de un Proyecto BIOMED (1998-2003).

Al profundizar en los mecanismos de acción del efecto final en cuestión, se confirmó que los agentes mutágenos formaban parte del conjunto "cancerígenos y mutágenos" (CM), ya que su característica diferencial consiste en transformar células somáticas (2n) o células germinales (n), resultando de ello efectos finales distintos. Sin embargo, pasaron décadas para considerar si los agentes tóxicos para la reproducción, cuyos mecanismos de acción suelen tener características distintas a los anteriores pero consecuencias también graves, debían ser incluidos en el grupo CM, desde el punto de vista de la gestión preventiva. Se empezó a hablar entonces de los CMR (cancerígenos, mutágenos y tóxicos para la reproducción, o reprotóxicos).

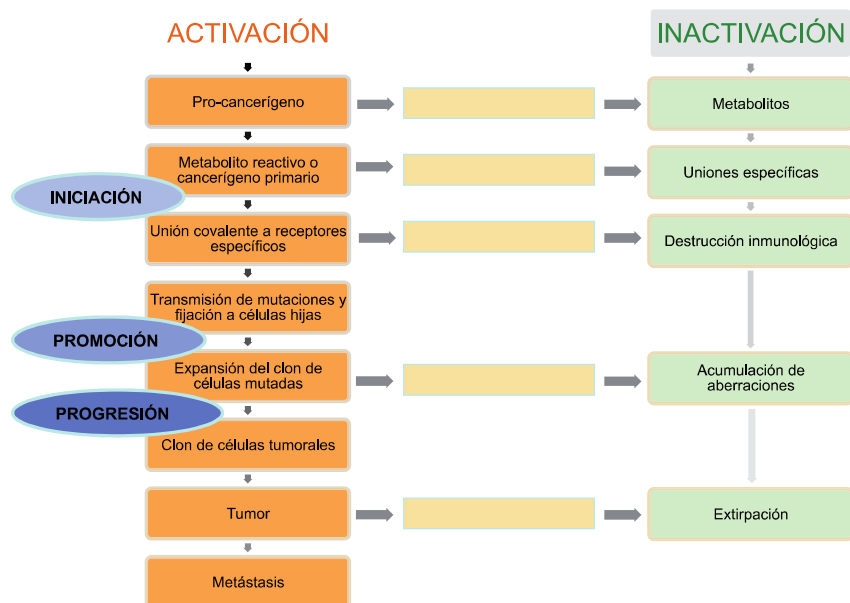
La Comisión Europea ha presentado este año 2019 las conclusiones de un interesante estudio al respecto, aunque varios interlocutores sociales son partidarios de aplicar el “principio de precaución” e incluir a los “reprotóxicos” -o sustancias con efectos adversos sobre la reproducción humana- en las normativas previstas para los CM. Conviene considerar el peso de factores de tipo emocional, político y socioeconómico al estudiar las consecuencias posibles de los efectos reprotóxicos y actuar congruentemente.

Como pasó en el caso de los cancerígenos genotóxicos, sería prudente tener en cuenta los mecanismos de acción para estas sustancias y distinguir aquellos reprotóxicos para los que existe una posibilidad de umbral. Esta distinción requeriría un Comité Científico especializado, tal como propone el informe mencionado. En cualquier caso, los alteradores endocrinos, con posibles efectos sobre la reproducción humana, constituyen una prioridad en las líneas de trabajo del INSST para 2020.

EL PROCESO DE LA CARCINOGENESIS

La principal dificultad en definir “cancerígeno” estriba en el intrincado conglomerado de agentes químicos, físicos y biológicos que, junto con factores endógenos, son capaces de actuar directa o indirectamente sobre cualquiera de los billones de células que componen el organismo humano, alterando sus características específicas. El cambio fisiológico resultante permite a la célula “alterada” adquirir una ventaja selectiva para su duplicación y expansión clónica. El efecto final es un amplio grupo de enfermedades que se agrupan como “cáncer” y cuya gravedad cualitativa y cuantitativa es tan variada como los

■ Figura 1 ■ Simplificación del proceso cancerígeno, según la teoría de la mutagénesis



NOTA: las etapas englobadas en las tres “cajas negras” (iniciación, promoción y progresión) dependen de numerosos factores endógenos y exógenos y, por supuesto, de las dosis eficaces recibidas. La genética molecular y la experiencia clínica contribuyen a identificar los múltiples factores de los “rectángulos amarillos” intermedios, que controlan los mecanismos de defensa.

agentes etiológicos (cancerígenos) y los mecanismos bioquímicos implicados en los sucesivos efectos sobre distintos tejidos del organismo, como también son variadas las características intrínsecas y adquiridas del individuo del que forma parte esa célula alterada.

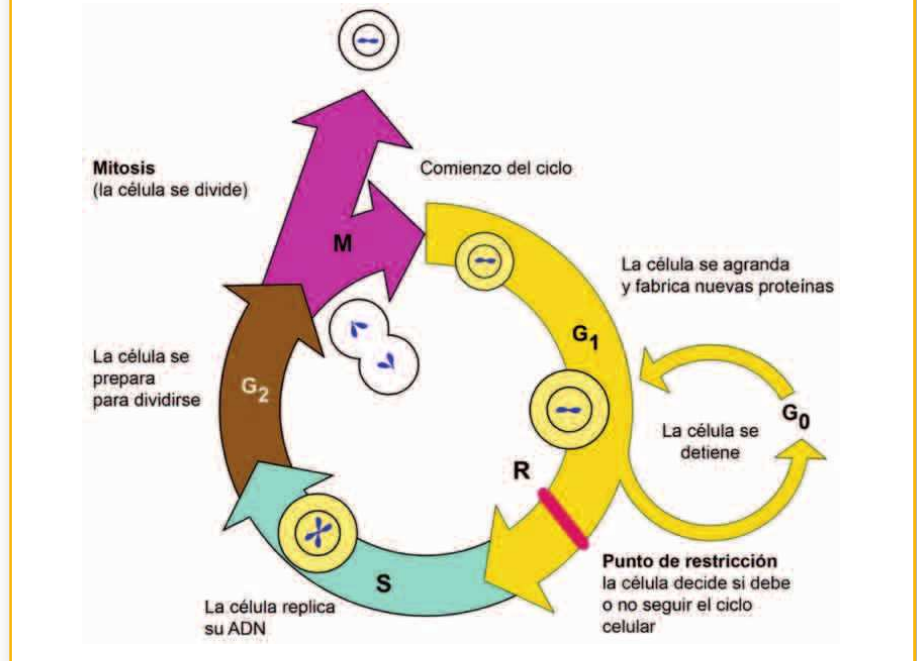
Este rompecabezas de factores ha contribuido a una cierta confusión en la evolución de la gestión preventiva de este tipo de exposiciones, al haber sido considerados los “cancerígenos”, erróneamente, como un único bloque de sustancias de características y efectos finales similares.

Aunque se pueden encontrar descritos más de cien tipos distintos de cáncer, los asociados a un determinado agente y actividad laboral en la lista cerrada del cuadro de enfermedades profesionales en España del Real Decreto 1299/2006, recién actualizado para incluir el cáncer de pulmón causado por la inhalación de polvo respirable de sílice cristalina, son diecinueve.

A pesar de esta gran variedad en cuanto a célula origen, tejido, tiempo de latencia, etc. (para una revisión completa véanse el *National Cancer Institute* americano (NCI), la IARC o la Sociedad Española del Cáncer), la simplificación conceptual del “proceso carcinogénico” (teoría de la mutagénesis) tuvo muchas ventajas para ordenar y nombrar las principales etapas que se producen desde la primera interacción entre un agente químico cancerígeno y determinados receptores celulares, hasta la formación de un tumor y su metástasis. Y, paralelamente, para “situar” las posibles defensas del organismo en su nivel adecuado, visibilizando, a su vez, que la idea (prevalente en los años 80 del siglo XX) del posible desarrollo de un “cáncer” por “la entrada en el organismo de una sola molécula de sustancia cancerígena” es de una probabilidad muy remota.

Las tres grandes fases que se proponen en este esquema corresponden a la iniciación, la progresión y la promoción (figura 1).

■ Figura 2 ■ El ciclo celular



Las sustancias que actúan como iniciadoras suelen ser mutágenos puntuales, cuya interferencia más o menos directa con el ADN queda fijada con la división celular y cuya efectividad depende del número de focos iniciados, es decir, del número de uniones producidas entre el mutágeno y los ácidos nucleicos u otras macromoléculas implicadas en su fisiología. Se trata de sustancias genotóxicas sin umbral, puesto que la relación dosis-respuesta no permite establecer un nivel sin efecto adverso observable (NOAEL, por sus siglas en inglés), valor de partida para el establecimiento de un valor límite.

Las sustancias mitóticas (que estimulan la mitosis) pueden actuar como promotoras, es decir, promueven la proliferación celular de las células ya iniciadas y suelen ser sustancias endógenas procedentes de la dieta o de tipo hormonal. Este mecanismo de acción suele admitir un umbral.

Las sustancias que actúan en alguno de los múltiples pasos que comprende la progresión contribuyen a la malignización de las células de un tejido iniciado, añadiendo efectos de diversa índole que se acumulan y manifiestan fenotípicamente, a menudo a nivel cromosómico más que molecular.

Sin embargo, hay que indicar que muchos agentes presentes en el entorno laboral pueden actuar en más de una de estas etapas.

Genotoxicidad

En el ámbito de la evaluación de riesgos, se suele clasificar a los cancerígenos, es decir, a las sustancias cuya exposición aumenta la probabilidad de aparición de un cáncer, como agentes genotóxicos y no genotóxicos.

Se consideran cancerígenos genotóxicos aquellos que alteran la información

resultante de la secuencia génica del material genético (ADN), introduciendo errores en su duplicación. En el caso de que estas mutaciones no sean reparadas y resulten viables, la célula alterada puede progresar hacia una célula cancerosa, cuya proliferación podría dar lugar a un clon de células cancerosas, tal y como se muestra en la figura 1.

Los cancerígenos no genotóxicos pueden afectar a otras funciones del ciclo celular, entorpeciendo la división celular, pero dejando intacta la secuencia de nucleótidos en el ADN. Entre estos hay que distinguir a los anéugenos, que pueden alterar la disgregación de cromátidas, por errores en el huso acromático, o en la formación de microtúbulos, dando lugar a consecuencias graves, dependiendo de su magnitud. Esto último ocurre también con los agentes clastógenos, que provocan roturas de cromosomas, visibles al microscopio óptico.

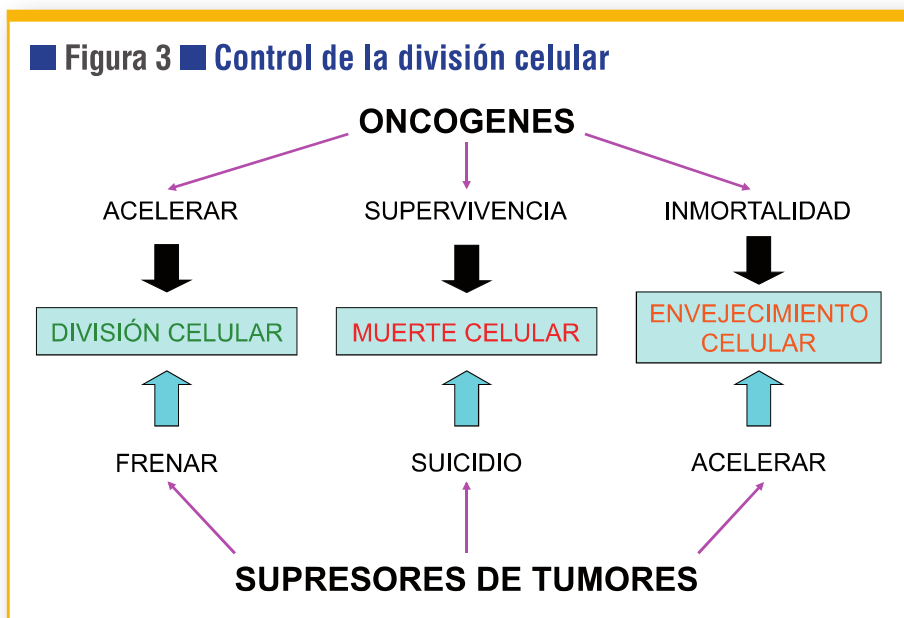
Esta simplificación de los efectos iniciales genotóxicos o no, todos ellos susceptibles de resultar en un efecto final cancerígeno, tiene importantes consecuencias, por su reversibilidad o no y la posibilidad o no de establecer un umbral

para sus respectivos mecanismos de acción, permitiendo o no la fijación de un valor límite "seguro", es decir: un nivel por debajo del cual no se produzcan efectos adversos que puedan desencadenar un proceso cancerígeno. Cuando esto último no es posible, suele llevarse a cabo una estimación del riesgo cancerígeno a distintas concentraciones del agente en cuestión, asumiendo una serie de hipótesis [9].

IMPORTANCIA DEL CICLO CELULAR EN LA CARCINOGENESIS

La evolución ha llevado a las células de los organismos vivos a desarrollar un sofisticado sistema de autocontrol, de tal forma que "saben" cuándo deben simplemente seguir creciendo, cuándo deben dividirse para dar lugar a otra célula idéntica a sí misma y cuándo deben morir (apoptosis) para renovar el tejido del que forman parte. Este eficaz diseño, conocido como ciclo celular (figura 2) está regulado por una serie de "puntos de restricción", que a su vez responden al entorno celular. El ciclo celular controla el destino de cada célula de un organismo.

■ Figura 3 ■ Control de la división celular



A su desregulación pueden achacarse la mayor parte de patologías CMR.

En el resto de fases del ciclo celular, especialmente en la fase "S" (síntesis y crecimiento celular) intervienen otros muchos enzimas y proteínas extremadamente importantes en la regulación del ciclo, como las enzimas de restricción, a partir de las cuales cada célula "decide" su progreso hacia las siguientes fases y su relación con las células de su entorno.

A pesar de la gran fiabilidad del sistema, cualquiera de estas tres funciones básicas puede sufrir "errores", tanto en el crecimiento del citoplasma y sus orgánulos, como en la necesaria duplicación del ADN para dividirse, como en morir o no morir, siendo esto último lo que ocurre con las células "cancerosas", que van acumulando mutaciones hasta la pérdida de su capacidad apoptótica y su proliferación patológica.

En los últimos cincuenta años, la genética molecular ha desmenuzado las enzimas que dirigen estos procesos y los

genes que actúan de moldes para su fabricación. Lo primero que llamó la atención de los genetistas moleculares fue la fidelidad con la que el ADN se duplicaba, a pesar de todos los requisitos bioquímicos con los que debía cumplir para hacerlo (unión 5'-3' de los nucleótidos; síntesis continua y discontinua de las hebras antiparalelas; horquilla de replicación; fragmentos de Ogazaki; etc.) y el elevado número de enzimas específicos para esa función (ADN polimerasa, ARN primasa, topoisomerasas, fosfodiasas, helicasas, ligasas, etc.). Esta mera duplicación del material genético, con toda su complejidad y diseño primoroso, es la función central de la mitosis, la fase más corta del ciclo celular, pero otras muchas funciones ocurren paralelamente (enroscamiento de la cromatina, formación de la placa ecuatorial y huso mitótico, aparición de centriolos y organización de microtúbulos, aparición de cinetocoros, migración de las cromátidas hacia los polos celulares, citogénesis o división del citoplasma, aparición del anillo de actina, etc.) para completar las cuatro fases en las que se suele concebir la mitosis (profase, metafase, anafase y telofase).

Las mutaciones se producen continuamente, tanto en los organismos procarionotas como en el ser humano, aunque, en la mayoría de casos, no prosperan a las células hijas, porque son detectadas y reparadas por mecanismos de reparación del ADN. Y si la mutación implica muchos nucleótidos y es difícil de reparar, la célula muere. Para el mantenimiento intacto del mensaje básico contenido en la secuencia del ADN, las células utilizan varios mecanismos ante un ADN defectuoso. Algunas de estas reparaciones no dejan rastro del error producido, pero otras conllevan algún tipo de señal.

Sin embargo, para el metabolismo celular no solo se necesita mantener el ADN intacto, sino que este actúe de molde fiable, mediante diversos tipos de ARN, para la transcripción y síntesis de proteínas de funciones muy variadas. Entre los numerosos genes que codifican para la formación de proteínas algunos tienen funciones específicas en la regulación del ciclo celular. La activación mediante mutaciones de oncogenes (como el K-ras) o la inactivación de genes supresores de tumores (como el p53) desempeñan un importante papel en el proceso carcinogénico y la malignización de tumores benignos, tal y como se ha demostrado en las últimas décadas (figura 3). En el control de la división celular intervienen también genes que los científicos van asociando paulatinamente a agentes etiológicos por un lado y a patologías por otro.

El análisis de la frecuencia, tipo y localización de los genes relacionados con el proceso carcinogénico, es decir, lo que se conoce como "espectro mutacional", ha proporcionado pistas para distinguir tumores asociados a una determinada exposición de tumores sin previa exposición. Se conoce también como "huellas" al patrón de mutaciones que se observan en algunos cánceres humanos, origina-

dos por ciertas exposiciones. Entre ellos, el oncogen K-ras, y las proteínas p21 que origina, así como el gen supresor de tumores p53 y la proteína a que da lugar, se han estudiado con relación a multitud de agentes etiológicos y tipos de tumores.

Las interrelaciones entre genes, la función de las proteínas que codifican y la repercusión de las mutaciones muy específicas que se producen por la acción de determinadas exposiciones, han dado una nueva dimensión al estudio del cáncer laboral. Al conjunto de tecnologías que, sirviéndose del procesamiento informático de todos estos datos, revisa genomas, proteomas o metabolomas completos, se le conoce como ómica y está revolucionando el estudio de la biología y la epidemiología molecular del cáncer.

Sin embargo, hay que reconocer que la aplicación de la ómica a la toxicología normativa está aún limitada por la falta de conocimientos acerca de la asociación entre cambios moleculares específicos y efectos finales en poblaciones trabajadoras; es decir: por determinadas incertidumbres en la interpretación de datos ómicos [10].

Propiedades de las células cancerosas

Las células cancerosas son incapaces de crecer de forma controlada, ya que carecen de inhibición por contacto (capacidad de reconocer los límites y el tamaño normales de su tejido específico) y van perdiendo su especialización, revertiendo hacia una célula más primitiva y pluripotente; pueden invadir y destruir tejidos normales, desprenderse, migrar y afectar a tejidos distales, formando metástasis. En la figura 4 se señalan algunas de las conocidas alteraciones que sufre una célula cancerosa.

■ Figura 4 ■ Principales alteraciones de una célula cancerosa



Hasta aquí nos hemos referido a células somáticas con dos dotaciones cromosómicas (2n).

Los agentes mutágenos para el ser humano

En general, entendemos como "agente mutágeno" aquel capaz de provocar mutaciones; es decir: un cambio permanente en la cantidad o la estructura del material genético; es decir: un cambio en la integridad de la secuencia de bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos. Estas mutaciones pueden ser letales (conducir a la muerte celular), pueden ser silentes (no tener una repercusión en la transcripción del ADN), pueden ser reparadas (con o sin consecuencias) o pueden tener un papel decisivo en la evolución de la especie. En un alto porcentaje de casos, las mutaciones son las responsables del desencadenamiento del proceso carcinogénico. La acumulación de muta-

ciones en una célula conlleva cambios fenotípicos, cuyo efecto final puede ser fatal para el individuo.

Sin embargo, cuando hablamos de agentes "mutágenos para el ser humano" en el sentido normativo del término, nos referimos a los agentes capaces de provocar mutaciones génicas en las células sexuales humanas (o de mamífero), es decir, en la producción de gametos (n). La alteración debe producirse durante la división meiótica, cuyo "diseño", resultante a su vez de la evolución, consiste en la reducción cromosómica a la mitad para poder unirse cada cromosoma a su homólogo del otro progenitor, contribuyendo así a la variabilidad genética y formando un nuevo individuo diploide con caracteres de las células haploides recombinadas de ambos progenitores. Estas mutaciones en las células sexuales masculinas o femeninas se transmiten a la descendencia. Sus consecuencias pueden no conllevar cambios fenotípicos en

una primera generación, pero también podrían significar problemas de fertilidad, enfermedades hereditarias más o menos graves o la paulatina variación en el genoma de una determinada población. Los agentes capaces de provocarlas, además de ser mutagénicos, requieren tener acceso a este tipo de células por una vía fisiológica de absorción (en contraposición, por ejemplo, a las absorciones intraperitoneales, utilizadas en animales de experimentación) y congruente con la potencial exposición (teniendo en cuenta la forma física del mutágeno en cuestión).

Ningún estudio epidemiológico ha podido, hasta el momento, establecer una asociación entre exposiciones a agentes químicos y enfermedades hereditarias en el ser humano. Esta asociación sí se ha producido en animales de experimentación, en cuyo caso, y si procede, se consideran "mutágenos para el ser humano" (aunque en una segunda categoría, que denota clasificación por analogía en el ser humano respecto a resultados animales).

ACTORES DECISIVOS EN LA IDENTIFICACIÓN, ESTUDIO Y GESTIÓN DE CMR. ACCIONES CONJUNTAS

En el avance global que supone la cascada de nuevos datos que van aclarando las "cajas negras", que progresivamente empequeñecen a lo largo del proceso cancerígeno, han contribuido muchos actores. El INSST ha interactuado especialmente con el Centro Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), la Dirección General de Empleo, Asuntos Sociales e Inclusión de la Comisión Europea (DG EMPL), el *National Institute of Occupational Safety and Health* estadounidense (NIOSH), la Agencia Europea para la Seguridad y la Salud en el Trabajo

(EU-OSHA) y la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA).

El Centro Internacional de Investigación del Cáncer (IARC)

El IARC ha sabido combinar el trabajo científico con aspectos más prácticos y sociales y darles excelente difusión a todos ellos¹. Entre los trabajos de este centro, destaca la colección "Monografías sobre la identificación de peligros carcinógenos para los humanos", base de su clasificación de sustancias químicas y procesos laborales según su carcinogenicidad, que ha servido de modelo para posteriores clasificaciones nacionales e internacionales de sustancias químicas y procesos o actividades laborales. Por otra parte, hay que insistir en que la clasificación IARC se refiere a la certidumbre científica existente acerca del potencial carcinogénico de una determinada sustancia o proceso en el ser humano. No contempla ni el posible riesgo cancerígeno en un escenario determinado ni su potencia cancerígena (cantidad necesaria de agente para producir el efecto).

El ingente trabajo de colaboración invertido en las monografías IARC ha tenido una repercusión enorme por la armonización que ha supuesto la colaboración de tantos grupos internacionales de trabajo, analizando publicaciones científicas para extraer de ellas conclusiones y criterios de actuación con respecto a:

- los niveles reales de exposición a un determinado agente;
- los resultados epidemiológicos;
- el impacto en el ser humano de exposiciones a bajas concentraciones a partir de los resultados obtenidos en

¹ Véase Erga Noticias 2018, nº 144.

experimentación animal (extrapolación animal-persona); y

- los mecanismos de acción decisivos para la carcinogenicidad de un agente determinado.

Cada uno de estos aspectos ha evolucionado mucho a través de las 125 sesiones monográficas realizadas hasta 2019, reuniendo a especialistas en las disciplinas científicas requeridas. La colaboración entre especialistas es imprescindible y los resultados obtenidos apasionantes.

Actualmente, el número de agentes estudiados por IARC exhaustivamente y clasificados en cada una de las categorías actuales son los siguientes:

Grupo 1, Carcinogénico en humanos: 120 agentes
Grupo 2A, Probablemente carcinogénico en humanos: 82 agentes
Grupo 2B, Posiblemente carcinogénico en humanos: 311 agentes
Grupo 3, No clasificable por su carcinogenicidad en humanos: 500 agentes

Los criterios de clasificación resultantes del "proceso monográfico de la IARC" han evolucionado, como también ocurre con las categorías de sustancias cancerígenas establecidas por otros grupos científico-administrativos, como es el grupo MAK alemán, que publicará en breve la reordenación de sus categorías cancerígenas. En el caso de IARC, ha desaparecido la "categoría 4", creada con la intención de clasificar sustancias reconocidamente "no cancerígenas", especialmente en el caso de aditivos alimentarios, y que solo había llegado a contener una sustancia.

Conviene recordar que estas categorías no tienen carácter legal, pero son las más consideradas, tanto en los trabajos científicos (por ejemplo, en epidemiolo-

gía) como en los debates nacionales e internacionales para fijar criterios legales. Se recomienda la lectura de la última versión del prólogo (*"Preamble"*), en el que se describen los criterios utilizados para estas clasificaciones. Otro aspecto importante, para el que la IARC convoca a expertos y representantes internacionales, es el de la priorización de futuros agentes a evaluar (para su última lista, de enero de 2019, véase www.iarc.fr). Estas listas tienen una gran influencia internacional en las tendencias de investigación, sirviendo de llamada de atención hacia posibles focos de riesgo.

Por otra parte, la IARC ha incorporado de forma sistemática en su volumen 100 (2012) la localización de tumores y los mecanismos de carcinogénesis para agentes clasificados hace más de veinte años en el grupo 1, características no tenidas en cuenta en los volúmenes precedentes. Algunos agentes ya estudiados en los años 80 del siglo XX (consumo de tabaco y bebidas alcohólicas), en la década de 1990 (agentes biológicos) o en los años 2000 (radiación ionizante) solo se han podido clasificar como "cancerígenos en el ser humano" en este último volumen 100, en el que se reclasificaron 11 agentes.

Esta iniciativa permite formular hipótesis para el estímulo de la investigación y asentar las bases que permitan priorizar recursos, en un mundo progresivamente limitado en ese sentido, actuando así sobre aquellas exposiciones que se seleccionen con criterios fundados en identificar mecanismos de acción probablemente involucrados en esa asociación.

El que una sustancia pertenezca o no a un grupo "reconocidamente cancerígeno" facilita mucho la gestión recomendable y/u obligatoria de su exposición. Pero, evidentemente, ese es solo un inicio en su gestión.



Datos periódicos sobre incidencia y mortalidad

Otra información importante suministrada regularmente por la IARC es su programa Globocan. En su última revisión (2018) presenta una base de datos sobre incidencia y mortalidad, para 18 grupos de edad, de 36 cánceres específicos y de todos ellos combinados. Los datos están tomados de cada uno de los países que los recoge, pero revisa y estima la validez de las fuentes y los métodos estadísticos utilizados por aquellas en 185 países, señalando posibles sesgos, intervalos de incertidumbre tanto para nuevos casos de cáncer (incidencia) como para muertes por cáncer (mortalidad). La estimación global de incidencias en 2018 es de $18,1 \times 10^6$ (95%IC: $17,5-18,7 \times 10^6$) (17×10^6 si se excluyen los cánceres de piel no melanoma) y de $9,6 \times 10^6$ (95% IC: $9,3-9,8 \times 10^6$) de muertes ($9,5 \times 10^6$ si se excluyen los cánceres de piel no

melanoma). Indicando los intervalos de confianza, se pretende cumplir con las directrices de precisión y transparencia en indicadores sanitarios y su difusión (proyecto GATHER).

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) también publica estadísticas sobre la morbilidad, mortalidad o incidencia del cáncer. La SEOM ha estimado que el número de nuevos casos de cáncer diagnosticados en España en 2019 alcanzará los 277.234, un 12% más que en 2015, cuando se diagnosticaron 247.771 casos. Este incremento responde a factores como el aumento de la población, el envejecimiento o la exposición a factores de riesgo como el tabaco, el alcohol, la obesidad o el sedentarismo, aunque también a los eficaces programas de detección precoz.

En este sentido, el INSST acaba de desarrollar una iniciativa interesante, con-

sistente en el análisis sobre mortalidad por localizaciones de cáncer en relación con diferentes ocupaciones y actividades económicas en España². Se trata de una investigación epidemiológica sobre la mortalidad por cáncer en una cohorte española para un total de 26 localizaciones de tumores. En este estudio se han cruzado datos censales de ocupación y actividad económica de la población con el registro de mortalidad, lo que ha permitido estimar el riesgo de muerte por cáncer, a través del cálculo de la Razón de Mortalidad Estandarizada (RME) por género y edad, en distintas ocupaciones y actividades económicas. Para ello, se han analizado las defunciones por 26 localizaciones de cáncer ocurridas entre el 1 de noviembre de 2001 y el 31 de diciembre de 2011 en la población trabajadora de 20 a 64 años en 2001. Durante ese periodo se produjeron 147.847 muertes por esas localizaciones de cáncer en la población de estudio. El 21,9% de esas muertes ocurrieron en mujeres (32.367) y el 78,1% en hombres (115.480). Algo más de las tres quintas partes de las defunciones analizadas corresponden a cinco localizaciones de cáncer: pulmón, colon y recto, estómago, páncreas y mama.

El estudio presenta muchas observaciones generadoras de hipótesis interesantes para investigar específicamente, como son las incongruencias halladas al comparar los resultados obtenidos con las localizaciones señaladas por la IARC para ciertas actividades profesionales. Un importante campo que abre este estudio es el de completar las actividades profesionales registradas con datos más reales de exposición a agentes concretos (que en el estudio se suponen) y una estimación más ajustada al tiempo de exposición, así como incluir datos sobre importantes factores de riesgo extralabo-

² <https://www.insst.es/documents/94886/599872/Mortalidad+cancer.pdf/2cdf1b22-82bb-4b2f-87ac-aa846d50080d?version=1.0>

rales, como son el tabaco, el alcohol o la obesidad.

En cuanto a las previsiones de incidencias en el futuro, el *Institute of Occupational Medicine* (IOM) hizo una serie de estimaciones para varios cancerígenos en cuanto a casos de cáncer a evitar a distintas concentraciones y el coste-beneficio que supondría, que sirvieron de referencia para evaluar los cambios a establecer en la Directiva (EU) 2019/130 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo, en la que la Comisión Europea trabajó intensamente desde 2005.

Matrices de exposición/actividad

Otros dos sistemas que han permitido profundizar en la incidencia del cáncer relacionado con el trabajo son el programa CAREX y la primera matriz de trabajo/exposición, elaborada en Finlandia (FINJEM), de la que han derivado otras más específicas, como la de exposición al polvo de madera (WOODEX).

En una adaptación de esta última a nuestro país, MatEmESp, participó el INSST, mostrando que el 10,5% del total de trabajadores expuestos al polvo de madera lo están a cantidades superiores a 5 mg/m³ (actual LEP español, que deberá ajustarse a 2 mg/m³, valor marcado por la nueva directiva, antes de 2023). Una actualización de este proyecto [12] muestra que la ocupación con valores de intensidad más altos es la de instaladores de parqué (código 7292 en la Clasificación Nacional de Ocupaciones CNO-94), en la que el 61,4% de los trabajadores se encuentra expuesto a más de 5 mg/m³. En cambio, las ocupaciones con niveles de intensidad más bajos son aquellas que se desarrollan al aire libre, como las

de taladores, trozadores y las de otros trabajadores forestales (código 6241 en la CNO-94).

En el caso de CAREX, se trata de una base de datos de exposición a cancerígenos que da estimaciones sobre el número de trabajadores expuestos por país, actividad económica y agente cancerígeno; los últimos datos disponibles para nuestro país se publicaron en 2006. Sería importante una actualización de la base de datos por parte de todos los países participantes y la inclusión de datos sobre sexo y profesiones. También sería conveniente que los investigadores tuvieran mejor acceso a los datos que contiene CAREX, tal y como se ha puesto de manifiesto en numerosas ocasiones, como en la Conferencia organizada por la EU-OSHA celebrada en Berlín en septiembre de 2012, con representación activa del INSST [13].

La matriz de exposición desarrollada por el INSST para colaborar en un Proyecto BIOMED, que analizaba análisis citogenéticos realizados en una cohorte escandinava y otra italiana, permitió establecer que la asociación entre riesgo cancerígeno y aumento de aberraciones cromosómicas en linfocitos de trabajadores expuestos era significativa e independiente del tipo de exposición laboral. La matriz en sí, su validez, las diferencias entre estimaciones de expertos y los resultados citogenéticos globales fueron el origen de multitud de publicaciones. Se reseña la última de la serie, con las referencias de todas las anteriores [14].

No hay que perder de vista que la identificación de agentes y de trabajadores expuestos en determinadas actividades, concentraciones y con un patrón evolutivo en el tiempo, constituyen el campo de actuación principal del prevencionista. Estos datos le permiten desarrollar la mayor parte del análisis y de las intervencio-

nes estipuladas tanto en la prevención de riesgos laborales como en la Guía Técnica del INSST que desarrolla el Real Decreto 665/1997. Se trata de conocer las condiciones de trabajo generadoras de agentes que pueden presentar riesgos, controlar los niveles de exposición que se producen, las posibles interacciones con otros agentes, el tipo de actividades y de trabajadores expuestos a cada una de ellas y comparar las eficacias de las distintas formas de intervención. Conviene insistir en la importancia de registrar todas estas actividades relacionadas con el conocimiento de potenciales cancerígenos y mutágenos utilizados o generados en los lugares de trabajo. Idealmente, cada técnico de prevención debería ser capaz de diseñar su propia matriz de actividad/exposición, mantenerla al día y compararla con la de lugares de trabajo similares.

En cuanto a la interpretación de las medidas de exposición en un lugar de trabajo, en donde los niveles ambientales pueden variar considerablemente en el tiempo y en el espacio, se han desarrollado aplicaciones informáticas para ayudar a los técnicos de prevención a utilizar modelos bayesianos en la estimación de niveles para cualquier métrica recomendada. El primer sistema disponible de forma gratuita es el "Expostats" canadiense, que pretende poner a disposición de los prevenciónistas las herramientas que hasta ahora solo se utilizaban en universidades, bajo modelizaciones sofisticadas [15].

La Comisión Europea, la "CMD" y los valores límite

La Comisión Europea se planteó, hace ya 32 años, una directiva específica para la protección de trabajadores expuestos a agentes cancerígenos distinta a la general de agentes químicos (la primera reunión para discutir esta directiva fue en julio

de 1987; se aprobó en 1990). Tras casi treinta años de desarrollo de legislación europea específica para los trabajadores expuestos a sustancias cancerígenas y, paralelamente, otra específica para exposiciones a agentes químicos ("CMD" y "CAD", en la jerga europea), la Dirección General de Empleo, Asuntos Sociales e Inclusión de la Comisión Europea (DG EMPL), como promotora de estos textos legales, se ha planteado la posible vuelta a una única legislación para protección frente al riesgo químico, independientemente del tipo principal de efectos finales producidos, ya que aquella última (CAD) es en sí suficientemente protectora. Esta opción ha sido finalmente evaluada y sus conclusiones, presentadas en junio de 2019, deberán ser discutidas en el seno de la Comisión Europea y, finalmente, por su Comité de Seguridad y Salud, en el que están representados, de forma tripartita, los Estados miembros.

El progreso notable en las tres modificaciones de la CMD, además de la ampliación del anexo I, es la incorporación de un total de 25 valores límite en su anexo III (22 nuevos, 2 revisados y 1 de la antigua directiva). Este gran avance se debe, en primer lugar, al desbloqueo por parte del Comité Europeo para el Establecimiento de Valores Límite (SCOEL) del tratamiento en bloque de los cancerígenos, distinguiendo entre cuatro categorías de sustancias cancerígenas según su mecanismo de acción [9]. La exposición de este procedimiento y su discusión, en Luxemburgo, en un par de Jornadas internacionales de trabajo organizadas en 2006 por la DG-EMPL y el SCOEL, supusieron la culminación de ir incorporando las novedades científicas y técnicas al estudio de cada uno de los nuevos valores límite a establecer.

Así, por ejemplo, en los primeros años del funcionamiento del SEG ("Grupo de expertos científicos"), creado en enero de

1990 por la DG-EMPL como antecesor del SCOEL, con sede en Luxemburgo, una de las tareas iniciales, antes de abordar la evaluación de cada sustancia en estudio, consistía en decidir sobre sus posibles propiedades cancerígenas/mutagénicas. En caso de presentar estas propiedades, la sustancia en cuestión quedaba descartada del estudio de un "valor seguro" que el grupo o comité recomendaba para su trámite como posterior valor límite (*Occupational Exposure Limit*, OEL). Este era sometido a consulta, estudiado por un comité tripartito, presentado al Comité Consultivo de Seguridad e Higiene, ratificado por representantes gubernamentales y, finalmente, publicado en la correspondiente "CAD" (directiva de agentes químicos) como valor indicativo. Los valores recomendados por el SCOEL, como los del NIOSH, y a diferencia de los LEP del INSST, no tienen carácter legal (sí son vinculantes los incluidos en la CMD, que siguen un proceso legislativo distinto).

Las tareas en el SEG/SCOEL solían estar distribuidas específicamente entre sus miembros. Cabe recordar los esfuerzos argumentales que, a finales del pasado milenio, debían realizar los miembros responsables del apartado "genotoxicidad / carcinogenicidad" para "excluir" sustancias que presentaban efectos potencialmente cancerígenos del proceso de fijación de un valor límite. Por ejemplo: en el caso del níquel y sus compuestos inorgánicos, se trataba de no infravalorar la genotoxicidad del ion níquel, puesta de manifiesto, a nivel celular y mediante ensayos poco reconocidos aún en aquel momento, sin excluir a estos compuestos de su correspondiente evaluación y derivación de un valor límite útil. Pero se necesitó un par de décadas más de trabajos hasta su actual clasificación por la IARC y por la ECHA como cancerígeno y un gran esfuerzo por parte de los entes científicos que apoyan a la industria extractiva y de uso de este metal para llegar a definir si-

tuciones, compuestos y condiciones de trabajo de especial riesgo [16]. Fue solamente en 2011 cuando el SCOEL finalizó una "Recomendación sobre el níquel y sus compuestos" [17], admitiendo valores límite a pesar de reconocer el carácter genotóxico y cancerígeno del níquel metálico y de sus compuestos inorgánicos, bajo ciertas condiciones. Sirva este ejemplo para ilustrar los innumerables pasos, incomprensibles a veces desde fuera del aparato procesal, que impiden una mayor celeridad en la implantación de normativas eficaces.

La modificación del Anexo I de la CMD también supone un importante avance: a los cuatro procedimientos de trabajo listados previamente como cancerígenos, cuya prevalencia en Europa es poco significativa (a excepción, quizá, de los hidrocarburos aromáticos policíclicos procedentes de hollín, alquitrán y brea de hulla), las modificaciones introducidas por la Directiva (UE) 2017/2398 (trabajos que generen polvo respirable de sílice cristalina) y la Directiva (UE) 2019/130 (trabajos que supongan exposición cutánea a aceites minerales previamente utilizados en motores de combustión interna para lubricar y refrigerar los elementos móviles del motor y trabajos que supongan exposición a emisiones de motores diésel) suponen indudablemente medidas con un impacto mucho mayor en cuanto al número de trabajadores potencialmente protegidos.

La Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas

Por otra parte, la creación de la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA) ha tenido un importante papel en varios aspectos muy determinantes para el control de exposiciones a sustancias clasificadas como cancerígenas o probablemente cancerígenas para

el ser humano, como son su identificación y gestión. Últimamente, la evaluación es exclusiva del Comité de Evaluación de Riesgos (RAC) de la ECHA, desde que el SCOEL le traspasara sus funciones a principios de 2019.

Un aspecto crucial que la ECHA ha promovido con eficiencia es el de la sustitución de productos químicos por otros más seguros en la UE, aspecto considerado en las sucesivas normativas europeas y nacionales y con multitud de proyectos dispersos hasta el momento. En la nueva estrategia publicada por la ECHA [18] [19] destaca la creación de redes, la creación de capacidades y la mejora del acceso a los datos, así como la financiación y el apoyo técnico como áreas clave para la acción.

El NIOSH y el cambio de paradigma: de peligros cualitativos a riesgos cuantitativos

Conviene recordar que, desde la creación de la institución que es hoy el INSST, su diseño estructural y funcional y los recursos que se le asignaron fueron de la máxima calidad. Se creó la moderna Higiene Industrial en España, con grupos especializados en "Higiene de Campo", "Higiene Operativa", "Higiene Analítica" y "Análisis bioquímicos", adaptando los que existían en EE UU a nuestra particular situación, buscando los métodos adecuados para corregir las situaciones de riesgo.

El máximo referente técnico para su creación fue el NIOSH estadounidense, creado en 1971. En los años 70 del siglo XX, el NIOSH acogió a una serie de técnicos del INSST para que "importaran" sus estrategias de actuación en la toma y tratamiento de muestras ambientales, entre otras disciplinas.

El mandato del NIOSH dentro de la Administración de los EE UU consiste en determinar niveles seguros de exposición profesional (a agentes químicos y físicos) que no perjudiquen la salud o funciones fisiológicas de ningún trabajador ni disminuyan su esperanza de vida. Estos valores no poseen un valor ejecutivo, que se reserva a los fijados por la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA, por sus siglas en inglés) del Departamento de Trabajo de los Estados Unidos.

En el caso de las sustancias químicas cancerígenas, el NIOSH presentó su primer procedimiento para la clasificación de cancerígenos en 1975, recomendando "niveles no detectables de exposición para las sustancias reconocidamente cancerígenas". Entendía como tales cualquier sustancia que hubiera mostrado de forma concluyente que causaba tumores en animales y que, por tanto, los pudiera causar en humanos, incluyendo los tumores benignos. La imposibilidad de definir niveles seguros de exposición a cancerígenos era la hipótesis de trabajo generalizada del momento.

En 1988, el NIOSH recomendaba realizar una gestión de los cancerígenos, revisando las prácticas de trabajo anteriores e introduciendo medidas de corrección, como sustitución, aislamiento y ventilación, de forma que se consiguiera el "nivel más bajo posible" (el famoso ALARA o "*as low as reasonably achievable*").

En 1995, al revisar la política relativa a los valores límite para cancerígenos, el NIOSH desarrolló unos REL (*Recommended Exposure Limits*) basados en una valoración de riesgos, utilizando datos en humanos y animales. Dado el pragmatismo del NIOSH, los valores recomendados debían poder ser medidos por técnicas analíticas realistas, puesto que el objetivo era (y sigue siendo) el

de poder aplicar un control eficaz. Este principio de cuantificación se aplicó para todos los riesgos laborales, no solo para cancerígenos.

A partir de esa fecha, los REL se han basado tanto en evaluaciones cuantitativas de riesgos para la salud a diversas concentraciones de exposición, equiparables a un determinado nivel de riesgo, como en la posibilidad práctica, en el lugar de trabajo, de realizar de forma fiable y precisa las necesarias mediciones, definiéndose límites de cuantificación o LOQ que no podían ser superiores a los valores REL estimados. Este hecho ha condicionado la necesidad de aumentar el valor de ciertos REL por haberlos estimado a concentraciones no detectables por parte del correspondiente LOQ.

Desde entonces, los REL establecidos por el NIOSH consistieron en concentraciones correspondientes a un riesgo en exceso de 1 caso entre 1.000 trabajadores (es decir: 10^{-3}) para una exposición durante 45 años de vida laboral. Este nivel de riesgo se ha aplicado no solo a efectos cancerígenos (dióxido de titanio y compuestos de cromo hexavalente), sino también a efectos graves sobre el sistema respiratorio (polvo de minas de carbón).

El último avance decisivo del NIOSH ha consistido en cambiar incluso el término *Recommended Exposure Level* (REL) para cancerígenos por el de *Risk Management Limit for Carcinogens* (RML-CA). Este límite se establecerá a una concentración en aire correspondiente al 95% del límite inferior del intervalo de confianza de la estimación de un riesgo añadido de 1 por 10.000, siempre que esta concentración sea técnicamente analizable. Esto supone un paso importante: de la mera identificación del “peligro cancerígeno” a una cuantificación más acor-



de con la actual percepción de “riesgos aceptables”.

Además del NIOSH en 2018, otros organismos acaban de publicar nuevos criterios metodológicos para estimar el riesgo cancerígeno que supone la fijación de un determinado valor LEP: el SCOEL (2017), el *Ausschuss für Gefahrstoffe* alemán (AGS) (2017), la Comisión Británica *Committee on carcinogenicity of chemicals in food, consumer products and the environment* (COC) (2015), el Comité holandés *Dutch Expert Committee on Occupational Standards* (DECOS) (2012) y el Comité Alemán *Maximale Arbeitsplatz Konzentrationen* (MAK) publicarán en breve una revisión de su actual sistema.

Paralelamente al trabajo desarrollado por el NIOSH (muchas veces en estrecha colaboración con el *National Toxicology*

Program o NTP), hay que destacar la priorización, clasificación, categorización o cuantificación de sustancias cancerígenas llevadas a cabo por otras instituciones científico-administrativas, tanto en el ámbito laboral como en el de la salud pública y medioambiental (MAK, HSE, IARC, EPA). Los criterios utilizados no siempre han sido equivalentes, pero esta diversidad y el debate sobre las controversias originadas han contribuido al claro avance en el conocimiento de los mecanismos implicados en la carcinogenicidad de las sustancias químicas y al consenso de procedimientos para proteger a las poblaciones expuestas.

EFICACIA DE LAS MEDIDAS PREVENTIVAS ANTE LOS CMR

Tal y como se ha indicado anteriormente, la normativa europea en materia de

protección de la salud de los trabajadores está bien diseñada y contempla suficientemente los aspectos necesarios para este objetivo. El velar por la buena aplicación de la normativa en salud y seguridad del trabajo en los Estados miembros corresponde al Comité de Inspectores de Trabajo (SLIC) y los resultados observados en unos y otros pueden ser dispares. En el caso de las sustancias con efectos sobre la reproducción en humanos, ocho Estados miembros han transpuesto su legislación nacional de forma que incluya a estas sustancias: Austria, Bélgica, República Checa, Finlandia, Francia, Alemania, Suecia y el Reino Unido. El grado de inclusión de los requerimientos de la CMD para los reprotóxicos es, sin embargo, distinto en cada Estado miembro: Austria y Bélgica asimilan totalmente los reprotóxicos a los CM; otros mantienen solamente alguno de los requerimientos de la CMD para estas sustancias, como la sustitución y el mantenimiento de registros en el Reino Unido o solamente la sustitución en Finlandia. Pero para la mayoría de los Estados miembros, como España, los reprotóxicos se rigen por la CAD, que resulta suficientemente protectora si su articulado se observa estrictamente. Sobre este particular sería interesante abrir un debate nacional.

En el caso de las sustancias CM, cuando en un determinado puesto de trabajo se pone de manifiesto un riesgo para la seguridad o la salud de los trabajadores por exposición a agentes cancerígenos o mutágenos (según el artículo 3 del Real Decreto 665/1997), está previsto en el artículo 5 del Real Decreto 665/1997 que se establezcan determinadas medidas para eliminar o minimizar el riesgo, por orden jerárquico. Preparando la última actualización de la CMD, la Comisión Europea encargó analizar (mediante publicaciones científicas, encuestas y opiniones de expertos) pruebas objetivas sobre la eficacia real comprobada de es-

tas medidas. El informe final del estudio se entregó a la Comisión Europea en octubre de 2011. La primera conclusión del informe fue contundente: las actitudes y creencias de los gestores de una empresa son clave en cuanto a la facilidad para poner en práctica todo lo tendente a una disminución del riesgo; solo aquellos empresarios que crean en las consecuencias del trabajo conjunto de sindicatos, legisladores y competidores por una mejora de las condiciones de salud laboral serán capaces de ir disminuyendo paulatinamente los niveles de exposición a CM. Solo ocasionalmente influye la mayor automatización de un proceso en ir disminuyendo la exposición.

Los datos de evaluaciones científicas sobre reducción de la exposición, entre las medidas especificadas en el artículo 5 del citado real decreto, se limitan a: eliminación o sustitución, extracción localizada, ventilación general y protección respiratoria.

Algunas iniciativas de sustitución provienen de asociaciones industriales, como los fabricantes de caucho, que eliminaron con éxito la 2-naftilamina, asociada a la neoplasia maligna de vejiga, de esta actividad industrial.

La publicación de ayudas para una sustitución eficaz se ha multiplicado en los últimos años. La agencia europea ECHA ofrece, como se ha visto antes, una interesante plataforma.

Cuando no sea posible hallar un sustituto adecuado, el empresario debe utilizar el sistema cerrado para la producción y el uso de sustancias CM. Sobre la eficacia de los sistemas cerrados, el informe solicitado por la Comisión Europea no encontró datos objetivos. Sin embargo, en la visita a una fábrica de tableros en Alemania en la que se había instalado un sofisticado sistema cerrado para el

formaldehído, se observó una altísima eficacia.

En cuanto a la minimización del riesgo por las otras tres medidas para las que existen datos publicados, estos son los que siguen:

- Para la extracción localizada, señalan una reducción de la exposición media en un 80%; mientras que la ventilación general y los cerramientos presentan una eficacia del 50%, aunque con una gran variabilidad (del 20% al 95%).
- Los equipos de protección personal respiratoria tienen una eficacia del 95% y la de un equipo autónomo con aire purificado es de hasta el 99% (límites inferiores de 75% y 85%, respectivamente). Este resultado ha sido muy controvertido, achacándole al trabajador su mala colocación; pero, en general, su efectividad es muy superior a los distintos controles en la propia fuente, aunque la incomodidad aconseja reservarlos para casos concretos.
- En cuanto a la ventilación general, su eficacia es mucho menor (la mitad) de la obtenida mediante un sistema de extracción localizada.

Las recomendaciones concretas en cuanto a medidas de protección recomendadas al empresario para reducir la concentración de CM a un nivel tan bajo como sea técnicamente posible, partiendo de las publicaciones consultadas por el informe en cuestión, son las siguientes:

1. Eliminar la sustancia CM si existe una alternativa tecnológica para sustituir el proceso; si no, elegir otra medida.
2. Sustituir por una sustancia fácilmente incorporable al proceso; si no, elegir otra medida.

■ Tabla 1 ■ Medidas recomendadas en el Real Decreto 665/1997 y comentadas en el informe del RPA Consortium (UE)

Fuente	Minimizar la cantidad de agente utilizado
	Diseño para minimizar fugas del agente
	Uso de ventilación localizada
	Limpieza de suelos, paredes y otras superficies
	Medidas de almacenamiento seguro, manipulación y transporte
	Eliminación segura de residuos
Transmisión	Ventilación general
Trabajador	Medidas de protección colectiva y/o protección individual (protección individual, si fuera necesario)
Organización	Minimizar el número de trabajadores expuestos
	Utilizar procedimientos adecuados para la medida de cancerígenos, especialmente para detectar exposiciones anómalas
	Aplicación de procedimientos y métodos de trabajo adecuados
	Sistema de información a los trabajadores
	Señalización adecuada de áreas de riesgo
	Diseño de planes de emergencia

- Mejorar la ventilación general y/o ampliar el cerramiento, si se requiere solamente una pequeña disminución de la exposición para conseguir unos niveles adecuados.
- Utilizar extracción localizada diseñada por un experto especialista para obtener una reducción de la exposición del 80%.
- Utilizar protección respiratoria para reducir la exposición como mínimo un 95% de media, pero solamente para trabajos de corta duración y si hay un pequeño número de trabajadores afectados.

Sorprende que no se cite el sistema cerrado, debido a la falta de datos objetivos, como ya se ha comentado (tabla 1).

Las encuestas realizadas para este informe subrayan la importancia de los LEP (Límites de Exposición Profesional) en el sistema de control de los riesgos de los CM. Muy a menudo la disminución de un LEP parece estar asociada a la constante disminución experimentada por las concentraciones medias de las exposiciones a sustancias químicas en general. Efectivamente, varias publicaciones establecen que la evolución de las exposiciones a sustancias CM ha disminuido en los últimos 30-40 años entre un 5% a un 15% anual. Sin embargo, su disminución en estudios longitudinales no ha podido ser corroborada.

Por otro lado, el informe da ejemplos de soluciones halladas en el caso de tres agentes cancerígenos para los

que el cumplimiento de los valores límite establecidos ha tenido mucha dificultad: tricloroetileno, cloruro de vinilo monómero y serrines de maderas duras.

Resumiendo: las conclusiones finales del informe fueron las siguientes:

- Las medidas preventivas del artículo 5 de la CMD son adecuadas, completas y realistas.
- Los expertos encuestados pidieron mayor cohesión entre la CMD y la CAD (opción actualmente en consideración).
- Hay consenso general en cuanto a la prioridad de eliminación y sustitución



ESTRUCTURA DEL ADN

frente al resto, aunque se reconoce la dificultad que puede representar a veces para las PYMES; menor consenso en cuanto a agentes fabricados o generados secundariamente en un proceso.

- Los LEP se consideraron una parte muy importante del sistema de control de los riesgos cancerígenos en el trabajo. También se recomendó (2/3 de los encuestados) realizar un control biológico.
- Otro asunto sugerido por una mayoría de encuestados fue la importancia de la formación y la información, así como la formación profesional específica para los usuarios de productos cancerígenos.
- Finalmente, la encuesta volvió a resaltar la importancia del compromiso

efectivo entre el equipo de gestión y los trabajadores para ayudar a promover una actitud positiva en el control de este tipo de exposiciones con efectos graves.

CONSIDERACIONES FINALES

El tratamiento de las exposiciones a cancerígenos ha permitido revisar muchos aspectos de la actividad laboral desde ámbitos innovadores, por sus características patológicas y sus potenciales consecuencias graves de tipo sanitario, laboral, psicológico, práctico, económico y social. Entre ellos, merecen ser destacados los siguientes:

- La promoción de la salud juega un papel específicamente importante por incidir en cofactores de riesgo (tabaco, alcohol, obesidad, estrés) decisivos en el proceso carcinogénico.

- La gestión de la vuelta al trabajo tras una de las patologías desencadenadas por sustancias CMR requiere un procedimiento bien establecido.

En materia de identificación de agentes cancerígenos, evaluación de riesgos, estudios biomédicos y epidemiológicos, para pocas exposiciones resulta tan crucial la subsidiariedad, es decir, el abordar el problema de forma internacional o al menos interinstitucional, como en el caso de exposiciones a sustancias CMR. Por ello, conviene estar atentos a cualquier iniciativa como, por ejemplo, la de la sanidad pública navarra, que está secuenciando el genoma de 200 pacientes con enfermedades raras y varios tipos de cáncer [21].

El control genético de trabajadores y el control biológico de exposiciones genotóxicas abrieron, en su momento, una serie de interrogantes en cuanto al derecho a la privacidad, derecho al trabajo y fiabilidad de los ensayos, muchos de ellos aún en estado de desarrollo. A pesar de haber transcurrido casi 25 años desde entonces, los planteamientos éticos y sociales que se analizaron en su día pueden ser aún hoy de utilidad. También lo es el modelo utilizado entonces para ilustrar la susceptibilidad individual inherente y la susceptibilidad adquirida por el trabajador a resultados de las exposiciones laborales [22].

En cualquier caso, sigue vigente la idea de que la carcinogénesis constituye un proceso en cascada:

- Cascada de efectos biológicos desencadenados por la concurrencia de factores genéticos y epigenéticos, que el metabolismo, modulado a su vez por situaciones y características individuales, se encarga de determinar. Su progresiva comprensión va evolucionando, también en cascada.

- Cascada de “cajas negras” incomprensibles que, con la acumulación de nuevos datos, van saltando esparcidas en multitud de cajas negras sucesivas, menores y paulatinamente mejor ordenadas. En ellas, causas y efectos se asocian progresivamente de forma más próxima, definiendo nuevas áreas de conocimiento y nuevas incógnitas.
 - Cascada de reacciones sociales, basadas en la importancia cualitativa y cuantitativa de la enfermedad y surgidas de la intolerancia de nuestra sociedad hacia riesgos ni controlables ni voluntariamente aceptados [23].
- La mayoría de las actuales “cajas negras” a lo largo del proceso cancerígeno quedan en el campo de la investigación básica, especialmente en áreas de la genética molecular, como la proteómica, la metabolómica o la transcriptómica. Pero muchos aspectos de estos campos de la biología molecular ofrecen posibilidades paulatinas de “apertura de cajas”, favoreciendo el conocimiento mecanístico necesario para el avance hacia nuevos indicadores precoces, una mejor evaluación de las exposiciones y un control del riesgo cancerígeno mejor informado.
- La información holística en relación con las exposiciones a sustancias CMR debe permitir el diseño de acciones que disminuya la prevalencia del cáncer en general y de los efectos CMR en el trabajo en particular. ●

■ Bibliografía ■

1. Max Roser, 2018. *Life Expectancy*. Disponible en: <https://ourworldindata.org/life-expectancy>
2. Cherrie, J., 2014. *What should we be doing to prevent occupational diseases from hazardous substances?* Congreso Internacional de Prevención de Riesgos Laborales ORP Zaragoza, 2014.
3. Organización Mundial de la Salud (OMS), 2008. *World Cancer Report*.
4. Conclusiones de la Conferencia de la Presidencia Europea, Ámsterdam, 23-25 de mayo de 2016.
5. RPA Consortium, 2019. *Study to collect recent information relevant to modernizing EU Occupational Safety and Health chemicals legislation with a particular emphasis on reprotoxic chemicals with the view to analyse the health, socio-economic and environmental impacts in connection with possible amendments of Directive 2004/37/EC and Directive 98/24/EC*.
6. Doll R., Peto R., 1981. *The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today*, J Natl Cancer Inst, Jun 66(6).
7. Purdue M.P., Hutchings, S.J., Rushton, L. et al., 2015. *The proportion of cancer attributable to occupational exposures*. Ann Epidemiol, 25: 188-192.
8. Driscoll T., Nelson D.I., Steenland K. et al., 2005. *The global burden of disease due to occupational carcinogens*. Am J Ind Med, 48: 419-431.
9. Bolt, H.M., Huici-Montagud, A., 2008. *Strategy of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens*, Arch Toxicol., 82, pp. 61-64.
10. Buesen, R. et al., 2017. *Reg Toxicol Applying 'omics technologies in chemicals risk assessment: Report of an ECETOC workshop*, Pharmac, v.91 supl.1, pp 3-13.
11. <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-global-can-2018>
12. Ramoneda Paniagua, A., Van Der Haar, R., 2016. Arch Prev Riesgos Labor vol. 19, n. 1, pp. 22-29.
13. <https://osha.europa.eu/sites/default/files/Summary%20workshop%20on%20Carcinogens.pdf>
14. Tinnerberg, H., Heikkila, P., Huici-Montagud, A., Bernal, F., Forni, A., Wanders, S., Welinder, H., Wilhardt, P., Strömberg, U., Norppa, H., Knudsen, L., Bonassi, S. & Hagmar, L., 2003. *Retrospective Exposure Assessment and Quality Control in an International Multi-centre Case-Control Study*, Annals of Occupational Hygiene, vol. 47, no. 1, pp. 37-47.
15. Lavoué, J. et al., 2019. *Expostats: A Bayesian Toolkit to Aid the Interpretation of Occupational Exposure Measurements*, Ann Work Expo Health. vol. 63. n. 3. pp. 267-279.
16. Oller, A.R., Oberdoerster, G., 2010. *Incorporation of particle size differences between animal studies and human workplace aerosols for deriving exposure limit values*, Regulatory Toxicology and Pharmacology 57: 181-194.
17. *SCOEL Recommendation for Nickel and nickel compounds (SUM 85)*: <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6935&langId=en>.
18. ECHA, 2018. *Strategy to promote substitution to safer chemicals through innovation*.
19. <https://www.subsportplus.eu/>
20. IOM, 2011. *A review of the requirements in the Carcinogens Directive for prevention and reduction of exposure to hazardous substances*. SHEcan Report P937/98.
21. <https://www.nagen1000navarra.es>
22. Van Damme, K., Casteleyn, L., Heseltine, E., Huici, A., Sorsa, M., van Larebeke, N., Vineis, P., 1995. *Individual susceptibility and prevention of occupational diseases: scientific and ethical issues*. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 37(1):91-99.
23. Huici, A., 1993. Tesis doctoral: Contribución de técnicas químicas, microbiológicas y citogenéticas a la prevención del cáncer de origen laboral. Universidad Autónoma de Barcelona.