

CONSIDERACIONES EN TORNO A LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE ORIGEN LABORAL

Leandro Regidor / Xavier Solans / Alicia Huici
Centro Nacional de Condiciones de Trabajo. Barcelona-I.N.S.H.T.

INTRODUCCIÓN

La prevención primaria está considerada unánimemente por la Comunidad científica y por la Higiene Industrial como la más eficaz de las medidas preventivas para evitar el cáncer de origen químico. Un principio útil en el que basarla es la seguridad del producto, tanto para el trabajador que lo manipula, como para el consumidor final.

La Comunidad Europea se ha esforzado por desarrollar esta política doblemente: promoviendo la mejora de las condiciones laborales (requerimientos mínimos basados en el art. 118 A del Tratado CEE) y restringiendo el mercado comunitario a los "productos seguros" (principio de uniformidad basado en el art. 100 A del Tratado CEE). Para que una sustancia química **nueva** tenga acceso al Mercado Interior, su inocuidad genotóxica tiene que estar tanto más probada cuanto mayor sea su producción. Los potenciales riesgos asociados a sustancias ya existentes o **viejas** se deberán caracterizar al máximo (D67/548/CEE y adaptaciones).

Este sistema que impediría, en principio, la manipulación de sustancias con potenciales efectos cancerígenos, presenta tres problemas principales:

1. Se requiere disponer de elementos científicos y técnicos (ensayos predictivos) que permitan detectar sustancias que presenten tales efectos.
2. Hay que tener en cuenta los productos intermedios resultantes del proceso de sustancias inactivas en sí mismas.
3. No se pueden olvidar los aspectos económicos y sociales involucrados en el progreso tecnológico, que desaconsejan planteamientos drásticos (por eso el diseño de la protección debe estar incluido en todo nuevo proceso de producción).

ESTUDIOS PARA LA DETERMINACIÓN DE EFECTOS CANCERÍGENOS

Para descartar sustancias con determinados tipos de efectos, hay que considerar el método epidemiológico y el método toxicológico.

El método epidemiológico resulta el más concluyente. Baste considerar el título del grupo 1 en cualquiera de las clasificaciones de sustancias cancerígenas: el grupo de máxima certidumbre en cuanto a las propiedades cancerígenas de las sustancias relacionadas se basa exclusivamente en epidemiología humana. Teniendo en cuenta que el método suele utilizar índices de mortalidad y morbilidad, su ca-

rácter no se puede considerar muy preventivo, aunque el método epidemiológico es aplicable a indicadores más o menos precoces, y la epidemiología molecular es muy prometedora. Por otro lado, es poco sensible y está sujeto a múltiples limitaciones metodológicas, de las cuales, las más importantes son la difícil caracterización de la exposición y la elección de un grupo control adecuado.

El método toxicológico se practica en sistemas animales e *in vitro*, motivo por el que no se considera, generalmente, concluyente. Sin embargo, este hecho es probable que varíe con el tiempo y que una mejor información permita la extrapolación más precisa de estos modelos experimentales al modelo humano.

La toxicología *in vitro* no podrá sustituir totalmente al estudio toxicológico en un sistema vivo completo, pero el hecho de las tendencias antiviviseccionistas unido al avance de las posibilidades de las técnicas *in vitro* y de técnicas informáticas, que permiten, a su vez, acotar progresivamente las relaciones entre estructuras químicas y efectos en células superiores (SAR=structure activity relationship), sugiere un importante auge en el papel que estas técnicas pueden llegar a desempeñar.

En la actualidad, es importante percatarse de su doble papel como herramientas para detectar posibles genotóxicos y para investigar los mecanismos básicos relacionados directa o indirectamente con el fenómeno carcinogénico.

El estudio de la relación entre una exposición y su resultado final, sin tener en cuenta los mecanismos implicados en los riesgos identificados, supone una limitación de la mayor parte de los estudios epidemiológicos basados en este sistema de *caja negra*. El método toxicológico *in vitro* no permite identificar sustancias que actúen en fases posteriores a la iniciación o por mecanismos no genotóxicos.

A pesar de las dificultades metodológicas, las propiedades intrínsecas de una sustancia química pueden llegar a configurarse a partir de la información obtenida por técnicas de uno y otro tipo. Cuando ello permite catalogar una sustancia como cancerígena, la estrategia que se debe seguir para el control de su exposición está muy bien desarrollada en la Directiva 90/394/CEE sobre protección de trabajadores en lugares de trabajo frente a agentes carcinógenos y, en este sentido, la Comunidad Europea sigue afrontando una política muy positiva.

Sin embargo, los efectos genotóxicos y/o cancerígenos no siempre están bien caracterizados. Incluso cuando se dispone de esa información para una sustancia concreta, los riesgos derivados de su manejo estarán en función de las condiciones de exposición y dependerán de la probabilidad de que una cantidad adecuada del producto alcance un órgano o tejido diana.

La identificación de riesgos es pertinente, siempre que de ella se derive una acción adecuada. Conviene considerar, por tanto, su máxima difusión y el diseño de un determinado tipo de control. En este aspecto, es interesante disponer de unas fichas de seguridad química bien contratadas como son, por ejemplo, las Fichas Internacionales de Seguridad Química (INSHT, 1992).

Las actividades relacionadas con la difusión de riesgos y la formación e información de los trabajadores han demostrado tener una máxima eficacia preventiva (Lauwerys, 1986). Aparte de esta razón práctica, no se deben olvidar otras motivaciones de carácter ético.

ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO Y CONTROL

En cuanto al diseño de una estrategia de seguimiento y control, es necesario estudiar cada situación de forma individual.

Para un seguimiento de la mutagenicidad originada por las materias primas empleadas, sería interesante cuantificar el porcentaje de la misma detectada en el ambiente y, a su vez, el porcentaje ambiental detectable en la orina de los trabajadores, que respiran y absorben partículas en ese ambiente, finalizando con la búsqueda de posibles efectos genotóxicos (clastogénicos) en los trabajadores, según el siguiente esquema:

1. Mutagenicidad de las materias primas utilizadas.
2. Mutagenicidad en el ambiente.
3. Mutagenicidad urinaria en trabajadores expuestos.
4. Efecto genotóxicos en los trabajadores.

Para una aproximación a los riesgos genotóxicos en la industria, son suficientes los puntos 1 y 4, que permiten establecer qué materias primas, utilizadas en determinadas operaciones, presentan actividad mutagénica y si se manifiestan efectos genotóxicos en algunos trabajadores, debido al contacto con dichas materias primas o sus derivados en el proceso de manipulación.

Conviene recordar que la manifestación de efectos genotóxicos constituye indicación de un potencial aumento del riesgo cancerígeno. Sin embargo, la manifestación de esos efectos muestra una absorción de sustancias genéticamente activas y, probablemente, un mayor riesgo de desencadenar, a largo plazo, fenómenos patológicos.

Los indicadores intermedios (2 y 3) son indicadores de dosis (en contraposición a los de efecto). La mutagenicidad ambiental indica **dosis externa**, es decir, la cantidad de producto potencialmente nocivo que se encuentra en el ambiente inmediato al trabajador. La mutagenicidad urinaria indica **dosis interna**, es decir, la cantidad de producto mutágeno excretada por el trabajador, que constituye un reflejo de la cantidad absorbida.

Ambos indicadores proporcionan una buena información acerca del **grado de exposición** a sustancias genotóxicas y permiten hacer un seguimiento del fenómeno genotóxico en el lugar de trabajo, pero ninguno de ellos es un indicador directo de efecto.

El estudio de la materia prima (1) no da información acerca de la posible formación de compuestos genotóxicos durante la manipulación de la misma y la clastogenicidad (4) revela efectos sobre los cromosomas una vez que el daño ha sido ya producido.

Por lo tanto, aunque los puntos 1 y 4 permiten obtener una idea clara de los posibles riesgos en una determinada situación industrial, los puntos 2 y 3 constituyen indicadores más precoces y tienen un mayor valor preventivo. Sin embargo, su trascendencia biológica es menos directa y su relación con el riesgo cancerígeno mucho más remota que en el caso de la aparición de clastogenicidad. Por otro lado, el recuento de aberraciones cromosómicas tendría un gran interés, puesto que la ausencia de aumento en la frecuencia de aparición de este efecto citogenético revelaría unas correctas condiciones de trabajo o una falta de significancia clastogénica de la mutagenicidad detectada en las materias primas.

La determinación de mutagenicidad ambiental tendría sentido en el caso de exposiciones en las que se desprendieran vapores o humos que modificaran la materia prima, puesto que en ese caso se podría llegar a compuestos de nueva síntesis potencialmente mutagénicos y no presentes en la materia prima inicial (por ejemplo, humos de vulcanizado o de soldadura en los que existe un aporte energético).

Un ejemplo de control, aplicado a la industria del curtido, consiste en la determinación de la mutagenicidad y la clastogenicidad de extractos de pieles y materias primas procedentes de diversas fases del proceso de curtición (Huici *et al.*, 1991).

La sustitución de sustancias químicas con propiedades cancerígenas, por otras con propiedades **probablemente** no cancerígenas (el sustituir un producto por otro exclusivamente menos estudiado es otro frecuente error a tener en cuenta) entra dentro de lo que más arriba se ha definido como dificultades técnicas y socio-económicas, poco discutibles científicamente, pero que se debe considerar en la discusión de un diseño de actuación.

SUSCEPTIBILIDAD INDIVIDUAL

Por otro lado, hay que tener en cuenta que la carcinogenicidad de una sustancia no es una propiedad matemática: está modulada por la base genética del individuo en la que ejerce su efecto. Este hecho tiene un interés especial, puesto que implica el que una serie de factores genéticos determinen la variabilidad de las respuestas de los distintos individuos ante una misma exposición. Así, la célebre máxima de Paracelso *La dosis hace el veneno* podría completarse de la forma siguiente: *La dosis, más la susceptibilidad individual, hacen el veneno.*

El progreso de la farmacogenética, que estudia las diferencias individuales en el metabolismo de xenobióticos basados en características genéticas y la proliferación de estudios asociando fenotipos metabólicos y riesgo de desarrollar particulares tipos de cáncer, han abierto un nuevo debate.

Sin necesidad de analizar aquí las posibles limitaciones de los estudios que relacionan los acetiladores lentos (el polimorfismo de la N-acetiltransferasa es, probablemente, uno de los mejores conocidos) con un mayor riesgo de cáncer de vejiga frente a exposiciones a arilaminas, es evidente que la mera posibilidad de *screening* genético ofrece un nuevo campo tan apasionante como resbaladizo. Probablemente sea prematuro el poner en práctica estas técnicas, pero no debiera serlo para tomar una postura sobre este tema, desde los puntos de vista científico y ético, atendiendo a sus inminentes implicaciones administrativas.

Al plantearse la conveniencia de poner en práctica técnicas relacionadas con el control de la genotoxicidad y la susceptibilidad individual frente a exposiciones a sustancias cancerígenas, conviene distinguir entre el nivel de intervención practicable para conseguir una concreta acción preventiva positiva y la necesidad de la administración de implicarse en una política de actuación en cuanto a:

- a) criterios de clasificación de agentes cancerígenos
- b) toma de postura frente a la existencia de valores límite para sustancias cancerígenas (art. 16 de la D 90/394/CEE)
- c) toma de postura frente a la eliminación de promotores
- d) regulación de *screening* genético
- e) política informativa.

En relación con el *screening* genético es necesario establecer pautas encaminadas a limitar su uso al beneficio de los trabajadores y no a la restricción del acceso al mercado de trabajo.

IMPLICACIONES Y PERSPECTIVAS

Para que se pueda intervenir en este debate social, es necesario disponer de experiencia en la puesta en práctica de algunas de estas técnicas. Lo mismo ocurre en la discusión teórica acerca de la implicación causativa de la genotoxicidad en el desarrollo carcinógeno, que no es otra discusión que la de la existencia de fenómenos inducibles y, consiguientemente, la posibilidad de fijar un valor umbral.

Por ello, conviene que los responsables de tomar decisiones acerca del establecimiento de valores límite para ciertos carcinógenos, dispongan de ideas claras acerca de las distintas corrientes científicas existentes al respecto.

Una de las ideas ampliamente compartida por muchos pensadores del tema (Pitot, 1991; Ames, 1989) se refiere a la eficacia que supondría, para disminuir la incidencia de cánceres con posible origen de iniciación químico-laboral, la eliminación de promotores como el tabaco, dada la difícil

tad que supone el eliminar posibles iniciadores a lo largo de la vida laboral.

Teniendo en cuenta el papel que desempeña el desequilibrio homeostático en el desarrollo de procesos cancerígenos, se comprende la importancia atribuida por algunos autores a la modificación de la dieta occidental hacia patrones dietéticos más pobres en grasas animales y más ricos en fibras vegetales, preferentemente de cereales, en la prevención primaria e, incluso, secundaria, del cáncer en la población general.

Ambos factores externos tienen una gran importancia desde el punto de vista de salud pública y se debe contribuir a la formación de la población general en este sentido; pero ello no debiera constituir, en ningún caso, una excusa para descuidar cuantas técnicas de prevención primaria sean practicables.

No hay que olvidar que el tabaco y la dieta constituyen factores con un componente socioeconómico sobre los que, una vez informado, el trabajador elige libremente; sobre la eliminación de los riesgos cancerígenos en el lugar de trabajo no debe existir elección posible.

BIBLIOGRAFÍA

AMES, B.N., *Mutagenesis and carcinogenesis: endogenous factors*, *Environ. and Mol. Mutag.* 1989, Vol. 14, Suppl. 16, 60-65.

HUICI, A., REGIDOR T. y SOLANS X. *Estudio de la mutagenicidad en el sector de curtidos*, Libro de Abstracts del XXI Congreso de la Union Internacional de Sociedades de Químicos y Técnicos de Curtidos (I.U.L.T.C.S.) 1991.

INSHT. *Fichas Internacionales de Seguridad Química*. 1992.

LAUWERYS, R. R. "Biological Monitoring of Chemicals Substances at the Workplace". Seminario celebrado en Luxemburgo. 1986.

PITOT, H.C. *Mechanisms of chemical carcinogenesis: Theoretical and experimental bases*, in: *Chemical Carcinogenesis and Mutagenesis*, 1991, Vol I, Ed. by C. S. Cooper and P. I. Grover, Springer-Verlag.

8ª SERIE

Colección de documentos de orden práctico y consulta rápida sobre condiciones de trabajo y prevención de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales.

Formato: 21 x 29,7 cm. - Precio: 2.000 Pts. + IVA

Pedidos a:

I.N.S.H.T.
Ediciones y Publicaciones
C/ Torrelaguna, 73
28027 - MADRID
Teléf: (91) 403 70 00
Fax: (91) 403 00 50

I.N.S.H.T.
C.N.C.T.
C/ Dulcet, 2 - 10
08034 - BARCELONA
Teléf: (93) 280 01 02
Fax: (93) 280 36 42

LA LIBRERIA DEL B.O.E.
C/ Trafalgar, 29
28071 - MADRID
Teléf: (91) 538 22 95 - 538 21 00
Fax: (91) 538 23 49