



CRITERIOS DE EXPOSICIÓN A SUSTANCIAS **CANCERÍGENAS** Y MEDIDAS DE CONTROL DE LOS TRABAJADORES EXPUESTOS



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE TRABAJO, MIGRACIONES
Y SEGURIDAD SOCIAL

FINANCIADO POR:



FUNDACIÓN
ESTATAL PARA
LA PREVENCIÓN
DE RIESGOS
LABORALES, F.S.P.

COD.ACCIÓN AT2018-0079





CRITERIOS DE EXPOSICIÓN A SUSTANCIAS **CANCERÍGENAS** Y MEDIDAS DE CONTROL DE LOS TRABAJADORES EXPUESTOS

Edita:
Foment del Treball
oficinatecnica@foment.com

Con la financiación de:
Fundación Estatal para la Prevención de Riesgos Laborales

Código de acción:
AT2018-0079

Autores:
Jordi Rabassó
Pere Sanz
Pere Olear


Diseño gráfico:
Veus Veus SL.

Maquetación:
Pleca Digital, SLU

El contenido de esta publicación es responsabilidad exclusiva de la entidad ejecutante y no refleja necesariamente la opinión de la Fundación Estatal para la Prevención de Riesgos Laborales.

CRITERIOS DE EXPOSICIÓN A SUSTANCIAS CANCERÍGENAS Y MEDIDAS DE CONTROL DE LOS TRABAJADORES EXPUESTOS

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN: INCIDENCIA.
 2. LEGISLACIÓN SOBRE CANCERÍGENOS.
 3. CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES CANCERÍGENOS.
 4. ACTIVIDADES LABORALES CON EXPOSICIÓN A AGENTES CANCERÍGENOS.
 5. LISTADO DE LOS PRODUCTOS CANCERÍGENOS MÁS COMÚNMENTE UTILIZADOS EN EL TRABAJO.
 6. CANCERÍGENOS POR ÓRGANOS O SISTEMAS.
 7. CONDICIONES QUE RELACIONAN LA CAUSA-EFECTO.
 8. LÍMITES DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL. TIPOS.
 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
- 



INTRODUCCIÓN: **INCIDENCIA**

1.1. ¿Qué es el cáncer?

La palabra cáncer es un término muy amplio que abarca más de 200 tipos de enfermedades. Cada uno de estos tipos de enfermedades puede tener características completamente diferentes al resto de los cánceres, pudiendo considerarse enfermedades independientes.

Sin embargo, todas ellas tienen un denominador común: las células cancerosas adquieren la capacidad de multiplicarse y diseminarse por todo el organismo sin control.

La primera referencia al cáncer humano, o al menos a una enfermedad que fue probablemente cáncer, data de hace entre 5.300 y 4.500 años, pero es razonable suponer que la especie humana nunca estuvo completamente protegida de alguna forma de desregulación del control biológico del crecimiento celular que puede tener, como punto final, a los tumores malignos. Los restos de animales que vivieron en este planeta al mismo tiempo que los homínidos primitivos o incluso antes, y ciertamente mucho antes que el Homo Sapiens, tienen trazas de lo que se ha interpretado como tumores benignos, incluyendo signos de un osteoma y un hemangioma en un dinosaurio que vivió durante el período Cretácico, hace muchos millones de años. Es posible, por tanto, que el desorden canceroso sea más antiguo que la especie humana.

El proceso de aparición del cáncer se denomina carcinogénesis. La carcinogénesis dura años y pasa por diferentes fases. Las sustancias responsables de producir esta transformación se llaman agentes carcinógenos.

La primera fase comienza cuando estos agentes actúan sobre la célula alterando su material genético (mutación). Una primera mutación no es suficiente para que se genere un cáncer, pero es el inicio del proceso. La condición indispensable es que la célula alterada sea capaz de dividirse. Como resultado, las células dañadas comienzan a multiplicarse a una velocidad ligeramente superior a la normal, transmitiendo a sus descendientes la mutación. A esto se le llama fase de iniciación tumoral y las células involucradas en esta fase se llaman células iniciadas. La alteración producida es irreversible, pero insuficiente para desarrollar el cáncer.

Como resultado las células están aumentadas en número, presentan alteraciones de forma, tamaño y función y poseen la capacidad de invadir otras partes del organismo.

1.2. ¿Cuáles son sus causas?

Algunos tipos de cáncer se producen por hábitos inadecuados:

- Fumar aumenta las probabilidades de desarrollar cáncer de pulmón, boca, esófago.
- El consumo excesivo de alcohol también aumenta la probabilidad de que se produzca un cáncer de hígado, estómago.

Un 40% de los cánceres se deben a la acción de agentes externos que actúan sobre el organismo, causando alteraciones en las células. Por el hecho de ser externos, son modificables. La persona puede modificar sus hábitos, impidiendo que el organismo entre en contacto con estos agentes, como por ejemplo, evitando el consumo de tabaco, reduciendo las dosis de alcohol, haciendo ejercicio.

En el resto de los casos, no se conocen con exactitud los mecanismos por los que se produce y desarrolla el cáncer. Se piensa que puede ser debido a mutaciones espontáneas de los genes o por la acción de algún factor externo que aún no se ha identificado.

A los agentes externos se les denomina factores de riesgo o agentes carcinógenos. Son las sustancias que, en contacto con un organismo, son capaces de generar en él enfermedades cancerosas. Su naturaleza es variada, habiéndose encontrado factores físicos, químicos y biológicos.

Para que el cáncer se origine deben producirse de cuatro a seis mutaciones o alteraciones genéticas celulares, por lo que todo apunta a que los factores de riesgo deben estar en contacto con el organismo durante un considerable periodo

de tiempo (años). Esto también explicaría que el riesgo de padecimiento de un cáncer aumente con los años.

En algunos casos, muy pocos, entre el 5% y el 7%, las personas presentan una predisposición genética al desarrollo de ciertos cánceres. Esto ocurre porque se heredan genes ya alterados. El resultado es que en estas personas la probabilidad de padecer cáncer aumenta y el tiempo necesario para su aparición es menor que cuando no existe esta predisposición.

Factores de riesgo fueron descritos, por ejemplo, por Ramazzini en 1713 y Rigo-ni-Stern en 1842, que informaron de un aumento de riesgo de cáncer de mama entre monjas, con la hipótesis de que el aumento de riesgo podía estar relacionado con la ausencia de vida reproductiva activa, en particular embarazo y lactancia.

El primer informe moderno de carcinogénesis ambiental fue, probablemente, el de un médico londinense, el Dr. John Hill, quién, en 1761, describió la elevada prevalencia de cáncer de las fosas nasales entre los usuarios de rapé. En 1775, un observador cirujano de la misma ciudad, el Dr. Percival Pott, describió el primer cáncer laboral, el cáncer de escroto de los deshollinadores, constatando que «la enfermedad parece derivarse de un alojamiento de hollín en los pliegues escrotales». En el siglo XIX, el cáncer de piel se asoció con la exposición laboral a arsénico inorgánico, alquitrán y a aceites de parafina (ahora se sabe que contienen hidrocarburos aromáticos policíclicos), y el cáncer de vejiga se asoció con la exposición laboral a ciertos tintes. Después fueron los rayos X, que se describieron como cancerígenos menos de diez años después de su descubrimiento por Roentgen. En 1935, se publicó el primer caso de carcinoma broncogénico en un paciente con asbestosis.

Los tumores profesionales son el ejemplo más evidente de neoplasias atribuibles a la exposición a determinados agentes exógenos, físicos y químicos. En los años siguientes a la observación de Pott, se han encontrado otros muchos grupos de trabajadores que sufrían un riesgo específico de cáncer. La investigación de estos riesgos laborales (unos que afectan a grandes y otros a pequeños grupos de trabajadores) ha permitido identificar más sustancias conocidas como causa del cáncer en seres humanos que cualquier otro método.

La mayoría de los carcinógenos químicos están relacionados con actividades industriales, por lo que gran parte de los cánceres producidos por ellos se dan en los países desarrollados. De los 7 millones de compuestos químicos conocidos, en unos 2.000 se ha descrito algún tipo de actividad carcinogénica y muy pocos están en contacto directa o indirectamente con el ser humano.

Además, independientemente de su composición, la capacidad de una sustancia para producir cáncer va a depender de la cantidad de dosis recibida y del tiempo de exposición a la sustancia. El amianto, arsénico, benceno, cadmio, mercurio, níquel, plomo, hidrocarburos clorados, naftilamina, son algunos de los agentes con actividad carcinogénica más comúnmente utilizados en el ámbito laboral.

La preponderancia de sustancias químicas entre los cancerígenos humanos reconocidos aparece claramente relacionada con el desarrollo industrial, y en particular con el de la industria química que empezó en la segunda mitad del siglo pasado y ha crecido continuamente desde entonces, con un espectacular salto adelante después de la II Guerra Mundial. El desarrollo industrial se produjo inicialmente con poco o ningún cuidado por los posibles efectos en la salud. Esto fue debido en parte a la ignorancia, especialmente a los efectos adversos a largo plazo como el cáncer.

Entre los agentes físicos destacan las radiaciones ionizantes (rayos X), las radiaciones no ionizantes (rayos ultravioleta del sol) y las radiaciones que emite la propia corteza terrestre (radón). Otra fuente de agentes físicos cancerígenos es la provocada por accidentes nucleares como es el caso de las fugas producidas en centrales nucleares.

En los últimos años los agentes biológicos están tomando cada vez más protagonismo en la carcinogénesis humana. Hoy día sabemos que el 18% de los cánceres son atribuibles a infecciones persistentes provocadas por virus, bacterias o parásitos, entre los que destacan el virus del papiloma humano (cáncer de cuello uterino), el virus de la hepatitis B (cáncer de hígado) y el *Helicobacter pylori* (cáncer de estómago).

1.3. La latencia

Un aspecto importante de la carcinogénesis es la latencia. La latencia se refiere al período de tiempo entre el inicio de la exposición a un carcinógeno y la detección clínica de los cánceres resultantes. El período de latencia para malignidades hematológicas puede ser tan corto como de entre cuatro y cinco años (por ejemplo la leucemia después de la exposición a radiaciones ionizantes), mientras que para tumores sólidos el período de latencia es como mínimo entre diez y veinte años, y puede llegar a los cincuenta años, como en el caso del mesotelioma y la exposición al amianto. Este período corresponde presumiblemente a las etapas de iniciación, promoción y progresión entre la primera mutación del ADN y la última aparición de un tumor maligno, por lo que muchos cánceres cuyo origen puede ser laboral, aparecen después de la jubilación.

Debido a la latencia, la vigilancia de la salud de los trabajadores con riesgo de cáncer debería centrarse en el período posterior de la iniciación y anterior a la presentación clínica. Si el reconocimiento médico se realiza demasiado pronto después del inicio de la exposición, no se debería esperar ningún incremento de riesgo. El rendimiento del screening en esta etapa es bajo, el gasto es evitable y se corre el peligro de que los resultados negativos creen una falsa seguridad.

1.4. Magnitud del problema

Las cifras del cáncer en España, de acuerdo con el informe anual editado por la Sociedad Española de Oncología Médica del año 2019, que, con motivo del Día Mundial del Cáncer, recoge los datos de incidencia, mortalidad, supervivencia y prevalencia del cáncer en España, ofrece a los profesionales sanitarios, investigadores y la población en general los datos más actualizados sobre el cáncer en nuestro país.

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo. De acuerdo con los últimos datos disponibles estimados dentro del proyecto GLOBOCAN, el número de tumores continúa creciendo, habiendo

aumentado desde los 14 millones de casos en el mundo estimados en el año 2012 a los 18,1 millones en 2018. Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas, alcanzando los 29,5 millones en 2040.

El cáncer es, también en España, una de las principales causas de morbilidad. El número de tumores diagnosticados en España en el año 2019 alcanzará los 277.234, según las estimaciones de REDECAN, en comparación con los 247.771 casos diagnosticados en el año 2015: 148.827 en varones y 98.944 en mujeres

Los cánceres más frecuentes diagnosticados en España en 2019 serán los de colon y recto (44.937 nuevos casos), próstata (34.394), mama (32.536), pulmón (29.503) y vejiga urinaria (23.819). A mucha distancia, los siguientes cánceres más frecuentes serán los linfomas no Hodgkin, y los cánceres de cavidad oral y faringe, páncreas y estómago.

En la siguiente tabla se estiman el número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2019, excluyendo los tumores cutáneos no melanoma.

	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
< 65 años	54.148	54.223	108.371
> = 65 años	106.916	61.947	168.863
Todas las edades	161.064	116.170	277.234

Es de destacar la incidencia de la enfermedad en las personas mayores de 65 años, lo que significa que muchos de los probables cánceres de origen laboral, se manifestarán después de la jubilación y, posiblemente, no serán relacionados con el trabajo.

Se estima que en España un 25% de la población trabajadora puede estar expuesta a productos carcinógenos, ahora bien, según los datos facilitados por el Ministerio de Trabajo, Migraciones y Seguridad Social en el Avance del Anuario de Estadísticas 2018, solamente se han declarado 27 casos de enfermedad profesional causados por agentes carcinógenos.

INTRODUCCIÓN: INCIDENCIA

ENFERMEDADES PROFESIONALES	EPR-3 Enfermedades profesionales, según sexo, por tipo de enfermedad.								
	Año 2018								
	TOTAL			CON BAJA			SIN BAJA		
	Total	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres
Enfermedades prof. causadas por agentes carcinógenos	27	26	1	13	12	1	14	14	-
Amianto	17	17	-	8	8	-	9	9	-
Aminas aromáticas	1	1	-	1	1	-	-	-	-
Arsénico y sus compuestos	2	2	-	-	-	-	2	2	-
Benceno	1	-	1	1	-	1	-	-	-
Berilio	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bis (cloro-metil), éter	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cadmio	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cloruro de vinilo monómero	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cromo VI y compuestos de cromo VI	2	2	-	1	1	-	1	1	-
Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), productos de destilación del carbón: hollín, alquitrán, betún, brea, antraceno, aceites minerales, parafina bruta y a los compuestos, productos, residuos de estas sustancias y a otros factores carcinógenos	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Níquel y compuestos de níquel	1	1	-	1	1	-	-	-	-
Polvo de madera dura	2	2	-	-	-	-	2	2	-
Radón	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiación ionizante	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aminas (primarias, secundarias, terciarias, heterocíclicas) e hidracinas aromáticas y sus derivados halógenos, fenólicos, nitrados y sulfunados	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nitrobenzono	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Acido cianhídrico, cianuros, compuestos de cianógeno y acrilonitrilo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Polvo de sílice libre (1)	1	1	-	1	1	-	-	-	-

(1) NUEVO AGENTE CARCINÓGENO. El Real Decreto 257/2018, de 4 de mayo, en su artículo único establece: "En el anexo 1, cuadro de enfermedades profesionales (codificación), grupo 6, enfermedades profesionales causadas por agentes carcinógenos, del Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro, se añade un nuevo agente R, polvo de sílice libre, subagente 01, cáncer de pulmón".

Si comparamos la cifra estimada de nuevos cánceres en la población menor de 65 años con el número de enfermedades profesionales declaradas en 2018, observamos que representa una cifra del 0,025%, que es significativamente baja, por lo que se deduce que en España hay una infradeclaración de este tipo de enfermedad profesional ya que representa una incidencia del 0,001397% de la población activa que si se compara con el número de reconocimiento de cánceres en distintos países de Europa publicado por EUROGIP en el Rapport d'étude décembre 2018: Sinistralité et repérage des cancers professionnels dans neuf pays européens Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Finlande, France, Italie, Suède et Suisse, es significativamente baja.

País	Solicitudes de reconocimiento	Casos reconocidos	Ratio de cánceres profesionales reconocido por cada 100.000 asegurados
Alemania	15.234	6.559	15,1
Austria	148	129	3,73
Bélgica	344	181	4,69
Dinamarca	688	194	6,93
Finlandia (2014)	NC ¹	78	3,71
Francia	2.679	2.118	11,39
Italia	2.642	1.033	6,31
Suecia	56	27	0,5
Suiza	253	177	4,41

Debido a que, como se ha descrito, la latencia de la aparición de la enfermedad es de muchos años, a fin de prevenir su manifestación, se debe dar prioridad a la eliminación o reducción de la exposición a ciertos carcinógenos. La estrategia de protección de los trabajadores se basa, de hecho, en el requisito de sustitución de los productos tal como establece el Art. 15 de la Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de Riesgos Laborales.

En caso de imposibilidad técnica, las exposiciones a los carcinógenos deberían reducirse al mínimo mediante la implementación de protecciones apropiadas privilegiando la protección colectiva.

1. NC: No Comunicado



LEGISLACIÓN SOBRE CANCERÍGENOS

El Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, modificado por los Reales Decretos 1124/2000, de 16 de junio, 349/2003, de 21 de marzo, y 598/2015, de 3 de julio, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos o mutágenos durante el trabajo, constituye la legislación básica a considerar respecto a la exposición laboral a este tipo de agentes químicos.

Estos reales decretos trasponen al ordenamiento jurídico español las Directivas europeas 90/394/CEE, 97/42/CE y 1999/38/CE, relativas a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo. Estas directivas se refundieron en la Directiva 2004/37/CE.

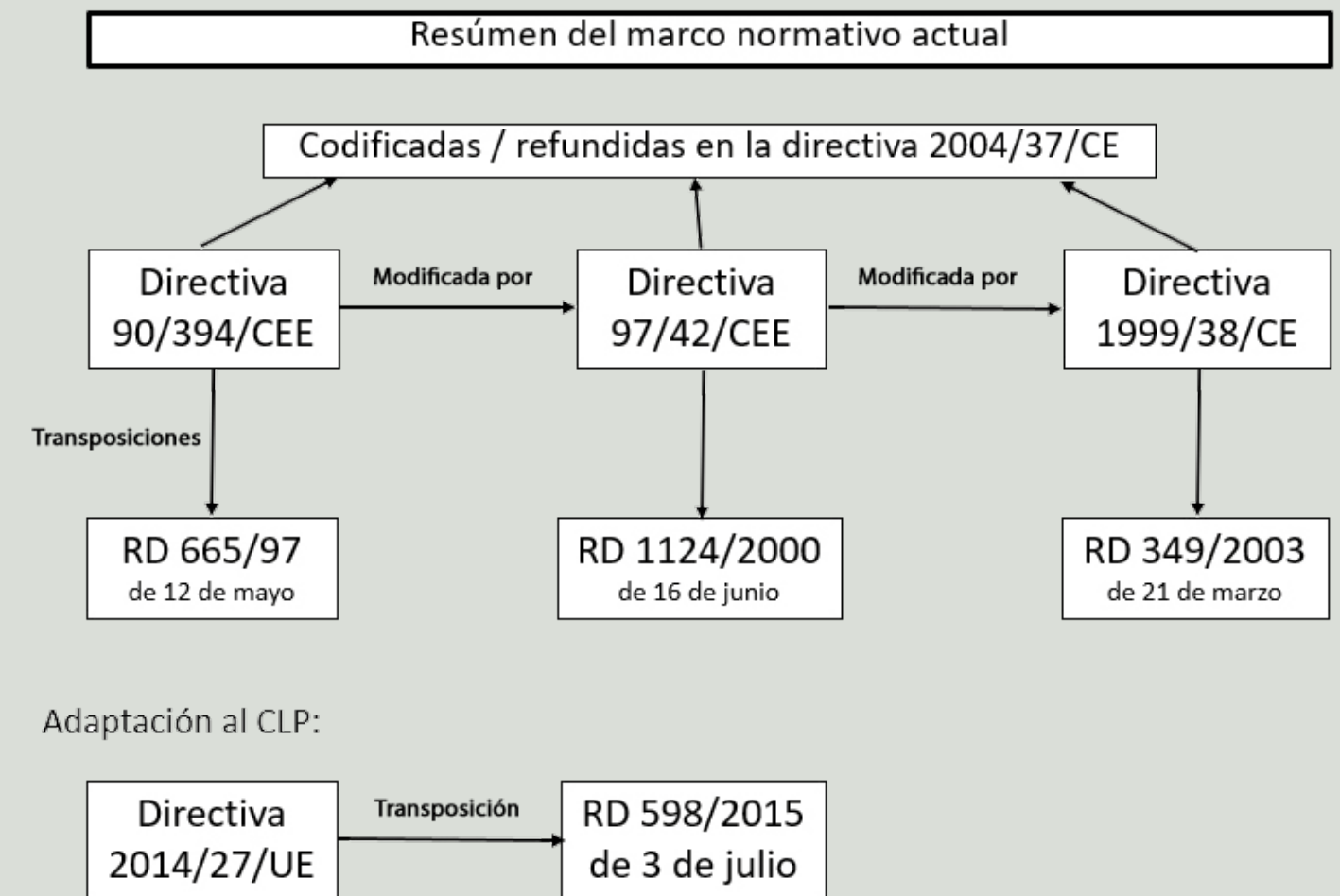
Con posterioridad, el Real Decreto 598/2015 transpuso al ordenamiento jurídico español la Directiva 2014/27/UE. La misión de esta Directiva es adaptar la clasificación y definición de cancerígeno y mutagénico al sistema de clasificación propuesto en el Reglamento (CE) N.º 1272/2008, conocido como CLP.

El Reglamento CLP considera tres categorías de agentes cancerígenos y mutagénicos: 1A, 1B y 2, pero el Real Decreto 665/1997 y, evidentemente, las Directivas europeas que transpone, se ocupa sólo de las sustancias o mezclas clasificadas como cancerígenas o mutagénicas de categorías 1A o 1B, dejando fuera de su objeto normativo los cancerígenos o mutagénicos de categoría 2 y los productos clasificados como reprotóxicos o tóxicos para la reproducción.

La legislación actual, además, incluye una serie de procesos en los que se producen agentes cancerígenos o mutagénicos sin especificar y, por ello, se consideran procesos con estas características toxicológicas:

1. Fabricación de auramina.
2. Trabajos que supongan exposición a los hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en el hollín, el alquitrán o la brea de hulla.
3. Trabajos que supongan exposición al polvo, al humo o a las nieblas producidas durante la calcinación y el afinado eléctrico de las matas de níquel.
4. Procedimiento con ácido fuerte en la fabricación de alcohol isopropílico.
5. Trabajos que supongan exposición a polvo de maderas duras.

CUADRO 2.1. Resumen de la legislación vigente



La Guía Técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos o mutágenos durante el trabajo del Instituto Nacional de Seguridad, Salud y Bienestar en el Trabajo interpreta los mandatos de los reales decretos indicados hasta ahora.

Comunicado de la Comisión Europea de enero de 2017

La Comisión Europea emitió un comunicado al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social y al Comité de las Regiones titulado «Safer and Healthier Work for All - Modernisation of the EU Occupational Safety and Health Legislation and Policy».

En este comunicado se dan datos muy interesantes sobre la realidad de la seguridad y la salud en el trabajo en la Unión Europea y propone líneas de acción para modernizar las Directivas actuales. Entre estas líneas de acción dedica un capítulo al cáncer laboral y los agentes químicos peligrosos.

CUADRO 2.2. Tres acciones clave para la salud y seguridad de los trabajadores. Safer and Healthier Work for All - Modernisation of the EU Occupational Safety and Health Legislation and Policy.

- 1) Reforzar la lucha contra los cánceres profesionales mediante propuestas legislativas, acompañadas de una mayor orientación y sensibilización;
- 2) Ayudar a las empresas, especialmente a las pymes y a las microempresas, a cumplir el marco legislativo de salud y seguridad en el trabajo;
- 3) Cooperar con los Estados miembros y los interlocutores sociales para eliminar o actualizar las normas obsoletas y para reorientar los esfuerzos hacia una protección mejor y más amplia, el cumplimiento y la aplicación sobre el terreno.

En dicho documento se estima que en la UE, en 2012, se diagnosticó un cáncer laboral a entre 91.500 y 150.500 personas que habían estado expuestas a sustancias cancerígenas en el trabajo en el pasado. Además, en 2012 se atribuyeron entre 57.000 y 106.500 muertes por cáncer relacionadas con la exposición laboral a sustancias cancerígenas.

Se calcula que al menos 32 millones de trabajadores y trabajadoras están expuestos a agentes cancerígenos y que el cáncer ocupacional mata a 10 personas a la hora.

Con estos datos, el cáncer es la primera causa de muerte relacionada con el trabajo en la UE.

Sin cuantificar el valor de la vida humana y la calidad de vida perdida, los costes directos del cáncer relacionado con el trabajo en términos de pérdida de salud y productividad ascienden, al menos, a unos 4-7 mil millones de euros al año.

Los costos indirectos pueden alcanzar hasta 334 mil millones de euros (242-440) cada año.

El comunicado indica que las distintas medidas de los estados de la UE en este ámbito varían considerablemente, lo que lleva a diferentes niveles de protección de los trabajadores en toda la UE. Las normas mínimas para la protección de los trabajadores contra la exposición a sustancias químicas en el trabajo se establecen a través de la Directiva sobre carcinógenos y mutágenos (Directiva 2004/37), la Directiva sobre agentes químicos (Directiva 98/24) y la Directiva sobre amianto (2009/148), complementadas con Reglamento (CE) N.º 1907/2006 sobre el registro, la evaluación, la autorización y la restricción de sustancias químicas (REACH). *Una de las medidas de prevención en las que se basan estas directivas es el establecimiento de valores límite de exposición laboral.* La Comisión entiende que los valores límite para productos químicos promueven niveles de protección al alza en toda la UE, contribuyendo a mejorar las condiciones de trabajo y ayudando a las empresas que operan en diferentes países, ahorrando costos de cumplimiento, ya que pueden usar la misma tecnología para proteger a los trabajadores en diferentes regiones. También hay un elemento importante de las economías de escala en las complejas evaluaciones científicas necesarias para establecer valores límite específicos para los productos químicos, lo que permite a los Estados miembros transferir más recursos financieros a medidas de protección y prevención.

Es por ello que la Comisión Europea considera importante revisar o adoptar nuevos valores límite de la UE para las sustancias más peligrosas.

Ya en mayo de 2016, la Comisión Europea propuso medidas para reducir la exposición de los trabajadores europeos a trece carcinógenos químicos mediante la modificación de la Directiva sobre agentes carcinógenos y mutágenos. El objeto era salvar cien mil vidas en los próximos 50 años ya que, asegura, el establecimiento de los valores límite reduce la aparición de casos de cáncer laboral.

Mediante el comunicado de enero de 2017, la Comisión adopta una nueva propuesta que mejora la protección de 4 millones de trabajadores en la UE al abordar la exposición a otros siete carcinógenos químicos, y se compromete a continuar

los esfuerzos para prevenir las muertes causadas por el cáncer relacionado con el trabajo y otros problemas de salud a través de nuevas propuestas legislativas.

En resumen, la Comisión Europea ha emprendido la modificación de la legislación sobre protección de los trabajadores con el fin de mejorar su protección.. Estas modificaciones implican, entre otras acciones, la adopción de nuevos valores límite de exposición profesional para una serie de productos. Así, la UE quiere adoptar para 2020 valores límite para un grupo de 50 sustancias cancerígenas. De este modo, se espera actuar sobre el 80-90% de las exposiciones a estos agentes.

La adopción de nuevos valores límite de exposición profesional, y más si son vinculantes, en la Unión Europea genera debate entre la propia administración y las organizaciones sociales por lo que, los cambios en la legislación propuestos por la Comisión, se ha llevado a cabo en diferentes fases u «oleadas», en concreto, y de momento, con la introducción de 4 Directivas que modifican la Directiva 2004/37/CE.

Directiva 2004/37/CE sobre carcinógenos y mutágenos y sus modificaciones

La actual legislación española sobre protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos o mutágenos durante el trabajo es el R.D. 665/1997 y sus posteriores modificaciones (R.D. 1124/2000, R.D. 349/2003 y R.D. 598/2005), transposiciones de la Directiva 2004/37/CE y Directiva 2014/27/CE.

De esta legislación destacamos los siguientes aspectos clave:

1. El R.D. 665/1997 aplica a los agentes cancerígenos o mutágenos, sustancias o mezclas, de categoría 1A o 1B según los criterios de clasificación del Reglamento (CE) 1272/2008, CLP.

No aplica, por tanto, a los agentes tóxicos para la reproducción ni a los cancerígenos o mutágenos de categoría 2.

2. El R.D. 665/1997 tiene en cuenta que existen procesos o procedimientos en los que se producen o generan sustancias o mezclas cancerígenas o mutágenas. En su anexo I lista las sustancias, mezclas y procedimientos consideradas cancerígenas.

3. Se establecen valores límite de exposición vinculantes con el fin de limitar la exposición a los productos cancerígenos o mutágenos. En el R.D. 665/1997 se establecen valores límite para tres productos, a saber, benceno, cloruro de vinilo monómero y polvo de maderas duras.

Pero el R.D. 374/2001 indica que si una sustancia no tiene un valor límite establecido en la legislación (en este caso, el propio R.D. 374/2001 y el R.D. 665/1997), se rán de aplicación los Valores Límite Ambientales publicados por el Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. Así, en España, el número de sustancias cancerígenas o mutágenas con valor límite es mucho más elevado que lo que indican las actuales Directivas europeas (Véase el capítulo 8 de esta guía).

4. El R.D. 665/1997 indica las medidas que se deben llevar a cabo para proteger la seguridad y la salud de los trabajadores potencialmente expuestos a sustancias cancerígenas o mutágenas:

- La primera medida a tener en cuenta es la sustitución del agente cancerígeno o mutágeno por una sustancia menos peligrosa, con el fin de evitar la exposición a dichos agentes.
- Si la sustitución no es técnicamente posible, se deberá garantizar que la producción y utilización del agente cancerígeno se desarrolla en un sistema cerrado.
- Si lo anterior no es posible, se deberá garantizar que el nivel de exposición de los trabajadores se reduzca a un nivel tan bajo como sea técnicamente posible, y nunca se superará el límite de exposición profesional (determinado en el R.D. o en la lista de VLA publicada por el INSST).
- Siempre que se utilice un agente cancerígeno o mutágeno, se deberán aplicar las medidas necesarias que siguen:
 - Limitar las cantidades del agente cancerígeno o mutágeno en el lugar de trabajo.

- Diseñar los procesos de trabajo y las medidas técnicas con el objeto de evitar o reducir al mínimo la formación de agentes cancerígenos o mutágenos.
- Limitar al menor número posible los trabajadores expuestos o que puedan estarlo.
- Los agentes cancerígenos o mutágenos se deben evacuar en origen, mediante extracción localizada y, si ello no es técnicamente posible, mediante ventilación general, pero sin que suponga ningún riesgo para la salud pública y el medio ambiente.
- Utilizar medios de medición adecuados, en particular para una detección inmediata de exposiciones anormales debidas a imprevistos o accidentes.
- Aplicar los procedimientos y métodos de trabajo más adecuados.
- Adoptar medidas de protección colectiva o, cuando la exposición no pueda evitarse por otros medios, medidas de protección individual.
- Adoptar medidas higiénicas, en particular la limpieza regular de suelos, paredes y demás superficies.
- Delimitar las zonas de riesgo, estableciendo una señalización de seguridad y salud adecuada, que incluya la prohibición de fumar en dichas zonas, y permitir el acceso a las mismas sólo al personal que deba operar en ellas, excluyendo a los trabajadores especialmente sensibles a estos riesgos.
- Todos los recipientes, envases e instalaciones que contengan agentes cancerígenos o mutágenos estarán etiquetados de manera clara y legible y se colocarán señales de peligro claramente visibles, de conformidad con la normativa vigente.
- Instalar dispositivos de alerta para los casos de emergencia que puedan ocasionar exposiciones anormalmente altas.
- Disponer de medios que permitan el almacenamiento, manipulación y transporte seguros de los agentes cancerígenos o mutágenos, así como para la recogida, almacenamiento y eliminación de residuos, en particular mediante la utilización de recipientes herméticos etiquetados de manera clara, inequívoca y legible, y colocar señales de peligro claramente visibles, de conformidad todo ello con la normativa vigente en la materia.
- Siempre que exista riesgo de contaminación por agentes cancerígenos o mutágenos, se deberán adoptar las medidas de higiene y de protección individual siguientes:
 - Prohibir que los trabajadores coman, beban o fumen en las zonas de trabajo en las que exista dicho riesgo.
 - Proveer a los trabajadores de ropa de protección apropiada o de otro tipo de ropa especial adecuada.
 - Disponer de lugares separados para guardar de manera separada la ropa de trabajo o de protección y la ropa de vestir.
 - Disponer de un lugar determinado para el almacenamiento adecuado de los equipos de protección y verificar que se limpian y se comprueba su buen funcionamiento, si fuera posible con anterioridad y, en todo caso, después de cada utilización, reparando o sustituyendo los equipos defectuosos antes de un nuevo uso.
 - Disponer de retretes y cuartos de aseo apropiados y adecuados para uso de trabajadores.
 - Los trabajadores dispondrán, dentro de la jornada laboral, de diez minutos para su aseo personal antes de la comida y otros diez minutos antes de abandonar el trabajo. (Este requisito es propio de la legislación española y no forma parte del texto de la Directiva europea).
 - El empresario se responsabilizará del lavado y descontaminación de la ropa de trabajo, quedando rigurosamente prohibido que los trabajadores se lleven dicha ropa a su domicilio para tal fin. Cuando contratase tales operaciones con empresas idóneas al efecto, estará obligado a asegurar que la ropa se envía en recipientes cerrados y etiquetados con las advertencias precisas.
 - Se debe garantizar una vigilancia adecuada y específica de la salud de los trabajadores en relación con los riesgos por exposición a agentes cancerígenos o mutágenos en las siguientes ocasiones:
 - ▶ Antes del inicio de la exposición.
 - ▶ A intervalos regulares en lo sucesivo, con la periodicidad que los acontecimientos médicos aconsejen, considerando el agente cancerígeno o mutágeno, el tipo de exposición y la existencia de pruebas eficaces de detección precoz.
 - ▶ Cuando sea necesario por haberse detectado en algún trabajador de la empresa, con exposición similar, algún trastorno que pueda deberse a la exposición a agentes cancerígenos o mutágenos.
 - Respecto a la vigilancia de la salud, se aconsejará e informará a los trabajadores en lo relativo a cualquier control médico que sea pertinente efectuar con posterioridad al cese de la exposición.

LEGISLACIÓN SOBRE CANCERÍGENOS

Véase que uno de los aspectos de control de la exposición es la aplicación de valores límite de exposición. La legislación actual determina valores límite para tres compuestos (benceno, cloruro de vinilo y polvo de maderas duras):

ANEXO III VALORES LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL						
Nombre del agente	EINECS ¹	CAS ²	Valores límite		Observaciones	Medidas transitorias
			mg/m ³ ³	ppm ⁴		
Benceno	200-753-7	71-43-2	3,25 ⁵	1 ⁵	Piel ⁶	Valor límite: 3 ppm (= 9,75 mg/m ³) aplicable hasta el 27 de junio de 2003
Cloruro de vinilo monómero	200-831-0	75-01-4	7,77 ⁷	3 ⁵	—	—
Polvo de maderas duras	—	—	5,00 ¹⁷	—	—	—

¹ EINECS: European Inventory of Existing Chemical Substances (Catálogo europeo de sustancias químicas comercializadas).
² CAS: Chemical Abstract Service Number.
³ mg/m³: miligramos por metro cúbico de aire a 20° C y 101,3 KPa (760 mm de mercurio).
⁴ ppm: partes por millón en volumen en el aire (ml/m³).
⁵ Medido o calculado en relación con un período de referencia de ocho horas.
⁶ Posible contribución importante a la carga corporal total por exposición dérmica.
⁷ Fracción inhalable; si los polvos de maderas duras se mezclan con otros polvos, el valor límite se aplicará a todos los polvos presentes en la mezcla.

Modificaciones de la Directiva 2004/37/CE

En mayo de 2016, la Comisión Europea presentó su propuesta de revisión de la Directiva 2004/37/CE (conocida como CMD, por sus siglas en inglés). El objeto de la revisión es facilitar su aplicación mediante la introducción de nuevos valores de límite de exposición para agentes cancerígenos y mutágenos en toda Europa.

La Comisión cree que los límites de exposición comunitarios armonizados son importante para reducir la exposición laboral a agentes cancerígenos en los 28 Estados miembros de la Unión.

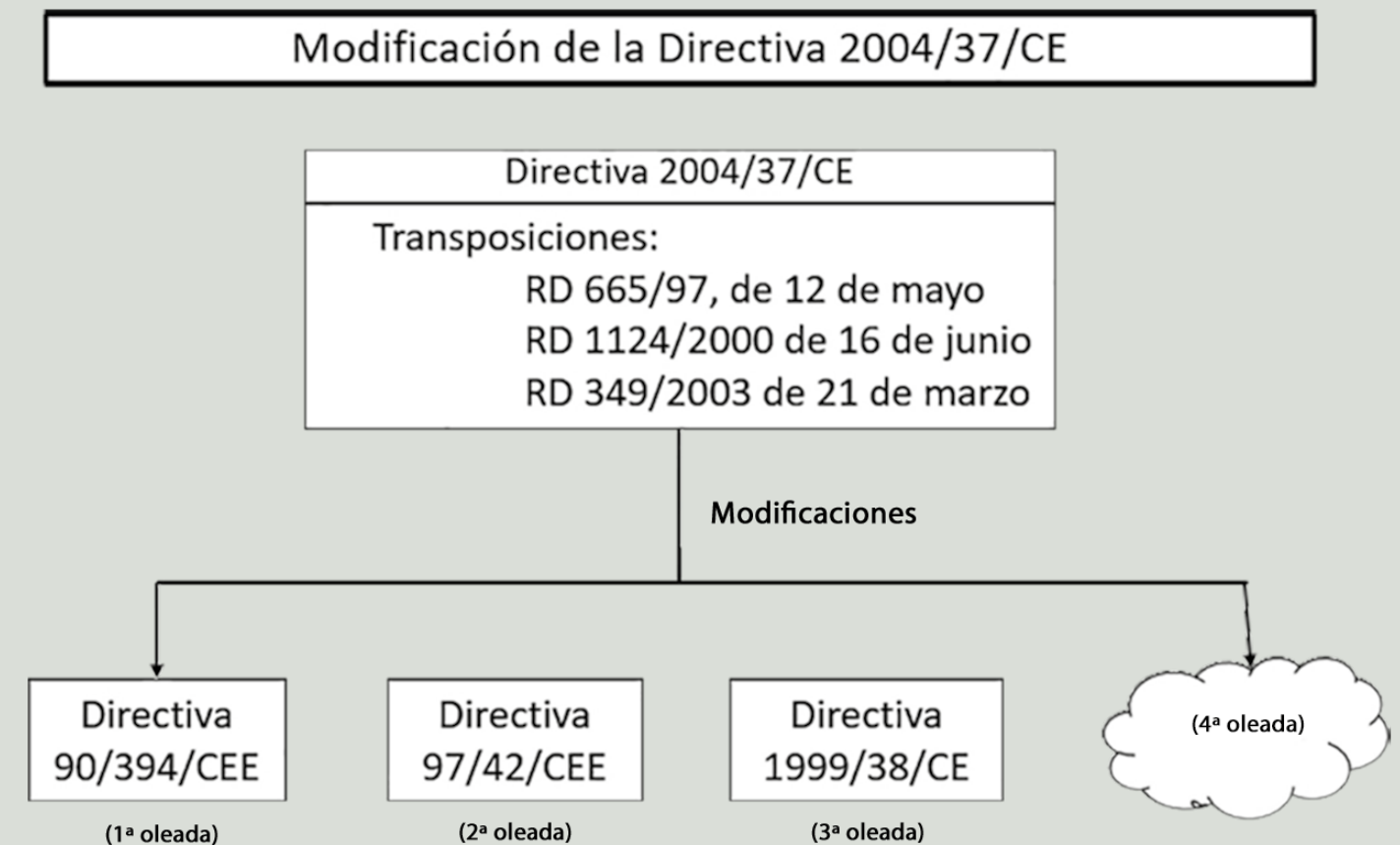
La idea de la UE es adoptar, para 2020, valores límite para un grupo de 50 sustan-

cias cancerígenas o mutágenas y poder actuar, así, sobre el 80-90% de las exposiciones a estos agentes.

El proceso de revisión se realizará, en principio en 4 fases u oleadas, aunque es posible que haya más fases.

De momento se han ya publicado 3 Directivas que la modifican y se está trabajando en la cuarta.

Cuadro 2.3. Modificación de la Directiva 2004/37/CE



Respecto a la utilidad de los límites de exposición profesional a agentes cancerígenos y mutágenos, la Unión Europea entiende que son un componente importante de las medidas generales para la protección de los trabajadores. La Unión establece valores límite de exposición profesional vinculantes a partir de la información disponible, incluyendo datos científicos y técnicos, la viabilidad económica, una evaluación exhaustiva del impacto socioeconómico y la dispo-

nibilidad de técnicas y protocolos de medición de la exposición en el lugar de trabajo.

Los valores límite de exposición profesional forman parte de la gestión de riesgos de la Directiva 2004/37/CE y su cumplimiento se entiende sin perjuicio de otras obligaciones de los empresarios, en particular la reducción del uso de agentes carcinógenos y mutágenos en el lugar de trabajo, la prevención o reducción de la exposición de los trabajadores a agentes carcinógenos o mutágenos y las medidas que deban aplicarse a tal efecto. Entre ellas deben incluirse, como hemos dicho, en la medida en que sea técnicamente posible, la sustitución del agente carcinógeno o mutágeno por una sustancia, una mezcla o un procedimiento que no sea peligroso para la salud de los trabajadores o lo sea en menor grado, la utilización de un sistema cerrado y otras medidas destinadas a reducir el nivel de exposición de los trabajadores.

En ese contexto, para la UE es fundamental tomar en consideración el principio de cautela en caso de incertidumbre.

Para la mayoría de los agentes carcinógenos y mutágenos no es científicamente posible identificar niveles por debajo de los cuales la exposición no provoque efectos adversos. Según se indica en los considerandos de las Directivas, establecer unos valores límite en el lugar de trabajo para los agentes carcinógenos y mutágenos no elimina por completo los riesgos para la salud y la seguridad de los trabajadores derivados de la exposición a dichos agentes durante el trabajo (riesgo residual), pero sí contribuye a una reducción significativa de los riesgos derivados de este tipo de exposición.

Para otros agentes carcinógenos y mutágenos sí es posible científicamente identificar unos niveles por debajo de los cuales no se espera que la exposición provoque efectos adversos.

El Comité Científico para los Límites de Exposición Profesional a Agentes Químicos (SCOEL, por sus siglas en inglés) tiene en cuenta esta realidad en el momento de proponer valores límite a la UE. El procedimiento que utiliza SCOEL se explica más adelante en este documento (Véase el Capítulo 8 de esta guía).

El propósito de la Unión es revisar los valores límite establecidos en las directivas cuando sea necesario, a la luz de la información de que disponga (nuevos datos científicos y técnicos y mejores prácticas, técnicas y protocolos de medición del nivel de exposición en el lugar de trabajo, basados en pruebas). También indica que esta información debe incluir, cuando sea posible, datos sobre los riesgos residuales para la salud de los trabajadores y los dictámenes del Comité Científico para los Límites de Exposición Profesional a Agentes Químicos (SCOEL) y del CCSST. La información relativa al riesgo residual, puesta a disposición del público a escala de la Unión, es valiosa para el trabajo futuro de limitar los riesgos de una exposición profesional a agentes carcinógenos o mutágenos, también mediante la revisión de los valores límite establecidos en las Directivas.

Directiva (UE) 2017/2398, de 12 de diciembre de 2017 (Primera oleada)

Actualmente (octubre 2019) está en fase de transposición y la fase límite de transposición es el 17 de enero de 2020.

Esta Directiva aporta los siguientes conceptos para prevenir la exposición a agentes cancerígenos y mutágenos:

- La vigilancia de la salud se podrá prolongar, una vez finalizada la exposición, durante tanto tiempo como se considere necesario para preservar la seguridad y la salud de los trabajadores. Cada Estado miembro de la Unión concretará este aspecto, por lo que deberemos ver cómo lo define el Estado Español en el momento de transponer la Directiva.
- Se deberá comunicar a la autoridad competente todo caso de cáncer motivado por la exposición a un agente cancerígeno o mutágeno, lo cual también será legislado por cada Estado miembro.
- A más tardar en el primer trimestre de 2019, y teniendo en cuenta los últimos avances en el conocimiento científico, la Comisión valorará la posibilidad de modificar el ámbito de aplicación de la Directiva sobre cancerígenos y mutágenos para incluir los agentes tóxicos para la reproducción. En función de sus

conclusiones, y previa consulta a empresarios y trabajadores, la Comisión presentará, en su caso, una propuesta legislativa.

- La Comisión ha encargado este estudio a una consultora que está barajando unos 5 escenarios diferentes:
- Escenario 1: no modificar el ámbito de aplicación de la Directiva sobre cancerígenos y mutágenos (CMD) y, por tanto, no incluir los agentes tóxicos para la reproducción.
- Escenario 2: incluir en el ámbito de acción de la CMD los agentes tóxicos para la reproducción de categoría 1A y 1B.
- Escenario 3: incluir en el ámbito de acción de la CMD los agentes tóxicos para la reproducción de categoría 1A y 1B a excepción de los artículos 4, Reducción y sustitución; 5.2, producción y utilización del agente en un sistema cerrado si la sustitución no es posible; y 5.3, reducir el nivel de exposición a un valor tan bajo como sea técnicamente posible si lo anterior no es posible.
- Escenario 4: fusionar las Directivas sobre agentes químicos y sobre agentes cancerígenos y mutágenos y así crear una única Directiva en la Unión Europea sobre agentes químicos.
- Escenario 5: fusionar las dos directivas (Escenario 4) y además actualizar toda la terminología, incluir nuevos enfoques para la gestión del riesgo, incluir aspectos de biomonitorización, valores límite vinculantes y mejorar los requisitos sobre vigilancia de la salud.
- Incluye los trabajos que supongan exposición al polvo respirable de sílice cristalina generado en un proceso de trabajo dentro del Anexo I, lista de sustancias, preparados y procedimientos considerados cancerígenos
- Revisa los Valores Límite del cloruro de vinilo y polvo de maderas duras, y añade 11 valores límite más en el Anexo 3 de la Directiva.
- Entre los valores límite que introduce está el del polvo respirable de sílice cristalina, pero indica que la Comisión evaluará si es necesario modificar este valor límite y propondrá, en su caso, las modificaciones necesarias en relación con dicho agente.
- Respecto a la exposición a polvo de madera, la exposición coincidente a más de un tipo de madera es muy habitual, y ello hace difícil evaluar la exposición a los distintos tipos. La exposición al serrín de madera blanda y de madera dura es frecuente y puede causar síntomas y enfermedades respiratorias, siendo la consecuencia más grave el cáncer de cavidad nasal y de senos paranasales.

Por lo tanto, se establece que, cuando se mezclan serrines de madera dura con otros serrines, se aplique a todos los serrines contenidos en la mezcla el valor límite establecido en el Anexo 3 para el serrín de madera dura.

- Tanto para el valor límite del polvo de maderas duras como para los compuestos de cromo (VI), uno de los productos para los que se introduce un valor límite por primera vez, marca unos valores límite de transición ya que considera que con las técnicas de trabajo actuales no es posible conseguir el valor determinado a corto plazo.
- En los considerandos de la Directiva se indica que las guías y ejemplos de buenas prácticas elaborados por la Comisión, los Estados miembros o los interlocutores sociales, u otras iniciativas como el diálogo social «Acuerdo sobre la protección de la salud de los trabajadores a través de la adecuada manipulación y el buen uso de la sílice cristalina y de los productos que la contienen» (NEPSi), son instrumentos útiles y necesarios que complementan las medidas reguladoras y, concretamente, apoyan la aplicación efectiva de valores límite, por lo que debe considerarse seriamente su utilización. Estos documentos incluyen medidas para prevenir o minimizar la exposición, como la eliminación con ayuda de agua para evitar que el polvo se esparza en el aire en el caso de la sílice cristalina respirable. El documento completo se puede encontrar en:
https://www.nepsi.eu/sites/nepsi.eu/files/content/document/file/good_practice_guide_-_spanish_disclaimer_additional_task_sheets_251006_modified_august_2011.pdf
- Los agentes cancerígenos y mutágenos a los que se asigna un valor límite son:
 - Serrines de maderas duras.
 - Compuestos de Cromo VI (expresados en cromo).
 - Fibras cerámicas refractarias.
 - Polvo respirable de sílice cristalina.
 - Benceno.
 - Cloruro de vinilo monómero.
 - Óxido de etileno.
 - 1,2-epoxipropano.
 - Acrilamida.
 - 2-nitropropano.
 - O-Toluidina.



- 1,3-butadieno.
- Hidracina.
- Bromoetileno.
- Si comparamos los valores límite que establece la Directiva con la lista de VLA del 2019 publicada por el INSST y que, como ya hemos dicho, se le confiere un valor reglamentario en la legislación española, el valor límite del polvo de maderas duras; fibras cerámicas refractarias; cloruro de vinilo monómero; o-Toluidina; y 1,3-butadieno de la Directiva es menor que el valor límite de la lista de VLA. En cambio, el valor límite del polvo respirable de sílice cristalina; acrilamida; y bromoetileno es al revés. Tendremos que esperar a la transposición definitiva de la Directiva para ver si el valor límite de estos 3 productos se adapta al valor europeo o bien no se modifican en la legislación española.

Directiva (UE) 2019/130, de 12 de enero de 2019 (Segunda oleada)

Esta segunda oleada se publicó el 16 de enero de 2019 y entró en vigor a los 20 días de su publicación. Se dispone de 2 años para transponerla al marco normativo español.

Esta Directiva aporta los siguientes conceptos para prevenir la exposición a agentes cancerígenos y mutágenos:

- Incluye los 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 dentro del Anexo I, lista de sustancias, preparados y procedimientos considerados cancerígenos.

Así, el anexo I queda configurado con la siguiente lista:

1. Fabricación de auramina.
2. Trabajos que supongan exposición a los hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en el hollín, el alquitrán o la brea de hulla.

3. Trabajos que supongan exposición al polvo, al humo o a las nieblas producidas durante la calcinación y el afinado eléctrico de las matas de níquel.
4. Procedimiento con ácido fuerte en la fabricación de alcohol isopropílico.
5. Trabajos que supongan exposición a polvo de maderas duras.
6. Trabajos que supongan exposición al polvo respirable de sílice cristalina generado en un proceso de trabajo.
7. Trabajos que supongan exposición cutánea a aceites minerales previamente utilizados en motores de combustión interna para lubricar y refrigerar los elementos móviles del motor.
8. Trabajos que supongan exposición a emisiones de motores diésel

El Anexo 3 incluye valores límite para:

- Tricloroetileno.
- 4,4'-metilendianilina.
- Epiclorhidrina.
- Dibromuro de etileno.
- Dicloruro de etileno.
- Emisiones de motores diésel.

En el Anexo 3 incluye dos agentes cancerígenos con la notación piel, pero sin asignarle un valor límite:

- Mezclas de hidrocarburos aromáticos policíclicos, en particular los que contienen benzo[a]pireno y son agentes carcinógenos.
- Aceites minerales previamente utilizados en motores de combustión interna para lubricar y refrigerar los elementos móviles del motor.

La aplicación del valor límite para las emisiones de motores diésel se pospone a 21/2/2023 en general. Para la minería subterránea y la construcción de túneles, el valor límite se aplicará a partir del 21/2/2026.

Cuadro 2.4. Anexo 3 de la Directiva 2004/37/CE después de las dos primeras modificaciones (Directiva (UE) 2017/2398 y Directiva (UE) 2019/130)

Denominación del agente	N.º CE (*)	N.º CAS (†)	Valores límite						Observaciones	Medidas transitorias
			8 horas (‡)			De corta duración (‡)				
			mg/m³ (‡)	ppm (‡)	f/ml (‡)	mg/m³ (‡)	ppm (‡)	f/ml (‡)		
Serrines de maderas duras	—	—	2 (‡)	—	—	—	—	—	—	Valor límite: 3 mg/m³ hasta el 17 de enero de 2023.
Compuestos de cromo VI que son agentes carcinógenos en el sentido del artículo 2, letra a), inciso i) (expresados en cromo)	—	—	0,005	—	—	—	—	—	—	Valor límite: 0,010 mg/m³ hasta el 17 de enero de 2025. Valor límite: 0,025 mg/m³ para procesos de soldadura o de corte por chorro de plasma u otros similares que generen humo, hasta el 17 de enero del 2025.
Fibras cerámicas refractarias que son agentes carcinógenos en el sentido del artículo 2, letra a), inciso i)	—	—	—	—	—	—	0,3	—	—	
Polvo respirable de sílice cristalina	—	—	0,1 (‡)	—	—	—	—	—	—	
Benceno	200-753-7	71-43-2	3,25	—	1	—	—	—	piel (‡)	
Cloruro de vinilo monómero	200-831-0	75-01-4	2,6	—	1	—	—	—	—	
Oxido de etileno	200-849-9	75-21-8	1,8	—	1	—	—	—	piel (‡)	
1,2-Epoxypropano	200-879-2	75-56-9	2,4	—	1	—	—	—	—	
Tricloroetileno	201-167-4	79-01-6	54,7	10	—	164,1	30	—	piel (‡)	
Acritamida	201-173-7	79-06-1	0,1	—	—	—	—	—	piel (‡)	
2-Nitropropano	201-209-1	79-46-9	18	—	5	—	—	—	—	
o-Toluidina	202-429-0	95-53-4	0,5	—	0,1	—	—	—	piel (‡)	
4,4'-Metilendianilina	202-974-4	101-77-9	0,08	—	—	—	—	—	piel (‡)	
Epiclorohidrina	203-439-8	106-89-8	1,9	—	—	—	—	—	piel (‡)	
Dibromuro de etileno	203-444-5	106-93-4	0,8	0,1	—	—	—	—	piel (‡)	
1,3-Butadieno	203-450-8	106-99-0	2,2	—	1	—	—	—	—	
Dicloruro de etileno	203-458-1	107-06-2	8,2	2	—	—	—	—	piel (‡)	
Hidracina	206-114-9	302-01-2	0,013	—	0,01	—	—	—	piel (‡)	
Bromoetileno	209-800-6	593-60-2	4,4	—	1	—	—	—	—	
Emissiones de motores diésel			0,05 (‡)							El valor límite se aplicará a partir del 21 de febrero de 2023. Para la minería subterránea y la construcción de túneles, el valor límite se aplicará a partir del 21 de febrero de 2026.
Mezclas de hidrocarburos aromáticos policíclicos, en particular los que contienen benzo[a]pireno y son agentes carcinógenos en el sentido de la presente Directiva									piel (‡)	
Aceites minerales previamente utilizados en motores de combustión interna para lubricar y refrigerar los elementos móviles del motor									piel (‡)	

(*) El número CE, es decir, EINECS, ELINCS o de "ex polímero (NLP)", es el número oficial de la sustancia en la Unión Europea, tal como se define en la sección 1.1.1.2 del anexo VI, parte 1, del Reglamento (CE) n.º 1272/2008.
(†) N.º CAS: Número de registro del Chemical Abstracts Service (Servicio de resúmenes de productos químicos).
(‡) Medido o calculado en relación con una media ponderada temporalmente con un período de referencia de ocho horas.
(§) Límite de exposición de corta duración. Valor límite a partir del cual no debe producirse ninguna exposición y que hace referencia a un período de quince minutos, salvo que se especifique lo contrario.
(¶) mg/m³ = miligramos por metro cúbico de aire a 20 °C y 101,3 kPa (760 mm de presión de mercurio).
(¶) ppm = partes por millón en volumen de aire (ml/m³).
(¶) l/ml = fibras por mililitro.
(¶) Fracción inhalable: si los serrines de maderas duras se mezclan con otros serrines, el valor límite se aplicará a todos los serrines presentes en la mezcla.
(¶) Fracción respirable.
(¶) Posible contribución importante a la carga corporal total por exposición cutánea.
(¶) Medidas como carbono elemental.

Directiva (UE) 2019/983, de 5 de junio de 2019 (Tercera oleada)

Esta Directiva entró en vigor a los 20 días de su publicación y se dispone de dos años para transponerla a la legislación española.

Del texto destacamos los siguientes aspectos preventivos:

- Inclusión en el futuro de medicamentos peligrosos, en especial los citotóxicos. Se dispone que, a más tardar el 30/6/2020, la Comisión evaluará la necesidad de incluir estos agentes en la Directiva sobre cancerígenos y mutágenos, o bien propondrá otros sistemas o instrumentos para garantizar la seguridad de los trabajadores expuestos a dichos fármacos.
- El Anexo 3 incluye valores límite para:
 - Cadmio y sus compuestos inorgánicos.
 - Berilio y sus compuestos inorgánicos.
 - Ácido arsénico, sus sales y compuestos inorgánicos del arsénico.
 - Formaldehído.
 - 4,4'-metilenbis(2-cloroanilina).
- Para el cadmio, berilio, arsénico y formaldehído se establecen periodos de transición durante los cuales se aplicarán valores de referencia superiores.
- Se introduce la observación de «sensibilización» al berilio y al formaldehído.
- Es destacable que en los considerandos se indica que el establecimiento de un valor límite biológico para el cadmio y sus compuestos inorgánicos protegería a los trabajadores contra su toxicidad sistémica, que afecta, ante todo a riñones y huesos. Así, se insta a la Comisión a publicar directrices prácticas para el control biológico del cadmio.
- Nos interesa destacar que al formaldehído se le asigna un valor límite de 8 horas y otro de corta duración. En el año 2018 se adaptó la lista de VLA publicada por el INSST a este criterio.

LEGISLACIÓN SOBRE CANCERÍGENOS

Denominación del agente	N.º CE (1)	N.º CAS (2)	Valores límite						Observación	Medidas transitorias
			8 horas (3)			De corta duración (4)				
			mg/m ³ (5)	ppm (6)	f/ml (7)	mg/m ³ (5)	ppm (6)	f/ml (7)		
Cadmio y sus compuestos inorgánicos	—	—	0,001 (11)	—	—	—	—	—	—	Valor límite 0,004 mg/m ³ (12) hasta el 11 de julio de 2027.
Berilio y compuestos inorgánicos del berilio	—	—	0,0002 (11)	—	—	—	—	—	sensibilización cutánea y respiratoria (13)	Valor límite 0,0006 mg/m ³ hasta el 11 de julio de 2026.
Ácido arsénico y sus sales, así como compuestos inorgánicos del arsénico	—	—	0,01 (11)	—	—	—	—	—	—	Para el sector de la fundición de cobre, el valor límite se aplicará el 11 de julio de 2023.
Formaldehído	200-001-8	50-00-0	0,37	0,3	—	0,74	0,6	—	sensibilización cutánea (14)	Valor límite 0,62 mg/m ³ o 0,5ppm (5) para los sectores de la asistencia sanitaria, funerario y del embalsamamiento hasta el 11 de julio de 2024.
4,4'-metilenbis (2 cloroanilina)	202-918-9	101-14-4	0,01	—	—	—	—	—	piel (10)	

(11) Fracción inhalable.
 (12) Fracción inhalable. Fracción respirable en aquellos Estados miembros en los que, en la fecha de la entrada en vigor de la presente Directiva, se aplique un sistema de control biológico con un valor límite biológico inferior o igual a 0,002 mg Cd/g de creatinina en orina.
 (13) La sustancia puede provocar sensibilización cutánea y de las vías respiratorias.
 (14) La sustancia puede provocar sensibilización cutánea.

Cuarta oleada

Se espera que se publique una cuarta directiva que modifique la Directiva 2004/37/CE en la que se incluyan valores límite vinculantes para:

- Níquel y compuestos de níquel.
- Acrilonitrilo.
- Revisión del valor límite del benceno.

EC N.º	CAS N.º	Nombre del compuesto químico	VALORES LÍMITE				Notas
			8 horas		Corta exposición		
			mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm	
Varios	Varios	Compuestos de Níquel medidos como Níquel ²					Sensibilización de la piel y sistema respiratorio
		Fracción respirable	0,01 mg/m ³ (A aplicar a partir de enero 2025)				
		Fracción inhalable	0,05 mg/m ³ (A aplicar a partir de enero 2025, hasta entonces transitoriamente OEL de 0,1 mg/m ³)				
200-753-7	71-43-2	Benceno ²	0,66 mg/m ³	0,2 ppm			Piel
203-466-5	107-13-1	Acrilonitrilo ²	1 mg/m ³	0,45 ppm	4 mg/m ³	1,8 ppm	Piel



CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES CANCERÍGENOS

3.1 Clasificación según el reglamento CLP

El **Reglamento (CE) 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008**, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, es la actual legislación que clasifica las sustancias químicas y sus mezclas según sus propiedades físicas, toxicológicas y ecotoxicológicas.

Este reglamento se conoce como **CLP**, acrónimo de clasificación, etiquetado y envasado en inglés.

Esta clasificación es importante debido a que toda la legislación europea sobre protección de la salud de los trabajadores frente a la exposición a cancerígenos, mutágenos y tóxicos para la reproducción, y, por tanto, toda la legislación española al respecto, se fundamenta en esta legislación.

Tal y como hemos comentado en el capítulo 2, la legislación sobre cancerígenos y mutágenos afecta a los productos cancerígenos y mutágenos de categorías 1A y 1B y excluye a los de categoría 2 y a los productos tóxicos para la reproducción.

No obstante, también hemos comentado que la Comisión Europea está estudiando la ampliación de la Directiva sobre cancerígenos y mutágenos a las sustancias tóxicas para la reproducción (y también a otros productos como los citostáticos).

Cabe señalar que los términos y definiciones del CLP son coherentes con los que figuran en el Reglamento (CE) 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH), con los que figuran en las normas que regulan el transporte (ADR, RID, IMDG, IATA) y con las definiciones especificadas en las Naciones Unidas sobre el SGA.

A continuación, señalamos la definición de Cancerígeno, Mutagénico y Tóxico para la reproducción según el CLP y los criterios de clasificación tanto de sustancias como de mezclas según dicho Reglamento CLP. Si se desea más información de este aspecto se puede consultar el capítulo 3 del propio reglamento.

Más adelante se especificará los criterios de clasificación según otras entidades legales o científicas para poder establecer una comparación.

3.1.1. Carcinogenicidad

Definición: Carcinógeno es una sustancia o mezcla de sustancias que induce cáncer o aumenta su incidencia.

Las sustancias que han inducido tumores benignos y malignos en animales de experimentación, en estudios bien hechos, serán consideradas también supuestamente carcinógenos o sospechosos de serlo, a menos que existan pruebas convincentes de que el mecanismo de formación de tumores no sea relevante para el hombre.

Criterios de clasificación para las sustancias:

Los carcinógenos se clasifican en dos categorías, en función de la solidez de las pruebas y de otras consideraciones (peso de las pruebas).

En ciertos casos, puede justificarse una clasificación en función de una vía de exposición determinada, si puede demostrarse de manera concluyente que ninguna otra vía de exposición presenta peligro.

Categorías de peligro y criterios de clasificación para los carcinógenos:

Categoría 1

Carcinógenos o supuestos carcinógenos para el hombre. Una sustancia se clasifica en la categoría 1 de carcinogenicidad sobre la base de datos epidemiológicos o datos procedentes de estudios con animales.

Categoría 1A - Se sabe que es un carcinógeno para el hombre, en base a la existencia de pruebas en humanos.

Categoría 1B - Se supone que es un carcinógeno para el hombre, en base a la existencia de pruebas en animales.

La clasificación en las categorías 1A y 1B se basa en la solidez de las pruebas y en otras consideraciones. Estas pruebas pueden proceder de:

- Estudios en humanos que permitan establecer la existencia de una relación causal entre la exposición del hombre a una sustancia y la aparición de cáncer (carcinógeno humano conocido).
- Experimentos con animales que demuestren suficientemente que la sustancia es un carcinógeno para los animales (supuesto carcinógeno humano).

Además, según el Reglamento, los científicos podrán decidir, caso por caso, si está justificada la clasificación de una sustancia como supuesto carcinógeno para el hombre, en base a la existencia de pruebas limitadas de carcinogenicidad en el hombre y en los animales.

Categoría 2

Sospechoso de ser carcinógeno para el hombre.

La clasificación de una sustancia en la categoría 2 se hace a partir de pruebas procedentes de estudios en humanos o con animales, no lo suficientemente convincentes como para clasificarla en las categorías 1A o 1B; dicha clasificación se establece en función de la solidez de las pruebas y de otras consideraciones. Esta clasificación se basa en la existencia de pruebas limitadas de carcinogenicidad en el hombre o en los animales.

Consideraciones específicas para la clasificación de las sustancias como carcinógenos

El Reglamento CLP indica que la clasificación de una sustancia como carcinógena se hace en base a pruebas procedentes de estudios fiables y aceptados y se aplica a las sustancias que tienen la propiedad intrínseca de causar cáncer.

La evaluación de la sustancia como carcinógena se debe basar en todos los datos existentes, incluidos los estudios publicados y revisados previamente por otros científicos y los datos adicionales que se consideren adecuados.

La clasificación de una sustancia como carcinógeno es un proceso que implica dos determinaciones relacionadas entre sí: evaluar la solidez de las pruebas y considerar el resto de la información relevante para clasificar las sustancias con potencial carcinógeno para el hombre, dentro de las diferentes categorías de peligro.

Evaluar la solidez de las pruebas implica contabilizar el número de tumores observados en los estudios con personas y animales y determinar su grado de significación estadística. Se consideran pruebas suficientes en humanos las que demuestran la existencia de una relación causal entre la exposición del hombre a una sustancia y la aparición de cáncer, mientras que pruebas suficientes en animales son las que muestran una relación causal entre la sustancia y el aumento en la incidencia de tumores. Pruebas limitadas en humanos son las que permiten establecer una asociación positiva entre exposición y cáncer, pero no una relación causal.

También se consideran pruebas limitadas en animales cuando los datos, aunque no sean suficientes, sugieren un efecto carcinógeno. CLP utiliza los términos «suficiente» y «limitado» tal como han sido definidos por el Centro Internacional de Investigación sobre el Cáncer (CIIC).

Carcinogenicidad para el hombre:

Pruebas relevantes para la carcinogenicidad procedentes de estudios en humanos conducen a la clasificación en una de las categorías siguientes:

- Pruebas suficientes de carcinogenicidad: se ha establecido la existencia de una relación causal entre la exposición al agente y el cáncer en el hombre. Es decir, se ha observado una relación positiva entre la exposición y el cáncer en estudios en los que cabe confiar razonablemente en que se hayan descartado totalmente las casualidades, los sesgos y los factores de confusión.
- Pruebas limitadas de carcinogenicidad: se ha observado una asociación positiva entre la exposición al agente y el cáncer para la que se considera creíble una interpretación causal, aunque no cabe confiar razonablemente en que se hayan descartado totalmente las casualidades, los sesgos o los factores de confusión.

Carcinogenicidad en animales de experimentación

La carcinogenicidad en animales de experimentación puede evaluarse utilizando ensayos biológicos convencionales, ensayos biológicos que emplean animales genéticamente modificados, y otros ensayos biológicos in vivo que se centren en una o más de las etapas críticas de la carcinogénesis.

En ausencia de datos procedentes de ensayos biológicos convencionales a largo plazo o procedentes de ensayos donde la neoplasia es el efecto a considerar, los resultados positivos, obtenidos de forma consistente en varios modelos que abordan distintas etapas del proceso gradual de la carcinogénesis, son los que se consideran para evaluar el grado de las pruebas de carcinogenicidad en animales.

Las pruebas relevantes para la carcinogenicidad procedentes de estudios con animales se clasifican en una de las categorías siguientes:

- Pruebas suficientes de carcinogenicidad: se ha establecido una relación causal entre el agente y una mayor incidencia de neoplasmas malignos o de una

combinación apropiada de neoplasmas benignos y malignos en dos o más especies animales o dos o más estudios independientes en una especie llevados a cabo en distintos períodos o en distintos laboratorios o con arreglo a distintos protocolos.

Una mayor incidencia de tumores en ambos sexos de una única especie en un estudio bien realizado, efectuado idealmente con arreglo a las buenas prácticas de laboratorio, puede también proporcionar pruebas suficientes. Se puede también considerar que un solo estudio en una especie y un sexo proporciona pruebas suficientes de carcinogenicidad cuando los neoplasmas malignos se presentan en un grado inusual por lo que se refiere a la incidencia, al lugar, al tipo de tumor o al momento de aparición, o cuando se observa la aparición de tumores en múltiples lugares.

- Pruebas limitadas de carcinogenicidad: los datos sugieren un efecto carcinógeno pero son limitados para hacer una evaluación definitiva porque, por ejemplo (a) las pruebas de carcinogenicidad se restringen a un único experimento; (b) hay cuestiones no resueltas en cuanto a la adecuación del diseño, la realización o la interpretación de los estudios; (c) el agente aumenta la incidencia sólo de neoplasmas benignos o de lesiones de potencial neoplásico incierto; o (d) las pruebas de carcinogenicidad se restringen a estudios que demuestran sólo actividad promotora en un grupo reducido de tejidos u órganos.

Otras consideraciones (como parte del peso de las pruebas): además de determinar la solidez de las pruebas, hay que considerar otros factores que influyen en la probabilidad total de que una sustancia posea un peligro carcinógeno para el hombre. La lista completa de los factores que influyen en esta determinación sería muy larga, por lo que señalaremos algunos de los más importantes.

Estos factores pueden aumentar o disminuir el grado de preocupación que supone la carcinogenicidad para el hombre. La importancia relativa atribuida a cada factor depende de la cantidad y la coherencia de las pruebas que se tengan en cada caso. Generalmente, se requiere una información más completa para disminuir el grado de preocupación que para aumentarlo. Las consideraciones adicionales se utilizan para evaluar los tumores resultantes y los otros factores, caso por caso.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES CANCERÍGENOS

Algunos factores importantes que se toman en consideración para evaluar el grado de preocupación son:

- El tipo de tumor y su incidencia de base.
- La presencia de focos múltiples.
- La evolución de las lesiones a la malignización.
- La reducción de la latencia tumoral.
- Que las respuestas aparezcan en un solo sexo o en ambos.
- Que las respuestas afecten a una sola especie o a varias.
- Que la sustancia presente una estructura análoga a la de una o varias sustancias consideradas como carcinógenos.
- Las vías de exposición.
- La comparación de la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción entre los animales de experimentación y el hombre.
- La posibilidad de que una toxicidad excesiva de las dosis utilizadas en los ensayos pueda conducir a una interpretación errónea de los resultados.
- El modo de acción y su relevancia para el hombre (citotoxicidad con estimulación de la proliferación, mitogénesis, inmunodepresión, mutagenicidad).

Mutagenicidad: se sabe que los acontecimientos genéticos desempeñan un papel central en el proceso general de desarrollo del cáncer. Por lo tanto, una sustancia con actividad mutagénica *in vivo* podría ser considerada un carcinógeno potencial.

Aunque no se hayan realizado ensayos de carcinogenicidad con una determinada sustancia, ésta puede clasificarse, en ciertos casos, como carcinógeno categoría 1A, 1B o 2 si existen datos sobre tumores inducidos por una sustancia de estructura análoga, apoyados por otras consideraciones importantes como la formación de metabolitos comunes en cantidades significativas, por ejemplo, el caso de los colorantes benzoicos.

La clasificación también tiene en cuenta si la sustancia se absorbe o no por una determinada vía, o si sólo existen tumores locales en el lugar de administración y ensayos adecuados muestran ausencia de carcinogenicidad para otras vías importantes de absorción.

Al hacer la clasificación también se considera importante tener en cuenta los conocimientos sobre las propiedades fisicoquímicas, toxicocinéticas y toxicodinámicas de las sustancias, así como la información pertinente sobre análogos químicos (por ejemplo, la relación estructura-actividad) de que se disponga.

Criterios para la clasificación de mezclas

Clasificación de las mezclas cuando se dispone de datos para todos los componentes o sólo para algunos

La mezcla se clasificará como carcinógena cuando al menos un componente haya sido clasificado como carcinógeno de las categorías 1A, 1B o 2 y esté presente en una concentración igual o superior a la del límite de concentración genérico indicado en la tabla que sigue para las categorías 1A, 1B y 2, respectivamente.

Los límites de concentración de esta tabla se aplican tanto a sólidos y líquidos (p/p) como a gases (v/v).

Componente clasificado como:	Límites de concentración genéricos que hacen necesaria la clasificación de una mezcla como:		
	Carcinógena de categoría 1A	Carcinógena de categoría 1B	Carcinógena de categoría 2
Carcinógeno de categoría 1A	≥ 0,1%	–	–
Carcinógeno de categoría 1B	–	≥ 0,1%	–
Carcinógeno de categoría 2	–	–	≥ 1%

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES CANCERÍGENOS

Clasificación de las mezclas cuando se dispone de datos para la mezcla como tal

La clasificación de las mezclas se basará en los datos de ensayos disponibles para los componentes individuales de la mezcla utilizando los límites de concentración para los componentes clasificados como carcinógenos.

Siguiendo el criterio del «caso por caso» podrán usarse con fines de clasificación, los datos de ensayos sobre la propia mezcla que demuestren la existencia de efectos no establecidos a partir de la evaluación basada en los componentes individuales. En estos casos, los resultados de los ensayos llevados a cabo con la mezcla deben ser concluyentes, teniendo en cuenta la dosis y otros factores como la duración, las observaciones, la sensibilidad y el análisis estadístico de los sistemas de ensayo de carcinogenicidad.

Toda la documentación adecuada que justifique la clasificación deberá conservarse con el fin de poder facilitarla a aquellos que la soliciten para hacer una revisión.

Clasificación de las mezclas cuando no se dispone de datos para la mezcla como tal: principios de extrapolación



Cuando no se hayan realizado ensayos sobre la propia mezcla para determinar su carcinogenicidad, pero se disponga de datos suficientes sobre sus componentes individuales y sobre mezclas similares sometidas a ensayo para caracterizar adecuadamente sus peligros, se usarán esos datos de conformidad con los principios de extrapolación siguientes:

- Dilución
- Variación entre lotes
- Mezclas esencialmente similares

Comunicación del peligro de carcinogenicidad

El Reglamento CLP indica que el peligro de una sustancia se comunicará mediante pictogramas de peligro, palabras de advertencia, indicaciones de peligro (frases H) y consejos de prudencia (frases P) de prevención, respuesta, almacenamiento y eliminación.

El peligro de carcinogenicidad se comunica de la siguiente manera:

Categoría	Pictograma	Advertencia	H	Texto	P
Carcinógeno de categoría 1A o 1B		Peligro	H350	Puede provocar cáncer ³	P201, P202, P280, P308+P313, P405, P501
Carcinógeno de categoría 2		Atención	H351	Se sospecha que puede provocar cáncer ³	P201, P202, P280, P308+P313, P405, P501

H específicas	Texto
350i	Puede provocar cáncer por inhalación

Consejos de prudencia	P	Texto
De Prevención	P201	Solicitar instrucciones especiales antes del uso.
	P202	No manipular la sustancia antes de haber leído y comprendido todas las instrucciones de seguridad.
	P280	Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.
De Respuesta	P308+P313	EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: consultar a un médico.
De Almacenamiento	P405	Guardar bajo llave.
De Eliminación	P501	Eliminar el contenido/el recipiente en ...(a especificar en la FDS).

3. Indique la vía si es conocida

Pictograma GHS08:



3.1.2. Mutagenicidad en células germinales

Definiciones y consideraciones generales

Una mutación es un cambio permanente en la cantidad o en la estructura del material genético de una célula.

El término «mutación» se aplica tanto a los cambios genéticos hereditarios que pueden manifestarse a nivel fenotípico como a las modificaciones subyacentes del ADN cuando son conocidas (incluidos, por ejemplo, cambios en un determinado par de bases y translocaciones cromosómicas). Los términos «mutagénico» y «mutágeno» se utilizan para designar aquellos agentes que aumentan la frecuencia de mutación en las poblaciones celulares, en los organismos o en ambos.

Los términos más generales «genotóxico» y «genotoxicidad» se refieren a los agentes o procesos que alteran la estructura, el contenido de la información o la segregación del ADN, incluidos aquellos que originan daño en el ADN, bien por interferir en los procesos normales de replicación, o por alterar ésta de forma no fisiológica (temporal). Los resultados de los ensayos de genotoxicidad se suelen tomar como indicadores de efectos mutagénicos.

Criterios de clasificación para las sustancias

Esta clase de peligro se refiere fundamentalmente a las sustancias capaces de inducir mutaciones en las células germinales humanas, transmisibles a los descendientes.

No obstante, para clasificar sustancias y mezclas en esta clase de peligro, también pueden considerarse los resultados de ensayos de mutagenicidad o genotoxicidad in vitro y en células somáticas y germinales de mamífero in vivo.

En relación a la clasificación para mutagenicidad en células germinales, las sustancias se asignan a una de las dos categorías que siguen:

Categoría 1

Sustancias de las que se sabe o se considera que inducen mutaciones hereditarias en las células germinales humanas.

Sustancias de las que se sabe que inducen mutaciones hereditarias en las células germinales humanas.

Categoría 1A - La clasificación en la categoría 1A se basa en pruebas positivas en humanos obtenidas a partir de estudios epidemiológicos

Sustancias de las que se considera que inducen mutaciones hereditarias en las células germinales humanas

Categoría 1B - La clasificación en esta categoría se basa en:

- Resultados positivos de ensayos de mutagenicidad hereditaria en células germinales de mamífero in vivo.
- Resultados positivos de ensayos de mutagenicidad en células somáticas de mamífero in vivo, junto con alguna prueba que haga suponer que la sustancia puede causar mutaciones en células germinales. Esta información complementaria puede proceder de ensayos de mutagenicidad/genotoxicidad en células germinales de mamífero in vivo, o de la demostración de que la sustancia o sus metabolitos son capaces de interactuar con el material genético de las células germinales.
- Resultados positivos de ensayos que muestran efectos mutagénicos en células germinales de personas, sin que esté demostrada la transmisión a

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES CANCERÍGENOS

los descendientes; por ejemplo, un incremento de la frecuencia de aneuploidía en los espermatozoides de los varones expuestos.

Categoría 2

Sustancias que son motivo de preocupación porque pueden inducir mutaciones hereditarias en las células germinales humanas.

La clasificación en la categoría 2 se basa en:

- Pruebas positivas basadas en experimentos llevados a cabo con mamíferos o, en algunos casos, in vitro, obtenidas a partir de:
 - Ensayos de mutagenicidad en células somáticas de mamífero in vivo.
 - Otros ensayos in vivo para efectos genotóxicos en células somáticas de mamífero siempre que estén corroborados por resultados positivos de ensayos de mutagenicidad in vitro.

Las sustancias que resultan positivas en los ensayos de mutagenicidad in vitro, y que también muestran una analogía en cuanto a la relación estructura-actividad con mutágenos conocidos de células germinales se clasifican como mutágenos de la categoría 2.

Consideraciones específicas para la clasificación de sustancias como mutágenos en células germinales

La clasificación se basa en los resultados de ensayos destinados a determinar efectos mutagénicos o genotóxicos en células germinales o somáticas de animales expuestos. También se consideran los efectos mutagénicos o genotóxicos determinados en ensayos in vitro.

Este sistema se basa en el peligro y clasifica las sustancias en función de su capacidad intrínseca de inducir mutaciones en las células germinales. Por lo tanto, no sirve para evaluar (cuantitativamente) el riesgo de las sustancias.

La clasificación de las sustancias para efectos hereditarios en células germinales humanas se hace sobre la base de ensayos bien realizados y suficientemente validados:

- Ensayos de mutagenicidad hereditaria en células germinales in vivo tales como:
 - Ensayo de mutación letal dominante en roedores.
 - Ensayo de translocación hereditaria en ratón.
- Ensayos de mutagenicidad en células somáticas in vivo tales como:
 - Ensayo de aberraciones cromosómicas en médula ósea de mamífero.
 - Ensayo de la mancha en ratón.
 - Ensayo de micronúcleos en eritrocitos de mamífero.
- Ensayos de mutagenicidad o genotoxicidad en células germinales tales como:
 - Ensayos de mutagenicidad:
 - ▶ Ensayo de aberraciones cromosómicas en espermatogonias de mamífero.
 - ▶ Ensayo de micronúcleos en espermátidas.
 - Ensayos de genotoxicidad:
 - ▶ Análisis de los intercambios de cromátidas hermanas en espermatogonias.
 - ▶ Ensayo de síntesis no programada de ADN (UDS) en células testiculares
- Ensayos de genotoxicidad en células somáticas tales como:
 - Ensayo in vivo de síntesis no programada de ADN (UDS) en hígado.
 - Intercambio de cromátidas hermanas (SCE) en médula ósea de mamífero
- Ensayos de mutagenicidad in vitro tales como:
 - Ensayo in vitro de aberraciones cromosómicas en mamíferos
 - Mutación génica en células de mamífero in vitro.
 - Ensayos de mutación inversa en bacterias.

La clasificación de cada sustancia se basa en el peso total de las pruebas disponibles, utilizando para ello la opinión de expertos. Si la clasificación se basa en un único ensayo bien realizado, éste debe aportar resultados positivos claros e inequívocos. Si aparecen nuevos ensayos convenientemente validados, éstos podrán también utilizarse a la hora de considerar el peso total de las pruebas. También debe tenerse en cuenta la relevancia de la vía de exposición utilizada en el estudio de la sustancia con respecto a la vía de exposición humana.



Criterios para la clasificación de mezclas

Clasificación de las mezclas cuando se dispone de datos para todos los componentes o sólo para algunos

La mezcla se clasificará como mutagénica cuando al menos un componente haya sido clasificado como mutágeno de las categorías 1A, 1B o 2 y esté presente en una concentración igual o superior a la del límite de concentración genérico indicado en la tabla que sigue para las categorías 1A, 1B y 2, respectivamente.

Los límites de concentración de esta tabla se aplican tanto a sólidos y líquidos (p/p) como a gases (v/v).

Componente clasificado como:	Límites de concentración genéricos que hacen necesaria la clasificación de una mezcla como:		
	Mutagénica de categoría 1A	Mutagénica de categoría 1B	Mutagénica de categoría 2
Mutágeno de categoría 1A	≥ 0,1%	–	–
Mutágeno de categoría 1B	–	≥ 0,1%	–
Mutágeno de categoría 2	–	–	≥ 1%

Clasificación de las mezclas cuando se dispone de datos para la mezcla como tal

La clasificación de las mezclas se basa en los datos de ensayos disponibles para los componentes individuales de la mezcla utilizando los límites de concentración para los componentes clasificados como mutágenos en células germinales.

Siguiendo el criterio del «caso por caso» pueden usarse, con fines de clasificación, los datos de ensayos sobre la propia mezcla que demuestren la existencia

de efectos no establecidos a partir de la evaluación basada en los componentes individuales. En estos casos los resultados de los ensayos llevados a cabo con la mezcla deben ser concluyentes, teniendo en cuenta la dosis y otros factores como la duración, las observaciones, la sensibilidad y el análisis estadístico de los sistemas de ensayo de mutagenicidad en células germinales. Toda la documentación adecuada que justifique la clasificación debe conservarse con el fin de poder facilitarla a aquellos que la soliciten para hacer una revisión.

Clasificación de las mezclas cuando no se dispone de datos para la mezcla como tal: principios de extrapolación

Cuando no se hayan realizado ensayos sobre la propia mezcla para determinar su mutagenicidad en células germinales, pero se disponga de datos suficientes sobre sus componentes individuales y sobre mezclas similares sometidas a ensayo para caracterizar adecuadamente sus peligros, se usarán esos datos de conformidad con los principios de extrapolación siguientes:

- Dilución.
- Variación entre lotes.
- Mezclas esencialmente similares.

Otras consideraciones de clasificación

Según el Reglamento CLP, cada vez está más aceptado que el proceso de carcinogénesis inducido químicamente en el hombre y los animales implica cambios genéticos, por ejemplo, en los protooncogenes o en los genes supresores de tumores de las células somáticas.

Por consiguiente, la demostración de las propiedades mutagénicas de las sustancias en las células somáticas o germinales de mamíferos in vivo puede tener repercusiones en la clasificación potencial de esas sustancias como carcinógenos

Comunicación del peligro de mutagenicidad

El peligro de mutagenicidad se comunica de la siguiente manera:

Categoría	Pictograma	Advertencia	H	Texto	P
Mutágeno de categoría 1A o 1B	GHS08 	Peligro	H340	Puede provocar defectos genéticos ⁴	P201, P202, P280, P308+P313, P405, P501
Mutágeno de categoría 2	GHS08 	Atención	H341	Se sospecha que puede provocar defectos genéticos ⁴	P201, P202, P280, P308+P313, P405, P501

Consejos de prudencia	P	Texto
De Prevención	P201	Solicitar instrucciones especiales antes del uso.
	P202	No manipular la sustancia antes de haber leído y comprendido todas las instrucciones de seguridad.
	P280	Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.
De Respuesta	P308+P313	EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico.
De Almacenamiento	P405	Guardar bajo llave.
De Eliminación	P501	Eliminar el contenido/el recipiente en ...(a especificar en la FDS)

Pictograma GHS08:



4. Indique la vía si es conocida

3.1.3. Toxicidad para la reproducción

Definiciones y consideraciones generales

La toxicidad para la reproducción incluye los efectos adversos sobre la función sexual y la fertilidad de hombres y mujeres adultos, y los efectos adversos sobre el desarrollo de los descendientes.

Las definiciones sobre la toxicidad para la reproducción del CLP son adaptaciones de las acordadas como definiciones de trabajo en el documento No 225 del IPCS/EHC, titulado «Principles for evaluating health risks to reproduction associated with exposure to chemicals».

En lo concerniente a su clasificación, los efectos con base genética transmisibles a los descendientes se tratan específicamente en el apartado de Mutagenicidad en células germinales ya que en el sistema actual de clasificación se considera más apropiado incluir estos efectos en una categoría de peligro aparte, la de mutagenicidad en células germinales.

En este sistema de clasificación, la toxicidad para la reproducción se subdivide en dos capítulos principales:

- Efectos adversos sobre la función sexual y la fertilidad.
- Efectos adversos sobre el desarrollo de los descendientes.

Algunos efectos tóxicos para la reproducción no pueden claramente asignarse ni a alteraciones de la función sexual y la fertilidad ni a toxicidad para el desarrollo.

No obstante, las sustancias con estos efectos, o las mezclas que las contengan, se clasifican como tóxicos para la reproducción.

A efectos de clasificación, la clase de peligro «Toxicidad para la reproducción» se diferencia en:

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES CANCERÍGENOS

- Efectos adversos
 - Sobre la función sexual y la fertilidad.
 - Sobre el desarrollo.
- Efectos sobre la lactancia o a través de ella.

Efectos adversos sobre la función sexual y la fertilidad

Son los efectos producidos por sustancias que interfieren en la función sexual y la fertilidad. Esto incluye, fundamentalmente, las alteraciones del aparato reproductor masculino y femenino, los efectos adversos sobre el comienzo de la pubertad, la producción y el transporte de los gametos, el desarrollo normal del ciclo reproductor, el comportamiento sexual, la fertilidad, el parto, los resultados de la gestación, la senescencia reproductora prematura o las modificaciones de otras funciones que dependen de la integridad del aparato reproductor.

Efectos adversos sobre el desarrollo de los descendientes

En su sentido más amplio, la toxicidad para el desarrollo incluye cualquier efecto que interfiera en el desarrollo normal del organismo, antes o después del nacimiento, y sea una consecuencia de la exposición de los padres antes de la concepción o de la exposición de los descendientes durante su desarrollo prenatal o postnatal hasta el momento de la madurez sexual. Sin embargo, la clasificación dentro del capítulo «toxicidad para el desarrollo» está orientada, fundamentalmente, a llamar la atención de las mujeres embarazadas y de los hombres y mujeres en edad reproductora. Por lo tanto, a efectos de clasificación, la toxicidad para el desarrollo se refiere, fundamentalmente, a aquellos efectos adversos, inducidos durante el embarazo o que resultan de la exposición de los padres. Estos efectos pueden manifestarse en cualquier momento de la vida del organismo. Los principales signos de la toxicidad para el desarrollo son la muerte del organismo en desarrollo, las anomalías estructurales, la alteración del crecimiento y las deficiencias funcionales.

Los efectos adversos sobre la lactancia o a través de ella

También pueden incluirse dentro de la toxicidad para la reproducción pero, a efectos de clasificación, el CLP los trata separadamente. El motivo de esta separación es que se considera conveniente poder clasificar las sustancias específicamente para efectos adversos sobre la lactancia con el fin de advertir a las madres lactantes sobre este peligro específico.

Criterios de clasificación para las sustancias

A efectos de clasificación se establecen dos categorías para la toxicidad para la reproducción. Dentro de cada categoría, los efectos sobre la función sexual y la fertilidad y los efectos sobre el desarrollo se consideran por separado. Además, los efectos sobre la lactancia son incluidos en una categoría de peligro diferente.

Categoría 1

Sustancias de las que se sabe o se supone que son tóxicos para la reproducción humana.

Las sustancias se clasifican en la categoría 1 de toxicidad para la reproducción cuando se sabe que han producido efectos adversos sobre la función sexual y la fertilidad o sobre el desarrollo de las personas o cuando existen pruebas procedentes de estudios con animales que, apoyadas quizás por otra información suplementaria, hacen suponer de manera firme que la sustancia es capaz de interferir en la reproducción humana.

La clasificación de una sustancia se diferencia, en base a que las pruebas utilizadas para la clasificación procedan principalmente de datos en humanos (categoría 1A) o de datos en animales (categoría 1B).

Categoría 1A - Sustancias de las que se sabe que son tóxicos para la reproducción humana.

La clasificación de una sustancia en esta categoría 1A se basa fundamentalmente en la existencia de pruebas en humanos.

Categoría 1B - Sustancias de las que se supone que son tóxicos para la reproducción humana.

La clasificación de una sustancia en esta categoría 1B se basa fundamentalmente en la existencia de datos procedentes de estudios con animales.

Estos datos deberán proporcionar pruebas claras de la existencia de un efecto adverso sobre la función sexual y la fertilidad o sobre el desarrollo, en ausencia de otros efectos tóxicos, o, si no fuera así, demostrar que el efecto adverso sobre la reproducción no es una consecuencia secundaria e inespecífica de los otros efectos tóxicos. No obstante, si existe información sobre el mecanismo que ponga en duda la relevancia de los efectos para el hombre, resulta más apropiado clasificar la sustancia en la categoría 2.

Categoría 2

Sustancias de las que se sospecha que son tóxicos para la reproducción humana

Las sustancias se clasifican en la categoría 2 de toxicidad para la reproducción cuando hay pruebas en humanos o en animales, apoyadas quizás por otra información suplementaria, de la existencia de efectos adversos sobre la función sexual y la fertilidad o sobre el desarrollo, que no son lo suficientemente convincentes como para clasificar la sustancia en la categoría 1.

Si las deficiencias en un estudio hacen que las pruebas se consideren menos convincentes, la categoría 2 podría ser la clasificación más apropiada.

Estos efectos se habrán observado en ausencia de otros efectos tóxicos, o, si no fuera así, se considera que el efecto adverso sobre la reproducción no es una consecuencia secundaria e inespecífica de los otros efectos tóxicos.

Categoría de peligro para efectos en la lactancia

Efectos sobre la lactancia o a través de ella

Los efectos sobre la lactancia o a través de ella se agrupan en una categoría única y diferente.

Se reconoce que no existe información sobre los efectos adversos que, a través de la lactancia, muchas sustancias pueden originar en los descendientes. No obstante, las sustancias que son absorbidas por las mujeres y cuya interferencia en la lactancia ha sido mostrada o aquellas que pueden estar presentes (incluidos sus metabolitos) en la leche materna, en cantidades suficientes para amenazar la salud de los lactantes, deben clasificarse y etiquetarse para indicar el peligro que representa para los bebés alimentados con la leche materna.

Esta clasificación puede hacerse sobre la base de:

- Pruebas en humanos que indiquen que existe un peligro para los lactantes.
- Resultados de estudios en una o dos generaciones de animales que proporcionen pruebas claras de la existencia de efectos adversos en los descendientes, transmitidos a través de la leche, o de efectos adversos en la calidad de la misma.
- Estudios de absorción, metabolismo, distribución y excreción que indiquen la probabilidad de que la sustancia esté presente en la leche materna, en niveles potencialmente tóxicos.

El CLP explica en qué basa la clasificación de las sustancias como tóxicas para la reproducción, el peso que tienen las pruebas realizadas, la toxicidad para la madre y los datos procedentes de estudios con animales y de otros experimentos. Estos aspectos los reproducimos a continuación:

BASE DE LA CLASIFICACIÓN:

La clasificación se hace sobre la base de los criterios apropiados, descritos anteriormente, y una valoración del peso total de las pruebas. La clasificación de una

sustancia como tóxico para la reproducción se aplica a las sustancias que tienen la propiedad intrínseca y específica de producir efectos adversos sobre la reproducción. Las sustancias no se clasifican en esta categoría si tales efectos se producen aisladamente como una consecuencia secundaria e inespecífica de otros efectos tóxicos.

La clasificación de una sustancia se deriva de las categorías de peligro en el siguiente orden de prioridad:

Categoría 1A, categoría 1B, categoría 2 y categoría adicional para los efectos sobre o a través de la lactancia. Si una sustancia cumple los criterios para clasificarse en dos de las categorías principales (por ejemplo, la categoría 1B para efectos sobre la función sexual y la fertilidad y también la categoría 2 para efectos sobre el desarrollo), entonces ambas diferenciaciones de peligro deberán comunicarse mediante las respectivas indicaciones de peligro.

La clasificación en la categoría adicional para los efectos sobre o a través de la lactancia se considerará con independencia de una clasificación en la categoría 1A, la categoría 1B o la categoría 2.

En la evaluación de los efectos tóxicos sobre el desarrollo de los descendientes es importante considerar la posible influencia de la toxicidad materna.

Para que una sustancia se clasifique en la categoría 1A, en base a pruebas en humanos, es preciso disponer de pruebas fiables que demuestren la existencia de un efecto adverso sobre la reproducción humana. Lo ideal es que las pruebas utilizadas para la clasificación procedan de estudios epidemiológicos bien realizados, que incluyan controles apropiados, una valoración equilibrada y que hayan considerado los sesgos o los factores de confusión. Cuando los datos procedentes de estudios en humanos son menos rigurosos deberán estar apoyados por datos adecuados procedentes de estudios en animales de experimentación, en cuyo caso se considerará más apropiada la clasificación en la categoría 1B.

PESO DE LAS PRUEBAS

La clasificación como tóxico para la reproducción se hace sobre la base de una valoración del peso total de las pruebas. Esto quiere decir que para determinar la toxicidad para la reproducción se considera toda la información disponible en su conjunto, como estudios epidemiológicos e informes de casos en humanos, estudios específicos sobre reproducción junto con resultados de estudios subcrónicos, crónicos o especiales con animales, que proporcionen información pertinente en cuanto a la toxicidad para los órganos reproductores y el sistema endocrino conexo.

El peso atribuido a las pruebas disponibles se verá influido por factores tales como la calidad de los estudios, la consistencia de los resultados, la naturaleza y gravedad de los efectos, la presencia de toxicidad materna en estudios con animales de experimentación, el nivel de significación estadística para las diferencias entre grupos, el número de efectos observados, la relevancia de la vía de administración para el hombre y la ausencia de sesgos. Los resultados tanto positivos como negativos se consideran conjuntamente en una determinación del peso de las pruebas. Los resultados positivos, estadística o biológicamente significativos, procedentes de un único estudio realizado según los buenos principios científicos podrían justificar la clasificación.

Tanto los estudios toxicocinéticos en animales y en humanos, como los resultados de estudios sobre el lugar y el mecanismo o modo de acción pueden suministrar información relevante para disminuir o aumentar la preocupación que supone este peligro para la salud humana. Si es posible demostrar concluyentemente que el mecanismo o el modo de acción claramente identificado no es relevante para el hombre, o si las diferencias toxicocinéticas son tan pronunciadas que permiten asegurar que la propiedad peligrosa no se manifestará en las personas, una sustancia que produzca efectos adversos sobre la reproducción en animales no deberá clasificarse.

En algunos estudios de toxicidad para la reproducción llevados a cabo en animales, los únicos efectos observados se consideran de bajo o mínimo significado toxicológico y no conducen necesariamente a una clasificación. Estos inclu-

yen, por ejemplo, pequeños cambios en los parámetros relativos al esperma o en la incidencia de defectos espontáneos en el feto, o en las proporciones de las variantes fetales comunes que son observadas al examinar el esqueleto, o en el peso del feto, o pequeñas diferencias en las evaluaciones del desarrollo postnatal.

Lo ideal es que los datos procedentes de estudios con animales proporcionen pruebas claras de toxicidad específica para la reproducción, en ausencia de otros efectos tóxicos sistémicos. No obstante, si la toxicidad para el desarrollo se da junto con otros efectos tóxicos en la madre, la posible influencia de los efectos adversos generalizados será valorada en la medida de lo posible. Lo mejor es considerar primero los efectos adversos en el embrión o el feto, y luego evaluar la toxicidad materna junto con cualquier otro factor que pudiera haber influido sobre estos efectos, como parte del peso de las pruebas. Por lo general, no deberán descartarse automáticamente los efectos sobre el desarrollo observados a dosis tóxicas para la madre. Estos efectos sólo podrán descartarse, caso por caso, cuando se haya establecido o rechazado la existencia de una relación causal.

Si se dispone de información apropiada es importante hacer todo lo posible para determinar si la toxicidad para el desarrollo es debida a un mecanismo específico transmitido por la madre o a un mecanismo inespecífico y secundario, como un estrés materno o una perturbación de la homeostasis. Por lo general, la toxicidad materna no debe utilizarse para descartar los efectos observados en el embrión o el feto, a menos que sea posible demostrar claramente que estos efectos son secundarios e inespecíficos. Esto se aplica especialmente al caso en que los efectos en los descendientes son importantes, por ejemplo, la aparición de efectos irreversibles tales como las malformaciones estructurales. En algunas situaciones puede asumirse que la toxicidad para la reproducción es una consecuencia secundaria de la toxicidad materna y, por lo tanto, descartar los efectos sobre la reproducción; por ejemplo si la sustancia es tan tóxica que las madres quedan muy debilitadas y sufren de inanición grave, o son incapaces de amamantar a sus crías, o se encuentran postradas o moribundas.

TOXICIDAD PARA LA MADRE

El desarrollo de los descendientes a lo largo de la gestación y durante las primeras etapas postnatales puede verse influido por la toxicidad materna, bien a través de mecanismos inespecíficos relacionados con el estrés y la perturbación de la homeostasis materna, o bien a través de mecanismos específicos transmitidos por la madre. A la hora de interpretar los resultados, con vistas a decidir una clasificación para efectos sobre el desarrollo, es importante considerar la posible influencia de la toxicidad materna.

Esta cuestión es compleja debido a las incertidumbres que rodean la relación entre la toxicidad materna y sus consecuencias sobre el desarrollo. El enfoque basado en la opinión de expertos y el peso de las pruebas, considerando todos los estudios disponibles, se utilizará para determinar el grado de influencia que será atribuido a la toxicidad materna cuando se interpreten los criterios de clasificación para efectos sobre el desarrollo.

Para ayudar a alcanzar una conclusión con vistas a la clasificación, deberán considerarse en primer lugar los efectos adversos observados en el embrión o el feto, y luego la toxicidad materna junto con cualquier otro factor que pudiera haber influido sobre estos efectos, como peso de las pruebas.

En base a observaciones prácticas la toxicidad materna puede, según sea su gravedad, influir en el desarrollo a través de mecanismos secundarios inespecíficos y producir efectos tales como una disminución del peso fetal, un retraso en la osificación y posiblemente, reabsorciones y ciertas malformaciones en algunas estirpes de ciertas especies. Sin embargo, el limitado número de estudios que han investigado la relación entre los efectos sobre el desarrollo y la toxicidad general para la madre no han conseguido demostrar una relación constante y reproducible a través de las diferentes especies. Los efectos sobre el desarrollo, incluso si suceden en presencia de toxicidad materna, se consideran signos de toxicidad para el desarrollo, a menos que pueda demostrarse inequívocamente, caso por caso, que estos efectos son una consecuencia secundaria de la toxicidad materna.

En cualquier caso, deberá considerarse la clasificación cuando se observan efectos tóxicos graves en los descendientes tales como malformaciones estructurales, mortalidad embrionaria o fetal, o importantes deficiencias funcionales post-natales.

No debe descartarse automáticamente la clasificación para aquellas sustancias que sólo presentan toxicidad para el desarrollo en asociación con la toxicidad materna, incluso cuando se haya demostrado la existencia de un mecanismo específico transmitido por la madre. En tal caso, podría ser considerada más apropiada la clasificación en la categoría 2 que en la categoría 1. Sin embargo, cuando una sustancia es tan tóxica que produce la muerte de la madre o una inanición grave, o que las madres queden postradas e incapaces de alimentar a las crías, es razonable asumir que la toxicidad para el desarrollo se produce aisladamente como una consecuencia secundaria de la toxicidad materna, pudiéndose descartar entonces los efectos sobre el desarrollo. La clasificación podría no ser necesaria si sólo se observan pequeños cambios en el desarrollo, tales como una pequeña reducción en el peso corporal de los fetos o de las crías, o un retraso en la osificación, asociados a la toxicidad materna.

Seguidamente se indican algunos de los efectos utilizados para valorar la toxicidad materna. Los datos relativos a estos efectos, cuando se disponga de ellos, deberán ser evaluados a la luz de su significación estadística o biológica y de la relación dosis-respuesta.

- Mortalidad materna.
- Índice de apareamiento.
- Índice de fertilidad.
- Duración de la gestación.
- Peso corporal y cambios del mismo.
- Consumo de alimento y agua (si procede).
- Evaluaciones clínicas (signos clínicos, marcadores, hematología y estudios de química clínica).
- Datos post mortem.

DATOS PROCEDENTES DE ESTUDIOS CON ANIMALES Y DE OTROS EXPERIMENTOS

Se dispone de varios métodos de ensayo internacionalmente aceptados. Entre ellos se incluyen los que sirven para determinar la toxicidad para el desarrollo y la toxicidad sobre una o dos generaciones.

Los resultados de los ensayos de detección pueden también ser utilizados para justificar la clasificación, aunque se admite que como pruebas son menos fiables que los obtenidos a través de estudios completos.

Los efectos o cambios adversos observados en los estudios de toxicidad con dosis repetidas a corto o largo plazo, que se consideran perjudiciales para la función reproductora y se producen en ausencia de una toxicidad generalizada importante, pueden servir como base para la clasificación, por ejemplo, los cambios histopatológicos en las gónadas.

Las pruebas procedentes de ensayos *in vitro* o de ensayos realizados con animales no mamíferos, y los datos de sustancias análogas, sobre la base de la relación estructura-actividad (SAR), pueden contribuir al proceso de clasificación. En todos los casos de esta naturaleza, deberá recurrirse a la opinión de expertos para valorar si los datos son adecuados. La clasificación no puede basarse en datos inadecuados.

Es preferible que los estudios en animales se lleven a cabo utilizando vías de administración apropiadas que guarden relación con las posibles vías de exposición humana. No obstante, aunque en la práctica, los estudios de toxicidad para la reproducción suelen ser orales, normalmente se consideran apropiados para evaluar las propiedades peligrosas de la sustancia relacionadas con la toxicidad para la reproducción. Sin embargo, si puede demostrarse concluyentemente que el mecanismo o modo de acción claramente identificado no es relevante para el hombre, o si las diferencias toxicocinéticas son tan pronunciadas que permiten asegurar que la propiedad tóxica no se manifestará en el hombre, una sustancia que produzca un efecto adverso sobre la reproducción en animales no se clasificará.

Existe un consenso general sobre el concepto de dosis límite, por encima de la cual puede considerarse que la aparición de un efecto adverso queda fuera de los criterios utilizados en la clasificación, pero no lo hay respecto a la inclusión en los criterios de clasificación de una dosis específica como dosis límite. No obstante, algunas directrices de métodos de ensayo especifican una dosis límite, mientras otras indican que podrían ser necesarias dosis más elevadas si se prevé una exposición humana tan alta que el margen de exposición adecuado no pueda ser alcanzado. Por otro lado, debido a las diferencias toxicocinéticas entre las especies, establecer una dosis límite específica puede no ser adecuado en situaciones en las que las personas son más sensibles que el modelo animal.

Criterios para la clasificación de mezclas

Clasificación de las mezclas cuando se dispone de datos para todos los componentes o sólo para algunos

La mezcla se clasificará como tóxica para la reproducción cuando al menos un componente haya sido clasificado como tóxico para la reproducción de las categorías 1A, 1B o 2 y esté presente en una concentración igual o superior a la del límite de concentración genérico indicado en la tabla que sigue para las categorías 1A, 1B y 2, respectivamente.

La mezcla se clasificará para efectos sobre la lactancia o a través de ella cuando al menos un componente se haya clasificado para efectos sobre la lactancia o a través de ella y esté presente en una concentración igual o superior al límite de concentración genérico apropiado que se indica en la tabla para la categoría adicional de efectos sobre la lactancia o a través de ella.

Los límites de concentración de esta tabla se aplican tanto a sólidos y líquidos (p/p) como a gases (v/v).

Componente clasificado como:	Límites de concentración genéricos que hacen necesaria la clasificación de una mezcla como:			
	Tóxica para la reproducción de categoría 1A	Tóxica para la reproducción de categoría 1B	Tóxica para la reproducción de categoría 2	Categoría adicional para efectos sobre la lactancia o a través de ella
Tóxico para la reproducción de categoría 1A	≥ 0,3%	–	–	–
Tóxico para la reproducción de categoría 1B	–	≥ 0,3%	–	–
Tóxico para la reproducción de categoría 2	–	–	≥ 3%	–
Categoría adicional para efectos sobre la lactancia o a través de ella	–	–	–	≥ 0,3%

Clasificación de las mezclas cuando se dispone de datos para la mezcla como tal

La clasificación de las mezclas se basa en los datos de ensayos disponibles para los componentes individuales de la mezcla utilizando los límites de concentración para los componentes clasificados como tóxicos para la reproducción.

Siguiendo el criterio del «caso por caso», pueden usarse con fines de clasificación los datos de ensayos sobre la propia mezcla que demuestren la existencia de efectos no establecidos a partir de la evaluación basada en los componentes

individuales. En estos casos, los resultados de los ensayos llevados a cabo con la mezcla deben ser concluyentes, teniendo en cuenta la dosis y otros factores como la duración, las observaciones, la sensibilidad y el análisis estadístico de los sistemas de ensayo de toxicidad para la reproducción.

Toda la documentación adecuada que justifique la clasificación debe conservarse con el fin de poder facilitarla a aquellos que la soliciten para hacer una revisión.

Clasificación de las mezclas cuando no se dispone de datos para la mezcla como tal: principios de extrapolación.

En estos casos se puede utilizar alguno de los principios de extrapolación siguientes:

- Dilución.
- Variación entre lotes.
- Mezclas esencialmente similares.

Comunicación del peligro

El peligro de toxicidad para la reproducción se comunica de la siguiente manera:

Categoría	Pictograma	Advertencia	H	Texto	P
Tóxico para la reproducción de categoría 1A o 1B	GHS08 	Peligro	H360	Puede perjudicar la fertilidad o dañar al feto ^{5 6}	P201, P202, P280, P308+P313, P405, P501
Tóxico para la reproducción de categoría 2	GHS08 	Atención	H361	Se sospecha que puede perjudicar la fertilidad o dañar al feto ^{5 6}	P201, P202, P280, P308+P313, P405, P501
Categoría adicional lactancia	–	–	H362	Puede perjudicar a los niños alimentados con leche materna	P201, P260, P263, P264, P270, P308+P313

H específicas	Texto
360f	Puede perjudicar la fertilidad
360D	Puede dañar al feto
361f	Se sospecha que puede perjudicar la fertilidad
361d	Se sospecha que puede dañar al feto
360FD	Puede perjudicar la fertilidad. Puede dañar al feto
361fd	Se sospecha que puede dañar la fertilidad. Se sospecha que puede dañar al feto
360Fd	Puede perjudicar la fertilidad. Se sospecha que puede dañar al feto
360Df	Puede dañar al feto. Se sospecha que puede dañar la fertilidad

5. Indique la vía si es conocida

6. Indique el efecto específico si es conocido

Consejos de prudencia para la toxicidad para la reproducción	P	Texto
De Prevención	P201	Solicitar instrucciones especiales antes del uso.
	P202	No manipular la sustancia antes de haber leído y comprendido todas las instrucciones de seguridad.
	P280	Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.
De Respuesta	P308+P313	EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: consultar a un médico.
De Almacenamiento	P405	Guardar bajo llave.
De Eliminación	P501	Eliminar el contenido/el recipiente en ... (a especificar en la FDS)

Consejos de prudencia para la categoría adicional lactancia	P	Texto
De Prevención	P201	Solicitar instrucciones especiales antes del uso.
	P260	No respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.
	P263	Evitar el contacto durante el embarazo/la lactancia.
	P264	Llavarse (especificar con qué en la FDS) concienzudamente tras la manipulación
	P270	No comer, beber ni fumar durante su utilización.
De Respuesta	P308+P313	EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: consultar a un médico.
De Almacenamiento	-	-
De Eliminación	-	-

Pictograma GHS08:



(Para la toxicidad para la reproducción. La categoría adicional para efectos sobre la lactancia o a través de ella no tiene asignado ningún pictograma).

3.1.4. Resumen de la comunicación del peligro para cancerígenos, mutagénicos y tóxicos para la reproducción

CANCERÍGENOS:					
Categoría	Pictograma	Advertencia	H	Texto	P
Carcinógeno de categoría 1A o 1B		Peligro	H350	Puede provocar cáncer ⁷	P201, P202, P281, P308+P313, P405, P501
Carcinógeno de categoría 2		Atención	H351	Se sospecha que puede provocar cáncer ⁷	P201, P202, P281, P308+P313, P405, P501

7. Indique la vía si es conocida

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES CANCERÍGENOS



MUTÁGENOS:					
Categoría	Pictograma	Advertencia	H	Texto	P
M1A, M1B	GHS08 	Peligro	H340	Puede provocar defectos genéticos ⁷	P201, P202, P281, P308+P313, P405, P501
M2	GHS08 	Atención	H341	Se sospecha que puede provocar defectos genéticos ⁷	P201, P202, P281, P308+P313, P405, P501

TÓXICOS PARA LA REPRODUCCIÓN:					
Categoría	Pictograma	Advertencia	H	Texto	P
R1A, R1B	GHS08 	Peligro	H360	Puede perjudicar la fertilidad o dañar al feto ^{8 9}	P201, P202, P281, P308+P313, P405, P501
R2	GHS08 	Atención	H361	Se sospecha que puede perjudicar la fertilidad o dañar al feto ^{8 9}	P201, P202, P281, P308+P313, P405, P501
Categoría adicional lactancia	–	–	H362	Puede perjudicar a los niños alimentados con leche materna	P201, P260, P263, P264, P270, P308+P313

H específicas	Texto
350i	Puede provocar cáncer por inhalación
360f	Puede perjudicar la fertilidad
360D	Puede dañar al feto
361f	Se sospecha que puede perjudicar la fertilidad
361d	Se sospecha que puede dañar al feto
360FD	Puede perjudicar la fertilidad. Puede dañar al feto
361fd	Se sospecha que puede dañar la fertilidad. Se sospecha que puede dañar al feto
360Fd	Puede perjudicar la fertilidad. Se sospecha que puede dañar al feto
360Df	Puede dañar al feto. Se sospecha que puede dañar la fertilidad

Consejos de prudencia	P	Texto
De Prevención	P201	Solicitar instrucciones especiales antes del uso.
	P202	No manipular la sustancia antes de haber leído y comprendido todas las instrucciones de seguridad.
	P280	Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.
De Respuesta	P308+P313	EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: consultar a un médico.
De Almacenamiento	P405	Guardar bajo llave.
De Eliminación	P501	Eliminar el contenido/el recipiente en (a especificar en la FDS).

8. Indique la vía si es conocida

9. Indique el efecto específico si es conocido

Consejos de prudencia para la categoría adicional lactancia	P	Texto
De Prevención	P201	Solicitar instrucciones especiales antes del uso.
	P260	No respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.
	P263	Evitar el contacto durante el embarazo/la lactancia.
	P264	Lavarse (especificar con qué en la FDS) concienzudamente tras la manipulación.
	P270	No comer, beber ni fumar durante su utilización.
De Respuesta	P308+P313	EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico.
De Almacenamiento	-	-
De Eliminación	-	-

Pictograma GHS08:



3.2 Otros criterios de clasificación de productos CMR

Hemos visto en el apartado anterior el criterio de clasificación de las sustancias cancerígenas de la Unión Europea.

Otras organizaciones, tanto gubernamentales, como científicas o técnicas, han establecido criterios de clasificación para estas sustancias.

A pesar de que todas ellas utilizan un sistema de clasificación basado en los mecanismos de actuación y la toxicocinética, la evidencia científica, los resultados de estudios epidemiológicos, en la experimentación con animales, las distintas clasificaciones no coinciden exactamente en las definiciones de cancerígeno.

Para la clasificación de cancerígenos se utiliza un sistema de categorías y se especifican los criterios para incluir las sustancias en cada categoría. El hecho de que estos criterios puedan diferir entre las distintas organizaciones, es el motivo por el cual las clasificaciones pueden diferir. El objetivo de la clasificación de las sustancias (población en general, población laboral, etc.) también influye.

3.2.1. International Agency for Research on Cancer (IARC)

Se trata de una organización independiente de carácter técnico y que goza de un gran prestigio internacional.

La IARC edita monografías que identifican factores ambientales que son riesgos cancerígenos para los humanos. Ello incluye productos químicos, mezclas complejas, exposiciones ocupacionales, agentes físicos, agentes biológicos y factores de estilo de vida. Nótese que no se refiere sólo a seguridad y salud en el ámbito laboral, sino que abarca la totalidad de la población. El propósito de las monografías de la IARC es que los organismos nacionales de salud pueden usar esa información como apoyo científico para sus programas de prevención de la exposición a posibles carcinógenos.

Diferentes grupos de trabajo interdisciplinarios de científicos expertos revisan los estudios publicados y evalúan la solidez de la evidencia disponible de que un agente puede causar cáncer en humanos. Los principios, procedimientos y criterios científicos que guían las evaluaciones se describen en el Preámbulo de las Monografías IARC, y se fundamentan, sobre todo, en el análisis y evaluación de la evidencia científica disponible sobre la carcinogenicidad de los agentes, a partir de estudios epidemiológicos, de estudios de experimentación animal y de otros datos relevantes relativos a los mecanismos de actuación.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES CANCERÍGENOS

Desde 1971, se han evaluado más de 1000 agentes, de los cuales más de 400 se han identificado como cancerígenos, probablemente cancerígenos o posiblemente cancerígenos para los humanos.

Las monografías de IARC han recibido fondos de:

- Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (Acuerdo Cooperativo 5-U01-CA33193).
- Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental de Estados Unidos.
- Dirección General de Empleo, Asuntos Sociales e Inclusión de la Comisión Europea (inicialmente de la Unidad de Salud, Seguridad e Higiene en el Trabajo, y desde 2014 del Programa de la Unión Europea para el Empleo y la Innovación Social, EaSI).

IARC clasifica los agentes cancerígenos en 5 grupos:

Grupo 1. Cancerígeno para los humanos

Esta categoría se aplica cuando hay pruebas suficientes de carcinogenicidad en humanos.

Excepcionalmente, un agente puede ser incluido en esta categoría cuando las pruebas de carcinogenicidad en humanos no son suficientes, pero hay pruebas suficientes de carcinogenicidad en animales de experimentación y pruebas sólidas en humanos expuestos de que el agente actúa mediante mecanismos relevantes para la carcinogenicidad.

En estos momentos hay 120 agentes en esta categoría. (Véase <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications>).

Grupo 2A. Agente probablemente cancerígeno para los humanos

Esta categoría se aplica cuando hay pruebas limitadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes de carcinogenicidad en animales de experimentación.

En algunos casos, un agente puede ser incluido en esta categoría cuando hay pruebas insuficientes de carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes de carcinogenicidad en animales de experimentación, y pruebas sólidas de que en la carcinogénesis está implicado un mecanismo que también opera en el hombre.

Excepcionalmente, un agente puede ser clasificado en esta categoría únicamente sobre la base de una evidencia limitada de carcinogenicidad en humanos.

En estos momentos hay 82 agentes en esta categoría.

Grupo 2B. Agente posiblemente cancerígeno para los humanos

Esta categoría se aplica a agentes para los cuales hay pruebas limitadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas insuficientes de carcinogenicidad en animales de experimentación.

También puede ser utilizada cuando hay pruebas insuficientes de carcinogenicidad en humanos pero hay pruebas suficientes de carcinogenicidad en animales de experimentación.

Ocasionalmente, un agente para el que hay pruebas insuficientes de carcinogenicidad en humanos y pruebas insuficientes de carcinogenicidad en animales de experimentación, pero con pruebas confirmadas a partir de los mecanismos de carcinogénesis y otra información relevante (toxicocinética, individuos susceptibles, poblaciones y etapas de la vida, otros efectos adversos) se puede incluir en este grupo.

En estos momentos hay 311 agentes en esta categoría.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES CANCERÍGENOS

Grupo 3. Agente que no puede ser clasificado respecto a su carcinogenicidad para los humanos

Esta categoría se usa mayoritariamente para agentes para los que hay pruebas insuficientes de carcinogenicidad en humanos e insuficientes o limitadas en animales de experimentación.

Excepcionalmente, aquellos agentes para los cuales las pruebas de carcinogenicidad son insuficientes en humanos pero suficientes en animales de experimentación pueden ser incluidos en esta categoría cuando hay pruebas sólidas de que el mecanismo de carcinogenicidad en animales de experimentación no actúa en humanos.

Además, también se incluyen en esta categoría aquellos agentes que no puedan ser clasificados en alguno de los otros grupos.

En estos momentos hay 500 agentes en esta categoría.

Grupo 4. Agente que probablemente no es cancerígeno para los humanos

Esta categoría incluye los agentes para los cuales hay pruebas que sugieren la ausencia de carcinogenicidad en humanos y en animales de experimentación.

En algunos casos, se pueden incluir en este grupo agentes para los cuales hay pruebas insuficientes de carcinogenicidad en humanos, pero con pruebas que sugieren la ausencia de carcinogenicidad en animales de experimentación, confirmadas consistentemente por un amplio espectro de datos sobre los mecanismos de carcinogénesis y otra información relevante.

3.2.2. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

La Fundación Alemana para la Investigación (DFG) dispone de la Comisión MAK que establece valores límite (MAK es el acrónimo en alemán de Concentración Máxima Admisible).

La Comisión clasifica, además, las sustancias cancerígenas o posiblemente cancerígenas en cinco categorías.

Categoría 1

Sustancias que causan cáncer en el hombre y se puede asumir que contribuyen de forma significativa al riesgo de cáncer.

Los estudios epidemiológicos proporcionan pruebas adecuadas de una correlación positiva entre la exposición en humanos y cáncer.

Datos epidemiológicos limitados pueden ser confirmados por la evidencia de que la sustancia sí causa cáncer a través de un mecanismo de actuación relevante para el hombre.

Categoría 2

Sustancias consideradas como carcinógenas para el hombre en base a la existencia de datos suficientes procedentes de estudios a largo plazo en animales, o pruebas limitadas a partir de estudios con animales, confirmadas por pruebas a partir de estudios epidemiológicos que indican que puede producir una contribución significativa al riesgo de cáncer.

Datos limitados a partir de estudios en animales pueden ser confirmados por pruebas de que la sustancia causa cáncer por un mecanismo de actuación que es relevante para el hombre y por los resultados obtenidos en ensayos in vitro y estudios a corto plazo en animales.



CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES CANCERÍGENOS

Categoría 3

Sustancias preocupantes ya que podrían ser carcinógenas para el hombre, pero que no se pueden evaluar de forma concluyente debido a la falta de datos.

La clasificación en la categoría 3 es de carácter provisional.

Categoría 3A. Sustancias para las cuales se cumplen los criterios para su clasificación en las categorías 4 o 5, aunque los datos resultan insuficientes para establecer un valor MAK.

Categoría 3B. Sustancias para las cuales los estudios in vitro o con animales muestran evidencias de efectos carcinógenos pero que no resultan suficientes para su clasificación en alguna de las otras categorías.

Se precisan más estudios antes de poder tomar una decisión definitiva.

Se puede establecer un valor MAK o BAT, siempre que no se hayan detectado efectos genotóxicos.

Categoría 4

Sustancias con potencial carcinógeno para las cuales el mecanismo principal de actuación es no genotóxico y no se producen efectos genotóxicos, o éstos son muy pequeños, siempre que se respeten los valores MAK y BAT.

En estas condiciones no se espera una contribución significativa al riesgo de cáncer para humanos.

Categoría 5

Sustancias con efectos carcinógenos y genotóxicos, cuya potencia es considerada tan baja que, siempre que se respeten los valores MAK y BAT, no se espera una contribución significativa al riesgo de cáncer en humanos.

La clasificación se confirma a partir de información sobre el mecanismo de acción, dependencia de la dosis y datos toxicocinéticos pertinentes para la comparación de especies.

3.2.3. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)

La ACGIH es una organización técnica formada por los higienistas gubernamentales de Estados Unidos de América. También clasifica los agentes cancerígenos en 5 categorías teniendo en cuenta los estudios publicados, ensayos sobre carcinogénesis, estudios en animales de experimentación y estudios epidemiológicos en humanos.

A1. Carcinógeno en humanos

El agente es carcinógeno de acuerdo con el peso de la evidencia a partir de estudios epidemiológicos.

A2. Sospechoso de ser carcinógeno para humanos

Se considera los datos en humanos como adecuados en cuanto a su calidad pero resultan contradictorios o insuficientes para clasificar el agente como carcinógeno en humanos.

O bien, el agente es carcinógeno en animales de experimentación a dosis, por vías de exposición, en localizaciones, tipo histológico, o por mecanismos que se consideran relevantes para la exposición de los trabajadores.

Esta categoría se usa principalmente cuando existen pruebas limitadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes en animales de experimentación, con relevancia para humanos.



A3. Carcinógeno confirmado en animales con relevancia desconocida para los humanos

El agente es carcinógeno en animales de experimentación a unas dosis relativamente altas, por vías de administración, en localizaciones, tipo histológico o por mecanismos que pueden no ser relevantes para la exposición de los trabajadores.

Los estudios epidemiológicos disponibles no confirman un incremento del riesgo del cáncer en humanos expuestos.

Las pruebas disponibles sugieren que no es probable que el agente cause cáncer en los humanos, salvo por vías o niveles de exposición poco frecuentes o poco probables.

A4. No clasificable como carcinógeno en humanos.

Agentes que son motivo de preocupación ya que podrían ser carcinógenos en humanos, pero que no pueden evaluarse de forma concluyente por ausencia de datos.

Los estudios in vitro o en animales no muestran indicios de carcinogenicidad suficientes como para clasificar el agente en alguna de las otras categorías.

A5. No sospechoso de ser carcinógeno en humanos

El agente no es sospechoso de ser carcinógeno en humanos en base a estudios epidemiológicos en humanos realizados adecuadamente.

Estos estudios tienen seguimientos suficientemente largos, historiales de exposición fiables, dosis suficientemente elevadas y una potencia estadística adecuada para llegar a la conclusión de que la exposición al agente no conlleva un riesgo significativo de cáncer para humanos.

O bien, las pruebas que sugieren una ausencia de carcinogenicidad en animales de experimentación están confirmadas por datos sobre los mecanismos de actuación.

3.3. Comparación entre los criterios de clasificación de agentes cancerígenos de UE, DFG, ACGIH e IARC

Las clasificaciones de agentes cancerígenos según la Unión Europea (Reglamento CLP) y las tres que acabamos de explicar (IARC, DFG, ACGIH) son las más utilizadas a nivel internacional. Si las comparamos vemos que las 4 clasificaciones no son equivalentes:

UE	IARC	DFG	ACGIH
1A Sustancia que se sabe que es un carcinógeno para el hombre, en base a la existencia de pruebas en humanos	1 El agente es cancerígeno en humanos	1 Sustancia que causa cáncer en los humanos	A1 Confirmado como cancerígeno humano
1B Sustancia que se supone que es un carcinógeno para el hombre, en base a la existencia de pruebas en animales	2A El agente es probablemente cancerígeno en humanos	2 Sustancia considerada cancerígena para los humanos	A2 Sospechoso de ser cancerígenos en humanos
2 Sospechoso de ser carcinógeno para el hombre	2B El agente es posiblemente cancerígeno en humanos	3 Sustancia preocupante ya que podría ser carcinógena para el hombre, pero que no se pueden evaluar de forma concluyente debido a la falta de datos	A3 Cancerígeno en animales

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES CANCERÍGENOS

UE	IARC	DFG	ACGIH
-	3 El agente no se puede clasificar como cancerígeno en humanos	4 Sustancia con potencial carcinógeno para la cual el mecanismo principal de actuación es no genotóxico y no se producen efectos genotóxicos, o éstos son muy pequeños, siempre que se respeten los valores MAK y BAT	A4 No se ha clasificado como cancerígeno en humanos
-	-	5 Sustancia con efectos carcinógenos y genotóxicos, cuya potencia es considerada tan baja que, siempre que se respeten los valores MAK y BAT, no se espera una contribución significativa al riesgo de cáncer en humanos	-
-	4 El agente probablemente no es cancerígeno en humanos	-	A5 No es sospechoso de ser cancerígeno en humanos

(Adaptado de la DFG)

El motivo de que los distintos sistemas de clasificación no sean equivalentes se debe a que el objetivo no es el mismo (por ejemplo, la IARC tiene como objetivo la prevención en cualquier ámbito de la vida, no sólo el laboral) y que los criterios para su establecimiento son distintos.

Otro motivo es que algunos de los organismos que clasifican son gubernamentales (la UE, por ejemplo) y otros científico-técnicos.

Algunas clasificaciones han optado por un sistema de cinco niveles en los que las dos últimas categorías reflejan por un lado una situación de ausencia de datos suficientes y, por otro, una situación en la que el agente se clasifica como no carcinógeno.

Todas las listas de clasificación coinciden en distinguir entre grupos de carcinógenos donde las pruebas indican una asociación causal fuerte y grupos donde las pruebas disponibles aún no alcanzan ese nivel, sino que la relación es más débil.

El criterio de la evidencia procedente tanto de estudios epidemiológicos como de estudios de experimentación animal es común en todos los sistemas de clasificación explicados.

Todas listas son abiertas; pueden ir variando tanto los criterios como las clasificaciones establecidas, en función de los avances en el conocimiento sobre la carcinogenicidad y sus mecanismos de acción.

Cabe también decir que la clasificación del Reglamento CLP tiene consideración legal y carácter vinculante en la Unión Europea y que el resto, de carácter técnico, tienen sentido científico y orientativo.

Otros sistemas de clasificación son los que proporcionan la Environmental Protection Agency (EPA), el National Toxicology Program (NTP) y el Health Council of the Netherlands. En la bibliografía se dan referencias para estas clasificaciones.



ACTIVIDADES LABORALES CON **EXPOSICIÓN** A AGENTES CANCERÍGENOS*

* Parte del contenido de este capítulo está basado en la aportación de los Drs Aitor Guisasona y JI Cabrerizo de Osalan, dentro del material didáctico del postgrado de toxicología laboral impartido por la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona.



En este capítulo hemos seleccionado una serie de actividades laborales describiendo las características principales de cada actividad y las principales sustancias cancerígenas que pueden estar expuestos los trabajadores de dichas actividades.

Hemos seleccionado las siguientes industrias o sectores laborales: industria metalúrgica, industria cerámica, industria del vidrio, fabricación de mueble, fabricación de papel, industria de artes gráficas, industria del caucho, industria de las pinturas, industria del textil y sector hospitalario.

4.1. Industria metalúrgica

La industria metalúrgica es amplísima por lo que nos centraremos en los procesos de fundición, acerería, laminación y en los principales procesos de soldadura.

4.1.1. Fundición

La fundición tiene como fin la obtención de piezas de un metal o de una aleación metalúrgica por colada y solidificación del metal en un molde resistente al calor. La fundición se basa, por lo tanto, en el vertido de metal fundido en un molde elaborado con la forma deseada de las piezas.

Los metales más habituales en la fundición tradicional son: hierro, acero, latón y bronce. La evolución tecnológica actual ha incorporado considerablemente el campo de acción, de forma que los metales y aleaciones de fundición contienen otros como aluminio, magnesio, titanio, cromo, níquel y cadmio entre otros. Las aleaciones hierro-carbono son, sin duda las más importantes, no solo por la abundancia con la que estos materiales se presentan en la naturaleza o se pueden fabricar; sino también por las extraordinarias y múltiples aplicaciones de que son objeto. Las operaciones básicas que se realizan de forma sucesiva en los procesos de fundición y los riesgos asociados a las mismas pueden resumirse en la siguiente tabla.

PROCESO	RIESGOS
Preparación de las arenas y tierras de moldeo	Polvo de sílice y vapores orgánicos
Elaboración de moldes o moldeo: polvo de sílice y resinas furánicas (urea-formol/alcohol furfurílico, fenol-formol/alcohol furfurílico...), aceite-isocianato, fenol isocianato.	Polvo de sílice Vapores orgánicos (formaldehído, fenol, MDI, hidrocarburos policíclicos aromáticos, alcohol isopropílico...)
Preparación de machos y pintado de machos y moldes	Alcohol isopropílico, alcohol metílico
Fusión y afino de los metales o aleación: hornos de cubilote, de arco eléctrico, de inducción...	Polvo de sílice Humos metálicos (óxidos de los metales fundidos) Gases de combustión: SO ₂ , CO ₂ , CO, NO ₂ , NO, SH ₂
Colada del metal en el molde	Humos metálicos (óxidos de los metales fundidos) Sustancias de descomposición del polvo de carbón Aglutinantes orgánicos contenidos en las arenas
Desmoldeo	Polvo de sílice
Acabado: corte de bebederos y mazarotas, desarenado y granallado rebarbado	Polvo de sílice Polvo metálico

Principales Riesgos Cancerígenos

- Polvo de sílice cristalina.
- Óxidos metálicos principalmente de: cromo hexavalente, níquel y cadmio.
- Hidrocarburos policíclicos aromáticos.
- Formaldehído.

Elaboración a través de la Guía para la gestión de la higiene industrial en el sector metal.



4.1.2. Acería

Principalmente, hay dos procesos para la fabricación de acero:

Método de fabricación de hierro fundido a partir de mineral de hierro, coque (carbón purificado de sus gases y aceites pesados) y piedra caliza (flujo de piedra caliza) en altos hornos (por reacción de reducción química) que luego pasa a través de convertidores de oxígeno para quemar el carbono de la masa fundida (descarburación) y obtener un acero líquido a partir de chatarra reciclada en hornos de arco eléctrico.

Riesgos cancerígenos

- Humos emitidos por el metal líquido (cromo hexavalente, níquel, cadmio, entre otros).
- Polvos de sílice.

El polvo de sílice se produce principalmente en los procesos de mantenimiento y reparación de los hornos, cucharas, limpieza de lingotes, desmoldeo, etc.

- Gases irritantes, asfixiantes y/o tóxicos.

La inhalación de estos gases provoca irritaciones y afecciones del tracto respiratorio superior e inferior, agudas o crónicas, al penetrar en los bronquiolos y los alvéolos de los pulmones. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos pueden ser cancerígenos.

4.1.3. Laminación

Las laminaciones son fábricas que producen productos planos (placas, láminas...) o productos largos (rieles, vigas, tubos...) por compresión continua de acero entre dos rodillos. A la laminación en caliente le sigue un laminado en frío si se requieren altos requisitos de acabado.

Riesgos cancerígenos

Las operaciones de laminación implican un gran número de riesgos laborales de naturaleza química, debido al uso de aceites lubricantes, grasas y fluidos hidráulicos, desengrasantes, decapado de ácidos, humos que emanan del metal y durante las operaciones de ensamblado, soldadura y oxicorte.

- Humos y polvos metálicos (cromo hexavalente, níquel, cadmio, entre otros).
- Polvo de sílice cristalina.

Se ha tratado en los apartados anteriores.

- Gases irritantes, asfixiantes y/o tóxicos.

4.1.4.- SOLDADURA Y PROCESOS RELACIONADOS

Es la acción de unir sólida e invariablemente, por diversas operaciones, dos piezas homogéneas o heterogéneas, aportando calor para permitir la fusión o un reblandecimiento localizado de las mismas.

Hay constancia de decenas de tipos de soldadura y procesos relacionados, si incluimos corte, soldadura y tratamiento térmico de superficies metálicas.

En la página siguiente se presenta un resumen de algunas de ellas:



Tipo	Proceso
Soldadura homogénea o autógena: sin aporte de metal	Oxiacetilénica Manual por arco con electrodos revestidos Por arco con gas protector: Con protección gaseosa MIG y MAG Con protección gaseosa MAG de alto rendimiento Con protección gaseosa y electrodo no consumible: TIG Por resistencia Láser CO ₂ Láser Nd-YAG Híbrida
Soldadura heterogénea: con aporte de metal	Blanda Dura MIG, láser, plasma
Corte	Por llama Por plasma Por láser Láser CO ₂ Láser Nd-YAG
Proyección térmica	Por llama (o metalización) Por arco eléctrico Por plasma

Elaboración a partir de Falagán MJ.

4.1.4.1. Soldadura homogénea

Se basa en la unión de cuerpos metálicos por fusión de estos.

La composición de los humos que se emiten en este proceso varía entre los diferentes tipos de soldadura, destacando los óxidos de metales (Fe, Cr VI, Mn, Ni, Cu, AL₂O₃) y el ozono.

4.1.4.2. Soldadura heterogénea

Se realiza aporte de metal. La cantidad y composición de los humos depende de los metales y de las aleaciones de aporte, del flujo y de los parámetros del proceso (temperatura de fusión, duración de la soldadura).

Atendiendo a las temperaturas de fusión podemos clasificarla en:

Blanda (<450°)

Los humos de soldadura blanda contienen pocos contaminantes particulados.

Los principales contaminantes emitidos son la colofonia y sus productos de descomposición.

A las temperaturas más elevadas se pueden emitir óxidos de metales: óxidos de plomo, cadmio, compuestos de estaño, etc. Dependiendo del flujo utilizado, también se puede formar hidracina, fluoruros, cloruros, isopropanol, etc.

Dura (>450°)

Los productos de relleno son generalmente compuestos de aleaciones de cobre y zinc que pueden incluir níquel, estaño, plata y cadmio. Los contaminantes pueden ser: óxido de cadmio, óxido de cobre, óxido de zinc, óxido de plata, fluoruros, cloruros, óxido de boro, óxido de níquel, óxido de antimonio, compuestos de estaño, etc.

Soldadura MIG, láser, plasma (>900°)

En estos procesos, el material de relleno es generalmente un alambre de aleación a base de cobre cuyo punto de la fusión es menor que la del metal base. Los contaminantes particulados emitidos provienen del material de aporte.

En el tratamiento de aceros galvanizados, los humos contienen una alta proporción de óxido de zinc del recubrimiento (por vaporización y oxidación). También se forman grandes cantidades de óxido de cobre provenientes del material de relleno.



En el acero con aleación de cromo-níquel, el componente principal de los humos es el óxido de cobre.

4.1.4.3. Corte

Existen varios procesos de corte: corte por llama, corte por plasma y corte por láser. Los contaminantes particulados emitidos dependen de la composición del material base y su diámetro suele ser mayor que en los generados por la soldadura, aunque siguen perteneciendo a la fracción alveolar.

4.1.4.4. Proyección térmica

Técnica que consiste en proyectar pequeñas partículas fundidas, semi-fundidas, calientes e incluso frías que se unen sucesivamente a una superficie. El objetivo es proveer un tratamiento superficial a las piezas que van a estar sometidas a condiciones extremas de rozamiento, desgaste, calor y/o esfuerzos mecánicos. Los contaminantes que se emiten dependen únicamente del material proyectado.

Los contaminantes más frecuentes de los humos de soldadura provienen de:

- Metal base de las piezas soldadas.
- Recubrimiento de las piezas soldadas.
- Materiales de aporte usados en el proceso de soldadura.
- Aire y sus posibles impurezas.

Efectos cancerígenos de los humos de soldadura y de técnicas relacionadas

- El principal tipo de cáncer sería el broncopulmonar. Principalmente por la exposición a:
 - Berilio.
 - Cadmio.

- Cromo hexavalente.
- Níquel.

También tenemos que considerar la posibilidad de exposiciones a otros cancerígenos como:

- Formaldehído.
- Torio radiactivo.

4.2. Industria cerámica

La industria de la cerámica tiene como finalidad la obtención de diversos objetos a base de arcilla y derivados, fijándolos con calor. Los diferentes sectores de la industria cerámica abarcan una gran variedad de materias primas y técnicas de fabricación, pero todas ellas incluyen arcillas u otros materiales, principalmente inorgánicos, que se procesan, se secan y se cuecen.

El proceso de fabricación industrial de los materiales cerámicos ha evolucionado notablemente en los últimos años y contempla varias etapas, que en la mayor parte de los casos están automatizadas:

- Preparación de las materias primas.
- Preparación del cuerpo cerámico (mezcla, homogeneización y amasado).
- Moldeado (colado, prensado, extrusión) o conformado.
- Esmaltado y decorado.
- Secado y cocción.
- Empaquetado y almacenamiento del producto cerámico.

Relación de las principales materias y sustancias empleadas en el sector cerámico:

ACTIVIDADES LABORALES CON EXPOSICIÓN A AGENTES CANCERÍGENOS



SUBSECTOR	MATERIAS PRIMAS
Materias primas	<p>Materias primas arcillosas (arcillas, caolín, bentonita)</p> <p>Carbonatos (cálcico, magnésico, sódico, potásico, de bario, etc.)</p> <p>Óxidos (aluminio, cinc, titanio, etc.)</p> <p>Compuestos de plomo (minio, litargirio)</p> <p>Compuestos de boro (ácido bórico, bórax, colemanita, etc.)</p> <p>Cuarzo, arenas feldespáticas</p> <p>Feldespatos (sódico, potásico, mixto), nefelina sienítica, espodumeno</p> <p>Nitratos (sódico, potásico)</p> <p>Silicatos (de circonio «circón», de calcio «wollastonita», de magnesio «talco», etc.)</p>
Aditivos industriales (orgánicos e inorgánicos)	<p>Vehículos</p> <p>Antiespumantes</p> <p>Coagulantes</p> <p>Disolventes</p> <p>Emulsionantes</p> <p>Ligantes</p> <p>Desfloculantes</p> <p>Tensioactivos</p> <p>Conservantes</p> <p>Fijadores</p> <p>Humectantes</p>
Fabricación de fritas	<p>Cuarzo</p> <p>Caolín</p> <p>Feldespatos (sódico, potásico, mixto)</p> <p>Óxidos (aluminio, cinc, calcio, titanio, etc.)</p> <p>Compuestos de boro (ácido bórico, bórax, colemanita, etc.)</p> <p>Carbonatos (cálcico, magnésico, sódico, potásico, de bario, etc.)</p> <p>Nitratos (sódico, potásico)</p> <p>Compuestos de plomo (minio, litargirio)</p> <p>Silicatos (de circonio «circón», de calcio «wollastonita», magnesio «talco», etc.)</p>

SUBSECTOR	MATERIAS PRIMAS		
Fabricación de esmaltes	<p>Frita</p> <p>Pigmento</p> <p>Feldespatos (sódico, potásico, mixto), nefelina sienítica, espodumeno</p> <p>Silicatos (de circonio «circón», de calcio «wollastonita», de magnesio «talco»)</p> <p>Óxidos (aluminio, cinc, titanio, etc.)</p> <p>Materias primas arcillosas (arcillas, caolín, bentonita)</p> <p>Carbonatos (cálcico, magnésico, bárico, etc.)</p> <p>Aditivos</p>		
Pigmentos	<table border="1"> <tr> <td> <p>Óxido de silicio</p> <p>Óxido de wolframio</p> <p>Óxido de indio</p> <p>Óxido de hierro</p> <p>Óxido de niobio</p> <p>Óxido de praseodimio</p> <p>Óxido de cobalto</p> <p>Sulfuro de cadmio</p> <p>Óxido de aluminio</p> <p>Óxido de circonio</p> <p>Óxido de zinc</p> <p>Óxido de cobre</p> <p>Óxido de plomo</p> <p>Óxido de estaño</p> <p>Óxido de cerio</p> </td> <td> <p>Óxido de cromo (III)</p> <p>Óxido de fósforo</p> <p>Fluoruros (cálcico, sódico, de litio)</p> <p>Óxido de manganeso (IV)</p> <p>Óxido de titanio</p> <p>Carbonato cálcico</p> <p>Óxido de antimonio</p> <p>Óxido de níquel</p> <p>Seleniuro de cadmio</p> <p>Óxido de magnesio</p> <p>Óxido de vanadio</p> <p>Cloruro sódico</p> <p>Óxido de litio</p> <p>Óxido de boro</p> </td> </tr> </table>	<p>Óxido de silicio</p> <p>Óxido de wolframio</p> <p>Óxido de indio</p> <p>Óxido de hierro</p> <p>Óxido de niobio</p> <p>Óxido de praseodimio</p> <p>Óxido de cobalto</p> <p>Sulfuro de cadmio</p> <p>Óxido de aluminio</p> <p>Óxido de circonio</p> <p>Óxido de zinc</p> <p>Óxido de cobre</p> <p>Óxido de plomo</p> <p>Óxido de estaño</p> <p>Óxido de cerio</p>	<p>Óxido de cromo (III)</p> <p>Óxido de fósforo</p> <p>Fluoruros (cálcico, sódico, de litio)</p> <p>Óxido de manganeso (IV)</p> <p>Óxido de titanio</p> <p>Carbonato cálcico</p> <p>Óxido de antimonio</p> <p>Óxido de níquel</p> <p>Seleniuro de cadmio</p> <p>Óxido de magnesio</p> <p>Óxido de vanadio</p> <p>Cloruro sódico</p> <p>Óxido de litio</p> <p>Óxido de boro</p>
<p>Óxido de silicio</p> <p>Óxido de wolframio</p> <p>Óxido de indio</p> <p>Óxido de hierro</p> <p>Óxido de niobio</p> <p>Óxido de praseodimio</p> <p>Óxido de cobalto</p> <p>Sulfuro de cadmio</p> <p>Óxido de aluminio</p> <p>Óxido de circonio</p> <p>Óxido de zinc</p> <p>Óxido de cobre</p> <p>Óxido de plomo</p> <p>Óxido de estaño</p> <p>Óxido de cerio</p>	<p>Óxido de cromo (III)</p> <p>Óxido de fósforo</p> <p>Fluoruros (cálcico, sódico, de litio)</p> <p>Óxido de manganeso (IV)</p> <p>Óxido de titanio</p> <p>Carbonato cálcico</p> <p>Óxido de antimonio</p> <p>Óxido de níquel</p> <p>Seleniuro de cadmio</p> <p>Óxido de magnesio</p> <p>Óxido de vanadio</p> <p>Cloruro sódico</p> <p>Óxido de litio</p> <p>Óxido de boro</p>		
Productor de baldosas	<p>Polvo atomizado</p> <p>Pigmentos</p> <p>Fritas</p> <p>Esmaltes</p> <p>Aditivos</p>		
Productor de polvo atomizado	<p>Materias primas arcillosas (arcillas, caolín, bentonita)</p> <p>Cuarzo, arenas feldespáticas</p> <p>Carbonato cálcico</p> <p>Silicatos (de circonio «circón», de calcio «wollastonita», magnesio «talco»)</p> <p>Aditivos</p>		



SUBSECTOR	MATERIAS PRIMAS
Productor de ladrillos y tejas	Arcillas Esmaltes Aditivos (carbonato de bario, carbonato cálcico, óxido de manganeso, etc.) Residuos (serrín, orujillo, almidón, industria del papel, industria textil)
Productor de porcelana y cerámica decorativa	Materias primas arcillosas (arcillas, caolín, bentonita) Cuarzo Escayola Feldespatos (sódico, potásico, mixto) Esmaltes Aditivos
Productor de refractarios	Materias primas arcillosas (arcillas refractarias, caolín, etc.) Minerales de alto contenido en alúmina (diásporo, gibsita, bauxitas, corindón, alúmina, etc.) Fuentes de silicio (cuarcita, areniscas, tierra de diatomeas, etc.) Grupo de la silimanita (andalucita, kianita, silimanita, mullita) Cromita Fuentes de circonio (circón, baddeleyita) Materias primas aislantes (diatomita, perlita, vermiculita) Fuentes de carbono (grafito natural, coque, harinas, almidón, celulosa, etc.) Fuentes de magnesio (magnesita, agua de mar, olivino, dolomita) Fuentes de calcio (caliza, dolomita) Bórax Carburo de silicio
Productor de materiales de tercer fuego	Serigrafías (fritas, pigmentos y vehículos) Lustres (compuestos organometálicos, vehículos especiales, disolventes y otros aditivos) Calcas (pigmentos, vehículos especiales, disolventes y otros aditivos) Granillas (fritas, pigmentos y ligantes)

Extraída de «El sector cerámico. Instituto de tecnología cerámica»

Principales productos cancerígenos en los procesos de fabricación de la cerámica

- Arsénico.
- Asbesto (en el talco).
- Berilio.
- Disolventes (tricloroetileno).
- Óxido de cadmio.
- Oxido de níquel.
- Sílice.

4.3. Industria del vidrio

El vidrio es un material inorgánico duro, frágil, transparente y amorfo que se obtiene por fusión a unos 1.500 °C de arena de sílice (SiO₂), carbonato de sodio (Na₂CO₃) y caliza (CaCO₃), aunque también se encuentra en la naturaleza, en la obsidiana, roca ígnea volcánica, o en las tectitas.

La fabricación de vidrio y objetos de vidrio o cristal puede clasificarse en:

- Producción industrial:
 - Vidrio plano: ventanas para edificios, parabrisas para vehículos ...
 - Objetos de vidrio: botellas, cristal de laboratorio, utensilios de cocina ...
 - Fibra de vidrio para aislamiento.
- Fabricación de gafas técnicas para óptica (lentes, células optoelectrónicas...).
- Fabricaciones de objetos de arte.

El ingrediente principal del vidrio es la sílice, pero en la mayoría de los vidrios se combina con otras materias primas en distintas proporciones.

El proceso de fabricación comprende, de forma resumida, las siguientes operaciones:

- Dosificación y mezcla.
- Fusión, afinado, homogeneización y acondicionamiento.
- Conformado.



ACTIVIDADES LABORALES CON EXPOSICIÓN A AGENTES CANCERÍGENOS

Principales riesgos cancerígenos:

Riesgos relacionados con las materias primas.

Son los derivados principalmente de la exposición a **sílice cristalina** (producto básico esencial del vidrio).

Riesgos relacionados con partículas metálicas o humos de colorantes y decolorantes.

- Dicromatos (cromo hexavalente).
- Cadmio.
- Dióxido de níquel.

Riesgos relacionados con subproductos y hornos de combustión:

- Hidrocarburos aromáticos policíclicos (productos de termólisis).

4.4. Fabricación de muebles

La industria de la madera engloba múltiples procesos, que van desde la tala de árboles, hasta la producción de muebles y materiales de construcción diversos, suelos, tarimas, etc. Las fases de transformación de la madera para fabricar productos de este material son variadas y van desde la preparación de la madera hasta el acabado, estando los trabajadores de cada una de estas fases expuestos a diferentes materias primas, que pueden influir en la aparición de enfermedades.

En este tema nos centraremos en los riesgos cancerígenos de la industria del mueble.

Riesgos más importantes de la fabricación de muebles

Polvo de madera.

El polvo de madera de cualquier tipo es dañino por inhalación y contacto con la piel, pero según las variedades de madera (maderas duras o blandas) o la presencia de productos químicos asociados (incluido el formaldehído) los efectos son más o menos intensos.

No es fácil encontrar tipos concretos de madera en las empresas, ya que gran parte del producto actual se realiza empleando aglomerado, aun así, las maderas más comunes son:

- Mueble interior: haya, nogal, cerezo, roble, fresno, pino, tulipier, wengue.
- Mueble exterior: teca, eucalipto rojo, ipe, merbau.
- Carpintería interior (puertas, ventanas): pino, roble, haya, abeto, maple, fresno.
- Carpintería exterior (puertas, ventanas): pino, ipe, iroko.

El efecto más grave de la exposición a polvo de madera es la aparición de cáncer de fosas nasales y senos paranasales.

Se estima que las personas que trabajan con exposición profesional al polvo de la madera tienen un riesgo 500 veces superior a la población masculina no expuesta de sufrir este tipo de cáncer y casi 900 veces más que la población general.

Principales productos cancerígenos en los procesos de fabricación del sector del mueble

Se describen algunas sustancias específicas que forman parte de los productos químicos y sus posibles efectos para la salud:

- Arsénico.
- Cromo.
- Cadmio.
- Níquel.
- Formaldehído.



Las neoplasias que se asocian a la industria de la madera se resumen en:

Neoplasia	Actividad
Adenocarcinoma nasal	Carpinteros, ebanistas, ensambladores y aserradores.
Cáncer de pulmón	Carpinteros, ebanistas, aserradores, trabajadores forestales.
Cáncer de estómago	Carpinteros, ebanistas, aserradores y trabajadores del contrachapado.
Cáncer de vejiga	Aserradores.

4.5. Industria de la fabricación de papel

El sector del papel y artes gráficas incluye dos ramas de actividad, la industria del papel que se encarga de fabricar pasta, papel y cartón, y la industria de artes gráficas, que utiliza estos como soporte para la transferencia de imágenes, caracteres, etc., contenidos en una matriz portadora, sirviéndose para ello diversos tipos de tintas.

Procedimiento de fabricación de papel y cartón

El papel y cartón son materias compuestas de fibras de celulosa, entrecruzadas y adheridas entre sí formando láminas. La celulosa es el componente fundamental de la pared de las células vegetales de plantas, maderas y fibras naturales. Se encuentra combinada, generalmente, con otras sustancias como lignina, hemicelulosa (principalmente pentosanos), pectina y ácidos grasos. Generalmente el papel se obtiene de la madera como materia prima barata y abundante en celulosa, aunque también se puede obtener de otras plantas (fibra virgen), y del reciclado de papel o cartón ya usado (fibra reciclada o papelote).

El proceso completo para fabricar papel o cartón, se inicia con la elaboración de pasta de papel o pulpa, seguida de la fabricación de papel y cartón y, por último, la manipulación de los productos obtenidos.

Fabricación de pasta de papel

Consiste fundamentalmente en separar las fibras de celulosa de la lignina que las une en la madera, formando un aglomerado grueso con ellas, llamada pasta papelera o pulpa de papel que servirá de materia prima para la fabricación de papel y cartón.

Presenta varias fases: descortezado y triturado la de madera, aislamiento de la celulosa y producción de la pasta de papel y blanqueo.

Para producir el papel, la pasta se mezcla con aditivos y rellenos, que darán a la pasta una serie de características específicas en la superficie y en las propiedades de la hoja. Entre los aditivos habitualmente utilizados se encuentran:

- Resinas que dan consistencia al papel y aumentan su resistencia a la humedad.
- Sales de aluminio (sulfato de aluminio $Al_2(SO_4)_3$), que fijan la resina a la fibra de celulosa.
- Talco, tio_2 , almidón, carbonato cálcico, caolín (arcilla).
- Tintes y pigmentos (para papeles coloreados).
- Látex, almidón.
- Fungicidas para evitar la aparición de mohos.
- Desespumantes, adhesivos y plastificantes.

Para continuar el proceso, la pasta (pulpa) procedente de la planta de blanqueo mezclada con agua se prepara para su secado siendo introducida en la máquina papelera, cayendo sobre una tela móvil (paños, fieltros), donde se produce la formación de la hoja por el entrecruzamiento de las fibras. La hoja de papel húmeda pasa por distintos grupos de cilindros secadores que le aplican calor y la secan, lo que va aumentando la consistencia de la pasta. El papel se enrolla para luego ser bobinado en una bobinadora y/o cortado a las medidas requeridas.

Una vez fabricados, el papel en bobinas o el cartón, pueden ser objeto de operaciones complementarias para mejorar su presentación y sus características. Si se desea, el papel fabricado puede ser estucado (bien en la propia máquina pape-



ACTIVIDADES LABORALES CON EXPOSICIÓN A AGENTES CANCERÍGENOS

lera, bien aparte), operación que consiste en recubrir una cara o ambas con estuco (mezcla de caolín, carbonatos y sulfatos de calcio, bario, cinc, etc. con ligantes tipo almidón, resinas, látex, etc.). Una vez estucado, o sin estucar, el papel puede satinarse para conseguir una superficie muy lisa.

Principales riesgos cancerígenos en la fabricación del papel

Los agentes químicos que se utilizan en la industria del papel son cancerígenos:

- Polvo de madera.
- Gases de escape de motores diésel.
- Formaldehído.
- Epiclorhidrina.
- Amianto.
- Sílice cristalina.
- Polvo de metales de cadmio; cromo hexavalente, níquel, arsénico.

4.6. Industria de las artes gráficas

El sector de las Artes Gráficas lo forma un conjunto de oficios, de técnicas, trabajos y de profesiones que intervienen en variadas actividades como el diseño gráfico, la prensa, los sistemas de impresión, la encuadernación, los acabados, etc. De todos ellos los procedimientos de impresión son los de mayor riesgo para la salud por la presencia de múltiples químicos peligrosos en los mismos.

En los últimos años este sector ha tenido un desarrollo tecnológico muy notable debido a la incorporación de técnicas informáticas, controles electrónicos, utilización de tintas de secado mediante rayos ultravioleta, etc. Este desarrollo tecnológico ha propiciado la eliminación de ciertas técnicas más peligrosas como el revelado de películas, el uso de tintas con disolventes, sustitución de máquinas tipográficas, y se han incorporado otras con menores riesgos para la salud, como son la utilización de tintas al agua, etc.

La peligrosidad de los productos químicos empleados depende de las técnicas utilizadas, técnicas que han ido evolucionando mucho a lo largo de los años. Son las tintas de impresión uno de los productos químicos más característicos del sector gráfico, pero coexisten otros muchos productos como aditivos, reveladores, pegamentos, productos de limpieza, etc. Como consecuencia de la transformación del sector, se ha producido la desaparición de algunos riesgos, como el derivado del uso de plomo o de tintas con elevado contenido de disolventes ya que han sido sustituidas por otra menos peligrosas, como por ejemplo, tintas vegetales, tintas al agua, tintas de secado ultravioleta y tintas curadas por haz de electrones (Tintas EB).

Principales productos con efectos cancerígenos, mutagénicos y de la reproducción utilizados en la industria de las artes gráficas

Efecto cancerígeno:

- Compuestos de cromo VI.
- Cadmio y sus compuestos.
- Derivados azoicos de aminas aromáticas.
- Formaldehído de las resinas fenólicas.

Efecto reprotóxico/mutágeno:

- Tintas.
- Compuestos del plomo.
- Tolueno.
- Metilglicol.
- Etilglicol.
- Ftalatos.



4.7. Industria del caucho

El principal destino del sector fabricante de productos del caucho es el sector del automóvil, que absorbe entre el 80% y el 85% de la producción total, tanto en lo que se refiere a la fabricación de neumáticos como a la fabricación de otras piezas en caucho para el automóvil.

Los elastómeros o cauchos (gomas) son un tipo de polímeros que podemos clasificar en:

Caucho natural

El caucho puede tener un origen natural (caucho natural o NR) y se extrae a partir del látex del árbol *Hevea brasiliensis* de zonas tropicales. Su estructura es cis-poli-isopreno. Contiene un 94% de moléculas de isopreno y el resto son impurezas, que incluyen proteínas, fosfolípidos y lípidos neutros, carbohidratos, metales, sales y óxidos. Se utiliza en numerosos elementos, tales como neumáticos, puertas, ventanas, pavimentos, tuberías, material deportivo, colchones, adhesivos, etc.

Cauchos sintéticos

Existen numerosos tipos de caucho sintéticos, entre ellos:

- SBR o Styrene Butadiene Rubber: es un elastómero sintético obtenido mediante la polimerización de una mezcla de estireno y de butadieno (copolímero de estireno y butadieno). Es el caucho sintético más importante y de mayor producción mundial. Su principal aplicación es en la fabricación de neumáticos (los neumáticos se componen esencialmente de caucho sintético o natural, negro de carbono, óxido de Zinc, acero, material textil y otros aditivos).
- Polibutadieno (BR): se obtiene mediante la polimerización de 1,3-Butadieno.
- Isopreno o metilbutadieno.
- Etileno-propileno-dieno (EPM-EPDM):
 - EPDM: Copolímero etileno, propileno y dieno.

- EPM : Copolímero de etileno y propileno.
- Policloropreno (neopreno): se produce por polimerización del cloropreno.
- Cauchos fluorados (CFM-FKM).
 - CFM: copolímeros y terpolímeros con base en fluoruro de vinilideno y clorotri-fluoroetileno.
 - FKM: copolímeros y terpolímeros con base en fluoruro de vinilideno y hexa-fluoropropileno.
- Cauchos de silicona (Q).
- Caucho de fluorosilicona (FVMQ).
- Caucho de acrilonitrilobutadieno (NBR).
- Caucho de acrilonitrilobutadieno hidrogenado (HNBR): son copolímeros de butadieno y nitrilo acrílico o acrilonitrilo.
- Caucho de butilo (IIR): copolímero de isopreno e isobutileno.
- Caucho de poliacrilato (ACM).

Para conseguir las propiedades deseadas, las cadenas de prepolímeros del caucho deben ser reticuladas (entrecruzamiento), lo que proporcionará al elastómero su estructura definitiva. Esta etapa se denomina **vulcanizado** (curado) y se lleva a cabo mediante ciertas sustancias o agentes vulcanizantes, que incluyen moléculas de azufre a alta presión y temperatura, o peróxidos. En la elaboración del caucho también se utilizan sustancias como bisfenol, negro de carbón, tiuranes, ditiocarbamatos, etc. Además se pueden encontrar otras sustancias peligrosas como son los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PHAs), ftalatos, formaldehído, benceno, etc., todas ellas empleadas para mejorar las características del caucho (elasticidad, resistencia, etc.) y que entran a formar parte de él en forma de activadores, aceleradores, rellenos reforzantes, antioxidantes, disolventes, etc.

Existen numerosas formulaciones de vulcanización, dependiendo del proceso de fabricación, del tipo de monómero etc.

A la hora de trabajar con el caucho se emplean dos técnicas principales de moldeado:

- Moldeo por inyección.
- Moldeo por compresión.

ACTIVIDADES LABORALES CON EXPOSICIÓN A AGENTES CANCERÍGENOS



Principales Aditivos más frecuentes utilizados en la industria del caucho

FUNCIÓN	AGENTES
Agentes reforzantes y de relleno	Negro de carbón; asbestos; sílice; silicatos; carbonato cálcico; talco; sulfato de bario; óxidos de zinc, magnesio, titanio, aluminio, etc.; estearato zinc; grafito; fibra de vidrio
Pigmentos	Orgánicos, inorgánicos (óxidos metálicos)
Lubricantes y ceras	Aceites aromáticos, nafténicos y parafínicos, ceras parafínicas
Aglutinantes	Hidrocarburos aromáticos policíclicos, resinas, plastificantes, alquitranes bituminosos, breas
Antidegradantes	Quinolinas, fenilnaftilaminas, parafenilendiamina, fenolatos, vinilfenoles
Peptizantes (facilitan la incorporación de cargas y otros ingredientes del compuesto y mejora su dispersión)	Disulfuro de di-(o-benzamido-fenilo), pentaclorotiofenol, pentacloro-tiofenolato de zinc
Agentes de vulcanizado	Azufre solo o con acelerantes; peróxido di (2,4-diclorobenzoilo); peróxido de benzoilo; t-butilperbenzoato; 4.4 Ditiomorfolina; óxidos de magnesio, zinc, plomo; sales de plomo
Acelerantes	Aminas, ditiocarbamatos, guanidinas, sulfenamidas, tiazoles, tioureas, tiuranes
Activadores	Óxido de zinc, ácido esteárico
Retardantes de vulcanizado	N-cilcohexiltioftalimida, N-nitroso-difenilamina
Esponjantes	Dinitropentametilentetramina, azo dicarbonamida, azo bis isobutironitrilo
FUNCIÓN	AGENTES
Disolventes	Hidrocarburos aromáticos (naftas, xilenos, tolueno), cetonas y alcoholes (metiletilcetona, metilisobutilcetona, metanol, isopropanol, etc.), hidrocarburos clorados (tricloroetileno, percloroetileno, 1,1,1-tricloroetano, etc.)
Varios	Peróxidos orgánicos (catalizadores y agentes de curado); metil-bis-ortocloroanilina (endurecedor), aditivos ignífugos; Alquilfenoles (AP) y alquilfenoles etoxilados (APEO) (antioxidantes)

Fuente obtenido de Velasco Pérez B. et al.

Principales riesgos cancerígenos en la industria del caucho

Los procesos de producción de caucho y vulcanizado implican el uso de numerosas sustancias químicas. Los agentes de vulcanizado, antioxidantes, antimicrobianos y otros agentes químicos potencialmente peligrosos para la salud se añaden o se producen durante la fabricación de caucho. La toxicidad del caucho proviene tanto de la composición del elastómero inicial, de los componentes au-

xiliares de las mezclas como de la liberación de los productos de degradación térmica durante las operaciones de aplicación y mecanizado, cuya composición puede ser diferente de los productos originales. Los trabajadores pueden estar expuestos a estos químicos por inhalación, contacto con la piel e ingestión durante las diversas etapas del procesamiento de caucho.



Carcinogenicidad de algunos agentes utilizados en la industria del caucho:

SUSTANCIA	ÓRGANO DIANA
Ortotoluidina	Vejiga
2naftilamina	Vejiga
Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP): benzo[a]pireno	Piel, pulmón, vejiga. Sospecha en riñón
4,4metilen bis (2 cloro-anilina) (MOCA)	Vejiga
1,3butadieno	Leucemia, cánceres hematopoyéticos
Formaldehído	Nasofaringe. Sospecha en cavidades nasales, senos paranasales y leucemia
Tricloroetileno	Hígado y de vías biliares. Sospecha en Linfoma no Hodgkin
Sílice cristalina	Pulmón
Nnitrosaminas: • N-Nitrosodimetilamina (NDMA) • N-Nitrosodietilamina (NDEA)	Hígado, riñón y tracto respiratorio (en animales) Hígado; riñón, y tractos digestivo y respiratorio (en animales) Hígado; riñón, y tractos digestivo y respiratorio (en animales) Hígado, y tractos digestivo y respiratorio (en animales) Hígado, y tractos digestivo y respiratorio (en animales)

4.8. Industria de la pintura

Las pinturas y barnices son preparaciones fluidas (líquidas, pastosas o en polvo) que pueden extenderse en capas delgadas sobre todo tipo de materiales para formar, después de secarse o reticularse (endurecerse), un revestimiento delgado, adherido y resistente, que juega un papel protector o decorativo de esos materiales.

Los riesgos toxicológicos pueden producirse tanto durante el proceso de fabricación como durante la aplicación y el secado de las pinturas o barnices.

En el proceso de fabricación de pinturas, de forma resumida, distinguimos las siguientes fases:

- Dispersión.
- Molido.
- Dilución.
- Ajuste de viscosidad.

Principales métodos de aplicación de pinturas:

- Brocha.
- Rodillo.
- Pistola.
- Inmersión.
- Proyección electrostática.

Secado o curado de las pinturas:

- Aire.
- Horno.
- Radiación ultravioleta.

Tipos de pinturas, de forma general, las pinturas pueden clasificarse como:

- Pinturas con disolventes.
- Pinturas al agua.
- Pintura en polvo.

La diferencia entre ellas es que las pinturas con disolvente utilizan solo disolvente, mientras que las pinturas al agua contienen agua o una mezcla de agua y disolventes. La tecnología de la pintura en polvo no requiere de disolventes

A diferencia de los métodos de aplicación de las pinturas con disolvente o al agua, que son los que pueden resultar más conocidos, el proceso de la pintura en polvo se basa en la proyección electrostática de polvo sobre un sustrato a recubrir que está conectado a una masa. El endurecimiento de la pintura se realiza por reacción química en horno o bajo la acción de rayos ultravioleta.



ACTIVIDADES LABORALES CON EXPOSICIÓN A AGENTES CANCERÍGENOS

Entre las pinturas al agua hay dos tipos principales:

- Pintura hidrodiluable: si el aglutinante está en emulsión.
- Pintura hidrosoluble: si el aglutinante está en solución.

Principales constituyentes de las pinturas:

- Vehículos fijos: resinas, ligantes o aglutinantes.
- Vehículos móviles: volátiles, o disolventes y diluyentes, excepto en las pinturas al polvo.
- Pigmentos y colorantes.
- Aditivos y cargas.

Principales efectos cancerígenos, mutagénicos y reproducción (CMRs) en la fabricación y utilización de pinturas.

EFECTOS PARA LA SALUD	AGENTE		
	PINTURA AL DISOLVENTE	PINTURA AL AGUA	PINTURA EN POLVO
REPROTÓXICOS/ MUTÁGENOS	Metilglicol, etilglicol, plomo y derivados, phatalatos	Plomo y derivados, Metilglicol, etilglicol	Resina de poliésteres (isocianurato de triglicidilo-TGIC), plomo y derivados
CANCERÍGENO	Cromo hexavalente, compuestos de cadmio, derivados azoicos (aminas aromáticas), sílice cristalina, talco (si contiene fibras de amianto), cromatos, formaldehído	Cromo hexavalente, compuestos de cadmio, derivados azoicos (aminas aromáticas), sílice cristalina	Cromo hexavalente, derivados azoicos (aminas aromáticas), sílice cristalina

4.9. Industria del textil

El sector textil abarca gran diversidad de actividades, entre ellas el lavado de lana, preparación e hilado de fibras, fabricación de tejidos textiles o de punto, teñido de fibras o tejidos, estampación y acabados textiles, confección de prendas de vestir, fabricación de alfombras o moquetas, etc.

La industria textil se agrupa principalmente en dos grandes subsectores, el de la fabricación del tejido y el de la confección, de los cuales trataremos, por sus riesgos toxicológicos, el primero de ellos.

Fabricación de tejido

Llamado también textil de cabecera, incluye la fabricación de la materia prima, preparación de fibras, hilatura, tisaje, tintados, acabados.

Fabricación de fibras textiles: naturales o no naturales

Las fibras textiles se clasifican en función de su procedencia en dos grandes grupos:

- Fibras naturales obtenidas a partir de productos naturales, aptos para su transformación en hilo, que pueden ser de origen vegetal (algodón, lino, cáñamo, yute, esparto), animal (lana, cachemira, alpaca, seda) o mineral (fibras de vidrio, etc.).
- Fibras químicas que se consiguen a partir de polímeros de diferente procedencia, por medio de reacciones de tipo químico. Si el origen de los polímeros es la naturaleza dan lugar a las fibras artificiales y si son derivados del petróleo, fibras sintéticas.

Las fibras artificiales a su vez se clasifican dependiendo de su origen en proteínicas (de la caseína de la leche, del maíz), celulósicas (rayón o viscosa, lyocell, acetato de celulosa), minerales metálicas (oro, plata, cobre), algínicas.

Las fibras sintéticas derivan del petróleo y entre las más utilizadas están la poliamida (nylon), poliéster, polivinilo (poliacrilonitrilo o fibra acrílica), poliolefinas, polipropileno, poliuretano (elásticas o elastoméricas), etc.



Preparación de fibras (lavado, cardado y peinado)

Se comienza con la limpieza y apertura de las fibras para que queden sueltas, homogéneas y libres de impurezas (grasa, pesticidas, suciedad). Para el lavado de la lana se utilizan detergentes no iónicos (alcoholes y alquifenoles etoxilados) y aditivos (sales inorgánicas) que emulsionen la grasa de la lana. A continuación, se cardan para separar las fibras.

Hilatura

La operación de hilatura consiste en obtener un hilo, estirando y torciendo una mecha de lana, algodón, lino, mezclas, fibras, etc. Existen distintos procesos de hilatura (hilatura de anillos, hilatura de carda, hilatura de fibras u Open-End, hilatura de fibras recuperadas). En esta fase se utilizan también materias químicas auxiliares como lubricantes que son aceites sintéticos (aceites de silicona, poliglicéridos) y aceites éster (ésteres de ácidos grasos) que necesitan emulgentes para su disolución en agua, normalmente son surfactantes no iónicos como los alcoholes etoxilados (AEOs) y los alquifenoles etoxilados (APEOs).

El hilo resultante del proceso de hilatura se enrolla bajo diferentes formas, según el destino del hilo y puede ser teñido o enviado, directamente, a la fase de tisaje.

Tisaje

En esta fase se realizan las operaciones necesarias para la elaboración de tejidos a partir del hilo obtenido en las fases anteriores. Se distinguen dos tipos de tisaje: tejeduría de calada y tejeduría de género de punto.

En el proceso de tisaje se requiere el encolado de los hilos de urdimbre para evitar que estos se rompan mientras se tejen, utilizando para ello encolantes hidrosolubles que son polímeros desarrollados a partir de la acrilamida (llamadas poli-acrilamidas) o encolantes a base de polímeros naturales y sintéticos (féculas y almidones modificados) con lubricantes. Posteriormente el encolado deberá ser retirado mediante el proceso de desencolado, generalmente con peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

Fase de tratamientos previos de preparación

Incluyen las preparaciones previas a los procesos posteriores de tintado y acabado. Los procesos de preparación son diversos, en función del tipo de fibra de que se trate (algodón, lana, celulósicas, sintéticas). El mercerizado, descrudado, desengrasado, carbonizado, batanado, desaprestado, lavados químicos, lavados con disolventes, blanqueo químico u óptico, etc. son algunos de estos tratamientos. Para ello se deben utilizar diferentes productos químicos, conocidos como productos auxiliares y reactivos.

Algunos ejemplos de estos tratamientos de preparación:

El descrudado del algodón que se efectúa con hidróxido sódico (NaOH), detergentes, secuestrantes y pequeñas cantidades de productos reductores, para extraer las ceras, pectinas y hemicelulosas del algodón.

El mercerizado del algodón con sosa caustica se utiliza para mejorar la resistencia a la tracción, la estabilidad y el lustre del algodón.

El blanqueo para la eliminación de sustancias coloreadas presentes en materias textiles de origen natural, (algodón, lino, yute, cáñamo, etc.) se realiza sobre todo con peróxido de hidrógeno (H_2O_2), pero también se puede usar hipoclorito de sodio (NaClO) o clorito de sodio ($NaClO_2$). Entre los agentes blanqueadores de reducción más utilizados está el ditionato de sodio ($Na_2S_2O_4$) y el dióxido de tiourea.

Fase de tintados, estampados y acabados

- Proceso de tintado

En este proceso, una materia textil puesta en contacto con una solución o dispersión de un colorante, absorbe este de tal forma que, la materia teñida tiene cierta resistencia a devolver al baño el colorante absorbido. Para ello debe existir una fijación del colorante a la materia textil, más o menos fuerte en función de las características fisicoquímicas del colorante y de la fibra a teñir.

Los colorantes se clasifican de varias maneras: naturales o sintéticos, según el tipo de material textil al que van dirigidos, etc. En función de su forma de aplica-



ción se clasifican en colorantes directos, sulfurosos, a la tina, reactivos, ácidos, pre-metalizados, al cromo, dispersos, catiónicos, etc.

Entre los agentes auxiliares del teñido se encuentran agentes hidrotrópicos y solubilizantes del color, protectores del color debido a la reducción, agentes humectantes, dispersantes (surfactantes y oligo/polielectrolíticos), agentes complejos (purificadores y ablandadores), agentes de nivelación que facilitan la distribución uniforme del colorante en el tejido, agentes reguladores del PH, aceleradores del teñido, etc.

- **Proceso de estampación**

La estampación es una tintura por zonas, no uniforme, sino en forma de dibujo. Los componentes de la pasta de estampado están constituidos por concentrados de color, disolventes y resinas aglutinantes.

- **Proceso de acabado**

Son los tratamientos posteriores a la tinción del tejido con el fin de conseguir para el producto textil final unas características especiales que se pueden conseguir por tratamientos físicos o mecánicos (acabados en seco) o por la aplicación de productos químicos (procesos de apresto en húmedo). Los tratamientos en húmedo se basan principalmente en el revestimiento o impregnación de los tejidos con diferentes sustancias que se utilizan para conseguir funciones específicas, entre ellas la de suavizado químico, antiestáticos, ignífugos, incogible, impermeable, inarrugable, recubrimientos o tratamientos imputrescibles, anti-polillas y fungicidas.

Principales efectos cancerígenos en la fabricación textil

Tintes azoicos

Son colorantes con uno o varios grupos azo (-N=N) unidos a compuestos aromáticos. Algunos forman al degradarse sustancias amínicas fragmentadas (benci-

dina; naftilamina, toluidina; aminoazotolueno; 4,4'-metileno-bis-(2-cloro-anilina); 4,4'-metilenodianilina, etc.) que son cancerígenas. Por contacto dérmico causan reacciones de sensibilización cutánea. La Unión Europea ha prohibido el uso de los tintes azoicos.

Portadores cloroorgánicos (clorobencenos y clorotoluenos)

Son tóxicos por inhalación y por contacto dérmico, algunos pueden ser cancerígenos.

Metales pesados

Algunos presentan carcinogenicidad como el arsénico, cadmio y cromo hexavalente.

Compuestos orgánicos volátiles (COVs)

El más destacable desde el punto de vista cancerígeno sería el benceno.

Nitrosaminas

Son un amplio grupo de sustancias químicas, y cada una de ellas puede presentar una clasificación de toxicidad ligeramente distinta. Se producen cuando los nitritos reaccionan con sustancias nitrosables (aminas secundarias o terciarias) en determinadas condiciones, como acidez, altas temperaturas y presencia de agentes reductores. Se consideran probables agentes cancerígenos.

Formaldehído

Es cancerígeno (nasofaringe) en humanos.



4.10. Sector hospitalario

En el ámbito hospitalario se manipulan un amplio número de sustancias químicas. En cuanto a los medicamentos, decir que si bien todos tienen un fin terapéutico reconocido para tratar determinadas enfermedades, algunos de ellos pueden suponer un riesgo para la salud de los profesionales que los manejan, preparan o administran.

Medicamentos peligrosos

El término «medicinas peligrosas» fue utilizado por primera vez por la Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospitales en el año 1990. El Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional de EEUU (NIOSH, por sus siglas en inglés) definió en 2004 los medicamentos peligrosos como aquellos medicamentos que presentan uno o más de los siguientes efectos en humanos:

1. Carcinogenicidad.
2. Teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo.
3. Tóxicos para la reproducción.
4. Tóxico para los órganos a bajas dosis.
5. Genotoxicidad.
6. También se incluyen los nuevos medicamentos con perfiles de estructura y toxicidad similar a los medicamentos existentes y que se clasificaron como medicamentos peligrosos de acuerdo con los criterios anteriores.

La NIOSH en su documento diferencia el riesgo de estos medicamentos, incluyéndolos en tres grupos:

- Medicamentos antineoplásicos.
- Medicamentos no antineoplásicos que cumplen al menos con un criterio para considerarse medicamentos peligrosos.
- Medicamentos que tienen un riesgo para la reproducción de hombres y mujeres que están intentando concebir, o mujeres embarazadas o que están en periodo de lactancia, pero que no presentan riesgos para el resto de la plantilla.

Los medicamentos que más comúnmente se identifican dentro de la categoría de medicamentos peligrosos suelen ser los citostáticos o antineoplásicos, pero también son medicamentos peligrosos los usados para otros fines de modo más frecuente y cuya aplicación es común en áreas de atención no especializada.

En este apartado nos centraremos en los medicamentos y sustancias que se utilizan en el ámbito hospitalario y que pueden ocasionar cáncer.

El personal que está expuesto a medicamentos peligrosos es principalmente el personal sanitario: personal de farmacia, personal médico y de enfermería. Pero además de estos profesionales, están potencialmente expuestos todos los trabajadores y las trabajadoras que están en contacto con ellos desde que llegan al centro sanitario, al establecimiento sociosanitario o al lugar en el que se van a manejar. En general, podemos decir que cualquier persona que esté en el espacio de trabajo en el cual se manipule, prepare o administre un medicamento peligroso está potencialmente expuesta.

CATEGORÍAS DE PERSONAL POTENCIALMENTE EXPUESTO A MEDICAMENTOS PELIGROSOS
Personal de farmacia
Enfermeras y enfermeros
Médicos
Auxiliares de enfermería
Celadores
Personal de ayuda a domicilio
Personal de atención geriátrica en residencias
Personal de transporte, almacenamiento y recepción
Personal de limpieza
Lavandería
Tratamiento de residuos

Extraído de «Cuando los medicamentos son un riesgo»



Existen estudios que demuestran que la exposición a través de superficies contaminadas en las áreas en las que se han manipulado medicamentos peligrosos sin adoptar las medidas adecuadas es muy elevada, no solo para el personal que directamente lo manipula, sino para terceras personas que comparten lugar de trabajo.

Las principales vías de exposición a medicamentos peligrosos son las vía dérmica, inhalatoria y digestiva.

Algunos factores que pueden influir en la absorción a través de estas vías son:

- La pureza de los medicamentos que se manipulan.
- La frecuencia y duración del proceso en que se manejan.
- La formación (o su falta) del personal expuesto.
- El potencial de absorción de los propios medicamentos.

Principales agentes cancerígenos en el ámbito hospitalario.

Citostáticos:

El uso prolongado de algunos citostáticos principalmente los agentes alquilantes (ciclofosfamida, busulfan, clorambucil, thiotepa, mostaza nitrogenada, entre otros), pueden ocasionar diferentes tipos de cánceres.

Esterilización y desinfección

Las tareas realizadas en la atención de la salud requieren de materiales biomédicos limpios, desinfectados o estériles, según el riesgo de infección que su uso implica.

La esterilización es la eliminación completa o destrucción de toda forma de vida microbiana (incluidos hongos y esporas bacterianas) y la desinfección es el proceso que elimina la mayoría de los microorganismos sobre los objetos, con excepción de las endosporas bacterianas.

Todos los materiales deben limpiarse completamente antes de la desinfección.

Algunos de los compuestos químicos pueden ocasionar cáncer:

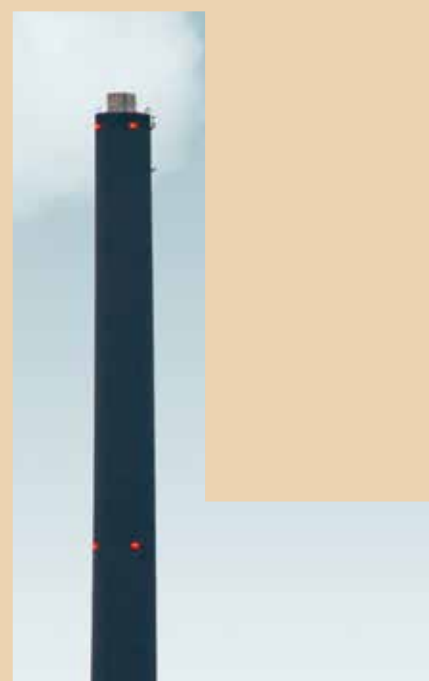
- **Óxido de etileno:**
Es un gas que se utiliza en la esterilización química. En el ámbito sanitario se emplea para esterilización del material médico-quirúrgico que sea termosensible. Se suele presentar en cartuchos con concentraciones del 100% p/p, que son introducidos en autoclaves especiales.

Está clasificado como cancerígeno y mutágeno de categoría 1B, es decir, puede provocar cáncer y defectos genéticos en humanos, además de ser tóxico por inhalación e irritante ocular y de las vías respiratorias.

La esterilización por gas plasma es una opción menos tóxica para el material termosensible. Se inyecta en una cámara una solución acuosa de peróxido de hidrógeno que se vaporiza y difunde en todo el espacio disponible. Se descompone en vapor de agua y oxígeno como producto final, por lo que no genera residuos peligrosos ni gases tóxicos.

- **Formaldehído**
El formol se utiliza principalmente para la fijación de muestras de tejidos, lo que permite su posterior estudio y realización de diagnósticos. Otro de sus usos es la conservación de muestras de tejidos, órganos o incluso cadáveres. También se utiliza como esterilizante, en autoclaves específicos, y como desinfectante de alto nivel en limpiezas superficiales junto con otros aldehídos.
- **Humos quirúrgicos**
Son los agentes volátiles producidos durante la electrocauterización, cirugía láser o bisturí ultrasónico.

El humo quirúrgico generado por bisturí eléctrico contiene grandes cantidades de hidrocarburos, nitrilos, ácidos grasos y fenoles. El generado por bisturí láser contiene numerosos compuestos, incluyendo benceno, formaldehído, acroleína, monóxido de carbono y cianuro de hidrógeno.



LISTADO DE LOS PRODUCTOS CANCERÍGENOS MÁS COMÚNMENTE UTILIZADOS EN EL TRABAJO

Descripción por tóxicos

De las principales sustancias cancerígenas se describen las características toxicológicas más importantes.

Se comentarán los metales, hidrocarburos y derivados además de la exposición a partículas como el amianto.

5.1. Metales

La utilización de compuestos metálicos en el medio laboral es muy amplia, además del sector metalúrgico, encontraremos riesgos de toxicidad por metales, en muchos otros tipos de industria como serían cerámicas, vidrio, plástico, artes gráficas, farmacéutica, química, industria eléctrica, curtidos, etc.

También los compuestos metálicos pueden ser causantes de intoxicaciones alimentarias y están presentes como contaminantes del medio ambiente.

5.1.1. Arsénico

Metaloide de color gris, se obtiene como producto secundario en la industria del cobre, plomo, cinc, estaño y oro, ya que se presenta en forma de impureza.

Fuentes contaminantes

El arsénico está presente en el aire, en el agua y en diversos alimentos. Las diferentes fuentes contaminantes las podemos clasificar en laborales, alimentarias y medicamentosas.

- **Laborales:** colorantes (vidrio y cerámica), metalurgia (aleación con otros metales, impureza de diversos metales), fabricación y utilización de insecticidas, herbicidas y fungicidas.

- **Alimentaria:** agua (arsenicismo endémico de origen hídrico) debido al alto contenido de arsénico en el agua de consumo de diversas zonas en el mundo (Andes, India, Taiwán, África del norte, etc.). El marisco puede contener concentraciones elevadas de compuestos orgánicos de arsénico (menor toxicidad que los compuestos inorgánicos).
- **Medicamentosa:** compuestos pentavalentes de arsénico (arsenobenzoles) se pueden utilizar en el tratamiento de parasitosis como la tripanosomiasis gambienses o la rodesienses.

Metabolismo y toxicidad

Los compuestos arsenicales se absorben a través de las vías digestiva, respiratoria y cutánea. Los compuestos orgánicos de arsénico se absorben mejor que los inorgánicos y los pentavalentes más que los trivalentes. La vida media del arsénico en el organismo es de unas 10 horas, aunque se puede detectar arsénico en orina, hasta el décimo día después de la exposición.

En el organismo, el arsénico se fija preferentemente en el hígado, riñones, tracto digestivo, hueso, piel y faneras. La vía principal de eliminación es la urinaria.

El arsénico inhibe el dihidrolipoato, un cofactor necesario de la piruvato-deshidrogenasa. Esta inhibición bloquea el ciclo de Krebs interrumpiendo la fosforilación oxidativa. El arsénico también inhibe la transformación de la Tiamina a Acetil-Coa y Succinil-Coa.

Intoxicación aguda

La intoxicación aguda por vía digestiva se manifiesta en forma de un cuadro gastrointestinal de tipo coleriforme (dolores abdominales, vómitos, diarreas profusas y deshidratación). Intoxicaciones graves pueden cursar con rhabdomiólisis, fracaso renal agudo y desencadenar un cuadro de shock secundario a la vasodilatación y a la depresión miocárdica pudiendo ser mortal.

LISTADO DE LOS PRODUCTOS CANCERÍGENOS MÁS COMÚNMENTE UTILIZADOS EN EL TRABAJO

También pueden producir alteraciones del sistema nervioso central en forma de letárgica, delirio, convulsiones y coma. Una polineuropatía sensitivo-motora puede aparecer como secuela de la intoxicación aguda.

Intoxicación crónica

Las manifestaciones clínicas debidas a la exposición crónica a compuestos arsenicales son multisistémicas. Incluyen eritema, pápulas, vesículas, úlceras, hiperqueratosis palmo-plantar, verrugas, hiperpigmentación (melanodermia arsenical), estrías blancas en las uñas que se denominan líneas de Mees.

El arsénico es irritante de las vías respiratorias altas, puede ocasionar perforación del tabique nasal y es cancerígeno pulmonar oral.

Puede ocasionar alteraciones digestivas en forma de náuseas, vómitos, diarreas y dolores abdominales de tipo cólico. Se han descrito alteraciones degenerativas hepáticas que pueden llegar a desencadenar una cirrosis. También es un cancerígeno hepático.

Las alteraciones neurológicas se manifiestan en forma de una polineuropatía sensitivo-motora que afecta a las extremidades inferiores.

Pueden producir lesiones cardíacas y vasculopatías periféricas (de tipo gangrenoso). El arsénico puede ocasionar una hipoplasia de tipo medular.

Diagnóstico y tratamiento

Concentraciones de arsénico en orina inferiores a 10 µg/l son consideradas como normales. Cuando sobrepasan los 100 µg/l hay que investigar la procedencia de dicho arsénico y superiores a 200 µg/l deben considerarse como valores tóxicos.

Concentraciones de arsénico en el cabello inferiores a 1 mg/kg se consideran dentro de los límites aceptables y las superiores a 5 mg/kg como tóxicas.

En las intoxicaciones agudas por vía oral, se practicará inmediatamente un lavado gástrico y se corregirán los trastornos electrolíticos. Se administrará dimercaprol por vía intramuscular (inicialmente 3 mg/kg/4 horas).

En las intoxicaciones crónicas se aconseja la administración del ácido dimercaptosuccínico (30 mg/kg/día) y como segunda elección la d-penicilamina (1-3 g/día), ambos por vía oral.

Control biológico de exposición

Indicar biológico:	Arsénico inorgánico + metabolitos metilados
Medio:	Orina
Muestreo:	Final de la jornada laboral
VLB:	35 µg As/l
VLA:	0,01 mg/m ³

5.1.2. Berilio

Es utilizado en aleaciones con otros metales porque presenta una gran resistencia a la presión, corrosión, vibraciones, además de ser un buen conductor de la electricidad y de su baja densidad.

Fuentes contaminantes

Los principales procesos industriales que utilizan berilio y sus compuestos son: eléctrica, electrónica, cerámicas, metalúrgica, recuperación de metales preciosos, industria química, industria nuclear, paneles solares y prótesis dentales.



Metabolismo y Toxicidad

Aguda. Son irritantes pudiendo ocasionar conjuntivitis, blefaritis y dermatitis de contacto. Concentraciones muy elevadas en el ambiente de trabajo pueden producir: dolor faríngeo, rinitis, tos, expectoración, disnea y edema agudo de pulmón.

Crónica (Beriliosis). Es una enfermedad sistémica con presencia de granulomas difusos con predominio pulmonar y cutáneo.

El estudio radiológico revela la presencia de infiltrados parenquimatosos difusos reticulonodulares además de adenopatías hiliares bilaterales.

Se ha encontrado efectos mutagénicos y tanto la UE, España y la IARC lo clasifican como cancerígeno pulmonar.

Diagnóstico y Tratamiento

La positividad de pruebas de hipersensibilidad in vitro como son el TTL (test de transformación linfoblástica) y el MIF (inhibición de la migración de macrófagos) nos pueden ayudar en el diagnóstico de la beriliosis. La radiología simple de tórax con el hallazgo de los patrones anteriormente comentados. Las pruebas de funcionalidad respiratoria (VEMS bajo, índice de Tiffenau descendido y la capacidad de difusión pulmonar disminuida).

Se debe realizar diagnóstico diferencial con la sarcoidosis (en la beriliosis el test de Kveim es negativo, las concentraciones de la enzima convertor de la angiotensina en suero son normales y el estudio biopsico presenta granulomas no caseificantes). Se puede detectar berilio en el tejido pulmonar en caso de exposición previa a él.

En el año 1993 se describió un marcador genético de la beriliosis (HLA-DPB1 Glutamato 69).

Los corticoesteroides están indicados tanto en las formas agudas como en las crónicas de la enfermedad.

Control Biológico de la Exposición

Las concentraciones de berilio en líquidos biológicos (sangre y orina) no se correlacionan con la toxicidad, aunque concentraciones de berilio en orina por encima de los 10 µg/l indican exposición elevada. La población no expuesta laboralmente al berilio sus concentraciones en orina deberían ser inferiores a 2 µg/g creatinina.

Recientemente se han realizado investigaciones sobre berilio en aire espirado en trabajadores expuestos al berilio.

El VLA es de 0,2 µg/m³.

5.1.3. Cadmio

Fuentes Contaminantes

Las principales utilidades del cadmio en el medio laboral son en aleaciones con otros metales, fabricación de acumuladores eléctricos, pigmentos para pinturas, soldadura y corte de aleaciones de cadmio, fabricación de células solares y como estabilizante en la industria del plástico.

Los alimentos pueden ser una fuente contaminante. En Japón se produjo un brote epidémico de intoxicaciones, debido a la contaminación por cadmio del arroz y del aceite de soja, que se conoce con el nombre de la enfermedad de Itai-Itai.

Metabolismo y Toxicidad

La vía principal de absorción del cadmio es la respiratoria. Una vez en sangre, entre el 90 y el 95% se encuentra dentro de los eritrocitos y se fija a la hemoglobina



y a la metalotionina, una proteína de bajo peso molecular rica en grupos SH. El cadmio tiene una semivida de eliminación muy larga, unos 15 años. La mayor parte se deposita en el hígado y en los riñones, y se elimina esencialmente por la vía renal, intestinal y por las faneras.

El cadmio inhibe a los grupos SH que intervienen en la mayoría de los procesos enzimáticos de nuestro organismo.

Intoxicación aguda

La absorción por vía digestiva ocasiona náuseas, vómitos, diarreas y dolores abdominales. La absorción por vía respiratoria puede producir desde un cuadro de hipertermia («fiebre de los metales») hasta una neumonitis química y un edema agudo de pulmón, que incluso puede ser mortal.

Intoxicación crónica

La exposición crónica puede ocasionar una pigmentación amarilla del esmalte y alteraciones respiratorias en forma de rinitis, anosmia, bronquitis y enfisema.

La nefropatía cádmica se caracteriza por una tubulopatía proximal con una proteinuria anómala. La aparición de la proteinuria está generalmente asociada a cadmiurias que sobrepasan los 10 µg/g de creatinina. También se pueden asociar alteraciones glomerulares.

Se considera al cadmio como un cancerígeno de pulmón, renal y de próstata.

Diagnóstico y tratamiento

Las concentraciones máximas permisibles son de 5 µg/l en sangre y de 2 µg/g de creatinina. En la valoración de estos pacientes se utilizan marcadores de daño renal; así, las concentraciones de albuminuria deben de ser inferiores a 20 mg/l,

las de beta-microglobulina y de la proteína transportadora del retinol en orina deben de ser inferiores a 300 µg/g creatinina.

No está demostrada la eficacia del tratamiento quelante.

Control biológico de exposición

Indicar biológico:	Cadmio
Medio:	Orina y Sangre
Muestreo:	No crítico. Vida media de eliminación larga.
VLB:	5 µg/g creatinina. Orina 2 µg/l. Sangre
VLA:	0,01 mg/m ³ . Fracción inhalable 0,002 mg/m ³ . Fracción respirable

Las principales recomendaciones sobre la exposición a cadmio y compuestos están descritas por SCOEL en 2010.

5.1.4. Cromo

Fuentes Contaminantes

Los compuestos hexavalentes de cromo son ampliamente utilizados en el ámbito laboral (industria productora de cromatos, galvanías, curtidos, textil y en diversos pigmentos); también se encuentra como impureza en el cemento. En los procesos de soldadura de aceros inoxidables se pueden ocasionar elevadas exposiciones a cromo hexavalente.

Metabolismo y toxicidad

En el medio laboral la principal vía de entrada es la respiratoria, el cromo se absorbe rápidamente, penetrando en el interior de los eritrocitos, donde se combi-



na con la fracción globínica de la hemoglobina, reduciéndose posteriormente al estado trivalente; en esta forma tienen una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, en especial, por la transferrina. La eliminación se produce principalmente por la vía renal.

La toxicidad de los compuestos hexavalentes de cromo está muy relacionada con su acción irritante y sensibilizante.

Toxicidad aguda

La ingesta de compuestos hexavalentes de cromo ocasiona un cuadro gastrointestinal en forma de vómitos, dolores abdominales, diarreas y hemorragias intestinales. En algunos casos, se puede producir la muerte por colapso cardio-circulatorio, si el paciente sobrevive puede aparecer una insuficiencia renal debido a la necrosis tubular aguda. También pueden ocasionar un fallo hepático, coagulopatía o hemolisis intravascular.

Toxicidad Crónica

Las exposiciones crónicas a los compuestos hexavalentes de cromo pueden producir principalmente: alteraciones dermatológicas, perforación del septum nasal y bronco-pulmonares.

La dermatitis alérgica eczematiforme se presenta en forma de erupciones eritematosas o vesiculo-papulares, muy pruriginosas, que suelen afectar a las manos y antebrazos. El cromo hexavalente puede penetrar la piel donde es reducido a cromo trivalente, que juega el papel de hapteno; en esta forma se une a una proteína, formándose un antígeno completo.

La dermatitis irritativa aguda se produce por el contacto directo de la piel con diversos compuestos de cromo. El contacto de la piel con compuestos hexavalentes de cromo puede ocasionar úlceras de 5 a 10 mm, no dolorosas, a veces pruriginosas, que suele afectar al dorso de los dedos o manos, y se denominan úlceras en «nido de paloma».

La exposición a compuestos hexavalentes de cromo se les ha relacionado con cuadros de asma y bronquitis crónica.

La lesión que aparece en la mucosa nasal, llamada «úlceras de Hajek», se inicia en la parte anteroinferior del tabique nasal, ya que en esta localización está la zona más frágil de la mucosa. El punto de partida de la ulceración sería una microhemorragia, seguida de un microesfacelo local de la mucosa, extendiéndose las lesiones vasculares, llegando a producir una perforación por falta de riego sanguíneo.

Algunos pigmentos de cromo (cromato de calcio, estroncio y zinc) se les considera cancerígenos pulmonares, así como los trabajadores expuestos en algunos procesos industriales como en la industria productora de cromatos. También se considera que el cromo puede ocasionar cáncer de los senos paranasales.

Diagnóstico y Tratamiento.

Según la Comisión de la Comunidad Europea, las concentraciones máximas permisibles de cromo en orina después de la jornada laboral son de 15 µg/g creatinina. La población no expuesta laboralmente a los compuestos de cromo presenta concentraciones de cromo en orina inferiores a los 5 µg/g creatinina. El VLB (valor límite biológico) en España es de 25 µg/l.

En las intoxicaciones agudas por compuestos hexavalentes de cromo se debe administrar ácido ascórbico (1-3 g/IV/hora, durante 5 a 10 horas) ya que, reduce rápidamente el cromo hexavalente a la forma trivalente.

Control biológico y ambiental

Indicar biológico:	Cromo VI
Medio:	Orina
Muestreo:	Final de la semana laboral. Principio y final jornada.
VLB:	10 µg/l. Orina. Principio y final de jornada laboral. 25 µg/l. Orina. Final jornada laboral



El VLA para los compuestos hexavalentes es de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, a excepción de los pigmentos. Para el cromato de plomo es de $12 \mu\text{g}/\text{m}^3$, cromato de zinc es de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, cromato de calcio es de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y del cromato de estroncio es de $0.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

La SCOEL en 2016 clasifica a los compuestos hexavalentes como cancerígenos del grupo A y no recomienda ningún valor ambiental ni biológico para el control y seguimientos de los trabajadores expuestos a compuestos hexavalentes de cromo.

5.1.5. Níquel

Fuentes contaminantes

Se utiliza para la producción de aceros inoxidables, aleaciones con el cobre para la fabricación de monedas, fabricación de utensilios domésticos, obtención de baterías de cadmio-níquel, industria del petróleo y en diferentes pigmentos.

Metabolismo y Toxicidad

El contacto con compuestos de níquel puede ocasionar: rinitis, sinusitis, anosmia y perforación del tabique nasal.

Su acción sensibilizante puede ser causante de cuadros de asma bronquial y de dermatitis alérgicas.

Los compuestos solubles de níquel como son el óxido de níquel y el bisulfuro de níquel se les considera cancerígenos de senos paranasales y de pulmón.

Diagnóstico y Tratamiento

Las concentraciones normales de níquel en sangre son inferiores a $1.4 \mu\text{g}/\text{l}$.

El tratamiento es sintomático.

Control biológico y ambiental

Las concentraciones máximas permisibles en trabajadores expuestos profesionalmente son de $3 \mu\text{g}/\text{l}$ en orina (SCOEL,2011).

El VLA para compuestos insolubles es de $0,2 \text{ mg}/\text{m}^3$ y de $0.1 \text{ mg}/\text{m}^3$ para los compuestos solubles.

5.2. Hidrocarburos lineales y derivados

La utilización de hidrocarburos lineales y sus derivados son utilizados en la mayoría de las actividades laborales, principalmente como disolventes. La mayoría de ellos son irritantes de piel y mucosas, depresoras del sistema nervioso central, pueden ocasionar alteraciones hepáticas y renales. Algunos de ellos son sustancias cancerígenas para el ser humano. La mayoría de ellos el tratamiento es sintomático.

5.2.1. Hidrocarburos alifáticos

5.2.1.1. Hidrocarburos alifáticos no saturados

Fuentes contaminantes

Intervienen principalmente en la síntesis de polímeros (materias plásticas). El neopreno es el monómero del caucho natural. El acetileno es utilizado como fuel para el decapage de piezas metálicas. Sus características tóxicas son similares a los hidrocarburos alifáticos saturados. Son depresores del sistema nervioso central. La fosfamina puede encontrarse como contaminante del acetileno. El 1-3 butadieno se le ha relacionado experimentalmente, como posible causante de linfomas.



5.2.1.2. *Butadieno*

Toxicidad

En diversos estudios epidemiológicos se detectan una elevada mortalidad por cáncer y enfermedades cardiovasculares en trabajadores del caucho.

El 1,3 butadieno afecta principalmente al:

- Sistema cardiovascular. Se ha detectado en trabajadores expuestos al 1,3 butadieno un exceso de mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Principalmente debido a arteriosclerosis en trabajadores de la industria del caucho.
- Efectos hematológicos. En el seguimiento de trabajadores de estireno-butadieno se detecta pequeñas alteraciones de la médula ósea, aunque también se ha detectado en estos trabajadores expuestos a estireno y 1,3 butadieno la presencia ambiental de pequeñas concentraciones de benceno y tolueno.
- Efectos cutáneos y oculares. También es irritante de la piel y mucosas.
- Efectos neurológicos. Tiene efectos narcóticos a la exposición de bajas concentraciones ambientales.

A elevadas concentraciones puede ocasionar parada respiratoria y la muerte. Los primeros signos observados en humanos son: visión borrosa, náuseas, parestias y sequedad de boca, seguida de fatiga, cefaleas, vértigos, hipotensión arterial, bradicardia y pérdida de la consciencia.

- Cáncer. La exposición al estireno-butadieno en plantas de caucho se la relaciona con un incremento de cánceres respiratorios, vejiga, estómago y del sistema linfático-hematopoyético.

Control biológico y ambiental

VLB: ácido 1,2 D hidroxibutilmercaptúrico en orina (2.5 mg/l) y VLA-ED: 2 ppm.

5.2.2. Hidrocarburos alifáticos halogenados

De los hidrocarburos alifáticos halogenados se destacan los siguientes:

Cloruro de vinilo monómero, tricloroetileno y el tetracloroetileno (percloroetileno).

5.2.2.1. *Cloruro de vinilo monómero*

El cloruro de vinilo monómero tiene un protocolo específico publicado por el Ministerio de sanidad de Madrid.

Fuentes de exposición y usos

La síntesis de CVM se realiza por hidroclicación del acetileno o por halogenación del etileno. El 97% de la producción se dedica a la síntesis de PVC, y el resto a la producción de copolímeros, metilcloroformo y otros.

Metabolismo y Toxicidad

El CVM se absorbe principalmente por vía respiratoria, desde donde pasa al torrente sanguíneo; aunque también puede absorberse por el aparato digestivo, cuando contamina alimentos y bebidas, y por vía percutánea, aunque estas últimas vías de absorción son poco importantes.

Una vez absorbido, el CVM sigue un proceso de biotransformación y eliminación que varía en función de la concentración absorbida. Si la cantidad es alta, alrededor del 90% se elimina sin modificar a través del aire espirado, junto con pequeñas cantidades de CO₂; mientras que, si es baja, sólo el 12% se elimina inmodificado. Ello indica que la capacidad de metabolización del CVM se satura rápidamente (a concentraciones de 1.000 ppm). Por ello, la determinación de metabolitos urinarios de cloruro de vinilo es un indicador de la intensidad de la exposición.



La transformación metabólica se produce principalmente en el hígado, en el que el monómero es sometido a oxidación mediante la acción de un alcohol deshidrogenasa y una catalasa, transformándose en Óxido de cloroetileno (CEO), compuesto inestable que se transforma espontáneamente en cloroacetaldehído. El CEO parece ser el producto responsable de los efectos biológicos del CVM. Finalmente, el cloroacetaldehído se conjuga con glutatión o cisteína o se oxida para dar ácido monocloroacético, que se elimina por orina o se conjuga con el glutatión o la cisteína. Los metabolitos urinarios del CVM son la hidroxietil-cisteína, la carboxietil-cisteína y trazas de los ácidos monocloroacético y tiodiglicólico.

Una pequeña porción de metabolitos se excreta por la bilis.

En general, se considera que los efectos del CVM son mediados por el CEO, que ejerce su acción en los vasos sanguíneos, dando lugar a las diferentes manifestaciones clínicas.

Efectos sobre la salud

Los efectos del CVM sobre la salud humana se pueden resumir como sigue:

Intoxicación aguda

El CVM es irritante para piel, ojos y mucosa respiratoria y tóxico para el SNC de forma aguda. Se considera que el CVM tiene una toxicidad aguda relativamente baja, cuyo principal efecto es el narcótico. Se ha encontrado una relación dosis-respuesta con síntomas como obnubilación, náuseas y vómitos, cefalea, parestesias y fatiga. Exposiciones de alrededor de 5.000 ppm producen euforia, seguida de astenia, sensación de pesadez de piernas y somnolencia. Concentraciones de 8.000-10.000 ppm producen vértigos, y cuando se alcanzan las 16.000 ppm se producen alteraciones auditivas y de la visión. Con 70.000 ppm se produce narcosis, y la muerte puede llegar con concentraciones de 120.000 ppm.

Intoxicación crónica

La exposición crónica da lugar a la llamada «enfermedad por cloruro de vinilo», caracterizada por síntomas neurotóxicos, alteraciones de la microcirculación periférica, alteraciones cutáneas del tipo de la esclerodermia, alteraciones óseas, alteraciones de hígado y bazo -con alteraciones de la celularidad sanguínea asociadas-, síntomas genotóxicos y cáncer.

Los síntomas neurotóxicos son precoces, se presentan en forma de excitación psíquica seguida de astenia, pesadez de miembros inferiores, mareos y somnolencia. Si la exposición persiste puede producirse un cuadro de neurosis asténica.

Las alteraciones angioneuróticas constituyen los primeros y más frecuentes signos de la enfermedad. Es característico el síndrome de Raynaud.

Las alteraciones cutáneas se producen en un número reducido de casos. Pueden estar asociadas a esclerodermia del dorso de la mano, articulaciones metacarpianas y falángicas y la zona interna de los antebrazos, y también en pies, cuello, rostro y espalda.

La acrosteolisis se suele localizar en las falanges distales de las manos, en alrededor del 3% de las personas expuestas. Se debe a necrosis aséptica del hueso, debida a isquemia por arteriolitis ósea estenosante producida por depósitos de inmunocomplejos circulantes en el endotelio arteriolar. Aparece a los 20 años postexposición. Radiológicamente, se aprecia un proceso de osteólisis con bandas transversas o estrechamiento de las falanges ungueales.

La alteración hepática debuta con hepatomegalia de consistencia normal, con función hepática generalmente conservada. Posteriormente puede aparecer una fibrosis hepática, asociada frecuentemente con una esplenomegalia, que puede acompañarse de hipertensión portal, varices esofágicas y hemorragias del aparato digestivo. La función y el parénquima hepático pueden estar poco afectados. Estas alteraciones pueden ser reversibles con el cese de la exposición.

La trombopenia es una de las consecuencias de la afectación hepática debida a CVM y, para algunos autores, constituye el primer signo biológico detectable.



También se ha informado de efectos genotóxicos y mutagénicos. Diversos estudios han mostrado un incremento de la frecuencia de aberraciones cromosómicas e intercambio de cromátidas hermanas en sujetos expuestos y en su descendencia -aunque disminuyen con el nivel de exposición-, aumento del número de abortos y partos prematuros y un aumento del número de malformaciones del SNC en la descendencia. El efecto para la salud más importante debido al CVM es el cancerígeno. La IARC clasifica al CVM en el Grupo 1 (carcinógeno establecido para humanos), por su asociación constatada con la exposición al hemangiosarcoma de hígado.

El hemangiosarcoma de hígado es un cáncer muy poco frecuente, que se asocia fuertemente, y específicamente, con la exposición a CVM. Se trata de una neoplasia que se manifiesta tras un período de latencia de unos 20-22 años (menor cuando la exposición se inicia en edades más tempranas), y que evoluciona de forma asintomática o con pocas alteraciones funcionales hasta estadios evolutivos avanzados. La supervivencia media tras el diagnóstico es de 3-4 meses.

Control biológico y estudios complementarios

No existe ningún método de control biológico válido.

Procede la realización de:

- Ecografía abdominal, para el despistaje de fibrosis hepática o hemangiosarcoma de hígado, con periodicidad anual.
- Radiografía de manos cada 2 años (tras 5 años de exposición) para el despistaje de acrosteolisis. Con el fin de disponer de imágenes de referencia, se realizará una radiografía en el examen inicial.
- Hemograma completo, principalmente para el despistaje de trombocitopenia.
- Pruebas de función hepática: glutamato-piruvato-quinasa (GPT) para la valoración del daño hepatocelular, 5' nucleotidasa (5'N), para la evaluación de alteraciones hepatobiliares, y gamma gluta- miltransferasa (~T) para la evaluación de la exposición.

Concentraciones de exposición y de alarma

El reglamento para la prevención de riesgos y protección de la salud por la presencia de cloruro de vinilo monómero en el ambiente de trabajo establece los siguientes niveles de exposición y alarma:

Límite de exposición anual: 3 ppm.

Límite de exposición diaria: 7 ppm.

Situación de alarma:

- Concentración promediada durante una hora: 15 ppm.
- Concentración promediada durante 20 minutos: 20 ppm.
- Concentración promediada durante 2 minutos: 30 ppm.

5.2.2.2. Tricloroetileno (TCN, CHCL=CCL2) o tricloruro de acetileno

Fuentes contaminantes

Es un excelente disolvente, inflamable y reciclable, muy utilizado para desengrasar metales, pero también desengrase de tejidos, la extracción de aceites y grasas y la fabricación de pinturas, lacas y barnices.

Fue utilizado en los años 1950 como anestésico o analgésico en obstetricias.

El TCN comercial estabilizado por aditivos variados (0,005 a 0,2% de aminas, de epóxido, de epiclorhidrina, de N-metilpirrol, etc.) puede contener numerosos hidrocarburos alifáticos clorados en forma de impurezas (CCl₄, CHCl₃, 1,2-dicloroetileno, etc.).



Metabolismo y Toxicidad

La absorción de TCN inhalado es del 70 al 80%, y se distribuye en todo el organismo con una acumulación principalmente en el tejido adiposo, lo que explica que la concentración sanguínea del TCN sea más elevada en los sujetos obesos.

Menos del 10% de la dosis absorbida es eliminada por el aire espirado, bajo la forma de intercambio, el resto es metabolizado esencialmente a nivel hepático, pero también a nivel pulmonar y renal.

Es oxidado por la vía del citocromo P-450, por medio de un derivado epoxidado en hidrato de cloral, que es así mismo transformado en ácido tricloroacético (TCA) y en tricloroetanol (TCE).

La ingesta de etanol inhibe la transformación de TCN en TCA y TCE, implicando una acumulación de TCN en el SNC, un aumento de su eliminación pulmonar pero también una reacción de intolerancia al alcohol.

La mayoría de TCE es eliminado por vía urinaria, bajo la forma libre de glucuroconjugado, en las primeras 24 horas (tiempo medio de vida = 10-15 horas). Así mismo el TCA es eliminado sobre todo en el curso del segundo, tercer día (tiempo medio de vida = 70 -100 horas) pero su excreción puede prolongarse durante 10 días, de hecho, por su gran afinidad por las proteínas plasmáticas. La excreción urinaria de TCA es más importante en la mujer, a la vez que la de TCE es más importante en el hombre.

Pero el TCN alveolar, el TCA y el TCE urinarios solo representan el 60% de la dosis absorbida, siendo eliminado el resto por otras vías metabólicas todavía no aclaradas.

La concentración sanguínea de TCN es específica y refleja la exposición en las horas precedentes.

La dosis de TCN alveolar, recogida la mañana siguiente refleja la exposición del día anterior, pero es poco practicada.

En resumen, la dosis urinaria de TCE es el reflejo de la exposición del día anterior, a la vez que el TCA es el reflejo de la exposición de la semana precedente o anterior.

Las intoxicaciones agudas severas, descritas tras la utilización de TCN en forma de anestésico son actualmente raras. El coma surge en algunos minutos y las alteraciones del ritmo cardíaco, así como el paro respiratorio pueden desencadenar rápidamente la muerte.

En las exposiciones laborales pueden aparecer alteraciones del SNC, asociadas a signos irritativos respiratorios y digestivos.

La aparición de una hiperexcitabilidad miocárdica y alteraciones de la conducción, favorecidas por las condiciones de hipoxia deben ser tenidas en cuenta siempre. Las lesiones hepáticas y sobre todo renales son raras.

El contacto con el líquido provoca irritaciones manchas, ampollas cutáneas, y a más largo plazo dermatosis.

Los signos de intoxicación crónica son esencialmente signos neurológicos centrales y periféricos, asociados a unas perturbaciones de las pruebas neuropsíquicas debe esperarse a largo plazo aparece un psicósíndrome orgánico a los disolventes.

La afectación de los nervios craneales está descrita como secuela de una intoxicación aguda, pero puede encontrarse en intoxicaciones crónicas, y la neuralgia del trigémino es la más frecuente y precoz.

La afectación del nervio sural ha sido recientemente informada, al igual que alguna alteración nerviosa periférica que no ha estado demostrada anteriormente.

Las anomalías sanguíneas están descritas (trombocitemia, anemia, modificación de subpoblaciones linfocitarias) así como una vasodilatación cutánea, tras la ingestión de etanol.



Desde el año 2011 el tricloroetileno es clasificado como cancerígeno para el hombre (hígado, renal, pulmonar y linfomas).

Control biológico y ambiental

Para el control biológico se utilizan las concentraciones de ácido tricloroacético en orina cuyas concentraciones deben ser inferiores a 15 mg/l y el tricloroetanol en sangre inferior a 0.5 mg/l. El VLA-ED es de 10 ppm.

5.2.2.3. Tetracloroetileno (percloroetileno).

Fuentes contaminantes

Es un líquido incoloro, volátil, utilizado como disolvente (lavado en seco, desengrasante de piezas metálicas).

Metabolismo y Toxicidad

La mayor parte del tetracloroetileno absorbido es eliminado por el aire espirado, únicamente alrededor del 10% es biotransformado siendo el metabolito mayoritario el ácido tricloroacético.

Los vapores de tetracloroetileno son irritantes de piel y mucosas. Concentraciones elevadas pueden ocasionar una depresión del sistema nervioso central y un edema hemorrágico de pulmón.

La exposición crónica puede producir alteraciones neuro-psíquicas (fatiga, vértigos, alteraciones de la memoria e intolerancia alcohol). También se han descrito casos de hepatitis tóxica debida a la exposición al tetracloroetileno y también se le relaciona con una mayor incidencia de nefropatías.

Control biológico y ambiental

Las concentraciones de tetracloroetileno en el aire espirado durante la jornada laboral es el mejor marcador de exposición al tetracloroetileno, estas no deben de sobrepasar las 3 ppm.

El marcador biológico es el percloroetileno en sangre siendo su VLB de 0.5 mg/l.

El VLA-ED es de 25 ppm. o 172 mg/m³ y el VLA-EC, es de 100 ppm. o 689 mg/m³.

5.2.3. Éteres de glicol

Fuentes contaminantes

Los **éteres** de glicol son una familia de sustancias muy utilizadas en el medio industrial y doméstico.

Se clasifican en dos grandes grupos: los derivados del etilenglicol (serie E) y los derivados del propilenglicol (serie P).

Los **éteres** de glicol aparecieron en la década de los años 30 como disolvente de las nitrocelulosas. A partir de los años 60 empezaron a utilizarse de manera masiva en el ámbito industrial.

Las principales utilidades son:

- Industria de pinturas, tintas y barnices.
- Agentes de limpieza doméstica e industrial: desengrasantes industriales, decapantes, productos para las moquetas, etc.
- Productos de utilización metalúrgica y mecánica: aceites de corte, lubricantes, agentes de protección, etc.
- Cosméticos: colorantes de oxidación, lacas, perfumes, desodorantes.

También se utilizan para los productos de offset, reveladores de fotografías, productos fitosanitarios, de colas, etc.



Metabolismo y Toxicidad

- Absorción por vía pulmonar: la absorción respiratoria encontrada en voluntarios humanos es del 76% en el metilglicol, entre el 63 y 71% para el etilglicol, del 53 al 62% para el acetato de etilglicol y del 51% para el butilglicol.
- Absorción por vía cutánea: distinguiremos dos aspectos diferentes:
 - contacto con el líquido y (2) contacto con el vapor.
 - Se absorben más los compuestos de bajo peso molecular. En animales de experimentación se ha comprobado que la absorción cutánea era del 20 al 30%.
 - En voluntarios humanos se ha comprobado que la absorción del etilglicol es del 42% y del metilglicol del 55%.
- Distribución y metabolización: los éteres de glicol se distribuyen rápidamente en los tejidos. Se metabolizan principalmente a nivel hepático. El metilglicol es transformado en metoxiacetaldehído y posteriormente en ácido metoxiacetaldehído. La mayoría de la «serie P» se metabolizan en propilenglicol.
- La principal vía de eliminación es la renal que representa alrededor del 80%.

Toxicidad

Intoxicación aguda

Se han descrito varios casos de intoxicación por ingestión de metil-glicol. Un paciente falleció 5 horas después de ingerir 200 ml de metil-glicol presentando un edema cerebral, insuficiencia hepática y renal.

En cuatro casos de intoxicación por vía digestiva con ingestas entre 25 y 60 ml, los pacientes presentaron coma, acidosis metabólica y hemoglobinuria.

El tratamiento de la intoxicación aguda se basa en la administración de etanol y en los casos de acidosis refractaria e insuficiencia renal estaría indicada la depuración extrarrenal a base de hemodiálisis.

Intoxicación crónica

- Efectos sobre la reproducción:
 - Alteraciones sobre el aparato reproductor masculino: dos estudios en el ámbito laboral (73 pintores y 40 controles de un astillero naval expuestos a metilglicol y etilglicol y 38 obreros de una fundición expuestos a etilglicol y 37 controles) encuentran una alteración de la espermatogénesis.
 - Alteraciones del aparato reproductor femenino: un aumento de abortos espontáneos se ha puesto en evidencia en una empresa de serigrafía que utiliza AEG como disolvente de tintas y en la industria de semiconductores.
- Alteraciones hematológicas: se han descrito casos de anemia, leucopenia y trombopenia en trabajadores expuestos al metil-glicol y etil-glicol.
- Efectos cancerígenos: se ha descrito casos de leucemias agudas. Han sido aportados en trabajadores expuestos a etil-glicol/acetato de etil-glicol.
- Hipersensibilidad: se han detectado casos de dermatitis alérgicas. También casos de asma e hiperreactividad bronquial.
- Efectos sobre el sistema nervioso central: la exposición a éteres de glicol ocasiona letargia, pérdida de memoria, cefaleas y temblores que desaparecen al separarlos de la exposición.
- Efectos renales: un estudio realizado en 42 serigrafistas y 40 controles en trabajadores expuestos a diversos éteres de glicol principalmente al etilglicol y al acetato de metil-glicol, encuentran dos marcadores biológicos alterados (glicoaminoglicanos y la B-N-acetil-D-glucosaminidasa) indicadores precoces de alteraciones glomerulares y tubulares renales.

Control biológico y ambiental

5.2.4. Aldehídos

Fuentes contaminantes

Son sustancias orgánicas que contienen uno o más grupos CHO, se utilizan para la obtención de resinas que contienen formaldehído, intermediarios de sín-

LISTADO DE LOS PRODUCTOS CANCERÍGENOS MÁS COMÚNMENTE UTILIZADOS EN EL TRABAJO

tesis empleados en diferentes procesos industriales (textil, metalúrgica, plásticos, etc.). Algunos de ellos se emplean como desinfectantes (formaldehído, glutaraldehído y el glioxal) y en la industria cosmética.

Toxicidad

- Irritantes de piel y mucosas.
- Dermatitis alérgica. El formaldehído y el glutaraldehído son sensibilizantes cutáneos. Los aldehídos de larga cadena no utilizados en cosmética no son sensibilizantes.
- Alergia respiratoria. Tanto la rinitis como el asma de tipo alérgico son excepcionales, pero se han descrito casos en expuestos a aldehídos (sobre todo los diplomados en enfermería) que utilizaban una solución de glutaraldehído para esterilizar los endoscopios.
- Acción anestésica. El hidrato de cloral y el paraldehído poseen propiedades anestésicas.
- Acción cancerígena de la cavidad oral y leucemias por exposición crónica al formaldehído.

Control biológico y ambiental

No hay marcador biológico que se relacione con las concentraciones ambientales de formaldehído.

VLA-EC: 0.6 ppm y VLA-ED: 0.3 ppm.

5.2.5. Amidas orgánicas

De ellas, se destaca la acrilamida.

Fuentes contaminantes

La acrilamida se presenta en forma de cristales blancos, inodoros. Es soluble en agua y en diversos disolventes orgánicos.

La acrilamida se emplea para la obtención de poliacrilamidas, las cuales se utilizan para: el tratamiento de aguas (como floculantes y coagulantes), modificación de la viscosidad para la extracción de petróleo, ligantes en la producción del papel, dispersantes y ligantes en pinturas y barnices, en la industria del textil (como antiencogedores e hidrófugos) y como espesantes de preparaciones cosméticas.

Se puede absorber por las vías cutánea, digestiva y respiratoria. Se elimina principalmente por la vía renal cuyo metabolito mayoritario es la N-acetil-S-(3-amino-3-oxipropil) cisteína.

Metabolismo y Toxicidad

La acrilamida es irritante (dermatitis, conjuntivitis y epigastralgias), se han descrito casos de citólisis hepática pero lo más característico de la exposición crónica son sus efectos neurológicos, puede ocasionar una polineuropatía de las extremidades inferiores. Los primeros síntomas son las parestesias y fatigabilidad a la marcha. Los primeros signos son la abolición de los reflejos osteo-tendinosos, alteración de la sensibilidad de las extremidades inferiores, el déficit motor puede aparecer posteriormente (disminución de la fuerza muscular y una amiotrofia que afecta a los pequeños músculos de las manos y de los pies).

La exposición crónica a acrilamida puede ocasionar cáncer bronco-pulmonar y de páncreas.

Control biológico, ambiental y tratamiento

La recuperación una vez separado al individuo de la exposición laboral es muy lenta. No existe tratamiento específico. Experimentalmente se ha encontrado



una cierta eficacia a la vitamina B6, al ácido pirúvico, a la citidina-difosfato-colina, a la mezcla de varios gangliósidos y a un análogo de la ACTH.

No hay un marcador biológico de exposición que se correlacione con las concentraciones ambientales de acrilamida.

El VLA de la acrilamida es de 0.03 mg/m³.

5.2.6. Epoxi compuestos

De los compuestos epoxi, presenta una mayor relevancia el óxido de etileno.

Fuentes Contaminantes

- Agente esterilizante del material médico-quirúrgico.
- Obtención de etilenglicol.
- Obtención de surfactantes no ionicos.
- Obtención de polioles.
- Obtención de éteres de glicol.
- Utilización como insecticida.

Metabolismo y Toxicidad

Es un gas de densidad superior al aire, pertenece al grupo de los epoxis compuestos, este grupo es muy reactivo, combinándose con los grupos carboxilo, amino, sulfhidrilo e hidroxilo de las proteínas bacterianas.

Toxicidad aguda

El óxido de etileno es irritante de piel y mucosas. Concentraciones de óxido de etileno por encima de 500 ppm, puede ser mortales.

- Alteraciones respiratorias: disnea, cianosis y edema agudo de pulmón.
- Alteraciones digestivas: náuseas y vómitos.
- Alteraciones neurológicas: cefaleas, somnolencia, debilidad muscular, convulsiones y falta de coordinación motora.

Se han descrito casos de anafilaxia en pacientes tratados con material esterilizado con óxido de etileno, donde aún persistían concentraciones de dicho gas en el material utilizado.

Toxicidad Crónica

- Alteraciones dermatológicas: se han descrito casos de dermatitis alérgica al óxido de etileno.
- Alteraciones neurológicas: polineuropatías de extremidades inferiores mixtas de predominio sensitivo.
- Efectos mutagénicos, cancerígenos y teratogénicos.

El óxido de etileno se le ha encontrado que es una sustancia mutagénica, presenta una mayor incidencia de abortos espontáneos en las trabajadoras embarazadas expuestas al óxido de etileno y puede ocasionar leucemias en los trabajadores expuestos.

Control biológico, ambiental y tratamiento

No hay un marcador biológico. El tratamiento es sintomático.

El VLA es de 1 ppm.

El VLA es de 1 ppm.



5.3. Hidrocarburos cíclicos o aromáticos cancerígenos

Estas sustancias contienen uno o más anillos bencénicos. En general son depresoras del sistema nervioso central, la exposición crónica puede desencadenar una degeneración cerebral. Son irritantes de piel y mucosas, el benceno ejerce una acción tóxica sobre los tejidos eritro y mielopoyéticos, algunos hidrocarburos policíclicos son cancerígenos cutáneos y diversos hidrocarburos aromáticos utilizados como disolventes se les ha relacionado con una glomerulonefritis crónica.

5.3.1. Benceno

El benceno es un líquido incoloro y volátil. Fue descubierto por Michael Faraday en 1825. Es un excelente disolvente de las grasas, siendo sus vapores más densos que el aire.

Fuentes Contaminantes

La exposición laboral al benceno proviene principalmente:

- Refinerías de petróleo.
- Industria química (fabricación de: etileno-estireno, cumeno-fenol, ciclohexano, clorobencenos, hexaclorociclohexano, hexaclorobenceno, anhídrido maleíco, nitrobenceno, alquil-bencenos, hidroquinonas, resorcina).
- Coquerías y hornos de coque.
- Gasolineras.
- Industria del calzado.
- Industria del caucho.
- Industria de curtidos y pieles.
- Artes gráficas.
- Extracción de esencias naturales.
- Industria de adhesivos y colas.

- Laboratorios químicos y bioquímicos.
- Pintores.
- Industria de muebles y madera.

Metabolismo y toxicidad

La principal vía de entrada es la respiratoria, secundariamente la vía cutánea. Después de su absorción menos del 1% del benceno se elimina directamente a través de la vía renal y entre el 10 y el 50% por el aire espirado.

La primera biotransformación es debida al sistema mono-oxigenasa que lo transforma en benceno-epóxido (posible causante de la mielotoxicidad). El benceno-epóxido puede ser transformado mediante una oxidación en fenol, que se elimina por la orina en forma de gluceno y sulfuro conjugados.

A partir del benceno-epóxido se transforma en dos metabolitos menores que son el l-fenilmercaptúrico y el ácido trans-trans-mucónico (concentraciones ambientales de 5 ppm de benceno corresponden entre 3 y 8 mg/l de ácido t-t-mucónico en orina).

La acción de la enzima epoxi-hidrasa transforma el grupo epóxido del benceno en benceno dihidrodiol, el cual es transformado rápidamente en catecol. Estas sustancias son transformadas en las benzoquinonas correspondientes. El catecol puede ser hidroxilado en 1,2,4-bencenotriol. También el fenol puede ser transformado en bifenoles a partir de peroxidasas presentes en la médula ósea.

Los metabolitos del benceno que se relacionan con la mielotoxicidad son: el benceno-epóxido, el catecol, hidroquinol, 1,2,4-bencenotriol y la 1,2 y 1,4 benzoquinonas.

Las benzoquinonas también se las ha relacionado con la inhibición de la síntesis de ADN, la formación de interleukina-2 y del factor de crecimiento de las células T.

LISTADO DE LOS PRODUCTOS CANCERÍGENOS MÁS COMÚNMENTE UTILIZADOS EN EL TRABAJO

La relación entre los efectos tóxicos en el hombre y la exposición ambiental al benceno vienen expresados en la tabla 5.1.

La sintomatología clínica puede aparecer años después de haber dejado el contacto con el benceno. La forma clásica del benzolismo es una anemia aplásica, que se inicia con una disminución de las plaquetas seguida de una disminución de los leucocitos polinucleares y terminando con los eritrocitos. En los casos graves se instaura una pancitopenia. La trombocitopenia es causante de: púrpura, gingivorragias, epistaxis, equimosis, menorragias y hemorragias centrales.

La granulopenia favorece la aparición de infecciones. El examen de la médula ósea muestra una imagen hipocelular, con predominio de linfocitos, reemplazando el tejido hematopoyético por tejido graso.

El pronóstico de la anemia aplásica por benceno es muy grave, encontrándose la letalidad entre el 10 y el 50% de los casos. Se considera que el riesgo de aplasia es muy elevado cuando las concentraciones de benceno ambiental sobrepasan las 50 ppm.

También es elevado el riesgo de que aparezcan leucemias y síndromes mieloproliferativos (leucemia mieloide aguda, eritroleucemia, mielomonocítica aguda, mielomonocítica crónica, mielofibrosis, metaplasia mieloide, linfoblástica aguda, mielocítica crónica) además de linfomas y otros tipos de cánceres.

Control biológico y ambiental

En el control biológico de los trabajadores expuestos al benceno se debe de determinar las concentraciones del fenilmercaptúrico en orina las cuales no deberían sobrepasar los 0.045 mg/g creatinina y del t-t-mucónico en orina cuyo VLB es de 2 mg/l. El VLA-ED, 2019 es de 1 ppm.

Tabla 5.1. Relación entre la exposición al benceno y los efectos tóxicos en el hombre

Concentraciones (ppm)	Efectos tóxicos
10.000	Muerte
4.000	Narcosis
200-400	Riesgo de pancitopenia severa
125-199	Riesgo de leucemia
65-125	Ligeras formas de pancitopenia
40-64	Hemocitopenia
25-40	Disminución de la hemoglobina
10-20	Probable riesgo de leucemia
1-10	Alteraciones cromosómicas

5.3.2. Hidrocarburos aromáticos policíclicos

Tipos de Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAPs)

Los Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAPs) constituyen un grupo de más de 100 sustancias orgánicas diferentes formadas por grupos de dos a seis anillos de cinco o seis átomos de carbono. Se encuentran de forma natural en el carbón bituminoso, como la hulla, y en sus productos destilados, concentrándose especialmente en las fracciones más pesadas, como las breas y alquitranes. También se hallan en los derivados del petróleo, como los aceites pesados, betunes y asfaltos, aunque en menor proporción. Pueden formarse HAP en la mayoría de los procesos de combustión incompleta y de pirolisis de una gran cantidad de materiales orgánicos, como madera, grasa, aceite y residuos domésticos.

Normalmente los HAPs se encuentran formando mezclas complejas. En algunos procesos industriales, como en los humos emitidos en los hornos de coque, se han identificado hasta 38 HAPs diferentes, aunque en la evaluación de las exposiciones profesionales normalmente se limita el número de sustancias investigadas. Así, por ejemplo, en las listas de HAPs de los métodos analíticos de NIOSH o del INSHT sólo se incluyen las 17 sustancias que se relacionan en la tabla 5.2:

LISTADO DE LOS PRODUCTOS CANCERÍGENOS MÁS COMÚNMENTE UTILIZADOS EN EL TRABAJO

Tabla 5.2. HAPs incluidos en el método MTA/MA-39/A00 del INSHT

N.º	SUSTANCIA	T.F ¹⁰ (°C)	T.E ¹¹ (°C)
1	Naftaleno	80.2	218
2	Acenaftileno	92.5	280
3	Acenafteno	93.5	279
4	Fluoreno	115	295
5	Antraceno	215	340
6	Fenantreno	99	340
7	Fluoranteno	108	384
8	Pireno	151	404
9	Benzo(α)antraceno	167	435
10	Criseno	258	448
11	Benzo(b)fluoranteno	168	–
12	Benzo(k)fluoranteno	217	480
13	Benzo(α)pireno	177	495
14	Benzo(e)pireno	178	311
15	Benzo(ghi)perileno	278	–
16	Indeno(123cd)pireno	164	–
17	Dibenzo(ah)antraceno	270	524

Principales Fuentes de HAPs

Hay fuentes naturales de HAPs como las erupciones volcánicas y los incendios forestales. La actividad humana produce HAPs, especialmente en los procesos de combustión para calefacción, producción de energía y transporte. Las concentraciones ambientales de HAPs que se incluyen en el estudio realizado por el Grupo de Trabajo HAPs de la Comisión Europea muestran las diferencias que existen en diferentes zonas de actividad.

Las concentraciones sumadas de todos los HAPs se resumen en la siguiente ta-

10. T.F.: Temperatura de fusión

11. T.E.: Temperatura de ebullición

bla (Tabla 5.3.). Se observa que en las zonas industriales es donde se hallan las concentraciones atmosféricas más elevadas, aunque en algunas zonas rurales también aparecen concentraciones relativamente altas, siendo debido, probablemente, al uso más generalizado de la leña como combustible para la calefacción doméstica en hogares y estufas.

Tabla 5.3. Resumen de las concentraciones de HAPs en diferentes ambientes

ZONA	Concentración HAPs total (ng/m ³)
Lugares Remotos	0.6 - 1.07
Zonas Rurales	1.74 - 238.8
Zonas Urbanas	2.5 - 15.6
Tráfico	24.3 - 53.5
Zonas Industriales	235.9 - 582.8

Una fuente muy importante de HAPs es el humo de tabaco siendo, probablemente, la vía más importante de absorción en el caso de los fumadores. Por otro lado, algunos alimentos pueden contener HAPs, especialmente los productos ahumados y los cocinados a temperaturas elevadas como la carne a la parrilla.

Exposición laboral a HAPs

Los Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos están presentes en los aceites minerales, los betunes, breas y alquitranes. También se forman en las combustiones incompletas de materiales orgánicos, por lo que están presentes en numerosos ambientes industriales.

Las actividades industriales donde se producen las exposiciones más intensas a HAPs, son las relacionadas con la destilación de hulla, como los hornos de fabricación de cok y en la utilización de las breas de hulla. También se producen HAPs en las acerías y fundiciones de hierro, en la obtención de aluminio por electrolisis, en la fabricación de electrodos de grafito, la pavimentación con asfalto y la fabricación de negro de humo, entre otros muchos procesos industriales.

LISTADO DE LOS PRODUCTOS CANCERÍGENOS MÁS COMÚNMENTE UTILIZADOS EN EL TRABAJO

La exposición a HAPs en el trabajo se produce principalmente por vía inhalatoria en los procesos en los que se producen humos. También puede existir impregnación por vía dérmica cuando se producen contactos con productos que los contienen. Las principales actividades industriales en las que puede existir exposiciones a HAPs más intensas y de forma más frecuente son las siguientes:

- Fabricación de carbón de cok o coque: el coque se obtiene por destilación seca de la hulla en instalaciones industriales que agrupan una serie de hornos (Baterías de cok). El proceso de fabricación es discontinuo y comprende procesos abiertos como la carga del horno con hulla, la descarga del carbón incandescente y su apagado con agua que generan una gran cantidad de humo.
- Obtención y procesamiento del alquitrán de hulla: el alquitrán de hulla se obtiene como subproducto de la fabricación de coque. De la destilación del alquitrán de hulla se obtiene aceite de creosota y brea. El aceite de creosota o creosota contiene una gran cantidad de sustancias químicas que se fraccionan por destilaciones sucesivas para obtener compuestos aromáticos volátiles como benceno y fenol, aceites base y parafinas. El residuo final de la destilación total es la brea de hulla.
- Aplicación de creosota para la preservación de madera: la creosota se ha utilizado ampliamente para la protección de maderas expuestas a la intemperie como las traviesas de ferrocarril y los postes para instalaciones eléctricas o telefónicas.
- Asfaltado de calles y carreteras: el asfalto es una mezcla de betún o alquitrán con gravas y arenas utilizado para pavimentar. Normalmente se utilizan betunes para la fabricación de los asfaltos. El betún es la fracción residual pesada de mayor punto de ebullición resultante de la destilación del petróleo. El proceso de asfaltado normalmente se realiza en caliente, produciéndose la emisión de humos.
- Recubrimiento e impermeabilización de techos: normalmente se utilizan telas asfálticas obtenidas con betún, que se aplican en caliente.
- Fabricación de negro de humo: el negro de humo se produce por la combustión incompleta de productos petrolíferos. Básicamente está compuesto por carbono amorfo. La mayor parte de la producción de negro de humo se utiliza en la fabricación de neumáticos. También se utiliza en la fabricación de pigmentos tintas y «tóner» para impresoras.

- Fabricación de electrodos de carbón: los electrodos de carbón se utilizan en los procesos electrolíticos y en los hornos de arco. Se fabrican con coque aglomerado con brea fundida.
- Fabricación de aluminio: el aluminio se obtiene por electrolisis de sales fundidas (Criolita) utilizando electrodos de carbón. En algunos procesos las cubas electrolíticas se protegen con una capa de brea fundida para evitar el desprendimiento de gases tóxicos (flúor) en el ánodo.

Toxicidad de los HAPs

La importancia desde el punto de vista toxicológico de los HAPs es que algunos de ellos se les considera cancerígenos principalmente: Benzo (α) pireno, Benzo (α) antraceno y el Benzo (a,h) antraceno.

El tipo de cáncer que se relaciona con la exposición a hidrocarburos policíclicos aromáticos son cánceres cutáneos (rostro y escroto) y pulmonares.

La acción cancerígena del humo del tabaco sobre los pulmones podría ser debida a las concentraciones de hidrocarburos policíclicos aromáticos que contienen (destacando el Benzo (α) pireno).

Control biológico y tratamiento

La determinación de 1-hidroxicipireno en orina podría servir como marcador biológico a la exposición a hidrocarburos policíclicos aromáticos, no hay valores límites biológicos en España y las recomendaciones en otros países como la AC-GIH en Estados Unidos tienen un valor de referencia de 1 $\mu\text{g/litro}$ y la guía de la HSE de Inglaterra utilizan valores de 0.08 $\mu\text{g/litro}$, la interferencia del hábito tabáquico es muy importante.

Se ha encontrado que la administración de 1 gramo de vitamina C/día/5 días semana/3 meses, reduce las anomalías cromosómicas halladas en los linfocitos circulantes.

5.3.2.1. Amino y nitro derivados aromáticos

Se conoce con el nombre genérico de aminas aromáticas a aquellas sustancias que contienen un grupo o diversos grupos amino ($-NH_2$), unidos a núcleos aromáticos, tipo benceno, naftaleno, antraceno, etc.

Si bien son compuestos que se conocen desde hace tiempo, sus aplicaciones industriales se encuentran, fundamentalmente, ligadas a la industria de colorantes orgánicos sintéticos, la cual se inició a mediados del siglo pasado en Alemania y Gran Bretaña.

Hoy en día, las aplicaciones de estas aminas se han expandido a otros campos de la actividad industrial a más de la tintura de materiales textiles, cuero, papel y madera, tal como puede ser la fabricación de ciertas fibras textiles o de determinados tipos de plásticos, o bien las aplicaciones en el campo de la química analítica o el análisis bioquímico.

Durante el transcurso del desarrollo industrial de las aminas aromáticas, se encontraron pronto implicaciones no deseables para las personas que se encontraban expuestas en su trabajo a éstas, ya que aparecieron un número de cánceres de vejiga urinaria muy superior al de las personas no expuestas. Esto hizo que, a mediados de este siglo, en distintos países industrializados, se legislase prohibiendo el uso de determinadas aminas aromáticas, principalmente la bencidina y la 2- o beta-naftilamina.

Fuentes contaminantes

Las principales utilidades y fuentes contaminantes de los amino y nitro derivados aromáticos vienen expresados en la tabla 5.4.

Tabla 5.4. Usos y fuentes contaminantes de los amino y nitro derivados aromáticos

- Materias primas y de síntesis en la fabricación de colorantes y pigmentos orgánicos.
- Intermediarios en la fabricación de antioxidantes, acelerantes de la vulcanización y de otros productos auxiliares del caucho.
- Obtención de poliuretanos y poliisocianatos y en algunas resinas epoxi.
- Obtención de acetanilida, sulfamidas, analgésicos (fenacetina).
- Uso con tintes en industria textil, cuero, papel, madera y plásticos.
- Artes gráficas y tintes de impresión.
- Reactivos del laboratorio.
- Preparación de compuestos antineoplásicos.
- Pesticidas (dinitro-ortocresol).
- Fabricación de explosivos y municiones (dinitrobenceno, trinitrotolueno).
- Perfumería (nitrobenceno)

Metabolismo y Toxicidad

Acción metahemoglobinizante

Diversos compuestos amino y nitro aromáticos pueden oxidar el hierro ferroso de la hemoglobina en hierro férrico (metahemoglobina) que no puede transportar el oxígeno hacia los tejidos. Algunas veces el compuesto inicial no es metahemoglobinizante, pero sí lo son sus metabolitos activos.

Algunos compuestos como la hidroquinona, el orto-nitrofenol, el paranitrotolueno, el dinitrofenol y el dinitrocresol no son metahemoglobinizantes.

Además de la acción metahemoglobinizante a veces se asocia una anemia hemolítica con ictericia.

Acción sensibilizante

Aunque se describen casos de asma bronquial, las dermatitis alérgicas son más frecuentes (parafenildiamina, para-aminofenol, el tetril, isopropilaminodifenilamina).



Acción hepato-renal

Algunas de estas sustancias pueden ocasionar hepatopatías y necrosis tubular aguda.

Anemia aplásica

El trinitrotolueno puede ejercer una acción aplasante sobre la médula ósea.

Acción Cancerígena

Ciertas aminas aromáticas producen cáncer de vejiga urinaria (4-aminodifenil, benzidina, beta-naftilamina, la alfa-naftilamina (debido a las impurezas de beta-naftilamina que contiene), clornafazina y durante el proceso de fabricación de auramina y magenta.

En la tabla 5.5. vienen descritas las aminas aromáticas y colorantes azoicos que pertenecen al grupo 1 y el 2 A de la IARC.

Tabla 5.5. Aminas aromáticas y colorantes azoicos con relación a los grupos 1 y 2 a de la IARC

Grupo 1:

- 4-Aminodifenilo.
- Bencidina.
- Fabricación de auramina y magenta.
- 2-Naftilamina (beta Naftilamina) y la 1-Naftilamina (alfa Naftilamina) debido a las impurezas de la primera.
- Clornafazina (N,N-bis (Clorometil-2-naftilamina)).

Grupo 2 A:

- Colorantes derivados de la bencidina.
- MOCA (4,4´ - Metilen bis (2-cloroanilina)).

Acción mutágena

Numerosas aminas aromáticas utilizadas como colorantes son mutágenas (mfe-nildiamina,1-3,diamino-4-metoxibenceno,2-metil-1,4-fenildiamina, mtolueno-diamina, 2-nitro-orto-fenildiamina).

Acción teratógena y de la reproducción

En estudios experimentales se ha encontrado que sustancias como el 2,5 diaminotolueno producen malformaciones congénitas. Se han encontrado casos de oligospermia en trabajadores que fabrican 1,3 dinitrobenceno.

Control biológico y ambiental.

De todos ellos destaca la anilina(aminobenceno) por parte de los aminoderivados aromáticos y al nitrobenceno de los nitroderivados aromáticos.

El metabolito mayoritario de la anilina es el para-amino-fenol urinario el VLB es de 50 mg/L, actualmente también se ha añadido las determinaciones de anilina en orina su VLB es de 0.5 mg/l. El VLA (2019) de la anilina es de 2 ppm.

El metabolito mayoritario del nitrobenceno es el para-nitro-fenol urinario, las concentraciones deben de ser inferiores a los 5 mg/g creatinina. El valor máximo aceptable de metahemoglobina en sangre es del 1.5%.

5.3.2.2. Nitrosaminas

Fuentes contaminantes

Las nitrosaminas son un grupo de compuestos en los que un grupo nitroso está conectado a través de un enlace amina al resto de hidrocarburo. Hay varios compuestos diferentes que podrían incluirse en esta descripción general. Ha



habido preocupación de que las nitrosaminas encontradas en el estómago después de la ingestión de carnes procesadas puedan aumentar la incidencia de cáncer. Las N-nitrosaminas volátiles se detectaron en productos de caucho como guantes, globos, juguetes, tetinas para biberones, chupetes, entre otros. En 2003, los investigadores holandeses aportaron un tipo de chupete de caucho natural que tenía cantidades extraíbles de sustancias nitrosables (0.23 mg / kg). Como medida de precaución, este producto fue retirado del mercado. La mayoría de los chupetes para bebés están hechos de gomas de silicona que contienen siloxanos extraíbles. La n-nitrosodimetilamina se encuentra en el humo del cigarrillo y se produce como un subproducto de desinfección del agua potable.

La mayoría de las agencias académicas, científicas y profesionales cuando se refieren a la toxicidad de las nitrosaminas utilizan como la más representativa de todas ellas a la dimetilnitrosamina.

Toxicocinética y metabolismo

Se absorbe por ingestión, a través de la piel intacta y por inhalación.

Rápidamente es metabolizado y excretado. Se piensa que los metabolitos son los carcinógenos.

La dimetilnitrosamina se activa mediante DMNA-desmetilasa, una isozima de la subfamilia del citocromo P-450. El primer paso es la oxigenación del carbono alfa, seguido de la escisión no enzimática del grupo metilo hidroxilado para producir formaldehído y metildiazohidróxido. Esto conduce a la formación de un ion metonio, que se cree que es la especie activa para la metilación de los sitios nucleofílicos en la célula.

La principal vía de eliminación es la renal.

La DMNA es un potente agente de metilación. La exposición aguda a dimetilnitrosamina causa necrosis hepática, mientras que la exposición crónica induce

tumores hepáticos a través de la alquilación recurrente. Los metabolitos reactivos son responsables de la toxicidad de la dimetilnitrosamina.

Carcinogénesis

- Se encontró una fuerte correlación entre el tumor de pulmón y las concentraciones de O-metilguanina (un producto de metilo de ADN derivado de las nitrosaminas) en el ADN de pulmón.
- La DMNA ejerce su efecto carcinogénico después del metabolismo del citocromo P-450 en un metabolito activo que produce la generación de electrófilos mutagénicos implicados en los efectos carcinogénicos (Camus et al, 1993).
- Los tumores de pulmón inducidos por dimetilnitrosamina en ratones tenían una alta frecuencia de genes K-ras activados mutacionalmente; en ratones híbridos, el gen activado era generalmente del progenitor susceptible.

Legislación Unión Europea (Reglamento CE/1272/2008)

Categoría 1 B: carcinógeno humano probable: se basa en pruebas suficientes de carcinogenicidad en animales.

5.4. Exposición a fibras y/o polvo

En este apartado se describen las patologías ocasionadas por la exposición a fibras de amianto.

El asbesto (o amianto) es una terminología genérica que incluyen a seis variedades de silicatos fibrosos naturales: el crisotilo (grupo de las serpentinas), la amosita, la crocidolita, la antofilita, la actinolita y la tremolita (grupo de los anfíboles).

Las variedades utilizadas son el crisotilo (representa aproximadamente el 90 % del amianto utilizado, siendo de unos 5 millones de toneladas entre 1975 y 1980), la amosita y la crocidolita.



Fuentes contaminantes

Las excelentes propiedades del amianto, su abundancia en la naturaleza y su bajo coste de extracción y aplicación hacen que se haya empleado de forma masiva en el ámbito laboral.

El sector de la construcción (renovación, mantenimiento y demolición) es donde hay un mayor número de trabajadores expuestos. Hay diversos lugares donde los suelos son ricos en minerales de asbesto (Córcega, Turquía, Grecia, Finlandia, Chipre, Bulgaria y Nueva Caledonia) pudiéndose contaminar los habitantes de dichas zonas geográficas.

Durante años se utilizó el crisotilo (amianto blanco) en utensilios de uso doméstico pudiendo ser una fuente contaminante no laboral de amianto, entre estos utensilios destacan las estufas, tostadoras, calderas, hornos, planchas, fundas de planchado, secadoras de pelo, etc.

En diciembre del año 2002, se prohibió totalmente el uso, comercialización y producción de cualquier tipo de amianto en España. Hasta entonces se ha utilizado, tanto en interiores como en el exterior de los edificios, materiales de construcción que contienen amianto.

La manipulación del amianto o materiales que lo contengan pueden derivar en exposición por contacto o inhalación y está demostrado el riesgo de desarrollar desde lesiones cutáneas hasta enfermedades digestivas o fundamentalmente pulmonares, progresivas, malignas e incapacitantes.

Metabolismo y toxicidad

La peligrosidad del asbesto para la salud ha sido señalada y está fuera de toda duda, en especial inhalado en suficiente intensidad genera el riesgo de padecer enfermedades respiratorias, tales como: placas pleurales, derrame pleural, fibrosis pleural, engrosamiento pleural difuso o patologías malignas como asbestosis, mesotelioma maligno y cáncer de pulmón, además de neoplasias en otras

localizaciones (recientemente se considera que el cáncer de laringe puede ser de origen profesional). Esta peligrosidad está condicionada a su friabilidad (facilidad para liberar fibras de amianto al aire), accesibilidad al material, exposición a vibraciones o corrientes de aire y erosiones.

El crisotilo o asbesto blanco, que es la forma más comúnmente utilizada de asbesto en el mundo, es «el menos lesivo para el ser humano». Debido a su morfología el crisotilo lo hace susceptible de aclaramiento y degradación por el sistema celular pulmonar, y en los análisis histológicos de muestras de personal expuesto al crisotilo es difícil encontrarlo, o no se le encuentra, o sus fibras se hallan en formas degradadas; pero, es de primerísima importancia resaltar que, a pesar de lo anterior en el tejido pulmonar que fue afectado por el amianto blanco, persisten los fenómenos inflamatorios y fibrosos, permanentemente referidos como causantes de los cambios patológicos que ocurren después de una exposición.

No es el caso de las otras variedades de asbesto, en especial el Asbesto azul, crocidolita, que característicamente contiene fibras lineales, finas, punzantes, no expulsables, que perforan fácilmente la pleura y no degradables por medio propios del organismo y que son altísimamente lesivos para el sistema respiratorio.

Sin embargo, desde 2003 los datos procedentes de 25 países europeos refieren una amplia variación en la tasa de incidencia de mesotelioma estandarizada por edad y por origen geográfico, es así como: las tasas anuales en varones limitada por edad de 40-74 años, oscilan entre los 8 casos por 100.000 habitantes en Inglaterra y Holanda hasta menos de 1 caso por 100.000 en España. Las enfermedades causadas por asbesto, las características del problema y sus consecuencias para la salud, ofrecen un muy escaso margen terapéutico, lo que hace aún más imperativo la vigilancia epidemiológica, la prevención, y el control de las sinergias en especial con el tabaquismo.



Principales parámetros de toxicidad de las fibras de asbesto (o amianto).

Características de las fibras

Para que las fibras puedan ocasionar alteraciones pulmonares deben de ser inhaladas, depositadas y retenidas en el pulmón. La condición principal de la respirabilidad de las fibras es que el diámetro físico sea menor de 3 micras.

La Biopersistencia

La biopersistencia es el tiempo de retención de las fibras en el pulmón. La biopersistencia de las fibras de crisotilo es mucho menor que la de los anfíboles. En estudios realizados en animales de experimentación se ha encontrado que la persistencia del crisotilo va desde pocas semanas a varios meses mientras que la de los anfíboles (amosita y la crocidolita) persisten durante años.

Tipos de fibras

Los diferentes estudios epidemiológicos encuentran una mayor incidencia de mesotelioma en los trabajadores expuestos a anfíboles respecto a los que están expuestos a mezclas de fibras (anfíboles y serpentinas) y mucho menor a los que únicamente están expuestos a crisotilo. Estas diferencias probablemente son debidas a las características de las fibras y su biopersistencia como sea ha comentado anteriormente.

Las fibras penetran a través de la inhalación. Las fibras de asbesto anfíboles son más biopersistentes. Pueden ser identificados décadas después del cese de la exposición.

Después de la fagocitosis por los macrófagos alveolares, algunas fibras están recubiertas con una vaina de hemosiderina que conduce a la formación de cuerpos ferruginosos.

Los cuerpos de asbesto se forman más rápidamente sobre las fibras largas (> 10 μ). CAS se almacena por mucho tiempo en el pulmón y en el caso del amianto se pueden encontrar en concentraciones inusualmente altas incluso 35 años después del final de la exposición.

Clínica de la patología por exposición al Amianto.

Todos estamos expuestos a cantidades diversas de asbesto dado su estado ubicuo en la naturaleza; por lo tanto, la posibilidad de daño a la salud en relación a la exposición al asbesto, no solo se da en los trabajadores directamente manipuladores de amianto, sino que también hay peligro en las exposiciones no laborales a las que se enfrentan las familias de trabajadores (esposas, esposos, hijos, convivientes). Incluso es importante resaltar la eventual contaminación ambiental al vivir cerca de lugares donde se utilizaba el amianto o en zonas en las cuales los productos de amianto están liberando fibras y contaminando el ambiente en su proceso de deterioro por uso, vibración o daño físico por exposición a los elementos.

En el contexto de la exposición al amianto está muy bien documentada y comprobada la acción sinérgica, multiplicadora y potenciadora del riesgo de padecer patología pulmonar, cuando se presenta la asociación entre: exposición al amianto y el hábito de fumar.

La inhalación de fibras de asbesto conduce a fibrosis pulmonar difusa, de predominio intersticial y subpleural, con pocos cambios inflamatorios y fibroblásticos. Los primeros afectados son los bronquiolos con progresión hacia los alvéolos terminales, hasta poder llegar a producir casos de destrucción en panal de abejas y formación de quistes. Al examen histológico las fibras de asbesto pueden determinarse partículas con la tinción de hierro, que exponen los llamados «cuerpos ferruginosos o cuerpos de asbesto», que se tiñen en tonos azules y contienen fibras de amianto recubiertas con complejos de proteína y hierro o parcialmente digeridas por los leucocitos pulmonares.

Estos cuerpos de asbesto, también pueden verse en los nódulos linfáticos y su presencia en cualquier parte del árbol bronquial son soporte del diagnóstico de asbestosis.



Después de un tiempo de latencia de 2 a 3 décadas, la primera y más frecuente causa de consulta es la disnea progresiva en ejercicio y la tos seca crónica. Posteriormente se presenta dolor pleurítico y sensación de opresión o «estrechez» torácica. El examen físico revelará estertores crepitantes finos inicialmente en las bases al final de la inspiración que progresivamente involucrarán todos los campos pulmonares y toda la inspiración. A medida que la enfermedad progresa, se podrá generar fallo cardíaco derecho, cianosis, ingurgitación yugular, reflujo hepato yugular, edemas, y aparecerán los dedos en palillo de tambor.

Diagnóstico, tratamiento y prevención

Las pruebas de función respiratoria demostrarán un patrón ventilatorio restrictivo, en donde la disminución de la transferencia gaseosa con la afectación de la difusión de monóxido de carbono DLCO es el primer cambio sugestivo de patología, que se considera establecida cuando se objetiva la disminución de los volúmenes pulmonares en especial de la FVC; posteriormente aparecerán los cambios radiográficos. A medida que se progresa en severidad la hipoxemia es mayor y la tolerancia al ejercicio cada vez es menor. Desde 2004 la American Thoracic Society reconoce también para la asbestosis, la posibilidad de presencia de un patrón ventilatorio mixto con un patrón de obstrucción, incluso en pacientes no fumadores.

En cuanto a los Rx de tórax, los hallazgos iniciales son opacidades nódulo-reticulares, más frecuentemente bilaterales, con tendencia temprana a ser basales, con progresión apical, los signos radiográficos de progresión son las formaciones en «panal de abejas», opacidades en «vidrio esmerilado», la imagen de «corazón peludo», además de la pobre definición de los contornos diafragmáticos. En el supuesto de encontrar nódulos hiliares se debe sospechar otra patología.

En las imágenes pleurales entre los hallazgos más comunes están el engrosamiento pleural y las bandas fibróticas, que son más visibles con la Tomografía Computarizada, además es posible demostrar evidencia de exposición al amianto por la presencia de placas pleurales, efusiones benignas y atelectasias redondas. Actualmente, en los casos en los cuales la radiografía de tórax es indetermi-

nada y la TAC es sugestiva de patología se propone el uso de TAC-AR (Tomografía axial computarizada de alta resolución) que puede demostrar aumento del septo intralobular, líneas subpleurales curvilíneas, bandas parenquimatosas, formaciones císticas, opacidades en formas de puntos y el signo de «panal de abejas», todas ellas sugestivas de fibrosis ductal. Los patrones císticos y los cambios intersticiales son predominantemente vistos en la periferia de los lóbulos pulmonares inferiores.

Dado que no existe aún ninguna terapia efectiva para la asbestosis; el manejo de la patología se focaliza en la prevención y el tratamiento sintomático. La prevención primaria será la desaparición de la exposición, suspensión del hábito de fumar, inmunización contra la neumonía neumocócica, vacunación anual contra la influenza y el tratamiento de las patologías respiratorias coexistentes, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluso se debe tener entre las medidas a adoptar los tratamientos paliativos, que se reservan para los casos más severos o terminales.

La Sociedad Torácica Americana (ATS) en 2004 definió 3 criterios diagnósticos a cumplir ante la sospecha de enfermedad causada por la inhalación de amianto.

- a) Evidencia documentada de exposición por historia laboral o medioambiental, marcadores de exposición (tipo placas pleurales), cuerpos de asbesto (CA) u otros medios.
- b) Evidencia de patología pulmonar estructural consistente con enfermedad relacionada con el asbesto, documentada por imagen o histología.
- c) Exclusión de alternativa plausible que justifique los hallazgos.

Si no hay constancia de exposición al asbesto el diagnóstico de enfermedad relacionada es muy difícil de establecer, puesto que el cuadro clínico es inespecífico en la gran mayoría de los casos, ejemplo de ello es la marcada similitud entre neumonitis intersticial que generan las distintas patologías y la generada por la asbestosis.

Incluso la distinción histológica entre mesotelioma maligno de tipo epitelial y el adenocarcinoma metastásico se dificulta si al anatómo-patólogo no se le advier-

LISTADO DE LOS PRODUCTOS CANCERÍGENOS MÁS COMÚNMENTE UTILIZADOS EN EL TRABAJO

te del antecedente de exposición al asbesto para así generar la sospecha y llevar a cabo las técnicas inmunohistoquímicas necesarias para desarrollar un diagnóstico diferencial adecuado.

El antecedente de exposición al amianto no introduce variaciones clínicas relevantes en la consideración de cáncer de pulmón, pero si es clave para el reconocimiento de la enfermedad profesional.

Para verificar la exposición previa e investigar la magnitud del riesgo se requiere del análisis del contenido de asbesto en el pulmón:

- a) Estudios radiográficos: radiología convencional, Tomografía computarizada CT y Tomografía computarizada de alta resolución – HRCT.
- b) Microscopia óptica con búsqueda específica de cuerpos ferruginosos o cuerpos de amianto (CF o CA) en el interior de los macrófagos.
- c) Lavado Bronco alveolar.
- d) Pruebas de función pulmonar.

Para la consideración de exposición: es necesario conocer las concentraciones de referencia en cada población de cuerpos de amianto (CA) en tejido pulmonar, mediante el análisis de individuos sin exposición laboral conocida. Para crear valores de referencia, a partir de los cuales poder diferenciar las concentraciones con potencial patológico de las meramente atribuibles a exposiciones ambientales y que no confieren riesgo de enfermedad.

En 2010 se publicó el primer estudio que aborda la exposición ambiental a asbesto, en la población urbana española. Esa publicación sugirió que una correcta interpretación de los valores de cuerpos de amianto (CA) en pulmón de personas sin exposición laboral demostrable, se han de incluir a quienes hubiesen vivido en una zona urbana por al menos 10 años antes de su muerte y que los sujetos no hubiesen padecido enfermedad pulmonar crónica, enunciando los resultados conforme al acuerdo internacional o sea en CA por gramos de tejido pulmonar seco.

La concentración media de amianto en los lóbulos pulmonares interiores fue ligeramente superior, pero sin significancia estadística, que parecen indicar que,

con exposiciones de amianto no laboral, no se producen diferencias en diferentes zonas pulmonares de depósito de los CA.

La presencia de amianto en el pulmón de sujetos en teoría no expuestos se explica por la presencia ambiental en el aire de las ciudades. Además de la inhalación ambiental, que puede verse incrementada si la persona ha vivido cerca de industrias en las que se ha manipulado amianto, existen otras fuentes de exposición que, a menudo, pasan inadvertidas, tanto en el ámbito doméstico como laboral.

Hay que tener en cuenta que el amianto, tras ser inhalado, experimenta un proceso de drenaje que modifica su depósito final. En el caso del crisotilo, se sabe que este es drenado en un porcentaje considerable tras su inhalación, con lo cual el depósito que se detecta años después puede no reflejar la intensidad de la exposición. Ello tiene importancia especial en nuestro medio, ya que se ha publicado que la mayoría de amianto importado en los últimos años correspondió a crisotilo.

La mayoría de la población urbana en el medio urbano tiene concentraciones de amianto en pulmón, con valores que se sitúan por debajo de 300 CA/g de tejido seco, por lo que se ha determinado como valor patológico las concentraciones de 1.000 CA/g de pulmón seco, sin consideración de la zona pulmonar afecta.

El criterio del grupo de trabajo de la European Respiratory Society desde 1998, para definir patología asociada a la exposición laboral al amianto, aún vigente, es:

- > 1000 cuerpos de amianto por gramo de pulmón seco 0,
- > 1 cuerpo de amianto/ml en lavado bronco alveolar 0,
- > un millón de fibras de amianto por gramo de pulmón seco.

Respecto al tipo de fibras de amianto que se depositan en España, gracias al estudio efectuado por microscopía electrónica, aparentemente, la gran mayoría de amianto depositado son anfíboles, mientras que el crisotilo, la forma más comercializada, está casi ausente, lo que refuerza la hipótesis de que este tipo de amianto se puede fragmentar y eliminar.

LISTADO DE LOS PRODUCTOS CANCERÍGENOS MÁS COMÚNMENTE UTILIZADOS EN EL TRABAJO

Las investigaciones actuales que buscan cuantificar el amianto en muestras de los pacientes, refieren, que el esputo es una muestra poco rentable, con una baja sensibilidad y especificidad. En cambio, tanto las muestras de pulmón como la de lavado bronco alveolar han demostrado un valor evidente. En general, el amianto se puede detectar de dos maneras:

En forma de cuerpos de amianto: fibras recubiertas por material férrico, visibles por microscopía óptica. En forma de fibras de amianto: para ello se necesita microscopía electrónica. La detección de las fibras de asbesto requiere de microscopía electrónica y si se desea identificar la composición química de la fibra, existen entre otros métodos el análisis de dispersión de energía de rayos X.

Ambos casos requieren una alta cualificación del laboratorio tanto para preparar las muestras como para eliminar de ellas la materia orgánica.

Patología benigna por la exposición a asbestos: derrame pleural benigno, fibrosis pleural, engrosamiento pleural difuso, placas pleurales, bandas parenquimatosas y atelectasias redonda.

Conforme a las guías de estudio de las patologías asociadas al asbesto y acorde a un amplio consenso mundial, se considera que las diferentes formas de exposición al amianto pueden causar afectación no neoplásica pleuro-pulmonar, con insuficiencia respiratoria más o menos severa, según el caso. La exposición lesiona tanto la pleura visceral como la parietal.

La manifestación más común de exposición a asbesto es la enfermedad pleural, fue en los años 30 del siglo XX cuando por primera vez se relacionaron estos dos conceptos. Se considera que la primera de estas presentaciones son los episodios de efusión o derrame pleural benignos, que anteceden en la mayoría de los casos a una fibrosis pleural difusa o engrosamiento pleural, que llevara a la formación de posibles adherencias, placas pleurales y obliteración del espacio interpleural. Todas son indicativas de progresión de la enfermedad, sin embargo, tienen diferente anatomía patológica, historia natural y pronóstico y en todos los casos solo cuentan con tratamiento de soporte.

Las fibras de asbesto por sí mismas inducen efusión pleural exudativa que puede o no ser sintomática y que se desarrolla entre el 31.4% y 37% de los pacientes posteriormente diagnosticados de patología secundaria a la exposición; es característico que después de cada episodio de derrame se incrementa el engrosamiento pleural. Lo que puede indicar que este engrosamiento tiene en la efusión su base de desarrollo. Sin embargo, solo en el 10.3% de los pacientes coexisten el engrosamiento pleural y la asbestosis. La efusión no es predictiva de desarrollo de mesotelioma.

En cuanto a las placas pleurales se describen como discretas áreas de fibrosis pulmonar, relativamente acelulares y a vasculares que se levantan desde la pleura parietal y la superficie superior del diafragma, su más aceptado mecanismo de producción indica que se generan por el transporte de las fibras de asbesto por el drenaje linfático desde los nódulos linfáticos mediastinales hasta los linfáticos retro esternales e intercostales y desde allí al espacio interpleural.

Macroscópicamente las placas tienen un color blanquecino con apariencia de «cera de velas», son redondeadas, de rebordes bien definidos, están compuestas por fibras de colágeno anudadas, con calcificación central y con frecuencia inducen la reducción de la FVC. La mayoría de las veces, son hallazgos casuales a la exploración radiográfica del tórax. Se les considera marcadores de exposición al asbesto y se les asocia con una mayor probabilidad de desarrollar mesotelioma y cáncer de pulmón, pero no hay evidencia que confirme, que ellas por sí mismas sean premalignas.

Desde la primera vez que se determina un derrame pleural benigno y la aparición del engrosamiento pleural en promedio transcurre un año; entre la formación de placas pleurales y la aparición de asbestosis usualmente pasarán 20-30 años.

Las bandas parenquimatosas son lesiones lineares de 2-5 cm de longitud, opacas, que se extienden a través del parénquima pulmonar y hacen contacto con la pleura; transcurren a lo largo de las capas bronco vasculares o los septos interlobulares, y generalmente indican fibrosis pleural moderada. Descritas con el signo radiológico de «patas de galle» o «crowfeet» son indicativas de fibrosis focal.



Ahora bien, las atelectásias redondas son áreas de pleuritis contraída, o pleuro-ma o «síndrome de Blesovsky». Resultado de la invaginación de una porción de pleura visceral fibrótica engrosada por el colapso y la inflamación crónica. Se les describe con el signo de «cometa» que se refiere a una masa conectada por bandas fibrosas a un área de engrosamiento pleural, con apariencia características en la TAC-AR y exigen un ejercicio de diagnóstico diferencial con cáncer o el pseudotumor inflamatorio benigno.

Fujimoto et al 2014 aportan 106 casos de engrosamiento pleural difuso con una media de periodo de latencia de 46 años (rango: 25-66 años).

Fujimoto et al, 2015, revisan 110 casos de lesiones benignas por amianto, la media de exposición es de 31 años y la media del periodo de latencia es de 48 años.

Patologías malignas laborales por la exposición a amianto: asbestosis, mesotelioma maligno, cáncer de pulmón y cáncer de laringe.

Asbestosis

Es la forma de fibrosis pulmonar intersticial que ocurre en personas expuestas, al polvo inhalado que contiene fibras de asbesto. En general la asbestosis, si no se complica con otras enfermedades del tracto respiratorio, se manifiesta con insuficiencia de la capacidad de difusión ventilatoria, disnea de esfuerzo y restricción del volumen pulmonar. Se le ha llamado «la enfermedad mono sintomática» ya que cuando se manifiesta, el síntoma que más constantemente se aporta, el más temprano y más molesto, es la disnea. Aunque también se hace referencia a tos seca, opresión de pecho o dolor en la caja torácica. Cuando se asocia la asbestosis con asma o enfermedad pulmonar obstructiva causada por el hábito de fumar el patrón ventilatorio predominante será el obstructivo.

El criterio para diagnóstico de asbestosis se hace buscando establecer la presencia, extensión, y naturaleza de la fibrosis pulmonar, en cuanto a la exposición se busca la posibilidad de exposición y la suficiente intensidad y duración, para explicar el riesgo en el cual se encontró el individuo de desarrollar dicha neumoco-

niosis. El criterio histopatológico por el hallazgo de fibras de asbesto o de cuerpos ferruginosos en el pulmón, es la prueba más contundente para establecer el diagnóstico de asbestosis. Si lo anterior no es posible, el mejor método a seguir es determinar:

1. Una historia confiable de exposición a asbesto,
2. un tiempo de latencia razonable, entre la exposición y el desarrollo de síntomas (generalmente el periodo de latencia es de unos 20 años, prácticamente siempre por encima de los 10 años),
3. evidencia de fibrosis a los medios radiográficos,
4. con un patrón restrictivo a la espirometría,
5. hallazgo de estertores en la auscultación pulmonar,
6. por último, es esencial para el diagnóstico la presencia de cambios radiográficos de las lesiones y a los demás hallazgos se les clasifica según los criterios de la OIT, 2010.

La clasificación de OIT de la radiografía de tórax usa el término de «pequeñas opacidades irregulares» para describir las sombras lineales y el oscurecimiento o las opacidades del patrón bronco vascular, que se desarrollan en el árbol bronquial del parénquima pulmonar. Generalmente primero en las bases, y alrededor de la silueta

Los cambios más tempranos causados por la fibrosis pulmonar se evalúan mejor con la Tomografía axial computarizada de alta resolución –TACAR-, particularmente aplicable en los cambios de la pleura parietal que con la evolución de la enfermedad involucran la pleura visceral; se evidencian entonces, las placas pleurales, el engrosamiento pleural o la presencia de nódulos hiliares pulmonares. Otras manifestaciones que expone el TAC son las atelectásias redondas, en cuyo ejercicio diagnóstico se tiene que hacer diferenciación con neoplasias.

En cuanto a las pruebas de función pulmonar la anomalía más frecuentemente encontrada es el patrón restrictivo pulmonar, con especial relevancia la disminución en la espirometría de la FVC y la DLCO. Resalta el hecho de que, para la evaluación de la progresión de la enfermedad la mayoría de los documentos investigados hacen referencia al especial valor pronóstico de la determi-



nación de los cambios en la FVC y resalta más aun, el hecho de que el primer cambio sugestivo de presencia de afectación pulmonar, e indicativo de presencia o instauración de la asbestosis, en un paciente con historia de exposición al amianto, es la variación en el tiempo de la determinación de la DLCO.

Cáncer de pulmón

Las fibras de asbesto han demostrado aumentar el riesgo de todos los tipos histológicos de cáncer de pulmón (adenocarcinoma, carcinoma escamoso, carcinoma de células grandes y el carcinoma de células pequeñas). La clasificación actual de los cánceres de pulmón incluye otros dos tipos que pueden ser considerados que pertenecen al mismo grupo (carcinoma adenoescamoso, con características de carcinoma glandular y escamosas y carcinoma sarcomatoide). No existe ninguna asociación comprobada entre los carcinomas salivales y la exposición a amianto. Amianto (es decir, crocidolita) se considera que es el tipo más peligroso de amianto, mientras que el efecto del crisotilo en el riesgo de cáncer se considera que es más débil que el de otras fibras de amianto. En la práctica, no se separan los diferentes tipos de asbesto; en su lugar se combina toda la exposición al amianto. La razón de riesgo es lineal. En una recomendación internacional, un nivel de exposición de 25 fibras-año duplica el riesgo de cáncer.

El nivel de exposición también está indicado por el número de cuerpos de asbesto (AB) en el líquido de lavado broncoalveolar o tejido de pulmón (análisis con microscopio óptico), y el número de fibras de asbesto en el tejido pulmonar (análisis de microscopio electrónico). El período de latencia para el cáncer de pulmón desde el comienzo de la exposición al diagnóstico de cáncer es por lo general más de 20 años (Santonen and Oksa, 2013). Fumar y el amianto aumenta el efecto de cada uno sobre el cáncer de pulmón. El desarrollo del cáncer de pulmón relacionado con el amianto no requiere la asbestosis.

El período de latencia es de al menos 10 años. Los métodos recomendados para determinar el nivel de exposición son de selección cuestionarios o entrevistas estructuradas en hospitales y otros centros de tratamiento y, si necesarias, así

como la consulta con las clínicas de medicina del trabajo y grupos de especialistas neumoconiosis.

El cáncer de pulmón entre los pacientes asbestosis

La exposición al amianto puede causar cáncer de pulmón sin asbestosis. La aparición de asbestosis requiere una exposición moderada o alta latencia y suficiente. De acuerdo con algunos estudios, el riesgo de cáncer de pulmón entre los pacientes con asbestosis es 2-5.

Para los pacientes finlandeses de asbestosis, el riesgo se ha determinado que es 8 (SMR) y 10 (SIR) (Oksa et al., 1997).

El mesotelioma maligno

Amianto y erionita, son los agentes patógenos conocidos para el mesotelioma maligno. Los mecanismos de la enfermedad están relacionados con el tamaño y la forma de estas fibras, así como a su biopersistencia. Crocidolita es el patógeno más fuerte, mientras que el riesgo causado por el crisotilo es significativamente menor. Mesotelioma por lo general ocurre en la pleura o el peritoneo. La mayoría de los casos de mesotelioma maligno de la pleura o el peritoneo son ocasionados por el amianto.

El período de latencia para el mesotelioma maligno suele ser largo, de hasta 50 años.

La exposición en el trabajo no tiene por qué ser grave o de larga duración. El mesotelioma maligno ha sido diagnosticado entre las familias de los trabajadores del asbesto.

Bianchi et al, 2001, investigan 557 casos de mesotelioma maligno en Italia con una media de periodo de latencia de 48.8 años (rango entre 14 y 75 años).

LISTADO DE LOS PRODUCTOS CANCERÍGENOS MÁS COMÚNMENTE UTILIZADOS EN EL TRABAJO

Suzuki 2001, estudian 1517 casos de mesotelioma maligno entre 1975 y 2000 con periodos de latencias superiores a 20 años.

Haber and Haber, 2011 aportan 238 casos de mesotelioma maligno con una media de periodo de latencia de 48.5 años.

El cáncer de laringe

La IARC ha añadido el cáncer de laringe a la lista de cánceres causados por el amianto (Grupo 1) (IARC, 2012a) y como enfermedad profesional en España desde el diciembre de 2015.

En un meta-análisis de estudios de cohortes, se informó el riesgo relativo de 1,4 [intervalo con un 95% de confianza (IC) del 1,2-1,6] para todos los pacientes expuestos al amianto.

Cuando el riesgo se comparó entre aquellos con alta exposición y los que no tienen la exposición, la razón de riesgo fue de 2,0 (IC 95% 1,6-2,5) (Instituto de Medicina).

La relación entre el riesgo de cáncer de pulmón y cáncer de laringe se ha estudiado en las siguientes publicaciones; Pira, 2005; Finkelstein and Verma, 2004; Karjalainen et al., 1999. Según estas publicaciones las relaciones de riesgo son similares.

Investigación de la Exposición Ambiental:

El RD 396/2006, de 31 de marzo, y la GTEA del INSHT establecen el valor vigente límite ambiental de exposición diaria (VLA-ED) en 0,1 fibras por centímetro cúbico (0,1 fibras/cm³) para todas las variedades de amianto, disminuyendo los valores anteriores (0,6 fibras/cm³ y 0,3 fibras/cm³ aplicados para el crisotilo y los anfíboles, respectivamente). Establece como límites de desviación que no podrá superar la concentración de 0,5 f/cm³ en ningún momento y no se podrá sobrepasar una concentración de 0,3 f/cm³ durante más de media hora en toda la jornada laboral. Sabiendo que el valor límite de exposición laboral para el amianto

no es un valor que garantice la protección de la salud, ya que no se ha podido determinar el nivel por debajo del cual la exposición al amianto no entraña ningún riesgo de cáncer. Siempre que sea inevitable manipular o intervenir material que contenga amianto, será obligatoria la aplicación de medidas preventivas.

Las partículas a tener en cuenta para las determinaciones de VLA ED son las de longitud > 5 micras, diámetro < 3 micras y relación longitud/diámetro superior a 3, según indicación de la OMS.

La toma de muestras, determinación de concentraciones y evaluación de resultados sólo podrán ser realizadas por laboratorios o servicios certificados por la Administración, mediante homologación concedida por la Dirección General de Trabajo previo informe del Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo.

Al realizar trabajos con riesgo de exposición a asbesto es preceptivo llevar un registro escrito actualizado de la información utilizada y criterios aplicados en la evaluación de riesgos y las modificaciones que se puedan dar, incluyendo la estrategia de muestreo (art. 7 del RD 39/1997, de 17 de enero). Se debe realizar muestreos personales y del ambiente laboral donde se determine la carga de fibras y se analice el tipo de fibra: previo, periódico durante la ejecución de la obra y una vez finalizado el trabajo. También es conveniente tomar muestras ambientales del aire exterior, como referencia.

Los controles periódicos deberán quedar documentados, conforme a lo dispuesto en el artículo 23.1 de la Ley 31/1995, de 8 de noviembre. Aplicando nuevas evaluaciones de la exposición si las condiciones o los procesos de trabajo, se modifican significativamente. La norma UNE-EN 689: 1996, sobre atmósferas en el lugar de trabajo, da las pautas para determinar la periodicidad de las mediciones repetidas en función de los resultados obtenidos en la evaluación de riesgos. Así pues, la primera medición periódica, se debería realizar pasadas 16 semanas desde la evaluación inicial, con base en este resultado se fija el límite de tiempo para la siguiente, así por ejemplo: si la ED < 25% del VLA, la siguiente medición podrá ser a las 64 semanas, si la ED está entre el 25% y el 50% del VLA, la siguiente medición se debe realizar antes de las 32 semanas.- si ED > 50% del VLA, la siguiente medición deberá realizarse a las 16 semanas.



CANCERÍGENOS POR **ÓRGANOS** O SISTEMAS



Las afectaciones de las sustancias cancerígenas (Enfermedades Profesionales en España y Unión europea) que estén en los grupos 1A y 1B, según el sistema y/o órgano que pueden afectar en el cuerpo humano se describen a continuación:

6.1. Cancerígenos del aparato respiratorio

Clasificación de afectaciones al aparato respiratorio:

- Cancerígenos de los senos nasales y paranasales,
- Cancerígenos de laringe (en el caso del cáncer de laringe se tratará en el apartado del amianto, debido a que es el único contaminante relacionado con este tipo de cáncer).
- Cancerígenos bronquiales y pulmonares,
- Cancerígenos de la pleura (mesotelioma).

6.1.1. Cancerígenos de los senos nasales y paranasales

Los cánceres de cavidades paranasales son neoplasias infrecuentes, que corresponden sólo al 3% de los carcinomas de cabeza y cuello, y sólo al 0,5% de todas las neoplasias. Comprenden las neoplasias de los senos maxilares, etmoides, esfenoides y frontales. Tienen una alta incidencia en Asia, particularmente en Japón, y los sitios de afección más comunes son el seno maxilar (60%), la cavidad nasal (el 20%), y los senos etmoidales (16%), seguidos por el esfenoides y senos frontales. Posee una incidencia anual de 1 a 3 casos por 100.000 personas por año, y afectan a pacientes entre 60 y 70 años de la edad, con una incidencia máxima entre los 50 a 59 años. Son más frecuentes en hombres que mujeres (2:1).

Los senos paranasales son cavidades aéreas en el espesor de los huesos craneales, situados alrededor de las fosas nasales:

1. Seno maxilar: es el más grande, está en el espesor del hueso maxilar. Tiene forma de pirámide, cuya base es la pared latero-nasal y su vértice se dirige hacia el zigoma. Su techo es el suelo de la órbita y su suelo el proceso alveolar del hueso maxilar. Su ostium natural drena al meato medio.
2. Seno etmoidal: está formado por múltiples cavidades separadas por finas láminas de hueso situadas en el laberinto etmoidal y rodeadas por los huesos frontal, maxilar, lacrimal, esfenoides y palatino. Está situado en la parte superior de la cavidad nasal entre las dos órbitas, y separado de ellas por la lámina papirácea. En cada lado las celdas se dividen en anteriores, medias y posteriores. Las anteriores y medias drenan al meato medio y las posteriores al meato superior.
3. Seno frontal: son dos, y se sitúan detrás de los arcos supraciliares, raramente son simétricos y su septum normalmente no está exactamente en la línea media. Están ausentes al nacimiento, generalmente se desarrollan a los siete u ocho años de vida. Drenan en el meato medio a través del ducto naso-frontal, que atraviesa la parte anterior del etmoides.
4. Seno esfenoidal: son dos y se sitúan en la parte más superior y posterior de la fosa nasal, en el interior del hueso esfenoides, su forma y la localización de su septum también suelen ser irregulares. Su pared posterosuperior es el suelo de la silla turca. El nervio óptico y la carótida interna se relacionan estrechamente con la pared superior lateral y sus canales óseos pueden estar dehiscientes en la cavidad del seno.

La causa de los tumores de senos paranasales es desconocida, aunque existen algunos factores epidemiológicos relacionados con una mayor incidencia de estos:

1. Exposición ocupacional a inhalar algunos polvos de metales como el níquel y los compuestos hexavalentes de cromo, el polvo de maderas duras, el dibromuro de etilo, y el benceno en su utilización en la industria del calzado. También es conocido que la contaminación ambiental de las ciudades aumenta el riesgo de padecer un cáncer de senos paranasales. El periodo de latencia entre la exposición y el diagnóstico del cáncer maxilar se encuentra entre los 15 y 20 años.



2. Tabaco. La exposición al humo de tabaco aumenta dos veces el riesgo de padecer cáncer de senos paranasales respecto a los no fumadores.
3. Exposición viral: el virus del papiloma humano (subtipos 6, 11, 16 y 18) se han detectado tanto en carcinomas escamosos como en no queratinizantes (tumores de células cilíndricas), así como en papiloma invertido de senos paranasales.
4. Sinusitis crónica.

Estadificación

La clasificación que se utiliza en la actualidad es la del American Joint Committee on Cancer (AJCC). Esta clasificación se basa en el sistema TNM.

A continuación, se describe la que corresponde al cáncer maxilar (Tabla 6.1).

Tabla 6.1. Clasificación para el cáncer de senos maxilares según «American Joint Committee on Cancer»

Tx - No se encuentra tumor primario.

T0 - No hay evidencia de tumor primario.

Tis - Carcinoma in situ.

T1 - Tumor limitado a la mucosa del seno maxilar sin erosión o destrucción del hueso.

T2 - Tumor que produce erosión o destrucción ósea incluyendo extensión al paladar duro y/o al meato medio, excepto extensión a la pared posterior del seno maxilar y las apófisis pterigoides.

T3 - Tumor que invade cualquiera de los siguientes: pared posterior ósea del seno maxilar, tejido celular subcutáneo, suelo o pared medial de la órbita, fosa pterigoidea, seno etmoidal.

T4a - Tumor que invade el contenido orbitario anterior, piel de la mejilla, apófisis pterigoides, fosa infratemporal, lámina cribiforme, senos frontal o esfenoidal.

T4b - Tumor que invade cualquiera de los siguientes: ápex orbitario, dura, cerebro, fosa craneal media, pares craneales (excepto V2), nasofaringe o clivus.

Nx - No puede establecerse la existencia de adenopatías regionales.

N0 - Ausencia de adenopatías regionales.

N1 - Metástasis en un único ganglio ipsilateral de 3 cm o menos en su diámetro máximo.

N2a - Metástasis en un único ganglio ipsilateral de más de 3 cm pero menos de 6 cm en su diámetro máximo.

N2b - Metástasis en unos varios ganglios ipsilaterales de más de 3 cm pero menos de 6 cm en su diámetro máximo.

N2c - Metástasis en un varios ganglios bilaterales o contralaterales de más de 3 cm pero menos de 6 cm en su diámetro máximo.

N3 - Metástasis en un ganglio mayor de 6 cm en su diámetro máximo.

M0 - Sin metástasis a distancia conocidas.

M1 - Metástasis a distancia presentes.



Manifestaciones clínicas

- Asintomáticos durante el crecimiento en seno maxilar.
- Obstrucción nasal unilateral, anosmia, epistaxis y deformidad de la pirámide nasal.
- Sinusitis aguda, que no evoluciona bien con tratamiento.
- Clínica derivada de la extensión local del tumor:
 - Edema y tumefacción malar, por extensión anterior al invadir los tejidos blandos de la mejilla.
 - Proptosis, diplopía y edema palpebral, ya que por extensión superior invade la órbita.
 - Úlceras o masas en mucosa oral, alteraciones dentarias, por extensión inferior a la cavidad oral.
 - Anestesia, parestesias y dolor en territorio maxilar y mandíbula por afectación del V par en fosa pterigopalatina, al extenderse hacia posterior.
 - Dolor de tipo neuropático por afectación de troncos nerviosos (2ª y 3ª ramas trigeminales) en la fosa infratemporal.
 - Trismus, por afectación apófisis y músculos pterigoideos.
 - Cefalea, crisis comiciales, alteraciones de la conducta, etc. por invasión de la fosa craneal media a través del agujero redondo mayor o atravesando etmoides posterior, esfenoides o rinofaringe.

También puede extenderse a través de otras fisuras y orificios craneales, posteriormente a través del canal vidiano a la porción petrosa del hueso temporal o inferiormente a la cavidad oral por el foramen esfenopalatino.

Diagnóstico

Pruebas de imagen:

La combinación de la Tomografía Computarizada (TC) y la Resonancia Magnética (RMN) son fundamentales, dentro de las pruebas de imagen, para establecer la sospecha de malignidad.

La TC no permite sin embargo la diferenciación entre masa tumoral e inflamación, que sí se diferencian en la RMN, ya que los tumores suelen producir una intensa captación de contraste.

En la RMN puede distinguirse, además, la invasión de estructuras blandas adyacentes, como la duramadre, el seno cavernoso, la base del cráneo y el suelo de la fosa craneal media.

El signo principal que nos hace sospechar la existencia de un tumor maligno es la erosión ósea, con las siguientes peculiaridades:

- Puede estar ausente en los tumores de pequeño tamaño, en estadios iniciales. En estos casos puede ser imposible diferenciar el tumor de un proceso inflamatorio.
- El carcinoma epidermoide suele producir erosión ósea agresiva.
- El carcinoma metastásico, los sarcomas y algunos linfomas producen erosión ósea con menor frecuencia, tienden a remodelar el hueso en vez de destruirlo de forma agresiva.

Biopsia (Estudio anatomopatológico)

El diagnóstico definitivo de malignidad en los tumores paranasales es la obtención de tejido para estudio histológico. No sólo confirma el diagnóstico, sino que establece cuál es el tipo de tumor, estableciendo así la elección de la mejor opción terapéutica.

Cancerígenos de senos paranasales profesionales (Según el RD 1299/2006, de 10 noviembre por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen los criterios para su notificación y registro, el RD 1150/2015, de 18 de diciembre de 2015 donde se modifica el RD 1299/2006 y Reglamento CE 1272/2008).



Tabla 6.2. Se describen los cancerígenos de cáncer nasales profesionales (RD 1299/2006, RD 1150/2015 y Reglamento CE 1272/2008)

Cromo hexavalente y compuestos (RD 1299/2006)
Níquel y compuestos (RD 1299/2006)
Polvo de madera dura (RD 1299/2006)
Benceno (en la fabricación y reparación de calzado, Reglamento CE 1272/2008)
Dibromuro de etileno (Reglamento CE 1272/2008)

Según el Reglamento N.º 1272/2008 de 16 de diciembre de 2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas y sus modificaciones posteriores, clasifica a las sustancias cancerígenas para el hombre en: Carcinógeno 1 (A o B).

*C 1 A. Se sabe que es carcinógeno para el hombre, en base a la existencia de estudios epidemiológicos en humanos.

*C 1 B. Se supone que es carcinógeno en humanos en base a los estudios de experimentación en animales.

6.1.2. Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón se ocasiona por un crecimiento anormal de células en el tejido pulmonar. Proveniente de células epiteliales, este crecimiento generalmente maligno, puede derivar en metástasis e infiltración a otros tejidos del cuerpo.

Los síntomas más frecuentes suelen ser dificultad respiratoria, tos, pérdida de peso, dolor torácico, ronquera e hinchazón en cuello y cara.

El cáncer de pulmón es clasificado en dos tipos principales, en función del tamaño y apariencia de las células malignas:

- Cáncer pulmonar de células pequeñas (microcítico)
- Cáncer pulmonar de células no pequeñas (no microcítico).
- Mixto
- Metastásico.

La causa más frecuente de cáncer de pulmón es el tabaquismo, siendo el 95 por ciento de pacientes con cáncer de pulmón fumadores y exfumadores. En las personas no-fumadoras, la aparición del cáncer de pulmón en ellas es el resultado de una combinación de factores genéticos, gas radón, contaminación atmosférica, incluyendo humo secundario (fumadores pasivos) y cánceres profesionales.

El diagnóstico precoz del cáncer de pulmón es un condicionante mayor para el éxito en su tratamiento. En estadios tempranos, el cáncer de pulmón puede, en alrededor el 20% de los casos, ser tratado mediante resección quirúrgica con éxito de curación. Sin embargo, debido a su virulencia y a la dificultad para su detección precoz, en la mayoría de los casos se diagnostica cuando presenta metástasis, el cáncer de pulmón presenta junto con los tumores de hígado, páncreas y esófago, los pronósticos peores.

El cáncer de pulmón es una de las enfermedades más graves y uno de los cánceres con mayor incidencia en el ser humano, responsable de los mayores índices de mortalidad oncológica a escala mundial. En España son diagnosticados anualmente unos 20.000 casos, lo que representa el 18,4% de los tumores entre los hombres (18.000 casos) y el 3,2% entre las mujeres (2.000 casos). La Organización Mundial de la Salud (OMS) según desde el punto de vista histológico los clasifica en:

1. Carcinoma epidermoide pulmonar o carcinoma de células escamosas pulmonar.
2. Carcinoma microcítico pulmonar.
3. Adenocarcinoma pulmonar.
4. Carcinoma indiferenciado de células grandes pulmonar o de células gigantes o anaplásico de células grandes.
5. Carcinoma bronquio alveolar.



El diagnóstico del cáncer de pulmón se plantea cuando presenta una sintomatología clínica compatible con un cáncer de pulmón y/o cuando en un estudio radiológico se detecta alguna anormalidad pulmonar. Los objetivos a cumplir para el diagnóstico de cáncer de pulmón son:

1. Sospecha clínica por la sintomatología (es inespecífica y subjetiva), sobre todo en la población de riesgo que la componen fumadores varones de más de 45 años.
2. Localización con radiología de tórax y otras pruebas complementarias.
3. Conocer el tipo histológico del tumor ya que confirma el diagnóstico.
4. Determinar el estadio del cáncer de pulmón. Ésta junto con las características histológicas del tumor son los dos objetivos fundamentales de todas las exploraciones diagnósticas.
5. Valorar el estado general del paciente.
6. Decidir el tratamiento manejando las características.

Para comparar los resultados del tratamiento es de gran utilidad la existencia de un método uniforme TNM para la determinación del estadio del cáncer en función de su extensión anatómica en el momento del diagnóstico. TUMOR PRIMARIO (T):

- **T0** - No hay signos de un tumor primario.
- **TX** - Cáncer oculto, demostrado en la citología del lavado bronquial pero no radiológicamente ni en la fibrobroncoscopia. Las secreciones broncopulmonares contienen células malignas, pero no hay otros datos de la existencia de un cáncer de pulmón.
- **TIS** - Carcinoma *in situ*
- **T1** - Tumor menor o igual de 3 cm de dimensión máxima, rodeado por tejido pulmonar o pleura visceral y sin invasión proximal al bronquio lobar en la fibrobroncoscopia. También se clasifican en T1 los tumores poco frecuentes, superficiales, de cualquier tamaño, con invasión limitada a la pared bronquial que se extienden proximalmente al bronquio principal.
- **T2** - Tumor mayor de 3 centímetros de dimensión mayor o tumor de cualquier tamaño que invade la pleura visceral o con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar. En la broncoscopia, la extensión proximal del

tumor puede limitarse al bronquio lobar o estar al menos a 2 cm de la carina. La atelectasia o la neumonitis obstructiva no deben afectar a todo un pulmón.

- **T3** - Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared costal (incluidos los tumores de la cisura superior) diafragma, pleura mediastínica o pericardio, sin afectación del corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpos vertebrales o un tumor del bronquio principal a menos de 2 cm de la carina, sin infiltración de la misma. La atelectasia afecta a todo un pulmón. Existe derrame pleural no maligno.
- **T4** - Tumor de cualquier tamaño con infiltración del mediastino o del corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpos vertebrales o carina o con derrame pleural maligno. Los derrames pleurales no hemáticos ni exudativos y con varios estudios citológicos negativos no se clasifican como malignos con fines de determinación del estadio.

Ganglios linfáticos regionales (N):

- **N0** - Sin metástasis demostrables en los ganglios linfáticos
- **N1** - Metástasis en los ganglios linfáticos peribronquiales o hiliares ipsolaterales, o ambos, incluyendo la extensión directa del tumor.
- **N2** - Metástasis en los ganglios mediastínicos o subcarínicos ipsolaterales.
- **N3** - Metástasis en los ganglios mediastínicos o hiliares contralaterales, escalénico ipso o contralateral o supraclaviculares.

Metástasis a distancia (M):

- **M0** - Sin metástasis a distancia conocidas.
- **M1** - Metástasis a distancia presentes, especificando su localización por ejemplo en cerebro. La clasificación de los diferentes estadios del cáncer de pulmón quedara clasificada de la siguiente forma:

• Carcinoma oculto

- TX
- N0
- M0



- **Estadio 0**

- TIS
- Carcinoma in situ

- **Estadio I**

- IAT1 N0 M0
- IB T2 N0 M0

- **Estadio II**

- IIAT1 N1 M0
- IIB T2 N1 M0/T3 N0 M0

- **Estadio IIIa**

- T3 (o T1 o T2 con N2)
- N0, N1 o N2
- M0

- **Estadio IIIb**

- Cualquier T
- N3 (o cualquier N con T4)
- M0

- **Estadio IV.**

- Cualquier T
- Cualquier N
- M1.

Cancerígenos de pulmón profesionales

(Según el RD 1299/2006, de 10 noviembre por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen los criterios para su notificación y registro, el RD 1150/2015, de 18 de diciembre de 2015 donde se modifica el RD 1299/2006 y Reglamento CE 1272/2008).

Tabla 6.3. Cancerígenos de pulmón que pueden ocasionar una enfermedad profesional (RD 1299/2006, RD 1150/2015 y Reglamento CE 1272/2008)

Amianto (RD 1299/2006)
Arsénico y compuestos (RD 1299/2006)
Berilio (RD 1299/2006)
Bis(cloromeril)éter (RD 1299/2006)
Cadmio (RD 1299/2006)
Cromo hexavalente y compuestos (RD 1299/2006)
Níquel y compuestos (RD 1299/2006)
Radón (RD 1299/2006)
1,2-Dimetilhidracina (Reglamento CE 1272/2008)
Acrilamida (Reglamento CE 1272/2008)
Cloruro de vinilo (Reglamento CE 1272/2008)
Dibromuro de etileno (Reglamento CE 1272/2008)
Epiclorhidrina (Reglamento CE 1272/2008)
Erionita (Reglamento CE 1272/2008)
HPAs (principalmente el Benzo (alfa) pireno (Reglamento CE 1272/2008)
N-Nitrosodietilamina (Reglamento CE 1272/2008)
Sulfato de dimetilo y de dietilo (Reglamento CE 1272/2008)
Alfa-Tolueno clorados (Reglamento CE 1272/2008)
Tricloroetileno (Reglamento CE 1272/2008)
Sílice (RD 257/2018)

- Según el Reglamento N.º 1272/2008 de 16 de diciembre de 2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas y sus modificaciones posteriores, clasifica a las sustancias cancerígenas para el hombre en: Carcinógeno 1 (A o B).
- C1A. Se sabe que es carcinógeno para el hombre, en base a la existencia de estudios epidemiológicos en humanos.
- C1B. Se supone que es carcinógeno en humanos en base a los estudios de experimentación en animales.



Criterios de Calificación como Enfermedad Profesional del Cáncer de Pulmón (INSHT, 2015)

Los largos periodos de latencia de aparición de la enfermedad neoplásica y la coexistencia con otros tóxicos, principalmente el tabaco, constituyen un obstáculo a la hora de sospechar un origen profesional y establecer el nexo causal con la exposición laboral. No obstante, hay circunstancias que permiten una atribución del cáncer de pulmón a carcinógenos de origen laboral:

- Ausencia de antecedentes de tabaquismo.
- Exposición a un agente cancerígeno conocido.
- Contacto intenso durante al menos 5 años.
- Periodo de latencia entre el inicio del contacto y la presentación del cáncer de pulmón: entre 10 y 40 años, dependiendo del agente.

A continuación, se indica la relación entre el cáncer de pulmón con el hábito tabáquico y debido a que recientemente se le ha relacionado con la exposición a la sílice cristalina también se comentará esta relación.

A) Tabaco y cáncer de pulmón

El tabaco obtenido de la planta del mismo nombre *Nicotiana* originaria de América en la actualidad formado por hojas de varias plantas del género, en concreto *Nicotiana tabacum*. Se consume de varias formas, siendo la principal fumada. Su particular contenido en nicotina la convierte en adictiva. Se comercializa legalmente en todo el mundo aunque tiene numerosas restricciones para ser fumada en muchos países ya que posee efectos adversos para la salud pública.

Su composición está formada por el alcaloide nicotina, que se encuentra en las hojas en proporciones variables (desde menos del 1% hasta el 12%). Se han identificado más de 4.000 sustancias nocivas en el humo del cigarrillo, de los cuales al menos 60 son probables carcinógenos humanos, como los 4-aminobifenoles, benceno, níquel, otras sustancias tóxicas son monóxido de carbono, dióxido de

carbono, nitrosaminas, amoníaco, y otras están como partículas en suspensión (alquitranes y nicotina).

En los años 50 Doll y Hill publican en revistas británicas varios artículos donde relacionan el cáncer de pulmón con el hábito tabáquico. El tabaco se ha relacionado con diferentes cánceres: cáncer de pulmón, laringe, orofaringe, esófago, estómago, páncreas, hígado, colon, recto, riñón, vejiga, mama, aparato genital y linfático.

En el cáncer de pulmón también intervienen contaminantes encontrados en el humo del tabaco como son el arsénico, el berilio, el cadmio y el cromo entre otros. En su cubierta se pueden observar una serie de finas líneas. Estas líneas son del alquitrán que la marca posiciona cada cierta distancia para que el cigarrillo no llegue a apagarse y siga consumiéndose de forma continua. Dicha concentración provoca que un fumador de cigarrillos estándar tenga hasta 5 veces más probabilidades de contraer cáncer con respecto a otro que fume puros o en pipa.

B) Cáncer de pulmón por exposición al polvo de sílice

Varias investigaciones en la población laboral destacan una relación entre la inhalación de sílice cristalina y el cáncer broncopulmonar.

IARC ha evaluado la carcinogenicidad de la sílice cristalina en forma de cuarzo o cristobalita en 1986, 1987, 1996 y 2012. La IARC ha concluido que existe evidencia suficiente de la carcinogenicidad de la sílice cristalina en humanos en forma de cuarzo y/o cristobalita debido a la inducción de cánceres de pulmón.

La evidencia de la carcinogenicidad del cuarzo también es suficiente en animales. Sin embargo, existe evidencia limitada de tridimita y cristobalita en animales.

Sobre esta base, IARC considera que la sílice cristalina en forma de cuarzo o cristobalita es cancerígena en humanos (grupo 1). Otras agencias gubernamentales



también han clasificado la sílice cristalina como carcinógeno pulmonar para humanos (NIOSH 2002, NTP 2014). OSHA también concluye que los datos humanos disponibles proporcionan evidencia suficiente de que la exposición a sílice cristalina respirable aumenta el riesgo de cáncer de pulmón en trabajadores expuestos. NIOSH y NTP también han clasificado el cuarzo como carcinógeno.

Se desconoce el mecanismo de carcinogénesis pulmonar en humanos relacionado con la exposición a la sílice cristalina. En los animales, la hipótesis del modo de acción preferido es la genotoxicidad indirecta inducida por la inflamación, aunque no se pueden excluir otros mecanismos, potencialmente iniciados en paralelo.

El informe de la Autoridad Sueca del Ambiente de Trabajo, la monografía IARC y el informe de OSHA señalan que el riesgo de cáncer de pulmón por exposición al cuarzo es mayor en los trabajadores con silicosis. OSHA afirma que los datos epidemiológicos más recientes no proporcionan evidencia convincente de que la silicosis es un precursor necesario del cáncer de pulmón, y agrega que los datos disponibles en animales y los estudios in vitro no respaldan la hipótesis de que el desarrollo de silicosis es necesario para la exposición a sílice cristalina para causar cáncer de pulmón.

La SWEA afirma que no existe evidencia epidemiológica sólida de que el cáncer de pulmón ocurra sin una silicosis preexistente, pero los datos no excluyen un riesgo. Los nuevos datos analizados proporcionan información adicional sobre la relación dosis-respuesta entre la exposición a la sílice cristalina y el cáncer broncopulmonar (Lacasse et al., 2009, Delva et al., 2016).

Se ha demostrado que la exposición a la sílice cristalina aumenta el riesgo de CBP. Varios estudios han establecido una relación dosis-respuesta entre la exposición a la sílice cristalina y la CBP (para la exposición acumulativa a la sílice cristalina de 0.5 mg/m³ años). Las tasas de mortalidad estandarizadas (SMR) son significativas tanto para los trabajadores silicóticos como para los no silicóticos, aunque menores para estos trabajadores. La silicosis es, por lo tanto, un factor que agrava el riesgo de CBP. Además, no se ha identificado formalmente como un umbral.

Finalmente, en cuanto a las otras enfermedades atribuidas a la sílice, a partir de los datos epidemiológicos disponibles no es posible evaluar la influencia de ciertas características de exposición (tasa de dosis, distribución del tamaño de partícula, sílice recién fracturada). Los estudios que evaluaron el efecto conjunto del tabaquismo con la exposición laboral a la sílice cristalina sobre el riesgo de cáncer broncopulmonar muestran resultados mixtos. Estudios recientes muestran un efecto aditivo o incluso multiplicativo de fumar sobre el riesgo de CBP.

6.1.3. Mesotelioma pleural

Causas

En 1940 comienza el uso, y paralelamente la exposición al amianto, incrementándose considerablemente su utilización en la segunda guerra mundial.

Décadas después, se reconoce la relación entre amianto y la aparición de procesos pulmonares benignos, y su papel como promotor e iniciador en aproximadamente el 10% de los mesoteliomas pleurales y el 50% de las fibrosis pulmonares en personas muy expuestas.

La mayor parte de mesoteliomas refiere una exposición laboral. La relación según sexo es de 4-5 hombres por cada mujer, y su incidencia varía según el lugar geográfico considerado.

Además del origen laboral, también se ha relacionado al mesotelioma con causas extra-laborales como las domésticas (utensilios, partes de la vivienda con asbesto, etc.) y ambientales (vivir a menos de 2 Km de fábricas o minas que trabajen con asbesto, demoliciones, presencia natural de asbesto en el suelo, consumo de aguas que pudiesen contener fibras de asbesto, etc.).



6.1.3.1. Exposición laboral al amianto

Los asbestos utilizados en el ámbito laboral son las serpentinas concretamente el crisotilo (amianto blanco) y los anfíboles: la crocidolita (amianto azul) y la amosita (amianto marrón). La exposición a los anfíboles se considera la causa más cancerígena mientras que la exposición al crisotilo se considera muy poco o nada cancerígena, según el contexto de la exposición.

La literatura científica avala en múltiples publicaciones que el mesotelioma se relaciona principalmente con crocidolita (anfíboles) y no con crisotilo.

No se ha podido definir un umbral de seguridad, aunque hay legislados unos valores máximos admisibles que son de 0,1 fibras/cm³ expresado como concentración promedio de una jornada de 8 horas. También se estableció el criterio de 2 fibras de 0,5µ en 0,5 CC. de aire en 8 horas. Estos parámetros han sido cuestionados

El crisotilo son fibras blandas, largas, enrolladas y presentan una mayor tendencia a ser interceptadas y retenidas en los bronquios mayores, a diferencia de la crocidolita y el resto de los anfíboles que son fibras cortas, rectas y rígidas que alcanzan más fácilmente los espacios bronco alveolares.

El crisotilo presenta una biopersistencia pulmonar mínima, frente a la amosita y a la crocidolita. El crisotilo es drenado en una proporción considerable tras su inhalación, y las partículas que impactan sobre la capa mucociliar son barridas al exterior.

6.1.3.2. Otras fuentes de exposición

A pesar de que el asbesto ha sido identificado como la causa más importante de mesotelioma maligno, se sabe que este ocurre en sólo el 10 % de los individuos muy expuestos. Además, alrededor del 20% de pacientes con mesotelioma maligno no tienen historia de exposición al asbesto. Por eso se baraja la hipótesis de que el asbesto solo puede no ser causa suficiente de mesotelio-

ma y que otros factores pueden estar implicados también como co-carcinógenos, o como mecanismo independiente del origen del cáncer (Jassani & Gibbs. 2012)

La información científica sobre otras etiologías diferentes de la ya conocida, publicadas en los últimos años es demostrativa del avance de la ciencia en este sentido:

6.1.3.2.1. EXPOSICIÓN A OTRAS FIBRAS MINERALES DISTINTAS DEL ASBESTO

Se investiga una nueva fibra conocida como Erionita (grupo de las Zeolitas). Esta se ha hallado en tejido pulmonar de individuos con Mesotelioma pleural maligno (MPM). La inoculación de estas fibras a animales de experimentación ha producido tasas elevadas de mesoteliomas, mucho mayores que las observadas por el asbesto (Carbone M y col. 2012; Jasani B. 2012; Gibbs GW y col. 2008).

Otra fibra similar es un anfíbol fibroso, la fluoruro-edenita, relacionada con casos de mesotelioma en Sicilia (Biancavilla).

Nanotubos de carbono

Los nanotubos de carbono usan la nanotecnología en electrónica y para la medicina. Se presentan en ovillos compactos de nanotubos, o como fibras largas y rectas, siendo estas últimas las de más interés, porque implantadas en el peritoneo de ratones producen una fibrosis mayor que la del amianto. Otro experimento similar usando la cavidad pleural dio idénticos resultados.

Dos estudios recientes han mostrado la presencia de MPM en ratones y ratas expuestos a la administración intraperitoneal o intraescrotal.

Los nanotubos tienen toxicidad similar al asbesto y además dañan el ADN (Xu J. y col. 2012; Jasani y col. 2012).



Vanesa Sánchez y col. (2009), en un trabajo relacionado con la biopersistencia de nanomateriales y su impacto potencial sobre la salud, señalan la bioactividad y toxicidad de estas incluyendo su forma, reactividad de su superficie, cristalografía, composición química y presencia de metales de transición.

Su tamaño y dimensiones permiten su penetración en el tracto respiratorio profundo, eliminándose por la movilidad mucociliar, por absorción, por los macrófagos o por división de la fibra y modificación química. La biopersistencia de estas fibras causa inflamación, formación de granulomas fibrosis y cáncer.

La exposición a nanofibras de carbono y nanotubos se considera un potencial de daño similar al del asbesto, generando estrés oxidativo, acciones oxígeno-reativas en el medio tisular y genotoxicidad.

6.1.3.2.2. IRRADIACIÓN TERAPÉUTICA.

Las Radiaciones ionizantes (RI) son carcinógenos reconocidos. Casos de MPM se han informado en personas sometidas a radiación y administración de «dióxido de torio» con un periodo de latencia de 7 a 50 años (Weiner SJ y col. 2009).

La evidencia de RI y MPM puede ser explicada por la exposición al dióxido de torio, el tratamiento con radioterapia para el cáncer, y en trabajadores expuestos a energía atómica.

Estudios comparativos han mostrado un riesgo elevado de MPM por las partículas α de «torio insoluble» en el organismo. La evidencia de la irradiación terapéutica viene avalada por los casos report, y los estudios de cohortes retrospectivas. Los riesgos para MPM fueron 30 veces mayores que en la población general.

6.1.3.2.3. INFECCIONES POR VIRUS

La primera evidencia experimental se registra en 1960 en ratones y hámsters. Los estudios se realizaron para evaluar el potencial carcinogénico de un virus de la

familia Poliomaviridae el poliomavirus (virus 40 de simio, o SV40), estrechamente relacionado con otros poliomavirus humanos BK (Baker), JC, KI y WU. Es un virus ADN, descubierto como un contaminante accidental de las vacunas contra las poliomielitis producidas en células de riñón de mono en los Estados Unidos.

En 1970, el virus de la leucosis aviar MC29 (un virus RNA) causó mesotelioma en el 35% de los pollos inoculados con el virus en el peritoneo, pericardio, pulmones y cavidades pleurales. La cuestión quedó aparcada hasta que se encontró de forma inesperada en los niños de corta edad una frecuencia elevada (62%) de mesoteliomas pericárdicos.

M. Comar y col. (2012) hallan una elevada prevalencia de SV40 en casos de MPM en un área hiperendémica para este tumor en el noreste de Italia.

Experimentos realizados en animales por Fang Qi y col. (2011), sustentan la hipótesis de una co-carcinogenicidad entre SV40 y asbesto.

Mazzoni y col. (2012) informan en su trabajo de la presencia de anticuerpos en pacientes afectados de MPM que reaccionan específicamente con dos cepas de SV40. Sus datos indican que en las muestras de suero de estos pacientes diagnosticados de MPM, la prevalencia de anticuerpos contra SV40 es significativamente más elevada que en el grupo de controles, representado por sujetos sanos con la misma media de edad y sexo. Concluyen que SV40 está asociado a MPM y circula entre humanos.

En resumen, los datos sugieren que al menos el 5% de los mesoteliomas humanos y tumores cerebrales (de acuerdo con los aspectos negativos, o más de acuerdo con los documentos positivos en los estudios señalados), contienen DNA de SV40.

Los mecanismos precisos por los cuales SV40 lisa o transforma diferentes tipos de células humanas son cada vez más evidentes.

SV40 se transmite también entre los seres humanos por vía digestiva y vertical. El antígeno T es el principal oncogén. Estudios recientes revelaron que un 1% de personas tenían anticuerpos anti-SV40.



Amianto y SV40 son carcinógenos en la inducción de mesotelioma en hámster y ratones, y en la transformación maligna de las células mesoteliales primarias en cultivo de tejidos.

6.1.3.2.4. MESOTELIOMAS DE CAUSA DESCONOCIDA.

Kinoshita Y. y col. (2012) refieren dos casos de mesotelioma maligno peritoneal, sin exposición al asbesto, de etiología no clara.

Como se ha dicho la incidencia de casos de mesotelioma pleural maligno en trabajadores expuestos es baja, y un 20-25 % de estos tumores malignos suceden sin exposición conocida a partículas de asbesto. Estos casos pueden atribuirse a una historia laboral incompleta, al desconocimiento del riesgo por el trabajador, a casos no bien documentados y por último a tumores primarios muy raros sin exposición al asbesto aparecidos en pericardio, peritoneo y pleura. A esta última conclusión se llega tras haber descartado todas las anteriores.

Dawson A. y col. (1993), en su trabajo sobre MPM en mujeres, refiere dos casos no asociados a asbesto que tenían una carga muy baja de fibras similares a las de los controles, soportando la hipótesis de que algunos casos de MPM no están asociados con la exposición al asbesto.

Monsó y col. (2006), en 33 muestras pulmonares de autopsias, hallan 8 con cáncer de pulmón sin exposición al asbesto.

6.2. Cáncer del aparato digestivo

Los principales órganos que componen el aparato digestivo son: faringe, esófago, estómago, colon y recto, hígado y páncreas.

En este apartado se indican como ejemplos el cáncer de esófago y por su importancia el cáncer hepático.

El caso de la faringe la única sustancia que se la relaciona es la exposición al formaldehído (ver apartado de la toxicidad por formaldehído).

El cáncer de estómago y el cáncer colon-rectal son principalmente de origen alimentarios y la Unión Europea los relaciona con la exposición al amianto y la exposición al N.metil.N-nitro-N-Nitrosoguanidina (cancerígena de colon-recto en proceso de preparación del diazometano).

El único agente químico que la Unión Europea lo relaciona con el cáncer de páncreas es la Acrilamida (ver apartado sobre la toxicidad por acrilamida).

6.2.1. Cáncer de esófago

El cáncer de esófago constituye una de las neoplasias, junto al cáncer de páncreas, con peor pronóstico, debido a que su diagnóstico suele realizarse en estadios avanzados de la enfermedad.

En la actualidad el cáncer de esófago es el tercero más frecuente de las neoplasias gastrointestinales y el séptimo en la lista de los cánceres en el mundo occidental.

Más del 95% de los casos se deben a dos variedades histológicas: el carcinoma epidermoide o escamoso y el adenocarcinoma. Es más frecuente en los varones, con una proporción hombre/mujer de 6:1, aunque en poblaciones de alto riesgo la incidencia es igual en ambos sexos.

Etiología y factores de riesgo

A pesar de que la etiología del cáncer de esófago se desconoce, múltiples evidencias epidemiológicas sugieren una estrecha relación entre el desarrollo de esta neoplasia y diversos factores.



Factores predisponentes

- Dieta: dietas ricas en nitrosaminas o nitritos, deficientes en vitaminas A, C y riboflavina, el tanino, así como la ingesta de alimentos muy calientes o mal masticados.
- Alcohol y tabaco: son factores independientes, cuyos efectos se multiplican si se asocian. Los grandes bebedores tienen un riesgo 12 veces mayor que la población general; en cuanto al tabaco, aumenta el riesgo entre 2 y 6 veces.
- Factores genéticos: se han estudiado diversos oncogenes y genes supresores de tumor que parecen estar implicados en el desarrollo del cáncer de esófago.
- Lesiones Precancerosas:
 - Esófago de Barrett: constituye el factor de riesgo más importante para el desarrollo del adenocarcinoma del tercio distal del esófago, hasta el punto de que el 0,5% de los pacientes con EB desarrollan anualmente un adenocarcinoma.
 - Divertículos esofágicos: el carcinoma epidermoide se ha relacionado con los divertículos por pulsión, sobre todo a nivel faringoesofágico.
 - Acalasia de cardias: se ha descrito el desarrollo de cáncer epidermoide como una complicación tardía de la acalasia, aunque no se conoce el mecanismo por el que ocurre.
 - Esofagitis cáustica: el carcinoma epidermoide aparece como una complicación tardía de la esofagitis, siendo el riesgo mayor cuanto mayor es el tiempo de evolución.

El periodo de latencia entre la exposición y la aparición de los primeros síntomas deben de ser superiores a los 10 años.

Anatomía patológica

Las variedades más frecuentes son:

Carcinoma epidermoide: es la variedad histológica más frecuente. Se origina en el epitelio pavimentoso poliestratificado del esófago. Se caracteriza por la multicentricidad y la asociación con neoplasias epidermoides de la boca, laringe y faringe.

Adenocarcinoma: se origina mayoritariamente a partir de un epitelio glandular metaplásico (esófago de Barrett).

Respecto a su localización, el 50% se desarrollan en el tercio medio, el 35% en el distal y el restante 15% en el proximal.

Clínica

El síntoma principal es la disfagia, y aunque es el síntoma inicial, cuando aparece, la enfermedad suele estar muy evolucionada. Suele ser constante y progresiva (sólido-líquidos), acompañada de sialorrea cuando existe obstrucción de la luz esofágica. Otro síntoma es la *pérdida de peso*, relacionada con la estenosis esofágica. Previamente el paciente puede percibir síntomas inespecíficos, como sensación de opresión retroesternal o molestias transitorias en relación a la ingesta.

6.2.2. Cancerígenos de esófago

Según el RD 1299/2006, de 10 noviembre por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen los criterios para su notificación y registro, el RD 1150/2015, de 18 de diciembre de 2015 donde se modifica el RD 1299/2006 y Reglamento CE 1272/2008.

Tabla 6.4. Se describen los cancerígenos de cáncer nasales profesionales (RD 1299/2006, RD 1150/2015 y Reglamento CE 1272/2008)

Amianto	(Reglamento CE 1272/2008)
---------	---------------------------

Según el Reglamento N.º 1272/2008 de 16 de diciembre de 2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas y sus modificaciones posteriores, clasifica a las sustancias cancerígenas para el hombre en: Carcinógeno 1 (A o B).

*C 1 A. Se sabe que es carcinógeno para el hombre, en base a la existencia de estudios epidemiológicos en humanos.



*C 1 B. Se supone que es carcinógeno en humanos en base a los estudios de experimentación en animales.

6.2.3. Cáncer de hígado

Hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular:

Concepto: es un cáncer que se origina en el hígado. Es el tumor primario más frecuente del hígado y constituye cerca del 90% de ellos. Es la sexta neoplasia más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer.

Causas: aunque su etiología es multifactorial, por lo general, se desarrolla en el contexto de una enfermedad hepática crónica (en general cirrosis hepática de cualquier etiología). Algunos estudios epidemiológicos establecen relación entre diabetes mellitus, esteatohepatitis e incremento del riesgo de hepatocarcinoma.

«La población con riesgo de desarrollar hepatocarcinoma»:

Cirrosis hepática secundaria a:

1. Hepatitis B.
2. Hepatitis C.
3. Alcohol.
4. Cirrosis biliar primaria.
5. Déficit de alfa-1-antitripsina.
6. Portador del virus de la hepatitis B.
7. Cirrosis secundaria a esteatohepatitis no alcohólica.
8. Cirrosis secundaria a hepatitis autoinmunitaria.

Las prioridades de las organizaciones internacionales y las sociedades científicas para reducir la incidencia de hepatocarcinoma se centran en reducir los procesos que conducen al desarrollo de hepatopatías crónicas (cirrosis) sobre todo mediante vacunación para la HB y la HC y lucha contra el alcoholismo.

En 1998 la IARC clasificó al alcohol en el Grupo 1 de carcinógenos humanos, causante de hepatocarcinoma, especialmente tras producir cirrosis.

Cancerígenos hepáticos profesionales

(Según el RD 1299/2006, de 10 noviembre por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen los criterios para su notificación y registro). En la Tabla V se describen los cancerígenos de hígado y que pueden ocasionar una enfermedad profesional (RD 1299/2006 y RD 1150/2015, de 18 de diciembre, por el que se modifica el RD 1299/2006).

Tabla 6.5. Relación de cancerígenos hepáticos que pueden ocasionar una enfermedad profesional en España (RD 1299/2006 y RD 1150/2015)

Arsénico y compuestos (Angiosarcoma hepático)
Cloruro de vinilo monómero (Angiosarcoma hepático y cáncer de vías biliares intrahepáticas).
Nitrosodimetilamina (Cáncer hepático sin especificar la histopatología).
Tricloroetileno (Cáncer hepático sin especificar la histopatología).

6.2.4. Cáncer del sistema renal y urinario

Los principales órganos que forman parte del sistema renal y urinario son: los riñones y la vejiga urinaria.

6.2.4.1. Cáncer Renal

Los riñones son los órganos excretores. Hay dos, uno a cada lado de la columna vertebral. El riñón derecho está justo debajo del hígado y el izquierdo debajo del diafragma y adyacente al bazo. Sobre cada riñón hay una glándula suprarrenal. La asimetría dentro de la cavidad abdominal causada por el hígado da lugar a que el riñón derecho esté levemente más abajo que el izquierdo. Los riñones se



encuentran en el retroperitoneo, la zona superior de los riñones está protegidas, parcialmente, por las costillas 11ª y 12ª y cada riñón está rodeado por dos capas de grasa (perirrenal y pararrenal) que ayudan a amortiguarlos.

El cáncer de células renales (también llamado cáncer de riñón o adenocarcinoma renal) es una enfermedad en la que se encuentran células malignas o cancerosas que se originan en el revestimiento de los túbulos del riñón (en la corteza renal).

Epidemiología

El cáncer de células renales es responsable de un 2-3% de todos los tumores malignos en el adulto. Es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres. Influencia racial: más frecuente en afroamericanos que en raza caucásiana.

La mayoría de los casos se diagnostican entre la 4ª y la 6ª década de la vida (a partir de los 50 años), pero se puede presentar a cualquier edad.

Factores de riesgo

El cáncer de células renales se presenta más frecuentemente de forma esporádica (sin antecedentes familiares) y raras veces forma parte de un síndrome hereditario (5% de los casos).

No se han determinado las causas exactas de esta enfermedad, sin embargo, el *hábito tabáquico* (dobla el riesgo de desarrollar esta enfermedad), la exposición a ciertos *productos químicos* (cadmio, asbestos, tricloroetileno) la *obesidad*, la enfermedad quística renal adquirida en pacientes sometidos a *diálisis crónica* (30% de estos pacientes desarrollarán un cáncer renal) y el *uso indiscriminado de analgésicos* (aspirina y fenacetina, en este caso más implicados en el desarrollo de cáncer de vías urinarias), se asocian con un incremento en la incidencia (número de nuevos casos por año) de esta enfermedad.

Factores genéticos: recientemente se han podido establecer las bases genéticas y moleculares de esta enfermedad.

Existen varios síndromes hereditarios que asocian cáncer renal de distintos tipos histológicos con otro tipo de tumores. En general, aquellos pacientes con un familiar de primer grado diagnosticado de cáncer renal antes de los 40 años, los que presentan cáncer renal bilateral o multifocal en un mismo riñón pueden tener un componente hereditario. En estos casos se puede recomendar al paciente y familiares pruebas específicas con la finalidad de realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad. Hay que recordar que tan sólo un 5% de los tumores renales que se diagnostican forman parte de un síndrome hereditario, la inmensa mayoría son esporádicos.

Por otro lado, es posible encontrar asociación con otras neoplasias: dos estudios de series de registro de pacientes han encontrado mayor incidencia de linfomas en pacientes con carcinoma de células renales.

Clasificación histológica

El carcinoma de células renales representa un 80-85% de todos los tumores malignos renales, típicamente se origina en la corteza renal y presenta varios subtipos.

- **Carcinoma de células claras** (80%). Las células claras pueden tener un crecimiento que varía de lento (grado 1) hasta rápido (grado 4). En este tipo de cáncer renal se han validado los resultados de la terapia dirigida y la inmunoterapia.
- **Carcinoma papilar** (15%). Se divide en dos subclases: tipo 1 y tipo 2 (este último de comportamiento más agresivo), se tratan actualmente de la misma manera que el carcinoma de riñón de células claras. Sin embargo, muchos médicos recomiendan el tratamiento dentro de ensayo clínico.
- **Carcinoma cromóforo y oncocitoma** (5%), este último es de crecimiento muy lento y rara vez tiene capacidad para diseminarse.
- **Carcinoma de los conductos colectores** (<1%), se comporta de modo similar al



carcinoma de células transicionales de vejiga y vías urinarias. El mejor tratamiento para este tipo de carcinoma es la quimioterapia basada en platinos.

- **Variante sarcomatoide:** puede coexistir con cualquiera de los subtipos anteriores y conlleva un comportamiento más agresivo del tumor por su crecimiento más rápido. Se llama sarcomatoide porque al examinarlo con el microscopio se asemeja al sarcoma.

El *nefroblastoma* o *Tumor de Wilm's* es otro tipo de cáncer renal que se presenta típicamente en la infancia.

El *angiomiolipoma* es un tumor benigno que tiene un aspecto característico en la tomografía computarizada (TAC). Tiende a crecer y no suele diseminarse, se puede manejar de forma conservadora o con cirugía.

Manifestaciones clínicas

Se ha descrito como típica la asociación de hematuria (sangre en la orina) masa y dolor en costado, pero esta triple asociación tan solo está presente en un 10% de los casos. La hematuria aparece en más de la mitad de los casos, pero puede no ser visible y tan solo evidenciarse en un análisis de orina (hematuria microscópica).

La anemia (descenso en cifras de Hemoglobina), fiebre y pérdida de peso son relativamente frecuentes en este tipo de tumores.

Menos frecuentes son la policitemia (aumento en la cifra de hemoglobina) y la hipercalcemia (esta última debe obligarnos a descartar una extensión del tumor a los huesos).

Métodos diagnósticos

Anamnesis sobre sus hábitos, antecedentes de enfermedades y tratamientos recibidos. Realizar pruebas complementarias: analítica general de sangre y orina y pruebas radiológicas.

- Ecografía abdominal: es útil para identificar masas renales y distinguir si son de naturaleza quística (con contenido líquido) o sólidas.
- TAC (Tomografía Axial Computarizada) con contraste: es útil para detectar y evaluar masas renales, si existe infiltración de la vena cava inferior, así como si existe extensión a los ganglios linfáticos regionales.
- RNM (Resonancia Nuclear Magnética): en el caso de que exista sospecha de infiltración de la vena cava inferior, esta técnica nos puede ayudar a evaluar la extensión de dicha infiltración.
- Pielografía intravenosa (PIV): serie de radiografías de los riñones, los uréteres y la vejiga para determinar si el cáncer se encuentra en estos órganos.
- Evaluación de enfermedad extra abdominal: para descartar extensión a distancia del tumor es útil la realización de una Radiografía simple de tórax, realizar un estudio de TAC toraco-abdominal y solicitar una Gammagrafía ósea para descartar afectación del hueso (en caso de sospecha clínica por dolor o elevación de la fosfatasa alcalina o de los niveles de calcio en la analítica).
- Biopsia o punción-aspiración con aguja fina (PAAF): para llevar a cabo una biopsia del cáncer de células renales, se inserta una aguja delgada en el tumor y se extrae una muestra de tejido.
- PET-TAC: con la tecnología más reciente se pueden hacer una PET y una TAC al mismo tiempo (PET/CT scan). Esto le permite al radiólogo localizar con mayor precisión anatómica las áreas de mayor captación (que sugieren un área de cáncer) en la PET, aunque no se trata de una técnica estándar y solo debe usarse en casos seleccionados.

Estadios tumorales en cáncer renal

El proceso que se utiliza para averiguar si el cáncer se ha diseminado a lo largo del riñón o se ha extendido a otras partes del cuerpo se llama **estadificación**.

La información obtenida en el proceso de estadificación determina el estadio de la enfermedad. Es importante saber en qué estadio se encuentra la enfermedad para poder planificar el tratamiento.



Se utilizan los siguientes estadios para el cáncer de células renales según la clasificación TNM:

CARCINOMA RENAL - ESTADIOS TNM	
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio III	T1 N1 M0; T2 N1 M0; T3N1 M0
Estadio IV	T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 M0; cualquier T cualquier N M1

- Estadio I : el tumor mide 7 centímetros o menos y se encuentra limitado al riñón.
- Estadio II: el tumor mide más de 7 centímetros y se encuentra limitado al riñón.
- Estadio III: el tumor invade la glándula suprarrenal situada justo encima del riñón o la capa de tejido graso que rodea al riñón o los vasos sanguíneos principales del riñón (como la vena cava) y puede invadir los ganglios linfáticos abdominales.
- Estadio IV: el cáncer se extendido a otros órganos como los intestinos, el páncreas, los pulmones, el hígado o los huesos, provocando metástasis a distancia.

Cáncer renal profesional

Tabla VI. Se describen los cancerígenos de riñón que pueden ocasionar una enfermedad profesional (RD 1299/2006, RD 1150/2015 y Reglamento CE 1272/2008).

Amianto (Reglamento CE 1272/2008)
Cadmio (Reglamento CE 1272/2008)
Tricloroetileno (Reglamento CE 1272/2008)

6.2.4.2. Cánceres de Vejiga Urinaria

Definición

Es un tumor que se desarrolla dentro de la vejiga. Los cánceres vesicales suelen originarse de células que recubren la vejiga (células transicionales).

Estos tumores pueden clasificarse, según su patrón de crecimiento:

- Tumores papilares que tienen una apariencia de verruga y están adheridos a un tallo.
- Tumores no papilares que son mucho menos comunes, pero son más invasivos y tienen un pronóstico más desalentador.

Causas, incidencia y factores de riesgo

Como la mayoría de los cánceres, su causa exacta es incierta. Sin embargo, existen diversos factores que pueden contribuir al desarrollo de un cáncer vesical.

El tabaco incrementa los riesgos de desarrollar cáncer vesical en un factor de casi 5 comparado con los no fumadores. De hecho, el 50% de los casos de cáncer vesical en los hombres y del 30% en las mujeres pueden atribuirse al hábito tabáquico. Este riesgo, sin embargo, muestra un descenso gradual en aquellos individuos que han dejado de fumar.

Aproximadamente uno de cada cuatro casos de cáncer vesical puede ser causado por la exposición laboral a carcinógenos (ver apartado de cancerígenos vesicales de origen laboral).

Se ha estudiado la asociación entre edulcorantes artificiales y el cáncer vesical, los resultados no son concluyentes.

Las mujeres que han recibido radioterapia para el tratamiento de cáncer de cuello uterino tienen un riesgo mayor de desarrollar cáncer de las células transicio-



nales de la vejiga, al igual que algunas personas que han recibido quimioterapia, con drogas como la ciclofosfamida.

Una irritación o infección vesical crónica (a largo plazo) puede conducir al desarrollo de un cáncer de células escamosas de la vejiga, pero éste es un cáncer de muy lento crecimiento. Las infecciones vesicales no aumentan el riesgo de cáncer de las células transicionales.

La infección a un parásito (esquistosomiasis) ha sido vinculada con el desarrollo de cáncer vesical.

Los cánceres vesicales se clasifican en etapas según su agresividad y el grado en que se diferencian del tejido vesical que lo rodea. Existen varias formas diferentes de clasificar a los tumores. Recientemente, el sistema de estadiaje TNM es el más ampliamente aceptado y básicamente clasifica los tumores utilizando la siguiente escala:

Etapas 0: tumores no invasivos limitados al revestimiento de la vejiga.

Etapas I: el tumor se extiende a través del revestimiento, pero no se extiende a la capa muscular.

Etapas II: el tumor invade la capa muscular.

Etapas III: el tumor pasa de la capa muscular al tejido que rodea la vejiga.

Etapas IV: El cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos regionales o lugares distantes (enfermedad metastásica).

El cáncer vesical se extiende actuando sobre otros órganos cercanos, como la próstata, el útero, la vagina, los uréteres y el recto. También se puede diseminar hacia los ganglios linfáticos pélvicos o hacia otras partes del cuerpo como el hígado, los pulmones y los huesos.

Sintomatología

Aunque la mayoría de los síntomas descritos a continuación pueden asociarse con cáncer vesical, también pueden estar asociados con afecciones no cancerígenas. No obstante, es necesaria una evaluación médica.

- Sangre en la orina.
- Micción frecuente.
- Micción dolorosa.
- Urgencia urinaria.

Los síntomas adicionales que pueden estar asociados con esta enfermedad son:

- Incontinencia urinaria.
- Dolor o sensibilidad ósea.
- Dolor abdominal.
- Anemia.
- Pérdida de peso.
- Letargo.

Diagnóstico

Los exámenes de diagnóstico que pueden realizarse son:

- Análisis de orina.
- Citología de la orina.
- Pielograma intravenoso - PIV.

Cancerígenos de la vejiga urinaria de origen profesional

(Según el RD 1299/2006, de 10 noviembre por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen los criterios para su notificación y registro, el RD 1150/2015, de 18 de diciembre de 2015 donde se modifica el RD 1299/2006 y Reglamento CE 1272/2008).

En la Tabla 6.6. se describen los cancerígenos de la vejiga urinaria y que pueden ocasionar una enfermedad profesional (RD 1299/2006, RD 1150/2015 y Reglamento CE 1272/2008).



Sustancia	Categoría según la clasificación de cancerígenos de la Unión Europea* y RD 1299/2006
Aminas aromáticas (trabajos que se empleen tintes, alfa-naftilamina, beta-naftilamina, bencidina, colorantes con base de bencidina, aminodifenilo, nitrodifenilo, auramina, magenta y sus sales)	RD 1299/2006
4-Aminodifenilo y sus sales	RD 1299/2006
Producción de auramina	1 A y RD 1299/2006
Bencidina	1 A y RD 1299/2006
Beta-Naftilamina	1 A y RD 1299/2006
4,4' Metilenbis-cloroanilina (MOCA)	1B y RD 1299/2006
2,6-Dimetilanilina y sus sales (p-cloro o-toluidina)	1B y RD 1299/2006
Benceno (Industria y reparación de calzado)	1 A (no reconocido en el RD 1299/2006).

- Según el Reglamento N.º 1272/2008 de 16 de diciembre de 2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas y sus modificaciones posteriores, clasifica a las sustancias cancerígenas para el hombre en: Carcinógeno 1 (A o B).
- C 1 A. Se sabe que es carcinógeno para el hombre, en base a la existencia de estudios epidemiológicos en humanos.
- C 1 B. Se supone que es carcinógeno en humanos en base a los estudios de experimentación en animales.

6.3. Cánceres del sistema hematológico

De los cancerígenos hematológicos destacaremos las leucemias y los linfomas no hodgkinianos.

El mieloma múltiple se le asocia a la exposición al formaldehído (ver apartado sobre la toxicidad del formaldehído) y los linfomas hodgkinianos se les relaciona con la exposición laboral al benceno y a la epíclorhidrina.

6.3.1. Leucemias

La leucemia es un grupo de enfermedades malignas de la médula ósea (cáncer hematológico) que provoca una proliferación anormal de leucocitos en ella. Sin embargo, en algunos tipos de leucemias también pueden afectarse cualquiera de los precursores de las diferentes líneas celulares de la médula ósea, como los precursores mieloides, monocíticos, eritroides o megacariocíticos. Las células cancerígenas impiden que se produzcan glóbulos rojos, plaquetas y glóbulos blancos maduros (leucocitos) saludables. Entonces, se pueden presentar síntomas potencialmente mortales a medida que disminuyen las células sanguíneas normales. Las células cancerosas se pueden propagar al torrente sanguíneo y a los ganglios linfáticos. También pueden viajar al cerebro y a la médula espinal (el sistema nervioso central) y a otras partes del cuerpo.

Etiología

La leucemia son el resultado de mutaciones del ADN. Ciertas mutaciones producen la activación de oncogenes o la desactivación de los genes supresores de tumores, y con ello alteran la regulación de la muerte celular, la diferenciación o la mitosis. Estas mutaciones ocurren espontáneamente o como resultado de la exposición a la radiación o a sustancias cancerígenas, además de la probable influencia de factores genéticos.

Entre los adultos, podemos diferenciar entre los factores biológicos (virus como el virus linfotrópico T humano) y las ocasionadas por agentes contaminantes (radiación ionizante, benceno, 1,3 butadieno, formaldehído y el óxido de etileno, agentes alquilantes y quimioterapia para otras enfermedades).

El consumo de tabaco se asocia con un pequeño aumento en el riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda en adultos.



Clasificación

Existen distintos tipos de clasificación, en función del criterio que se utilice para ello (la población celular afectada y según la gravedad).

Según la población celular afectada

- Leucemia mielógena (LM).
- Leucemia mieloide crónica (LMC).
- Leucemia mieloide aguda (LMA) o leucemia mieloblástica.
- Leucemia linfóide crónica (LLC).
- Leucemia linfóide aguda o leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Según la gravedad

- Aguda: en este caso, se da un aumento muy rápido de las células sanguíneas inmaduras. Estas células no realizan las funciones sanguíneas necesarias, y ocupan un espacio que permitiría el desarrollo de las células maduras. Esta forma de leucemia es la más común en niños.
- Crónica: en esta afectación, se producen demasiados glóbulos blancos maduros pero anormales. Progresan durante meses o años. Aunque pueden ocurrir en cualquier grupo de edad, la leucemia crónica ocurre más a menudo en personas mayores.

Manifestaciones Clínicas

Las principales manifestaciones clínicas pueden aparecer en forma de:

- Decaimiento, falta de fuerzas, mareos, náuseas, vómitos, inapetencia, disminución de peso importante.
- Fiebre que dura varios días sin una causa aparente, sudoración nocturna, escalofríos.
- Dolor o sensibilidad ósea, dolores articulares y de extremidades.

- Hemorragias frecuentes sin motivo aparente.
- Petequias o hematomas espontáneos.
- Palidez de piel.
- Aumento de tamaño de los ganglios linfáticos.
- Aparición de masas o crecimientos anormales de órganos abdominales como el bazo y el hígado o aparición de masas que crecen en otras partes del cuerpo.
- Alteraciones de los exámenes sanguíneos (hemograma).
- Irregularidad en los ciclos menstruales.
- Dolor en articulaciones.
- Insomnio.
- Fatiga.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en las analíticas de sangre y un examen de médula ósea tras los síntomas observados.

La biopsia de un ganglio linfático puede realizarse también para diagnosticar ciertos tipos de leucemia en algunas situaciones. Para observar los posibles daños visibles debidos a la leucemia, se pueden utilizar radiografías (en huesos), resonancia magnética (cerebro) o ultrasonidos (riñón, bazo e hígado).

El método más seguro para confirmar o descartar el diagnóstico es mediante la realización de un mielograma y, solo en casos seleccionados, puede ser necesario realizar una biopsia de la médula ósea.

Leucemias profesionales (según el RD 1299/2006, de 10 noviembre por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen los criterios para su notificación y registro y RD 1150/2015, de 18 de diciembre de 2015 donde se modifica el RD 1299/2006).

En la Tabla 6.7. Se describen los cancerígenos del sistema linfático y que pueden ocasionar una enfermedad profesional (RD 1299/2006 y RD 1150/2015).



Tabla 6.7. Relación de leucemias profesionales que pueden ocasionar una enfermedad profesional en España (RD 1299/2006;1150/2015 y Reglamento CE 1272/2008)

Benceno
1,3-Butadieno
Tricloroetileno
Formaldehído

6.3.2. Linfomas (NH)

El linfoma no Hodgkin es un tipo de cáncer producido en el sistema linfático. El sistema linfático está constituido por la linfa, los vasos linfáticos, ganglios linfáticos, bazo, amígdalas, timo y médula ósea.

Por tanto, dadas las múltiples localizaciones del sistema linfático, la degeneración cancerosa puede presentarse en cualquier parte de nuestro organismo, con implicación de los órganos linfáticos comentados o más raramente en otras localizaciones orgánicas.

A continuación, se indican los aspectos más relevantes que ha publicado en su página web la Sociedad Española de Oncología.

Epidemiología

Se calcula que la incidencia en España es de 12,3 casos por cada 100.000 varones/año y 10,8 en el caso de las mujeres. Ocupa el séptimo lugar en incidencia por tipo de cáncer tanto en hombres como mujeres, permaneciendo estable en los últimos años. La probabilidad de desarrollar un linfoma no hodgkin a lo largo de la vida es de 1 de cada 43 hombres y 1 de cada 51 mujeres. En España se diagnostican unos 3100 casos nuevos al año en hombres y 2400 en mujeres. Siendo la tasa ajustada por edad de 15,25 y 8,19 respectivamente.

En cuanto a la mortalidad, ocupa el noveno puesto de causa de muerte por tumor en ambos sexos, representando un 3% del total de muertes por cáncer. La mortalidad por este tumor ha ido disminuyendo desde finales de los años noventa, a un ritmo de un 3% menos de mortalidad anual reflejando una mejora clara en la eficacia de los tratamientos.

Causas y factores de riesgo

En la mayoría de los pacientes, no hay una causa conocida e identificable. Existe un incremento de la incidencia con la edad. Por otra parte, hay una serie de circunstancias o enfermedades que pueden predisponer al desarrollo de un linfoma no Hodgkin.

Entre estas situaciones predisponentes se encuentran: los tratamientos previos con agentes inmunosupresores, quimioterapia, radioterapia o trasplante de órganos.

También se han asociado a algunas infecciones como la provocada por el virus HIV-1, HTLV-I, infecciones por Epstein-Barr, hepatitis C, *Borrelia burdorferi*, o a enfermedades del tejido conectivo como Lupus eritematoso, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, crioglobulinemia mixta e incluso a determinadas enfermedades gastrointestinales como la enfermedad de Crohn o gastritis crónica por *Helicobacter pylori* a algunos tipos especiales de linfomas gástricos. Hay evidencias de riesgo entre el personal expuesto a plaguicidas.

Las publicaciones más recientes realizadas sobre los factores de riesgo de los linfomas No Hodgkin (Zhang Y cols, 2011) encuentran poco consistentes la exposición a tóxicos laborales como los pesticidas y los disolventes orgánicos.

En el año 2012 un grupo de hematólogos americanos (Ambinden AJ y cols,2012) publicaron en la revista «Advances in Hematology» una amplia revisión sobre los factores de riesgo que intervienen en el linfoma folicular (el tipo de linfoma que ha presentado Oscar Pallas Cirisuelo), y concluyeron que los factores que están estrechamente relacionados con este tipo de linfoma, son los relacionados con



el estilo vida (obesidad, dietas ricas en carne y leche), las enfermedades inmunológicas como el Síndrome de Sjögren, vacunas antivirales, enfermedades cardíacas y factores genéticos.

Los autores concluyen que la exposición a pesticidas, disolventes orgánicos, colorantes, alcohol y tabaco son inconsistentes para poderlos relacionar con el linfoma folicular.

Clínica: síntomas y signos

La sintomatología puede ser muy variada y dependerá del subtipo histológico concreto, la rapidez de crecimiento del tumor, la localización inicial, la edad del paciente y sus circunstancias particulares.

En más de dos tercios de los pacientes, el linfoma no Hodgkin se presenta como un ganglio aumentado de tamaño, palpable (linfadenopatía).

En un 40% de los casos los pacientes con linfoma no Hodgkin presentan síntomas generales como fiebre, pérdida de peso o sudoración profusa y que no son explicables por otras causas. Cuando la fiebre es mayor de 38°, la pérdida de peso de más del 10%, se denominan síntomas B y van a ser factores pronósticos importantes. Estos síntomas B están presentes en el 47% de los linfomas agresivos y en menos del 25% de pacientes con linfoma indolente.

En menos del 10% de los pacientes se presentan astenia (cansancio), anorexia (falta de apetito), malestar general o prurito. Otro tipo de síntomas locales, como cefalea, tos, dificultad para respirar, dolor óseo o abdominal pueden indicar afectación a esos niveles de la enfermedad.

Diagnóstico

El diagnóstico vendrá dado por el estudio histológico del tumor (biopsia). En general el diagnóstico correcto, salvo localizaciones extranodales, vendrá del estudio de un ganglio linfático.

Puede que, en ocasiones, más raras, se pueda hacer por una punción aspiración con aguja fina (PAAF).

A veces, se precisa de la ayuda de un estudio radiológico para guiar la PAAF porque el ganglio se encuentre muy profundo o bien incluso recurrir a laparotomía o laparoscopia para obtener la biopsia. Se suele precisar estudios inmunológicos, citogenéticos o moleculares para completar el diagnóstico o disponer de un pronóstico adecuado. En general, para este tipo de estudios se precisa de un ganglio completo y puede que el material obtenido por PAAF resulte insuficiente para ellos.

Estadios

Se emplea el sistema de clasificación Ann Arbor. En este sistema, el estadio I, estadio II, estadio III y estadio IV del linfoma no Hodgkin en adultos pueden subclasificarse en categorías A y B. Ya hemos comentado anteriormente lo que se entiende por síntomas B.

Estadio I

Afectación de una sola región de ganglios linfáticos (I) o de un solo órgano o sitio extralinfático (IE).

Estadio II

Afectación de dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un solo órgano o sitio asociado extralinfático y sus ganglios linfáticos regionales con otras regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma o sin ellas (IIE).

Estadio III

Afectación de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (III) que también puede ir acompañada de la afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático (IIIE), de la complicación del bazo (IIIS), o de ambos, (IIIS+E).



Estadio IV

Afectación diseminada de uno o más sitios extralinfáticos asociada de ganglio linfático o sin ella, o con afectación aislada de un órgano extralinfático y complicación ganglionar distante (no regional).

La designación E se usa cuando las malignidades linfoides extraganglionares surgen en tejidos separados, pero cercanos, de los conglomerados linfáticos principales.

Tipos de linfomas no Hodgkin

Hay diversas clasificaciones de los linfomas no Hodgkin. Podemos dividirlos de acuerdo a su pronóstico, ligado fundamentalmente a su crecimiento tumoral.

Así, hablamos de linfomas indolentes o de bajo grado de malignidad, con un curso clínico habitualmente lento con una supervivencia media esperada de años, aunque no curables en estadios avanzados. Se presentan en general con afectación ganglionar progresiva.

Por otra parte, encontramos a los linfomas llamados agresivos, con una historia natural más recortada en el tiempo, de crecimiento más rápido y que si no se tratan acaban con la vida del paciente en pocos meses. A diferencia de los linfomas indolentes, pueden llegar a curarse incluso en estadios avanzados.

Factores pronósticos

Hay distintos índices pronósticos dependiendo del subtipo histológico concreto. El linfoma folicular constituye el 20% de todos los linfomas no Hodgkin y el 70% de los llamados linfomas indolentes.

El linfoma difuso de células grandes B es el más común de los linfomas no Hodgkin y constituye el 30% del total de linfomas malignos diagnosticados.

Síndromes linfoproliferativos profesionales (Según el RD 1299/2006. de 10 noviembre por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen los criterios para su notificación y registro).

En la Tabla 6.8. se describen los cancerígenos del sistema linfático y que pueden ocasionar una enfermedad profesional (RD 1299/2006).

Tabla 6.8. Relación de cancerígenos del sistema linfático que pueden ocasionar una enfermedad profesional en España (RD 1299/2006;1150/2015 y Reglamento CE 1272/2008)

Benceno
Nitrobenceno
Radiaciones ionizantes
1,3 Butadieno
Captafol
Creosota
Tricloroetileno

6.4. Otros órganos o sistemas

En el cáncer de piel la única sustancia química que se la relaciona es al arsénico (ver apartado sobre toxicidad por arsénico), en el caso del cáncer cerebral se le atribuye a la exposición al cloruro de vinilo monómero (ver apartado sobre toxicidad por cloruro de vinilo monómero) y en el cáncer de próstata la sustancia implicada es la exposición crónica al cadmio (ver capítulo específico al cadmio). El cáncer de mama está asociado al tratamiento médico mediante estrógenos.



6.5. Cuadro resumen de las afectaciones que pueden causar los distintos productos tratados en esta guía

	SENOS NASALES	PULMÓN	ESÓFAGO	HÍGADO	RIÑÓN	VEJIGA URINARIA	LEUCEMIA	LINFOMAS	PIEL	CEREBRO	MAMA	PRÓSTATA
ACRILAMIDA		X										
ALFA-TOLUENO CLORADOS		X										
AMIANTO		X	X		X							
AMINAS AROMÁTICAS ¹²						X						
ARSÉNICO Y COMPUESTOS		X		X					X			
BENCENO ¹³	X					X	X	X				
BENCIDINA						X						
BERILIO		X										
Beta-NAFTILAMINA						X						
BIS(CLOROMERIL)ETER		X										
CADMIO		X			X							X
CAPTAFOL								X				
CLORURO DE VINILO		X										
CLORURO DE VINILO MONÓMERO										X		
CREOSOTA								X				
CROMO HEXAVALENTE y COMPUESTOS	X	X		X								
EPICLORHIDRINA		X										
ERIONITA		X										
FORMALDEHIDO							X					
HPAs (principalmente el Benzo (alfa) pireno)		X										
N-NITROSODIETILAMINA		X		X								

12. Trabajos que se empleen tintes, alfa-naftilamina, beta-naftilamina, bencidina, colorantes con base de bencidina, aminodifenilo, nitrodifenilo, auramina, magenta y sus sales

13. Industria y reparación de calzado

CANCERÍGENOS POR ÓRGANOS O SISTEMAS



	SENOS NASALES	PULMÓN	ESÓFAGO	HÍGADO	RIÑÓN	VEJIGA URINARIA	LEUCEMIA	LINFOMAS	PIEL	CEREBRO	MAMA	PRÓSTATA
NÍQUEL y COMPUESTOS	X	X										
NITROBENCENO								X				
PRODUCCIÓN DE AURAMINA						X						
RADIACIONES IONIZANTES								X				
RADÓN		X										
SULFATO DE DIMETILO Y DE DIETILO		X										
TRICLOROETILENO		X		X	X		X	X				
1,3-BUTADIENO							X					
1,2-DIMETILHIDRACINA		X										
1,3-BUTADIENO								X				
2,6-DIMETILANILINA Y SUS SALES (P-COLORO O-TOLUIDINA)						X						
4-AMINODIFENILO Y SUS SALES						X						
4,4- METILENBIS- CLOROANILINA (MOCA)						X						



CONDICIONES QUE RELACIONAN LA CAUSA-EFECTO

CONDICIONES QUE RELACIONAN LA CAUSA-EFECTO

En este capítulo se aportan algunos criterios publicados por agencias gubernamentales (OSHA), académicas o científicas (Grupo de Trabajo sobre Cáncer Laboral de Finlandia), la SCOEL, El Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo de España, entre otros.

Algunas partes del contenido de este capítulo también están comentadas en otros capítulos de esta guía como serían el 5, 6 y 8 (servirá para resumir y concentrar los aspectos más relevantes sobre exposición y riesgo de padecer un cáncer laboral).

7.1. Grupo de trabajo sobre el cáncer laboral del Finnish Institute of Occupational Health

El grupo de trabajo sobre el cáncer laboral del instituto finlandés de salud laboral (FIOH), publicó en el año 2013 un memorándum recogiendo los aspectos más importantes tanto de Finlandia como de otros países europeos. Uno de los temas más conflictivos es decidir qué tipo de compensación económica deben de recibir los trabajadores afectados, para ello se basan en una serie de criterios que a continuación se comentarán. Los cancerígenos laborales aceptados hasta el año 2013, los que tienen unos criterios más consensuados.

En las prácticas actuales de compensación, los casos se han decidido principalmente de acuerdo con los siguientes tres criterios:

1. Factores probados para causar cáncer en humanos.
2. Factores con un efecto suficientemente fuerte sobre la causa del cáncer en humanos.
3. El empleado ha estado expuesto significativamente a un agente que causa cáncer en el trabajo.

Por otro lado, los casos en los que hay evidencia epidemiológica de que la exposición a una sustancia aumentaría el riesgo de cáncer también entre los humanos, pero que este aumento es relativamente pequeño, no se han considerado como compensación. Ejemplos de tales casos son los cánceres de pulmón de los

trabajadores de la fundición, que no han recibido compensación como enfermedad ocupacional debido a la única razón de riesgo ligeramente mayor.

A pesar de los criterios antes mencionados, establecer un diagnóstico de cáncer preciso y su efecto sobre la compensación a veces es problemático cuando se trata de mesotelioma. El diagnóstico en general puede ser muy difícil, y el diagnóstico de mesotelioma es especialmente desafiante con respecto a la histología y requiere experiencia especial. En casos ambiguos, es una práctica común solicitar una declaración del Grupo de Especialistas en Neumoconiosis o el Panel de Mesotelioma de FIOH si la opinión de los expertos de FIOH aún no se ha tomado nota.

A veces también hay problemas con la compensación por los casos de cáncer ampliamente diseminados, en los cuales las investigaciones diagnósticas exhaustivas pueden tener que abandonarse debido al mal estado general del paciente o un pronóstico desesperado. En tales casos, por ejemplo, el mesotelioma puede permanecer sin ser detectado o detectarse solo después de la muerte del paciente. Algunos casos de cáncer de pulmón también pueden conducir a situaciones similares. Sin embargo, las enfermedades profesionales no pueden confirmarse sobre la base de la sospecha y, por lo tanto, en estos casos, una enfermedad profesional no puede diagnosticarse o el diagnóstico puede realizarse de manera confiable solo después de la muerte del paciente.

Cuando se evalúan los casos de cáncer para una posible compensación, la mayoría de los problemas son causados por la evaluación de la exposición. Los datos de exposición se recopilan tanto durante las investigaciones de enfermedades profesionales en el hospital como en las clínicas de salud laboral. Las instituciones de seguros, por su parte, recopilan información mediante cuestionarios dirigidos al paciente y sus empresarios anteriores. La calidad de la información se deteriora a medida que pasa más tiempo desde que terminó la exposición. A menudo, los pacientes mismos no saben exactamente dónde y cuándo se produjo la exposición, y los empresarios ya no están disponibles para interrogarlos. Por lo tanto, la información sobre la exposición varía, la recopilación de datos lleva mucho tiempo y las decisiones de seguro, así como las compensaciones, se retrasan.

CONDICIONES QUE RELACIONAN LA CAUSA-EFECTO

A continuación, se comentan los criterios de compensación en Finlandia para varias sustancias cancerígenas:

Benceno:

Si se puede demostrar una exposición suficiente (40 ppm-años durante los últimos 10 años), el cáncer ocupacional es una posibilidad para un paciente con leucemia mieloide aguda (LMA).

Níquel:

Cáncer de pulmón:

Cuando el nivel de exposición acumulativa aumenta a más de 2 mg/m³, las relaciones de riesgo pueden volverse significativas. La evidencia sobre las relaciones dosis-respuesta es la más concluyente con respecto al níquel soluble, pero también los compuestos de níquel poco solubles causan claramente cáncer. No hay evidencia epidemiológica sobre la carcinogenicidad del níquel metálico.

Cáncer de senos paranasales:

Existe claramente un riesgo elevado de carcinoma sinonasal relacionado con el trabajo de refinería de níquel. El nivel de exposición de aproximadamente 1 mg / m³ x año puede considerarse como un límite indicativo. Por otro lado, también debe tenerse en cuenta el diagnóstico; el carcinoma sinonasal es un tumor relativamente raro cuya aparición se ve significativamente afectada por la exposición al níquel. Sobre esta base, el vínculo entre el trabajo de la refinería de níquel y el carcinoma sinonasal puede considerarse suficiente. La UE (CE, 2009) propone 6 meses como duración mínima de exposición y 15 años como período de inducción. Aunque la evidencia es la más convincente para el trabajo de refinería de níquel, se puede suponer que una exposición similar en otras ocupaciones también puede causar un riesgo elevado de carcinoma sinonasal.

La exposición debe de ser superior a 1 año (6 meses en la industria de la refinería del níquel) y periodo de latencia superior a 10 años.

La opinión del Comité Científico sobre Límites de Exposición Ocupacional (SCOEL) es que, sobre la base de información actual, no hay riesgo de cáncer cuando una persona está expuesta a concentraciones de menos de 0,01 mg/m³.

Cromo Hexavalente:

La exposición a compuestos de cromato se ha identificado como una causa de cáncer de pulmón. Sin embargo, hay poca información sobre las relaciones dosis-respuesta. La naturaleza generalizada del cáncer de pulmón y otros factores que aumentan el riesgo de cáncer de pulmón dificultan la evaluación de los antecedentes laborales del cáncer a nivel individual. Por lo tanto, cada caso sospechoso de cáncer ocupacional causado por compuestos de cromo (VI) debe considerarse individualmente y debe tenerse en cuenta el nivel de exposición. Un nivel de exposición de 1 mg/m³ x año puede considerarse el límite inferior para una exposición alta en relación con el cáncer de pulmón. No hay evidencia de la carcinogenicidad del cromo metálico o el cromo trivalente.

La exposición debe de ser superior a 1 año y el periodo de latencia a partir de 10 años.

Arsénico

Se ha confirmado que el arsénico es cancerígeno en humanos. Si la exposición a largo plazo al arsénico se puede mostrar, cuando los niveles de exposición acumulativa son 0.75 mg/m³ x año o más, existe la posibilidad de cáncer ocupacional.

La exposición superior a 1 año y periodo de latencia a partir de 10 años.

Polvo de Madera

Cáncer paranasal

Según una declaración de la UE (CE, 2009), se desconoce la menor intensidad de exposición requerida. En esta declaración, el período mínimo de exposición se consideró de 10 años, mientras que 20 años se consideró el período de latencia máximo.

1,3-butadieno

Se ha observado que la exposición al butadieno aumenta el riesgo de leucemia. Si se puede demostrar una exposición acumulativa significativa (más de 180 ppm-años) y picos de exposición altos, es posible que se produzca cáncer ocupacional. Cabe señalar que el período de latencia de la leucemia suele ser más corto que el de muchos otros tipos de cáncer.

Amianto

Mesotelioma:

La conexión entre la exposición al asbesto y el mesotelioma maligno es indiscutible. No existe una relación clara de dosis-respuesta. En cambio, el mesotelioma maligno incluso aparece con bajos niveles de exposición. El período de latencia debe ser de al menos 10 años.

Fumar no es un factor en la formación de mesotelioma.

Cáncer de pulmón:

El límite para una alta exposición de acuerdo con las recomendaciones internacionales es de 25 fibras-años^{*14} o un número suficiente de fibras de asbesto en el tejido pulmonar. Cuando se estima el número de fibras de asbesto en el tejido pulmonar, se debe tener en cuenta la degradación más rápida de las fibras de crisotilo y su eliminación del sistema. El nivel de exposición también se indica por el número de cuerpos de asbesto (AB) en el líquido de lavado bronquial o en los tejidos pulmonares (análisis con microscopio óptico).

Las concentraciones de cuerpos de asbesto o fibras de amianto en el pulmón vienen descritas en los criterios de Helsinki de 1997 ((Asbestos, Asbestosis and Cancer: the Helsinki Criteria for Diagnosis and Attribution: Consensus Report. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health 1997; 23: 311–316).

El período de latencia del cáncer de pulmón desde el comienzo de la exposición hasta el momento del diagnóstico de cáncer debe ser de al menos 10 años.

14. Exposure level (fibras/cm³) x exposure period (years) = fibre-years

7.2. Criterios de Helsinki, 1997 y de la Sociedad Europea de Respiratorio 1998

El criterio del grupo de trabajo de la European Respiratory Society desde 1998, siguiendo los criterios de Helsinki 1997 para definir patología asociada a la exposición laboral al amianto, aún vigente, es:

- > 1000 cuerpos de amianto por gramo de pulmón seco 0,
- > 1 cuerpo de amianto/ml en lavado bronco alveolar 0,
- > un millón de fibras de amianto por gramo de pulmón seco.

7.3. Criterios de calificación como enfermedad profesional del cáncer de pulmón (INSHT, 2015)

Los largos periodos de latencia de aparición de la enfermedad neoplásica y la coexistencia con otros tóxicos, principalmente el tabaco, constituyen un obstáculo a la hora de sospechar un origen profesional y establecer el nexo causal con la exposición laboral. No obstante, hay circunstancias que permiten una atribución del cáncer de pulmón a carcinógenos de origen laboral:

- Ausencia de antecedentes de tabaquismo.
- Exposición a un agente cancerígeno conocido.
- Contacto intenso durante al menos 5 años.
- Período de latencia entre el inicio del contacto y la presentación del cáncer de pulmón: entre 10 y 40 años, dependiendo del agente.

7.4. Criterios europeos (SCOEL)

Los cancerígenos no genotóxicos y los genotóxicos que actúan por mecanismos indirectos se caracterizan por tener una relación dosis – respuesta con umbral, no lineal, por lo que se puede establecer para ellos un NOAEL y, de éste, se puede establecer un VLA o LEP basado en efectos sobre la salud¹⁵.

15. Véase también en el capítulo 8

CONDICIONES QUE RELACIONAN LA CAUSA-EFECTO

De hecho, el Considerando (3) de la Directiva (UE) 2017/2389 del Parlamento y del Consejo de 12 de diciembre de 2017 por la que se modifica la Directiva 2004/37/CE relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo, indica que para la mayoría de los agentes carcinógenos y mutágenos no es científicamente posible identificar niveles por debajo de los cuales la exposición no provoque efectos adversos. Aunque establecer unos valores límite en el lugar de trabajo para los agentes carcinógenos y mutágenos con arreglo a la presente Directiva no elimina por completo los riesgos para la salud y la seguridad de los trabajadores derivados de la exposición a dichos agentes durante el trabajo (riesgo residual), sí contribuye a una reducción significativa de los riesgos derivados de este tipo de exposición, según el enfoque de consecución gradual de los objetivos de la Directiva 2004/37/CE. Para otros agentes carcinógenos y mutágenos sí es posible científicamente identificar unos niveles por debajo de los cuales no se espera que la exposición provoque efectos adversos.

De acuerdo con esta distinción, SCOEL ha determinado 4 grupos de compuestos cancerígenos, A, B, C y D:

- A.** Carcinógenos genotóxicos sin valor umbral: para estos agentes parecen adecuados los modelos lineales LNT (linear nonthreshold) en la estimación del riesgo derivado de la exposición a dosis bajas. La regulación de estas sustancias se basa en el principio ALARA (as low as reasonably achievable), es decir, hay que lograr niveles tan bajos como sea razonablemente posible, teniendo en cuenta la viabilidad técnica y otras consideraciones sociopolíticas. Ejemplos: Cloruro de vinilo, 1,3-butadieno.
- B.** Carcinógenos genotóxicos sin evidencia científica clara para establecer un nivel Umbral: para estos agentes se asume por defecto el modelo de extrapolación lineal (LNT) en base a la incertidumbre científica. Ejemplos: acrilonitrilo, acrilamida, arsénico, benceno, naftaleno, compuestos hexavalentes del cromo.

Tanto para el grupo A como para el grupo B, la estrategia de gestión del riesgo se basa en estimaciones numéricas del riesgo.

- C.** Carcinógenos genotóxicos con valor umbral práctico o aparente derivado de estudios sobre mecanismos o toxicocinéticos. En base a los efectos observados en los cromosomas (aneugenicidad o clastogenicidad), en los que no se ha observado mutagenicidad, se considera que estos compuestos producen carcinogénesis sólo a dosis altas y tóxicas. En estos casos se considera suficientemente justificable establecer límites de exposición basados en la salud de los trabajadores, es decir, establecer niveles por debajo de los cuales no se observan efectos adversos (no-observed adverse-effect, NOAEL, ya mencionado). Ejemplos: berilio, cadmio, níquel, formaldehído, tricloroetileno, vinil-acetato.
- D.** Carcinógenos no genotóxicos y carcinógenos que no reaccionan con el ADN: estas sustancias se caracterizan por presentar una relación dosis-respuesta convencional, lo que permite establecer un valor umbral real o perfecto asociado a un nivel en el que no se observan efectos adversos (NOEL) claramente fundamentados. La forma de la curva dosis-respuesta depende principalmente del número de eventos independientes necesarios para provocar el efecto medido. Ejemplo: tetracloruro de carbono, cloroformo, nitrobenceno.

Por tanto, cuando consultemos una sustancia cancerígena deberemos comprobar en que grupo de la SCOEL está clasificado, si es del Grupo C y o del D, podremos obtener a partir de que valor ambiental no hay riesgo de padecer un cáncer laboral. Como ejemplos el tricloroetileno sería por debajo de los 15 ppm, el níquel por debajo 0.01 mg/m³, etc.

7.5. Criterios de la OSHA (Occupational Safety and Health Administration)

La Occupational Safety and Health Administration (OSHA), es gubernamental y los valores ambientales y biológicos que establece son de obligado cumplimiento.

En su página web (www.osha.gov) se pueden consultar las diferentes sustancias químicas y las cancerígenas y se establecen los criterios que se deben de seguir.

Si se escogen dos ejemplos como serían la exposición al cadmio y al cromo hexavalente se puede comprobar que indica los valores ambientales que los empleados deben de conocer:



CONDICIONES QUE RELACIONAN LA CAUSA-EFECTO

Cadmio

Hay tres límites de exposición bajo el estándar de cadmio de OSHA.

El primero es el nivel de acción, o AL, que se define como la concentración de cadmio en el aire que crea una necesidad de monitoreo de la exposición en el aire, un programa de vigilancia médica para empleados que están en o por encima del AL durante 30 o más días por año y la provisión de un respirador a cualquier empleado que lo solicite.

Nivel de acción (AL) se define como una concentración en el aire de cadmio de 2,5 microgramos por metro cúbico de aire ($2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$), calculado como un promedio ponderado de tiempo de 8 horas (TWA).

El segundo límite es el límite de exposición permisible, o PEL, que define el límite al que un trabajador puede estar expuesto al cadmio en el lugar de trabajo.

Límite de exposición permisible (PEL). El empresario deberá asegurar que ningún trabajador esté expuesto a una concentración en el aire de cadmio en exceso de cinco microgramos por metro cúbico de aire ($5 \mu\text{g} / \text{m}^3$), calculado como una exposición media ponderada en el tiempo de ocho horas (TWA).

El tercer nivel límite se conoce como Límite de Aire de Control de Ingeniería Separado, o SECAL, y puede ser uno de varios límites de exposición específicos y únicos que se aplican a industrias y procesos seleccionados y definidos. El empresario debe lograr el PEL a través de controles de ingeniería y prácticas de trabajo en todas las industrias no designadas con un SECAL separado.

Todos los trabajadores que trabajan en condiciones que pueden ponerlos en alto riesgo de exposición elevada a cadmio, incluyendo concentraciones iguales o superiores al nivel de acción actual de $2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$, deben ser evaluado por un médico para realizar un programa de vigilancia de la salud.

Cromo hexavalente

La OSHA establece que para las concentraciones de Cr (VI) el valor del PEL es de $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ medido como Cr (VI). Esto significa que en el transcurso de cualquier turno laboral de 8 horas, la exposición promedio a Cr (VI) no puede exceder de $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

El nivel de acción se establece en $2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de Cr (VI).

Las exposiciones por encima del nivel de acción activan requisitos específicos, y las exposiciones por encima del PEL activan requisitos adicionales.

En la siguiente tabla se describen las exposiciones ambientales y las actuaciones que se deben de realizar.

Exposición ambiental al Cr (VI)	Actuaciones
Por debajo del nivel de acción ($<2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	No requiere monitorización a los trabajadores que ya tienen unos valores iniciales.
En o por encima del nivel de acción, pero igual o inferior al PEL ($2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	Control ambiental cada 6 meses.
Por encima del PEL ($> 5 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	Control ambiental cada 3 meses.

Respecto a la vigilancia de la salud:

Los empresarios deben proporcionar vigilancia médica a los trabajadores que:

- Están expuestos o pueden estar expuestos a Cr (VI) a concentraciones iguales o por encima del nivel de acción (como un TWA de 8 horas) durante 30 o más días por año.
-
- Experimenten signos y síntomas de efectos adversos para la salud asociados con exposiciones a Cr (VI) (p. ej., ampollas, enrojecimiento o picazón en la piel expuesta, falta de aliento o sibilancias que empeoran en el trabajo, hemorragias nasales, silbidos (sonido al inhalar o exhalar);
-
- Estén expuestos en una situación de emergencia (es decir, cualquier situación en la que se produzca una liberación incontrolada de Cr (VI)).



LÍMITES DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL. **TIPOS**

8.1. Límites de exposición profesional. Tipos

8.1.1. VLA

El R.D. 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 define qué son los valores límite ambientales y los valores límite biológicos:

- Valores límite ambientales: valores límite de referencia para las concentraciones de los agentes químicos en la zona de respiración de un trabajador. Se distinguen dos tipos de valores límite ambientales:
 - Valor límite ambiental para la exposición diaria: valor límite de la concentración media, medida o calculada de forma ponderada con respecto al tiempo para la jornada laboral real y referida a una jornada estándar de ocho horas diarias.
 - Valor límite ambiental para exposiciones de corta duración: valor límite de la concentración media, medida o calculada para cualquier período de quince minutos a lo largo de la jornada laboral, excepto para aquellos agentes químicos para los que se especifique un período de referencia inferior.
- Valor límite biológico: el límite de la concentración, en el medio biológico adecuado, del agente químico o de uno de sus metabolitos o de otro indicador biológico directa o indirectamente relacionado con los efectos de la exposición del trabajador al agente en cuestión.

Estos valores límite ambientales (VLA), también conocidos como Límites de exposición profesional (LEP, u OEL por las siglas del inglés Occupational exposure levels) son la referencia a que remite el R.D. 374/2001 para la evaluación y control de los riesgos originados por la exposición de los trabajadores a agentes químicos.

El Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST) elabora y actualiza anualmente la lista de límites de exposición profesional para agentes químicos, lista que es la referencia en España de estos valores. En las revisiones anuales la lista se actualiza para adoptar los límites de exposición comunitarios, indicativos y vinculantes, además de por las necesidades que planteen los cam-

bios en los procesos de producción y la introducción de nuevas sustancias, de los nuevos conocimientos técnicos y científicos, así como de la evolución del marco legal en el que se apliquen.

En la lista de 2019 se indica:

- Los Límites de Exposición Profesional son valores de referencia para la evaluación y control de los riesgos inherentes a la exposición, principalmente por inhalación, a los agentes químicos presentes en los puestos de trabajo y, por lo tanto, para proteger la salud de los trabajadores.
- No constituyen una barrera definida de separación entre situaciones seguras y peligrosas. Los Límites de Exposición Profesional se establecen para su aplicación en la práctica de la Higiene Industrial y no para otras aplicaciones.

Así, los Valores Límite Ambientales que publica el INSST, según indica el documento:

- Son valores de referencia para las concentraciones de los agentes químicos en el aire y representan condiciones a las cuales se cree, basándose en los conocimientos actuales, que la mayoría de los trabajadores pueden estar expuestos día tras día, durante toda su vida laboral, sin sufrir efectos adversos para su salud.
- Se habla de la mayoría y no de la totalidad puesto que, debido a la amplitud de las diferencias de respuesta existentes entre los individuos, basadas tanto en factores genéticos o fisiológicos como en hábitos de vida, un pequeño porcentaje de trabajadores podría experimentar molestias a concentraciones inferiores a los VLA, e incluso resultar afectados más gravemente, sea por empeoramiento de una condición previa, sea desarrollando una patología laboral.
- Los VLA se establecen teniendo en cuenta la información disponible, procedente de la analogía físico-química de los agentes químicos, de estudios *in vitro*, de los estudios de experimentación animal y de exposición controlada con voluntarios, de los estudios epidemiológicos y de la experiencia industrial.
- Los VLA sirven exclusivamente para la evaluación y el control de los riesgos por inhalación de los agentes químicos incluidos en la lista de valores. Cuando uno de estos agentes se puede absorber por vía cutánea, sea por la manipulación

directa (sólido, líquido) del mismo, sea a través del contacto de los gases, vapores y nieblas con las partes desprotegidas de la piel y cuya aportación puede resultar significativa al contenido corporal total del trabajador, la medición de la concentración ambiental puede no ser suficiente para cuantificar la exposición global, por lo que resulta particularmente importante la utilización del control biológico (VLB).

El INSST publica dos tipos de VLA en función del tipo de exposición, diaria o de corta duración:

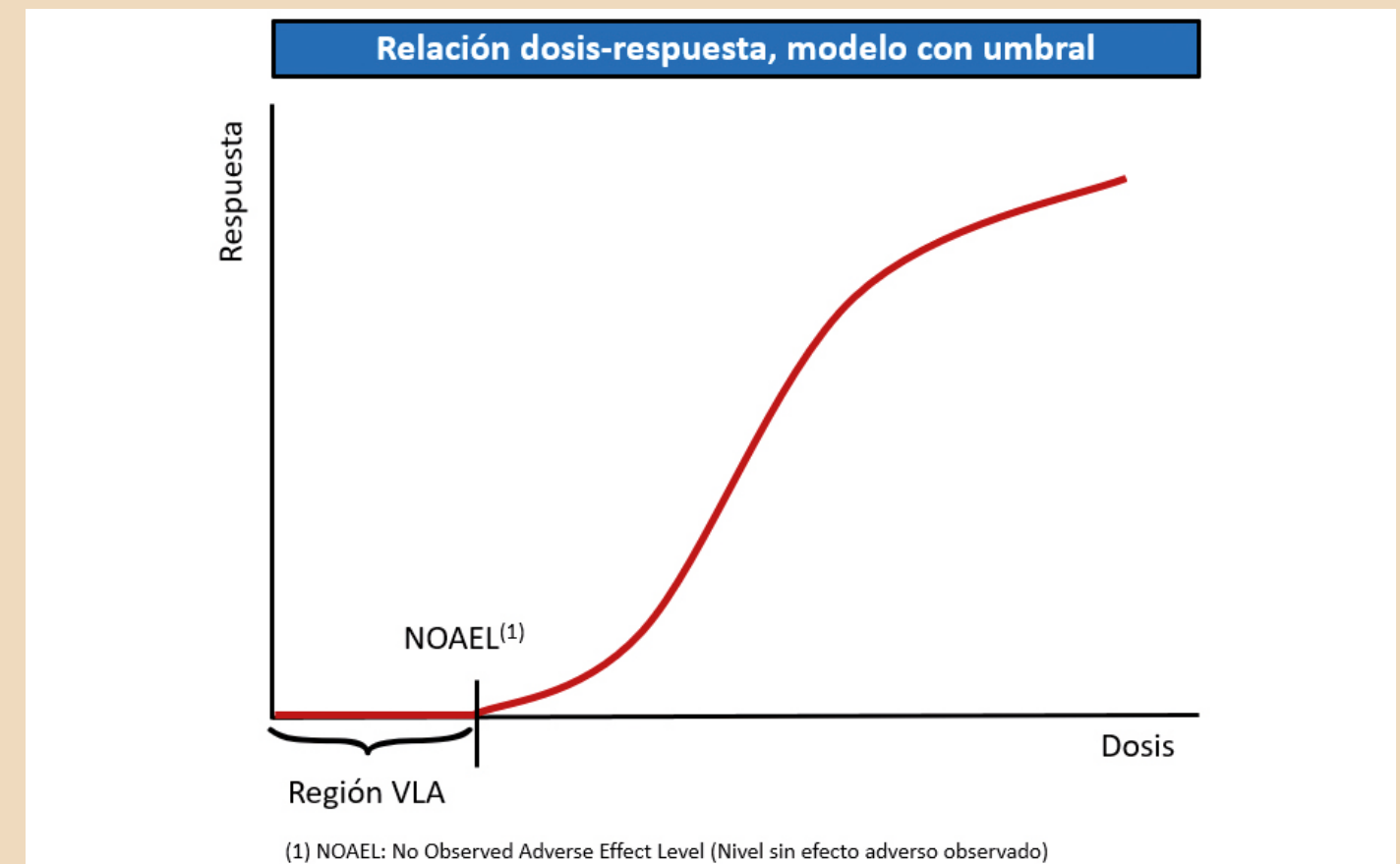
- Valor Límite Ambiental-Exposición Diaria (VLA-ED®). Es el valor de referencia para la Exposición Diaria. Los VLA-ED® representan condiciones a las cuales se cree, basándose en los conocimientos actuales, que la mayoría de los trabajadores pueden estar expuestos 8 horas diarias y 40 horas semanales durante toda su vida laboral, sin sufrir efectos adversos para su salud.
- Valor Límite Ambiental-Exposición de Corta Duración (VLA-EC®). Es el valor de referencia para la Exposición de Corta Duración (cualquier periodo de 15 minutos durante la jornada laboral). El VLA-EC® no debe ser superado por ninguna exposición de corta duración a lo largo de la jornada laboral. Para aquellos agentes químicos que tienen efectos agudos reconocidos pero cuyos principales efectos tóxicos son de naturaleza crónica, el VLA-EC® constituye un complemento del VLA-ED® y, por tanto, la exposición a estos agentes habrá de valorarse en relación con ambos límites. En cambio, a los agentes químicos de efectos principalmente agudos como, por ejemplo, los gases irritantes, sólo se les asigna para su valoración un VLA-EC®.

Además, explica el concepto de Límites de desviación:

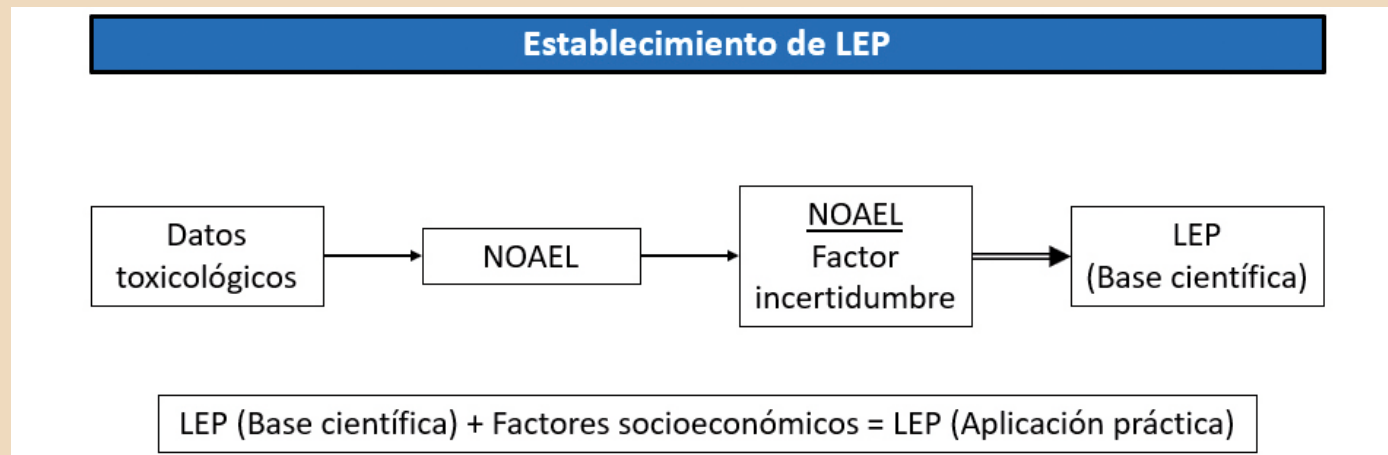
Para muchos agentes químicos que tienen asignado un VLA-ED®, no se dispone de un VLA-EC®. Sin embargo, es necesario controlar las desviaciones por encima del VLA-ED®, aun cuando este valor se encuentre dentro de los límites recomendados. En estos casos se aplican los límites de desviación. Estos límites de desviación (LD) se han establecido mediante consideraciones de carácter estadístico, a través del estudio de la variabilidad observada en gran número de mediciones, para determinar las exposiciones de corta duración en los procesos industriales

reales. Las desviaciones en los niveles de exposición de los trabajadores podrán ser superiores al valor $3 \times \text{VLA-ED}^\circ$ durante no más de un total de 30 minutos en una jornada de trabajo, no debiendo sobrepasar bajo ninguna circunstancia el valor $5 \times \text{VLA-ED}^\circ$. Si se mantienen las desviaciones de la exposición dentro de los límites establecidos, se considerará que la exposición está controlada; en caso contrario, será necesario implantar medidas correctoras para mejorar el control.

Un parámetro toxicológico importante para el establecimiento de un LEP es el NOAEL, o Nivel sin efecto adverso observado. Para muchos agentes químicos, y en base a la información toxicológica recogida, se puede determinar una concentración umbral de agente por debajo de la cual no se observa ninguna afectación. Gráficamente:



Así, un LEP o VLA se construye aplicando al NOAEL un factor de incertidumbre o de seguridad para obtener un valor con base científica. Si además se consideran factores socioeconómicos o de viabilidad técnica, se obtiene un valor de aplicación práctica:



En el capítulo 2 de este documento se indicaba que la Unión Europea entiende que una de las medidas en que debe basarse la prevención, incluso para los agentes cancerígenos, es el establecimiento de valores límite de exposición laboral, y, respecto a la utilidad de los límites de exposición profesional a agentes cancerígenos y mutágenos, la Unión Europea entiende que son un componente importante de las medidas generales para la protección de los trabajadores. La Unión establece valores límite de exposición profesional vinculantes a partir de la información disponible, incluyendo datos científicos y técnicos, la viabilidad económica, una evaluación exhaustiva del impacto socioeconómico y la disponibilidad de técnicas y protocolos de medición de la exposición en el lugar de trabajo.

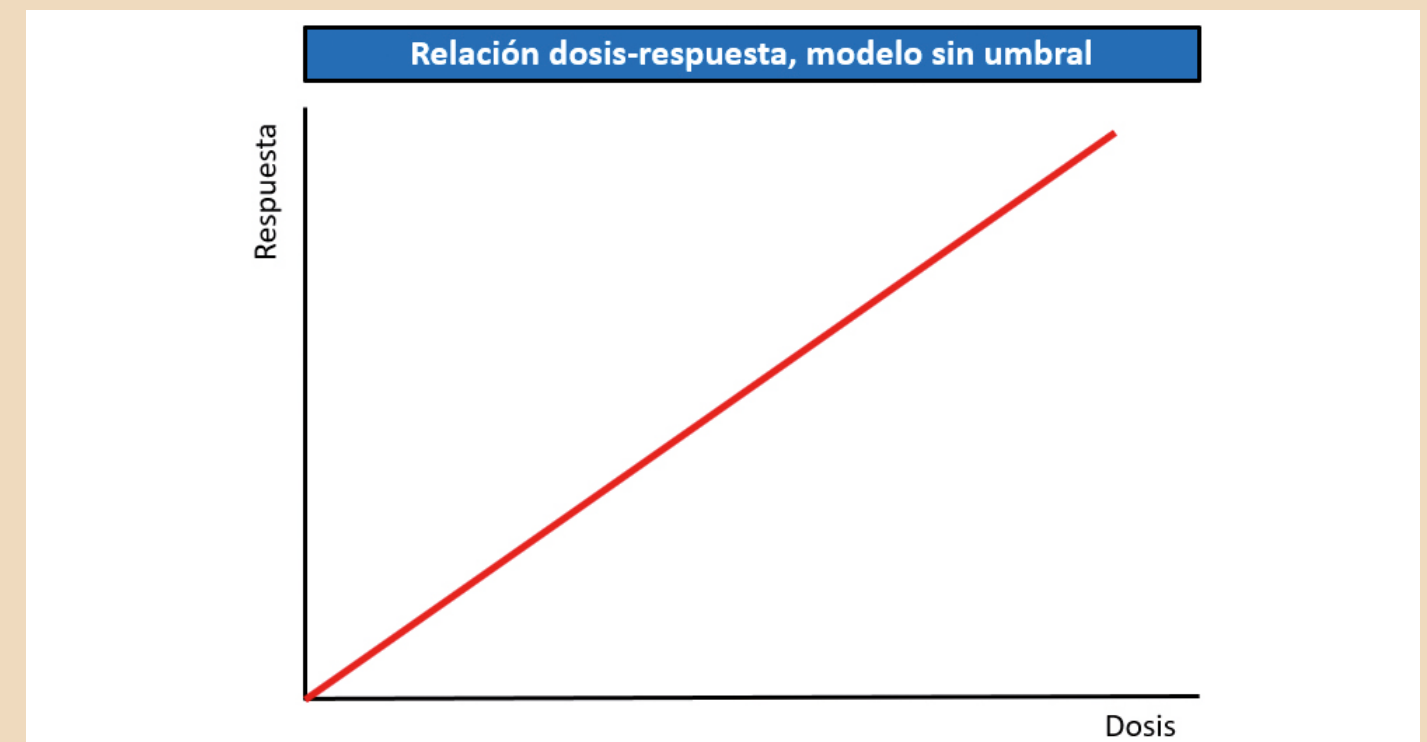
Para la mayoría de los agentes carcinógenos y mutágenos no es científicamente posible identificar niveles por debajo de los cuales la exposición no provoque efectos adversos. Según se indica en los considerandos de las Directivas, establecer unos valores límite en el lugar de trabajo para los agentes carcinógenos y mutágenos no elimina por completo los riesgos para la salud y la seguridad de los trabajadores derivados de la exposición a dichos agentes durante el trabajo (riesgo residual), pero sí contribuye a una reducción significativa de los riesgos derivados de este tipo de exposición.

El documento de los VLA para 2019 se indica que, no obstante, se admite la existencia de una relación exposición-probabilidad del efecto que permite deducir que, cuanto más baja sea la exposición a estos agentes, menor será el riesgo. En

estos casos, mantener la exposición por debajo de un valor máximo determinado no permitirá evitar completamente el riesgo, aunque sí podrá limitarlo.

Por ello, los límites de exposición adoptados para algunas sustancias cancerígenas no son una referencia para garantizar la protección de la salud, sino unas referencias máximas para la adopción de las medidas de protección necesarias y el control del ambiente de los puestos de trabajo.

¿Por qué hay esta diferencia de comportamiento entre algunas sustancias cancerígenas y otros agentes químicos? El motivo está en su modo de acción y en la no existencia de un Umbral de efecto, tal y como se indica en el gráfico 8.3:



En resumen, para una serie de agentes cancerígenos no es posible determinar un nivel de seguridad en la exposición, mientras que para otros, sí es posible científicamente identificar unos niveles por debajo de los cuales no se espera que la exposición provoque efectos adversos.

En el capítulo se advierte que el Comité Científico para los Límites de Exposición Profesional a Agentes Químicos (SCOEL, por sus siglas en inglés) tiene en cuenta esta realidad en el momento de proponer valores límite a la UE.

8.1.2. Scoel y modo de acción¹⁶

Para ello, el SCOEL tiene en cuenta el modo de acción del agente en las evaluaciones de los agentes químicos y en el establecimiento de los valores límite ambientales de compuestos cancerígenos. Con el modo de acción del agente se puede llegar a determinar de manera razonable cuál es su influencia en los procesos clave de la carcinogénesis.

En la estimación del riesgo asociado a la exposición a un agente, el modo de acción permite incluir datos sobre los eventos precursores de la carcinogénesis, a la vez que informa sobre la relación dosis-respuesta a una concentración inferior a la que produce tumorigénesis a nivel experimental.

En principio se creía que todos los cancerígenos tenían una relación dosis – respuesta lineal, sin umbral. Ahora se ha visto que puede haber agentes con respuesta no lineal y valor umbral.

Hay productos cancerígenos que causan tumores mediante interacción con el material genético (genotóxicos) y otros que causan tumores mediante otros mecanismos que no implican genotoxicidad (no genotóxicos). Este hecho es relevante para la selección de las metodologías de evaluación del riesgo carcinogénico, ya que las sustancias genotóxicas y las no genotóxicas poseen diferentes modelos de extrapolación de los efectos a bajas dosis.

- Carcinógenos genotóxicos: son aquellas sustancias carcinógenas que actúan mediante la inducción de daño en el material genético.
Se distinguen dos grupos, en base a su mecanismo de acción:
 - Genotóxicos directos: agentes químicos o reactivos procedentes de la metabolización enzimática de las sustancias químicas, que tienen la capacidad de interactuar directamente con el ADN, bien de manera covalente (reversible) o mediante intercalación (irreversible), provocando daños en su secuencia nucleotídica.
 - Genotóxicos indirectos: sustancias químicas capaces de inhibir las enzimas

responsables de la síntesis y reparación del ADN, como los inhibidores de topoisomerasas, inhibidores del huso mitótico o de las proteínas motoras asociadas. Provocan efectos cromosómicos como aneuploidía o clastogenicidad, diferenciándose de los genotóxicos directos por su ausencia de mutagenicidad.

- Carcinógenos no genotóxicos: agentes químicos que contribuyen a causar cáncer sin alterar el ADN, el número de cromosomas o su estructura.
Los mecanismos no genotóxicos forman parte de procesos complejos como algunos tipos de inflamación y de inmunosupresión, la formación de especies reactivas de oxígeno, la activación de receptores como el receptor aril hidrocarbónico (AhR) o el receptor de estrógenos (ER), y el «apagado» de genes, que dejan de expresarse o «funcionar», mediante mecanismos que no conllevan cambios en la secuencia de nucleótidos del ADN.

En los estadios tempranos del proceso de tumorigénesis los efectos no genotóxicos son reversibles y probablemente requieran de una presencia continuada del compuesto para inducir neoplasia. Desde el punto de vista de la protección de la salud debe hacerse todo lo posible para eliminar la exposición humana a la sustancia en cuestión.

Los cancerígenos no genotóxicos y los genotóxicos que actúan por mecanismos indirectos se caracterizan por tener una relación dosis – respuesta con umbral, no lineal, por lo que se puede establecer para ellos un NOAEL y, de éste, se puede establecer un VLA o LEP basado en efectos sobre la salud.

De hecho, el Considerando (3) de la Directiva (UE) 2017/2389 del Parlamento y del Consejo de 12 de diciembre de 2017 por la que se modifica la Directiva 2004/37/CE relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo, indica que para la mayoría de los agentes carcinógenos y mutágenos no es científicamente posible identificar niveles por debajo de los cuales la exposición no provoque efectos adversos. Aunque establecer unos valores límite en el lugar de trabajo para los agentes carcinógenos y mutágenos con arreglo a la presente Directiva no elimina por completo los riesgos para la salud y la seguridad de los trabajadores derivados de la exposición a dichos agentes durante el trabajo (riesgo residual), sí contribuye a una reducción significativa de los riesgos deriva-

¹⁶. Como ya se ha avanzado en el capítulo 7

LÍMITES DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL. TIPOS

dos de este tipo de exposición, según el enfoque de consecución gradual de los objetivos de la Directiva 2004/37/CE. Para otros agentes carcinógenos y mutágenos sí es posible científicamente identificar unos niveles por debajo de los cuales no se espera que la exposición provoque efectos adversos.

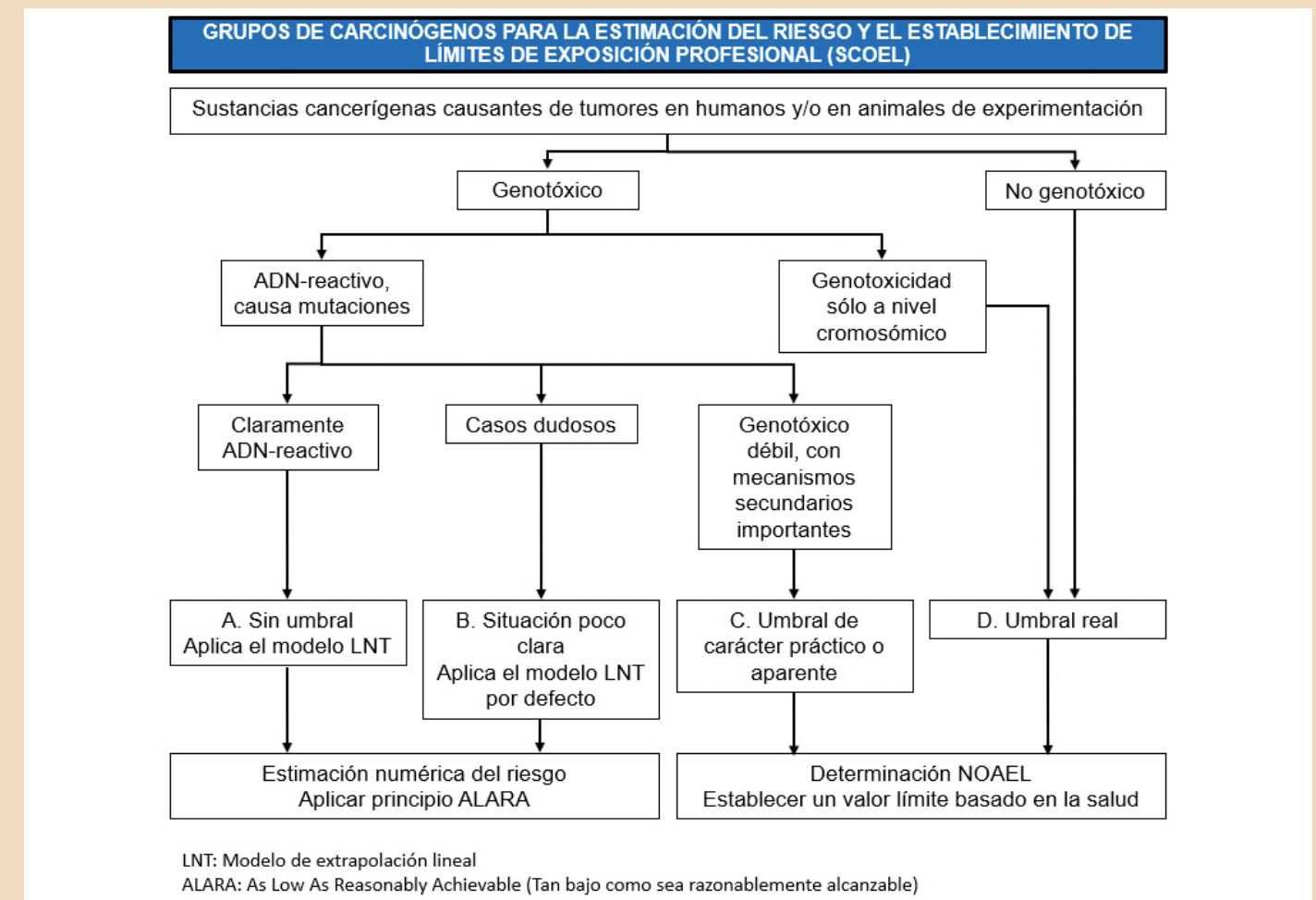
De acuerdo con esta distinción, SCOEL ha determinado 4 grupos de compuestos cancerígenos, A, B, C y D:

- A.** Carcinógenos genotóxicos sin valor umbral: para estos agentes parecen adecuados los modelos lineales LNT (linear nonthreshold) en la estimación del riesgo derivado de la exposición a dosis bajas. La regulación de estas sustancias se basa en el principio ALARA (as low as reasonably achievable), es decir, hay que lograr niveles tan bajos como sea razonablemente posible, teniendo en cuenta la viabilidad técnica y otras consideraciones sociopolíticas. Ejemplos: Cloruro de vinilo, 1,3-butadieno.
- B.** Carcinógenos genotóxicos sin evidencia científica clara para establecer un nivel umbral: para estos agentes se asume por defecto el modelo de extrapolación lineal (LNT) en base a la incertidumbre científica. Ejemplos: acrilonitrilo, acrilamida, arsénico, benceno, naftaleno, compuestos hexavalentes del cromo.

Tanto para el grupo A como para el grupo B, la estrategia de gestión del riesgo se basa en estimaciones numéricas del riesgo.

- C.** Carcinógenos genotóxicos con valor umbral práctico o aparente derivado de estudios sobre mecanismos o toxicocinéticos. En base a los efectos observados en los cromosomas (aneugenicidad o clastogenicidad), en los que no se ha observado mutagenicidad, se considera que estos compuestos producen carcinogénesis sólo a dosis altas y tóxicas. En estos casos se considera suficientemente justificable establecer límites de exposición basados en la salud de los trabajadores, es decir, establecer niveles por debajo de los cuales no se observan efectos adversos (no-observed-adverse-effect, NOAEL, ya mencionado). Ejemplos: formaldehído, tricloroetileno, vinil-acetato.
- D.** Carcinógenos no genotóxicos y carcinógenos que no reaccionan con el ADN: Estas sustancias se caracterizan por presentar una relación dosis-respuesta convencional, lo que permite establecer un valor umbral real o perfecto aso-

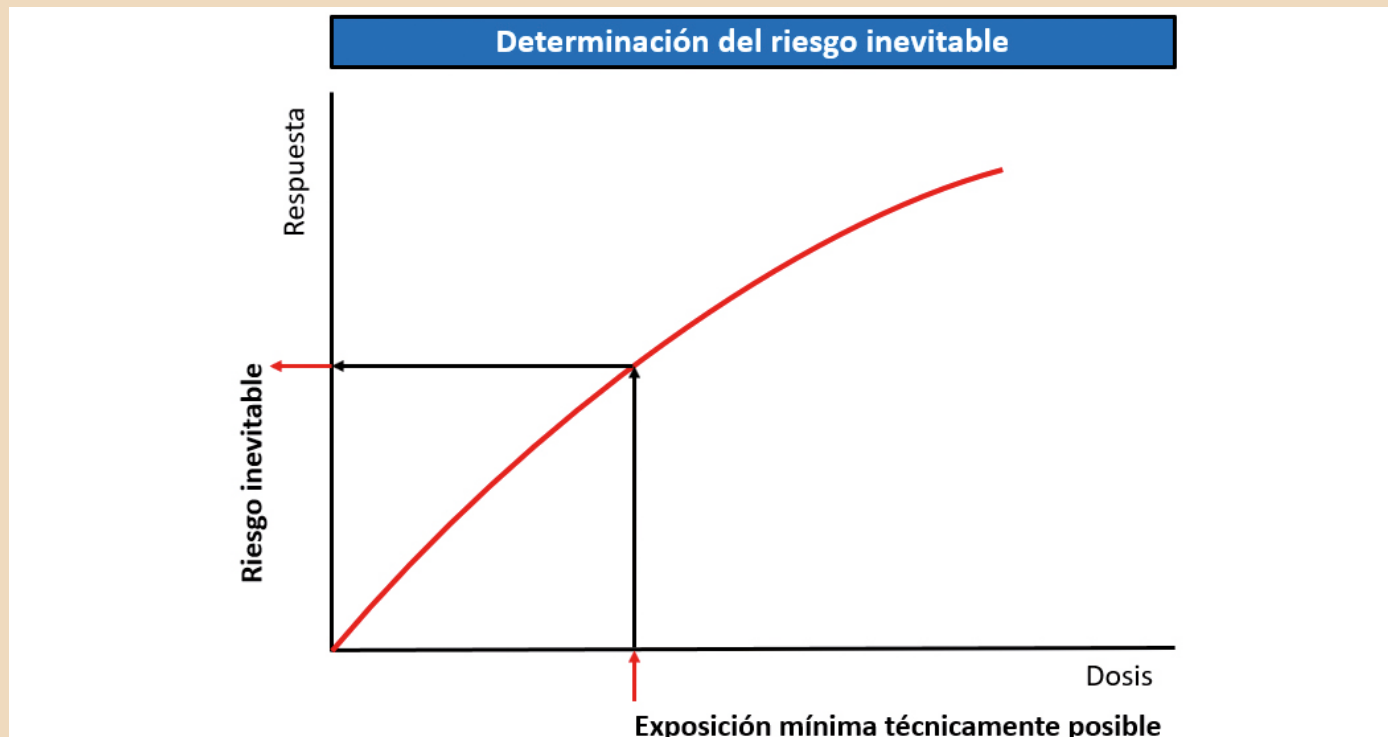
ciado a un nivel en el que no se observan efectos adversos (NOEL) claramente fundamentados. La forma de la curva dosis-respuesta depende principalmente del número de eventos independientes necesarios para provocar el efecto medido. Ejemplo: tetracloruro de carbono, cloroformo, nitrobenceno.



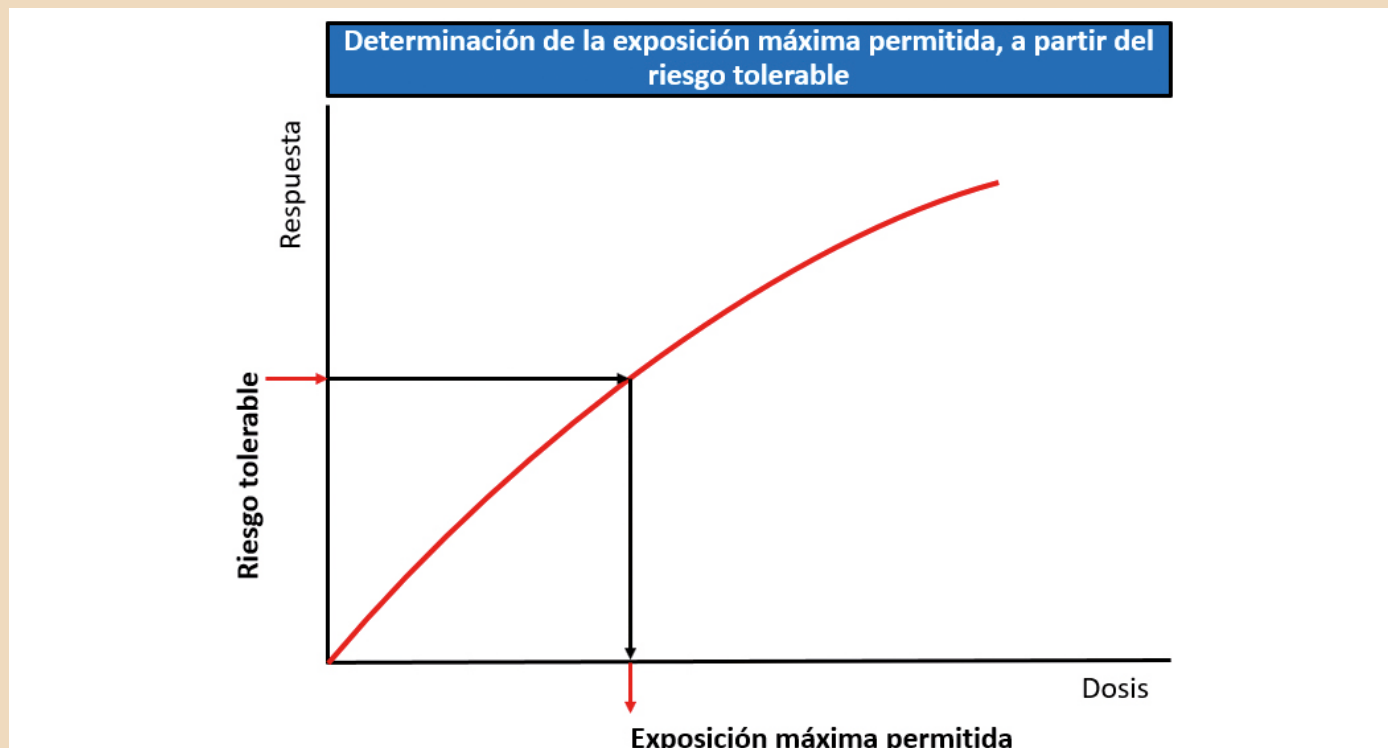
8.1.3. Establecimiento de valores límite para cancerígenos en Alemania

El establecimiento de valores límite para agentes cancerígenos genotóxicos, basado en la estimación numérica del riesgo puede resumirse (simplificando al máximo) en que primero determinamos en una curva dosis – respuesta una exposición mínima técnicamente posible (o sea, y dicho de otro modo, se define sobre el eje de la dosis el concepto de «gasto razonable» para proteger la seguridad y la salud).

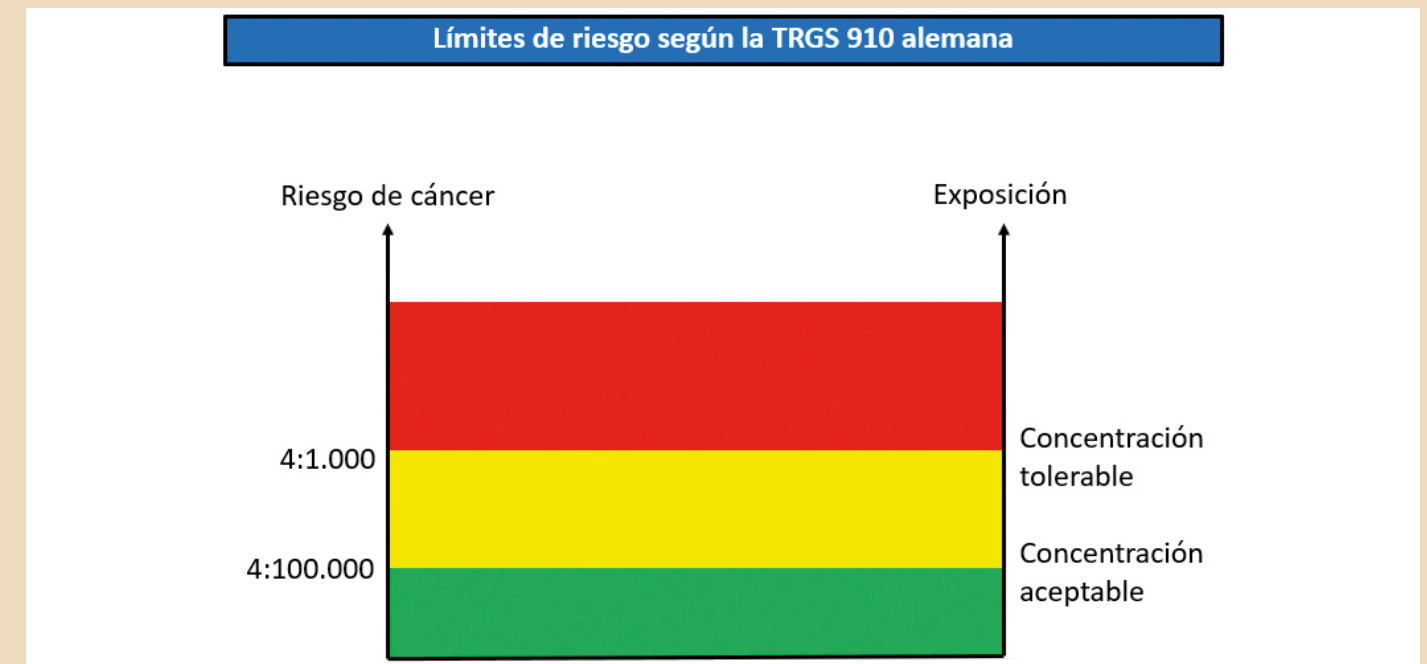
Después, sobre la curva de relación dosis – respuesta señalamos el nivel de riesgo inevitable:



El Ministerio de Trabajo de Alemania ha elaborado una regla técnica (TRGS 910) donde invierte este paradigma. Sobre la curva dosis – respuesta se establece en primer lugar el riesgo tolerable, con independencia del coste y a partir de este valor se determina la exposición máxima permitida.



La TRGS 910 desarrolla este criterio de deducción de valores límite para agentes cancerígenos en función del riesgo. El modelo determina tres zonas de riesgo: alto, medio y bajo y les asigna el color rojo, amarillo y verde respectivamente, por lo que al modelo se le denomina «Concepto semáforo»



El límite entre la zona de riesgo alto (roja) y la de riesgo medio (amarilla) se denomina concentración tolerable o nivel tolerable.

Este nivel corresponde a un nivel de exposición a la sustancia con un riesgo residual 4:1000 de sufrir cáncer. O sea, estadísticamente el cáncer afectaría a 4 de cada 1000 trabajadores expuestos durante 8 horas al día a esta concentración durante toda su vida laboral (40 años).

El límite entre la zona de riesgo medio (amarillo) y la de riesgo bajo (verde) se denomina concentración aceptable o nivel aceptable.

Este nivel corresponde a un nivel de exposición a la sustancia con un riesgo residual 4:100000 de sufrir cáncer. O sea, estadísticamente el cáncer afectaría a 4 de cada 1000 trabajadores expuestos durante 8 horas al día a esta concentración durante toda su vida laboral (40 años).

LÍMITES DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL. TIPOS

En el establecimiento de los valores aceptables y tolerables de las sustancias cancerígenas también se tienen en consideración los efectos no cancerígenos lo que implica que en algunas sustancias los valores tolerables y aceptables sean iguales.

Al trabajar con valores tan bajos (Véase la tabla de valores en el apartado 8.3) la concentración de fondo de la sustancia puede presentar un problema. Otro problema de estos valores tan bajos que debe considerarse es la formación endógena del cancerígeno, por ejemplo en el caso del óxido de etileno.

La detectabilidad y la cuantificación analítica también pueden representar un problema para estos valores tan bajos.

La norma alemana define alrededor de 20 valores límite con este sistema. Este sistema está directamente vinculado a un sistema de medidas a aplicar según el riesgo sea alto, medio o bajo. Estas medidas son de carácter administrativo, técnico, personal (protección respiratoria), organizativo, médico o de sustitución, según el nivel. Según el nivel del riesgo la necesidad de aplicar medidas es más intensa

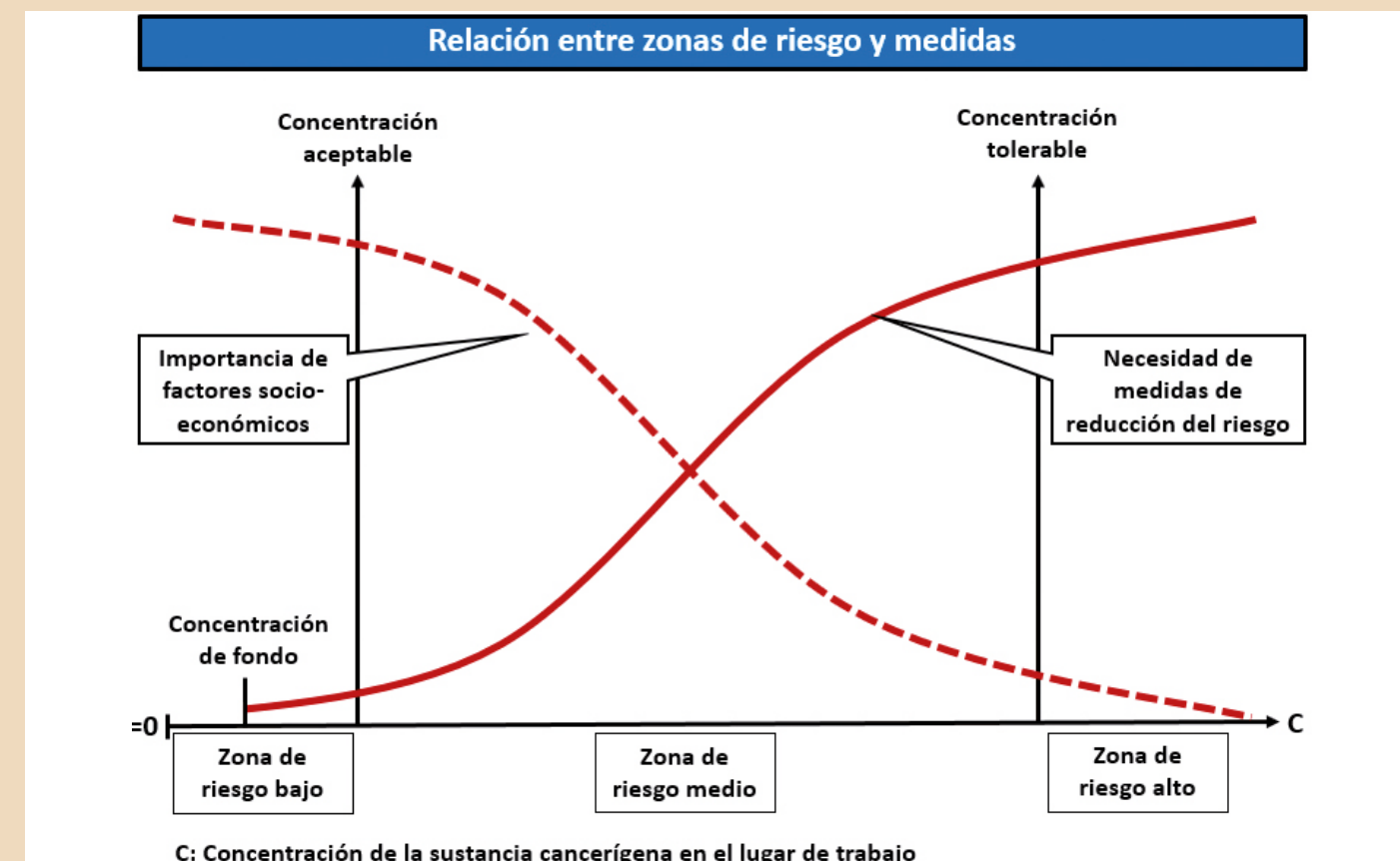


Tabla 8.1. Medidas especiales en caso de exposición a sustancias cancerígenas peligrosas según las áreas de riesgo respectivas (Adaptado de la TRGS 910)

1. Sustitución			
	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
Buscar sustitutos del agente	Sí	Sí	Sí
Explicación	El empresario debe verificar regularmente la posibilidad de sustituir las sustancias por otras que tengan un riesgo para la salud menor		
Implementación de la sustitución (sustancia y procesos), forma de uso que minimizan la exposición	Sí, si se considera apropiado.	Sí, obligatorio si es técnicamente factible, por hallazgos científicos y la idoneidad de la medida.	Sí, medida obligatoria de alta prioridad según el resultado del estudio de la sustitución.
Explicación	El resultado del estudio de sustitución debe documentarse en la evaluación de riesgos.		

2. Medidas técnicas			
	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
Medidas técnicas	-	Sí	Sí
Explicación	Se deben realizar revisiones periódicas para garantizar que el nivel de exposición no se deteriore; no se requieren medidas adicionales.	El empresario está obligado a tomar medidas técnicas de control modernas, siempre teniendo en cuenta su idoneidad.	El empresario está obligado sin falta a tomar medidas técnicas de última generación lo antes posible.
Aislamiento espacial del proceso	Sí, si se considera apropiado.	Sí	Sí
Explicación	El aislamiento de una zona de trabajo mediante medidas físicas de obra civil está especialmente pensado para evitar la exposición de los trabajadores de otras áreas de trabajo a las que se manejan y liberan las sustancias cancerígenas.		
Reducción de cantidades relevantes de la exposición	Sí, si se considera apropiado.	Sí	Sí
Explicación	Reducir las cantidades de sustancias utilizadas que son relevantes para la exposición es un medio para minimizar la exposición resultante. Independientemente del nivel de exposición real y el área de riesgo correspondiente, el empresario siempre se asegurará de que solo se usen cantidades mínimas de sustancias relevantes para la exposición.		
Señalización de advertencia y de seguridad	Sí, si se considera apropiado.	Sí	Sí

LÍMITES DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL. TIPOS



3. Medidas sobre la organización			
	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
Medidas básicas de higiene	Sí	Sí	Sí
Explicación	Independientemente del nivel de exposición real y el área de riesgo correspondiente, el empresario debe asegurar que se aplican las medidas básicas de higiene.		
Minimizar la duración de la exposición	Sí	Sí	Sí
Explicación	El empresario debe optimizar las sustancias y actividades con el objetivo de que la duración de la exposición sea mínima.		
	Minimizar la duración de la exposición es deseable. Se pueden hacer acuerdos internos de la compañía para este propósito.	Minimizar la duración de la exposición es obligatorio. Se pueden hacer acuerdos internos de la compañía para este propósito.	
Minimizar el número de trabajadores expuestos	Sí	Sí	Sí
Explicación	Minimizar el número de trabajadores expuestos es deseable.	Minimizar el número de trabajadores expuestos es obligatorio. El empresario debe optimizar las sustancias y actividades con el objetivo de que el número de trabajadores expuestos sea el mínimo.	
Transparencia y comunicación del riesgo	Sí	Sí	Sí
Explicación	El empresario debe determinar el nivel de exposición y el área de riesgo y también debe informar a los trabajadores de esto en sus avisos e instrucciones.		
Instrucciones de trabajo, avisos y formación	Sí	Sí	Sí
Explicación	El empresario debe asegurarse de que los empleados tengan acceso a instrucciones de trabajo escritas, que estén capacitados con respecto a los métodos y procesos (capacitación) que se utilizarán con respecto a la seguridad al manipular las sustancias peligrosas relevantes y que se les instruya verbalmente sobre todos los riesgos y medidas de protección con referencia a las instrucciones de trabajo. Se debe realizar una sesión de información sobre salud en el trabajo y toxicología en el contexto de las advertencias e instrucciones.		

4. Protección respiratoria			
	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
Protección respiratoria	–	Sí	Sí
Explicación	–	El empresario debe proporcionar protección respiratoria a los trabajadores. En el caso de actividades con picos de exposición, se recomienda usar protección respiratoria durante el período de mayor exposición.	El empresario debe proporcionar protección respiratoria a los trabajadores y éstos a su vez la deben usar.

5. Medidas administrativas por parte del operario.			
	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
Plan de acción para reducir la exposición	–	Sí	Sí
Explicación		En el contexto de la evaluación de riesgos, el empresario debe establecer un plan de acción en el que describa en detalle cómo se planea lograr una mayor reducción de la exposición, a través de qué medidas, en qué períodos de tiempo y en qué medida.	
Comunicación con la autoridad competente	–	–	Sí
Explicación	–	–	<ol style="list-style-type: none"> 1. Se debe informar a la autoridad competente, comunicando el plan de acción, si la concentración tolerable se excederá previsiblemente por un período de más de 3 meses. 2. En el caso de actividades en las que se deba usar protección respiratoria incómoda a largo plazo, se debe presentar una solicitud a la autoridad competente. Se considera que el uso a largo plazo de la protección respiratoria es incómodo si se debe usar por un total de más de 120 horas dentro de un período de 3 meses. <p>La documentación de la evaluación de riesgos y el plan de acción deben presentarse junto con la solicitud y deben explicar cómo se reducirán las concentraciones por debajo de la concentración tolerable dentro de 3 años.</p>

8.2. Lista de sustancias cancerígenas con valor límite ambiental (VLA) en la lista de 2019

A continuación se adjunta la lista de sustancias cancerígenas con valor límite asignado en la lista de VLA de 2019 publicada por el INSST.

Se adjuntan diversas tablas según la sustancia está clasificada como cancerígena (C), mutagénica (M) o tóxica para la reproducción (TR).

Sustancias cancerígenas con VLA asignado (lista 2019)										
C	M	TR	N° CE	CAS	AGENTE QUÍMICO (año de incorporación o de actualización)	VALORES LÍMITE				INDICACIONES DE PELIGRO (H)
						VLA-ED ¹		VLA-EC ²		
						ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
C1A					Ácido arsénico y sus sales, como As		0,01			350-331-301-400-410 H350 Puede provocar cáncer
C1A	M2	TR1B	238-076-4	14216-75-2	Ácido nítrico, sal de níquel, como Ni		0,1			272-350i-341-360D-372-332-302-318-315-317-334-400-410 H350 Puede provocar cáncer
C1A	M1B	TR1B	266-028-2	65998-93-2	Alquitrán de hulla, elevada temperatura. Brea		0,2			350-340-360FD-400-410 H350 Puede provocar cáncer
C1A				132207-33-1	Amianto (132207-33-1)	0,1 fibras/cm ³				350-372 H350 Puede provocar cáncer
C1A				132207-32-0	Amianto (132207-32-0)	0,1 fibras/cm ³				350-372 H350 Puede provocar cáncer
C1A				77536-66-4	Amianto: Actinolita	0,1 fibras/cm ³				350-372 H350 Puede provocar cáncer
C1A				12172-73-5	Amianto: Amosita	0,1 fibras/cm ³				350-372 H350 Puede provocar cáncer
C1A				77536-67-5	Amianto: Antofilita	0,1 fibras/cm ³				350-372 H350 Puede provocar cáncer
C1A				12001-29-5	Amianto: Crisotilo	0,1 fibras/cm ³				350-372 H350 Puede provocar cáncer
C1A				12001-28-4	Amianto: Crocidolita	0,1 fibras/cm ³				350-372 H350 Puede provocar cáncer
C1A				77536-68-6	Amianto: Tremolita	0,1 fibras/cm ³				350-372 H350 Puede provocar cáncer
C1A			427-700-2	15606-95-8	Arsenato de trietilo, como As		0,01			350-331-301-400-410 H350 Puede provocar cáncer
C1A	M1B		200-753-7	71-43-2	Benceno	1	3,25			225-350-340-372-304-319-315 H350 Puede provocar cáncer
C1A	M1B		203-450-8	106-99-0	1,3-Butadieno	2	4,5			220-350-340 H350 Puede provocar cáncer
C1A			208-832-8	542-88-1	bis(Clorometil)éter	0,001	0,005			225-350-330-311-302 H350 Puede provocar cáncer
C1A			200-831-0	75-01-4	Cloruro de vinilo	3	7,8			220-350 H350 Puede provocar cáncer
C1A					Cromatos de cinc, incluido el cromato de cinc y de potasio, como Cr		0,01			350-302-317-400-410 H350 Puede provocar cáncer
C1A	M2	TR1B	231-743-0	7716-54-9	Dicloruro de níquel, como Ni		0,1			350i-341-360D-331-301-372-315-334-317-400-410 H350 Puede provocar cáncer
C1A	M2	TR1B	236-068-5	13138-45-9	Dinitrato de níquel, como Ni		0,1			272-350i-341-360D-372-332-302-318-315-317-334-400-410 H350 Puede provocar cáncer
C1A			215-116-9	1303-28-2	Pentóxido de diarsénico, como As		0,01			350-331-301-400-410 H350 Puede provocar cáncer
C1A	M2	TR1B	232-104-9	7786-81-4	Sulfato de níquel, como Ni		0,1			350i-341-360D-372-332-302-315-334-317-400-410 H350 Puede provocar cáncer
C1A	M1B	TR2	215-607-8	1333-82-0	Trióxido de cromo, como Cr		0,05			271-350-340-361f-330-311-301-372-314-334-317-400-410 H350 Puede provocar cáncer
C1A			215-481-4	1327-53-3	Trióxido de diarsénico, como As		0,01			350-300-314-400-410 H350 Puede provocar cáncer
C1B	M1B	TR2	201-173-7	79-06-1	Acilamida		0,03			350-340-361f-301-372-332-312-319-315-317 H350 Puede provocar cáncer
C1B	M2		201-963-1	90-04-0	o-Arisidina	0,1	0,5			350-341-331-311-301 H350 Puede provocar cáncer
C1B			231-150-7	7440-41-7	Berilio elemental		0,0002			350i-330-301-372-319-335-315-317 H350 Puede provocar cáncer
C1B					Compuestos de berilio, como Be, excepto los expresamente indicados		0,0002			350i-330-301-372-319-335-315-317-411 excepto los silicatos dobles de aluminio y berilio H350 Puede provocar cáncer
C1B			209-800-6	593-60-2	Bromoetileno	0,5	2,2			220-350 H350 Puede provocar cáncer
C1B	M2	TR2	231-152-8	7440-43-9	Cadmio (estabilizado) no profórico. Fracción inhalable		0,01			350-341-361f-330-372-400-410 H350 Puede provocar cáncer

Sustancias cancerígenas con VLA asignado (lista 2019)											
C	M	TR	N° CE	CAS	AGENTE QUÍMICO (año de incorporación o de actualización)	VALORES LÍMITE				INDICACIONES DE PELIGRO (H)	
						VLA-ED ^g		VLA-EC ^g			
						ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³		
C1B	M2	TR2	231-152-6	7440-43-9	Cadmio (estabilizado) no pirofórico. Fracción respirable		0,002			350-341-361fd-330-372-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M2	TR2	231-152-6	7440-43-9	Cadmio (pirofórico). Fracción inhalable		0,01			250-350-341-361fd-330-372-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M2	TR2	231-152-6	7440-43-9	Cadmio (pirofórico). Fracción respirable		0,002			250-350-341-361fd-330-372-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B			219-363-3	1/6/2425	Captafol		0,1			350-317-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M2	TR1B	208-169-4	513-79-1	Carbonato de cobalto, como Co		0,02			350-341-360F-334-317-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B			203-466-5	107-13-1	Cianuro de vinilo	2	4,4			225-350-331-311-301-335-315-318-317-411	H350 Puede provocar cáncer
C1B			204-818-0	126-99-8	2-Cloro-1,3-butadieno	10	37			225-350-332-302-373-319-335-315	H350 Puede provocar cáncer
C1B			203-439-8	106-89-8	1-Cloro-2,3-epoxipropano	0,5	1,9			226-350-331-311-301-314-317	H350 Puede provocar cáncer
C1B			202-853-6	100-44-7	Cloruro de bencilo	1	5,3			350-331-302-373-335-315-318	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M1B	TR1B	233-296-7	10108-64-2	Cloruro de cadmio, como Cd. Fracción inhalable		0,01			350-340-360FD-330-301-372-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M1B	TR1B	233-296-7	10108-64-2	Cloruro de cadmio, como Cd. Fracción respirable		0,002			350-340-360FD-330-301-372-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M1B		239-056-8	14977-61-8	Cloruro de cromo	0,025	0,16			271-350-340-314-317-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B			201-208-6	79-44-7	Cloruro de dimetilcarbamoilo (2014)	0,005	0,022			350-331-302-319-335-315	H350 Puede provocar cáncer
C1B			237-266-8	13785-19-0	Cromato de calcio, como Cr		0,001			350-302-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B			246-356-2	24613-89-6	Cromato de cromo (III), como Cr		0,05			271-350-314-317-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B			232-142-6	2/6/7789	Cromato de estroncio, como Cr		0,0005			350-302-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B		TR1A	231-846-0	7758-97-6	Cromato de plomo, como Cr Cromato de plomo, como Pb		0,012 0,05			350-360DF-373-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M1B		232-140-5	7789-00-6	Cromato de potasio, como Cr		0,05			350-340-319-335-315-317-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M1B	TR1B	231-889-5	3/11/7775	Cromato de sodio, como Cr		0,05			350-340-360FD-330-301-372-312-314-334-317-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B					Cromo (VI), compuestos inorgánicos, excepto los expresamente indicados. Compuestos solubles, como Cr		0,05			350-317-400-410 excepto el cromato de bario	H350 Puede provocar cáncer
C1B					Cromo (VI), compuestos inorgánicos, excepto los expresamente indicados. Compuestos insolubles, como Cr		0,01			350-317-400-410 excepto el cromato de bario	H350 Puede provocar cáncer
C1B			206-382-7	334-88-3	Diazometano	0,2	0,34			350	H350 Puede provocar cáncer
C1B			203-444-5	106-93-4	1,2-Dibromoetano	0,5	3,9			350-331-311-301-319-335-315-411	H350 Puede provocar cáncer
C1B			212-121-6	764-41-0	1,4-Dicloro-2-buteno	0,005	0,025			350-330-311-301-314-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B			203-458-1	107-06-2	1,2-Dicloroetano	5	20			225-350-302-319-335-315	H350 Puede provocar cáncer
C1B			201-152-2	78-87-5	1,2-Dicloropropano (2013)	10	47			225-332-302-350	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M2	TR1B	231-589-4	7646-79-9	Dicloruro de cobalto, como Co		0,02			350-341-360F-302-334-317-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M1B	TR1B	232-143-1	5/9/7789	Dicromato de amonio, como Cr		0,05			272-350-340-360FD-330-301-372-312-314-334-317-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M1B	TR1B	231-906-6	7778-50-9	Dicromato de potasio, como Cr		0,05			272-350-340-360FD-330-301-372-312-314-334-317-400-410	H350 Puede provocar cáncer

Sustancias cancerígenas con VLA asignado (lista 2019)											
C	M	TR	N° CE	CAS	AGENTE QUÍMICO (año de incorporación o de actualización)	VALORES LÍMITE				INDICACIONES DE PELIGRO (H)	
						VLA-ED ^g		VLA-EC ^g			
						ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³		
C1B	M1B	TR1B	234-190-3	10588-01-9	Dicromato de sodio, como Cr		0,05			272-350-340-360FD-330-301-312-372-314-334-317-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M1B	TR1B	234-190-3	7789-12-0	Dicromato de sodio, dihidratado, como Cr		0,05			272-350-340-360FD-330-301-312-372-314-334-317-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B			200-316-0	57-14-7	N,N-Dimetilhidracina	0,01	0,025			225-350-331-301-314-411	H350 Puede provocar cáncer
C1B					Dinitrotolueno, todos los isómeros		0,15				H350 Puede provocar cáncer
C1B	M2	TR2	246-836-1	25321-14-6	Dinitrotolueno técnico		0,15			350-341-361F-331-311-301-373-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M2	TR1B	209-128-3	556-52-5	2,3-Epoxi-1-propanol	2	6,2			350-341-360F-331-312-302-319-335-315	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M1B		205-793-9	151-56-4	Etilenimina (2013)	0,2	0,36			225-350-340-330-310-500-314-411	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M2		204-557-2	122-60-1	Fenilglicidéter	0,1	0,62			350-341-332-335-315-317-412	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M2		202-873-5	100-63-0	Fenilhidracina	0,1	0,45			350-341-331-311-301-372-319-315-317-400	H350 Puede provocar cáncer
C1B					Fibras manufacturadas. Fibras vítreas artificiales (fibras cerámicas refractarias, fibras para usos especiales, etc.)	0,5 fibras/cm ³					H350 Puede provocar cáncer
C1B	M1B	TR1B	232-222-0	7790-79-6	Fluoruro de cadmio, como Cd. Fracción inhalable		0,01			350-340-360FD-330-301-372-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M1B	TR1B	232-222-0	7790-79-6	Fluoruro de cadmio, como Cd. Fracción respirable		0,002			350-340-360FD-330-301-372-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M2		200-001-6	50-00-0	Formaldehído (2018)	0,3	0,37	0,6	0,74	350-341-301-311-331-314-317	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M1B		289-220-6	86290-81-5	Gasolina	300				350-340-304	H350 Puede provocar cáncer
C1B			204-273-9	118-74-1	Hexaclorobenceno		0,002			350-372-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B			206-114-9	302-01-2	Hidracina	0,01	0,013			226-350-331-311-301-314-317-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B					Maderas duras, polvo	5					
C1B	M2		202-974-4	101-77-9	4,4'-Metilendianilina	0,1	0,82			350-341-370-373-317-411	H350 Puede provocar cáncer
C1B			202-918-9	101-14-4	4,4'-Metilén-bis(2-cloroanilina) (MBOCA)	0,01	0,1			350-302-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M2	TR1B	233-402-1	10141-05-0	Nitrato de cobalto, como Co		0,02			350-341-360F-334-317-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B			201-209-1	79-46-9	2-Nitropropano	5	19			226-350-332-302	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M1B	TR2	201-853-3	88-72-2	2-Nitrotolueno (2010)	2	11			350-340-361F-302-411	H350 Puede provocar cáncer
C1B			215-133-1	1304-56-9	Óxido de berilio, como Be		0,0002			350-330-301-372-319-335-315-317	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M2	TR2	215-146-2	1306-19-0	Óxido de cadmio, como Cd. Fracción inhalable		0,01			350-341-361F-330-372-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M2	TR2	215-146-2	1306-19-0	Óxido de cadmio, como Cd. Fracción respirable		0,002			350-341-361F-330-372-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M1B		200-849-9	75-21-8	Óxido de etileno	1	1,8			220-350-340-331-319-335-315	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M1B		200-879-2	75-56-9	Óxido de propileno (2011)	2	4,8			224-350-340-331-311-302-319-335-315	H350 Puede provocar cáncer
C1B			200-878-7	75-55-8	Propilenimina (2013)	0,2	0,5			225-350-330-310-300-318-411	H350 Puede provocar cáncer
C1B			200-340-1	57-57-8	β-Propiolactona	0,5	1,5			350-330-319-315	H350 Puede provocar cáncer

Sustancias cancerígenas con VLA asignado (lista 2019)											
C	M	TR	N° CE	CAS	AGENTE QUÍMICO (año de incorporación o de actualización)	VALORES LÍMITE				INDICACIONES DE PELIGRO (H)	
						VLA-ED ^g		VLA-EC ^g			
						ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³		
C1B	M1B	TR1B	233-331-6	10124-36-4	Sulfato de cadmio, como Cd. Fracción inhalable		0,01			350-340-360FD-330-301-372-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M1B	TR1B	233-331-6	10124-36-4	Sulfato de cadmio, como Cd. Fracción respirable		0,002			350-340-360FD-330-301-372-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M2	TR1B	233-334-2	10124-43-3	Sulfato de cobalto, como Co		0,02			350-341-360F-302-334-317-400-410	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M2		201-058-1	77-78-1	Sulfato de dimetilo	0,05	0,26			350-341-330-301-314-317	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M2	TR2	215-147-6	1306-23-6	Sulfuro de cadmio, como Cd. Fracción inhalable		0,01			350-341-361fd-372-302-413	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M2	TR2	215-147-6	1306-23-6	Sulfuro de cadmio, como Cd. Fracción respirable		0,002			350-341-361fd-372-302-413	H350 Puede provocar cáncer
C1B			202-429-0	95-53-4	o-Toluidina	0,2	0,89			350-331-301-319-400	H350 Puede provocar cáncer
C1B	M2		201-167-4	79-01-6	Tricloroetileno (2018)	10	54,7	30	164,1	350-341-319-315-336-412	H350 Puede provocar cáncer
C1B		TR1B	202-488-1	96-18-4	1,2,3-Tricloropropano (2013)	10	61			350-360F-332-312-302	H350 Puede provocar cáncer
C2			200-836-8	75-07-0	Acetaldehído			25	46	224-351-319-335	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			203-545-4	108-05-4	Acetato de vinilo (2012)	5	17,6	10	35,2	225-351-332-335	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			240-110-8	15972-60-8	Alaclor (2014)		1			351-302-317-400-410	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			202-626-1	98-00-0	Alcohol furfúrico	5	20	15	61	351-331-312-302-373-319-335	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			206-215-8	309-00-2	Aldrin (2014)	0,003	0,05			351-311-301-372-400-410	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2	M2	TR2	203-442-4	106-92-3	Alliglicidiléter	1	4,7			226-351-341-361f-332-302-335-315-318-317-412	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2	M2		200-539-3	62-53-3	Anilina	2	7,7			351-341-331-311-301-372-318-317-400	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			201-706-3	86-88-4	ANTU		0,3			300-351	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			200-825-8	74-95-4	Bromuro de etilo	5	23			225-351-332-302	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2	M2		219-376-4	6/8/2426	n-Butilglicidiléter (2014)	3	16			226-351-341-332-302-335-317-412	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			232-283-3	8001-35-2	Canfeno clorado		0,5		1	351-301-312-335-315-400-410	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			205-087-0	133-06-2	Capián		5			351-331-318-317-400	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			200-555-0	63-25-2	Carbaril (2017)		0,5			351-302-400	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			200-349-0	57-74-9	Clordano		0,5			351-312-302-400-410	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			203-472-8	107-20-0	Cloroacetaldehído			1	3,3	351-330-311-301-314-400	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			203-670-1	111-44-4	bis(2-Cloroetil)éter	5	30	10	60	351-330-310-300	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2	M2		202-809-6	100-00-5	p-Cloronitrobenzeno	0,1	0,65			351-341-331-311-301-373-411	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2	M2		203-457-6	107-05-1	Cloruro de alilo	1	3,2	2	6,4	225-351-341-332-312-302-373-319-335-315-400	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			200-830-5	75-00-3	Cloruro de etilo	100	268			220-351-412	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			200-838-9	75-09-2	Cloruro de metileno (2018)	50	177	100	353	351	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			200-817-4	74-87-3	Cloruro de metilo	50	105	100	210	220-351-373	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			200-864-0	75-35-4	Cloruro de vinilideno (2018)	2	8	5	20	224-351-332	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			200-024-3	50-29-3	DDT		1			351-301-372-400-410	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2				7572-29-4	Dicloroacetileno			0,1	0,39	200-351-373	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			203-400-5	106-46-7	p-Diclorobenceno (2018)	2	12	10	60	351-319-400-410	H351 Se sospecha que provoca cáncer

Sustancias cancerígenas con VLA asignado (lista 2019)											
C	M	TR	N° CE	CAS	AGENTE QUÍMICO (año de incorporación o de actualización)	VALORES LÍMITE				INDICACIONES DE PELIGRO (H)	
						VLA-ED ^g		VLA-EC ^g			
						ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³		
C2			200-404-5	60-57-1	Dieldrin (2013)		0,1			351-310-301-372-400-410	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			202-966-0	101-66-8	Disocianato de 4,4'-difenilmetano	0,005	0,052			351-332-373-319-335-315-334-317	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			209-544-5	584-84-9	Disocianato de 2,4-tolueno	0,005	0,036	0,02	0,14	351-330-319-335-315-334-317-412	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			202-039-0	91-08-7	Disocianato de 2,6-tolueno	0,005	0,036	0,02	0,14	351-330-319-335-315-334-317-412	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			204-493-5	121-69-7	N,N-Dimetilanilina	5	25	10	50	351-331-311-301-411	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			204-661-6	123-91-1	1,4-Dioxano	20	73			225-351-319-335	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			206-354-4	330-54-1	Diurón		10			351-302-373-400-410	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			213-831-0	1024-57-3	Epóxido de heptacloro		0,05			351-301-373-400-410	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			203-437-7	106-87-6	1-Epoxetil-3,4-epoxiciclohexano	0,1	0,58			331-311-301-351	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			204-800-2	126-73-8	Fosfato de tributilo	0,2	2,2			351-302-315	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			202-627-7	98-01-1	2-Furaldehído	2	8			351-331-301-312-319-335-315	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			200-962-3	76-44-8	Heptacloro		0,05			351-311-301-373-400-410	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2	M2		204-617-6	123-31-9	Hidroquinona		2			351-341-302-318-317-400	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			201-126-0	78-59-1	Isoforona			5	29	351-312-302-319-335	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			202-049-5	91-20-3	Naftaleno	10	53	15	80	351-302-400-410	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			231-111-4	7440-02-0	Níquel metal		1			351-372-317	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2					Níquel, compuestos inorgánicos excepto los expresamente indicados. Compuestos insolubles, como Ni		0,2				H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2					Níquel, compuestos inorgánicos excepto los expresamente indicados. Compuestos solubles, como Ni		0,1				H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2		TR1B	236-669-2	13463-39-3	Níquel carbonilo, como Ni	0,05	0,12			225-351-360D-330-400-410	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2		TR1B	202-716-0	98-95-3	Nitrobenzono	0,2	1			351-360F-301-331-311-372-412	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			201-778-6	87-86-5	Pentaclorofenol		0,5			351-330-311-301-319-335-315-400-410	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			204-825-9	127-18-4	Percloroetileno (2018)	20	138	40	275	351-411	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2		TR1B	223-320-4	3625-20-1	Perfluorooctanoato de amonio		0,01			351-360D-362-332-302-372-318	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			200-262-6	56-23-5	Tetracloruro de carbono (2018)	1	6,4	5	32	351-331-311-301-372-412-420	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			203-726-8	109-99-9	Tetrahidrofurano	50	150	100	300	225-319-335-351	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			203-403-1	106-49-0	p-Toluidina	2	8,9			351-331-311-301-319-317-400	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			201-166-9	79-00-5	1,1,2-Tricloroetano	10	56			351-332-312-302	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2		TR2	200-663-8	67-66-3	Triclorometano	2	10			351-361d-331-302-372-319-315	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			202-848-9	100-40-3	4-Vinilciclohexeno	0,1	0,45			351	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			200-819-5	74-88-4	Yoduro de metilo	2	12			351-312-331-301-335-315	H351 Se sospecha que provoca cáncer
C2			200-838-9	75-09-2	(Diclorometano = Només té VLB)					351	H351 Se sospecha que provoca cáncer

LÍMITES DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL. TIPOS



Sustancias mutagénicas con VLA asignado (lista 2019)											
C	M	TR	N° CE	CAS	AGENTE QUÍMICO (año de incorporación o de actualización)	VALORES LIMITE				INDICACIONES DE PELIGRO (H)	
						VLA-ED ^a		VLA-EC ^b			
						ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³		
C1B	M1B	TR2	201-173-7	79-06-1	Acilamida		0,03			350-340-361f-301-372-332-312-319-315-317	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1A	M1B	TR1B	266-028-2	63996-93-2	Aiquitrán de hulla, elevada temperatura. Brea		0,2			350-340-360FD-400-410	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1A	M1B		200-753-7	71-43-2	Benceno	1	3,25			225-350-340-372-304-319-315	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1B	M1B	TR1B	241-775-7	17804-35-2	Benomilo (2015)		1			340-360FD-335-315-317-400-410	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1A	M1B		203-450-8	106-99-0	1,3-Butadieno	2	4,5			220-350-340	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1B	M1B	TR1B	233-296-7	10108-64-2	Cloruro de cadmio, como Cd. Fracción inhalable		0,01			350-340-360FD-330-301-372-400-410	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1B	M1B	TR1B	233-296-7	10108-64-2	Cloruro de cadmio, como Cd. Fracción respirable		0,002			350-340-360FD-330-301-372-400-410	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1B	M1B		239-056-8	14977-61-8	Cloruro de cromilo	0,025	0,16			271-350i-340-314-317-400-410	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1B	M1B		232-140-5	7780-00-6	Cromato de potasio, como Cr		0,05			350i-340-319-335-315-317-400-410	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1B	M1B	TR1B	231-889-5	3/11/7775	Cromato de sodio, como Cr		0,05			350-340-360FD-330-301-372-312-314-334-317-400-410	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1B	M1B	TR1B	232-143-1	5/9/7789	Dicromato de amonio, como Cr		0,05			272-350-340-360FD-330-301-372-312-314-334-317-400-410	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1B	M1B	TR1B	231-906-6	7778-50-9	Dicromato de potasio, como Cr		0,05			272-350-340-360FD-330-301-372-312-314-334-317-400-410	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1B	M1B	TR1B	234-190-3	10588-01-9	Dicromato de sodio, como Cr		0,05			272-350-340-360FD-330-301-312-372-314-334-317-400-410	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1B	M1B	TR1B	234-190-3	7789-12-0	Dicromato de sodio, dihidratado, como Cr		0,05			272-350-340-360FD-330-301-312-372-314-334-317-400-410	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1B	M1B		205-793-9	151-55-4	Etilenimina (2013)	0,2	0,36			225-350-340-330-310-300-314-411	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1B	M1B	TR1B	232-222-0	7790-79-6	Fluoruro de cadmio, como Cd. Fracción inhalable		0,01			350-340-360FD-330-301-372-400-410	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1B	M1B	TR1B	232-222-0	7790-79-6	Fluoruro de cadmio, como Cd. Fracción respirable		0,002			350-340-360FD-330-301-372-400-410	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1B	M1B		289-220-8	85290-81-5	Gasolina	300				350-340-304	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1B	M1B	TR2	201-853-3	88-72-2	2-Nitrotolueno (2010)	2	11			350-340-361f-302-411	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1B	M1B		200-849-9	75-21-8	Óxido de etileno	1	1,8			220-350-340-331-319-335-315	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1B	M1B		200-879-2	75-56-9	Óxido de propileno (2011)	2	4,8			224-350-340-331-311-302-319-335-315	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1B	M1B	TR1B	233-331-6	10124-36-4	Sulfato de cadmio, como Cd. Fracción inhalable		0,01			350-340-360FD-330-301-372-400-410	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1B	M1B	TR1B	233-331-6	10124-36-4	Sulfato de cadmio, como Cd. Fracción respirable		0,002			350-340-360FD-330-301-372-400-410	H340 Puede provocar defectos genéticos
C1A	M1B	TR2	215-607-8	1333-82-0	Trióxido de cromo, como Cr		0,05			271-350-340-361f-330-311-301-372-314-334-317-400-410	H340 Puede provocar defectos genéticos

LÍMITES DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL. TIPOS



Sustancias mutagénicas con VLA asignado (lista 2019)												
C	M	TR	Nº CE	CAS	AGENTE QUÍMICO (año de incorporación o de actualización)	VALORES LÍMITE				INDICACIONES DE PELIGRO (H)		
						VLA-ED ^a		VLA-EC ^b				
						ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³			
	M1B		219-514-3	2451-62-9	1,3,5-Tris(oxiranimetil)-1,3,5-triazina-2,4,6-(1H,3H,5H)-triona		0,05			340-331-301-373-318-317-412	H340 Puede provocar defectos genéticos	
C1A	M2	TR1B	238-076-4	14216-75-2	Ácido nítrico, sal de níquel, como Ni			0,1		272-350i-341-360D-372-332-302-318-315-317-334-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
C2	M2	TR2	203-442-4	106-92-3	Alilglicidiléter	1	4,7			226-351-341-361f-332-302-335-315-318-317-412	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
C2	M2		200-539-3	62-53-3	Anilina	2	7,7			351-341-331-311-301-372-318-317-400	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
C2	M2		201-963-1	90-04-0	o-Anisidina	0,1	0,5			350-341-331-311-301	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
	M2		200-813-2	74-83-9	Bromuro de metilo	1	4			341-331-301-373-319-335-315-400-420	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
	M2		204-647-1	123-73-9	2-Butenal				0,3	0,87	225-341-330-311-301-373-335-315-318-400	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
C2	M2		219-376-4	6/8/2426	n-Butilglicidiléter (2014)	3	16			226-351-341-332-302-335-317-412	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
C1B	M2	TR2	231-152-8	7440-43-9	Cadmio (estabilizado) no pirofórico. Fracción inhalable		0,01			350-341-361f-330-372-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
C1B	M2	TR2	231-152-8	7440-43-9	Cadmio (estabilizado) no pirofórico. Fracción respirable		0,002			350-341-361f-330-372-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
C1B	M2	TR2	231-152-8	7440-43-9	Cadmio (pirofórico). Fracción inhalable		0,01			250-350-341-361f-330-372-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
C1B	M2	TR2	231-152-8	7440-43-9	Cadmio (pirofórico). Fracción respirable		0,002			250-350-341-361f-330-372-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
C1B	M2	TR1B	208-169-4	513-79-1	Carbonato de cobalto, como Co		0,02			350-341-360F-334-317-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
C2	M2		202-809-6	100-00-5	p-Cloronitrobenceno	0,1	0,65			351-341-331-311-301-373-411	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
C2	M2		203-457-6	107-05-1	Cloruro de alilo	1	3,2	2	6,4	225-351-341-332-312-302-373-319-335-315-400	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
C2	M2	TR2	231-299-8	7487-94-7	Cloruro de mercurio II, como Hg (2012)		0,02			341-361f-300-372-314-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
C1B	M2	TR1B	231-589-4	7646-79-9	Dicloruro de cobalto, como Co		0,02			350-341-360F-302-334-317-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
C1A	M2	TR1B	231-743-0	7718-54-9	Dicloruro de níquel, como Ni		0,1			350-341-360D-331-301-372-315-334-317-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
C1A	M2	TR1B	236-068-5	13138-45-9	Dinitrato de níquel, como Ni		0,1			272-350i-341-360D-372-332-302-318-315-317-334-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
C2	M2		208-601-1	534-52-1	4,6-Dinitro-o-cresol		0,2			341-330-310-300-315-318-317-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
C1B	M2	TR2	246-836-1	25321-14-6	Dinitrotolueno técnico		0,15			350-341-361f-331-311-301-373-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
C1B	M2	TR1B	209-128-3	556-52-5	2,3-Epoxi-1-propanol	2	6,2			350-341-360F-331-312-302-319-335-315	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	
	M2		202-430-6	95-54-5	o-Fenilenciamina		0,1			341-302-315-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos	

Sustancias mutagénicas con VLA asignado (lista 2019)											
C	M	TR	Nº CE	CAS	AGENTE QUÍMICO (año de incorporación o de actualización)	VALORES LÍMITE				INDICACIONES DE PELIGRO (H)	
						VLA-ED ^a		VLA-EC ^b			
						ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³		
	M2		203-584-7	108-45-2	m-Fenilendiamina		0,1			341-331-311-301-319-317-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
C1B	M2		204-557-2	122-60-1	Fenilglicidiléter	0,1	0,62			350-341-332-335-315-317-412	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
C1B	M2		202-873-5	100-63-0	Fenilhidracina	0,1	0,45			350-341-331-311-301-372-319-315-317-400	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
	M2		203-632-7	108-95-2	Fenol (2012)	2	8	4	16	341-331-311-301-373-314	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
	M2		200-231-9	55-38-9	Fenól (2010)		0,05			341-331-372-312-302-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
C1B	M2		200-001-8	50-00-0	Formaldehído (2018)	0,3	0,37	0,6	0,74	350-341-301-311-331-314-317	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
	M2		203-474-9	107-22-2	Glioxal (2010)		0,1			341-332-319-315-317	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
C2	M2		204-617-8	123-31-9	Hidroquinona		2			351-341-302-318-317-400	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
C1B	M2		202-974-4	101-77-9	4,4'-Metilendianilina	0,1	0,82			350-341-370-373-317-411	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
	M2		230-042-7	6923-22-4	Monocrotalos (2011)		0,05			341-330-300-311-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
C1B	M2	TR1B	233-402-1	10141-05-6	Nitrato de cobalto, como Co		0,02			350-341-360F-334-317-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
C1B	M2	TR2	215-146-2	1306-19-0	Óxido de cadmio, como Cd. Fracción inhalable		0,01			350-341-361f-330-372-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
C1B	M2	TR2	215-146-2	1306-19-0	Óxido de cadmio, como Cd. Fracción respirable		0,002			350-341-361f-330-372-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
	M2	TR2	215-239-8	1314-62-1	Pentóxido de vanadio, como V ₂ O ₅ , polvo respirable o humos		0,05			341-361f-372-332-302-335-411	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
C1B	M2	TR1B	233-334-2	10124-43-3	Sulfato de cobalto, como Co		0,02			350-341-360F-302-334-317-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
C1B	M2		201-058-1	77-78-1	Sulfato de dimetilo	0,05	0,26			350-341-330-301-314-317	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
C1A	M2	TR1B	232-104-9	7786-81-4	Sulfato de níquel, como Ni		0,1			350-341-360D-372-332-302-315-334-317-400-410	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
C1B	M2	TR2	215-147-8	1306-23-6	Sulfuro de cadmio, como Cd. Fracción inhalable		0,01			350-341-361f-372-302-413	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
C1B	M2	TR2	215-147-8	1306-23-6	Sulfuro de cadmio, como Cd. Fracción respirable		0,002			350-341-361f-372-302-413	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos
C1B	M2		201-167-4	79-01-6	Tincloretileno (2018)	10	54,7	30	164,1	350-341-319-315-336-412	H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos

LÍMITES DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL. TIPOS



Sustancias tóxicas para la reproducción con VLA asignado (lista 2019)

C	M	TR	Nº CE	CAS	AGENTE QUÍMICO (año de incorporación o de actualización)	VALORES LÍMITE				INDICACIONES DE PELIGRO (H)	
						VLA-ED ^a		VLA-EC ^b			
						ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³		
C1B		TR1A	231-846-0	7758-97-6	Cromato de plomo, como Cr Cromato de plomo, como Pb		0,012 0,05			350-360Df-373-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1A	211-128-3	630-08-0	Monóxido de carbono (2018)	20 (*)	23 (*)	100 (*)	117 (*)	220-360D-331-372	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1A	231-100-4	7439-92-1	Plomo elemental		0,15				H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1A			Compuestos inorgánicos de plomo, como Pb		0,15				H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1A	201-075-4	78-00-2	Plomo tetraóxido, como Pb		0,1			330-310-300-373-360Df-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1A	200-897-0	75-74-1	Plomo tetrametilo, como Pb		0,15			330-310-300-373-360Df-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1A	201-377-6	81-81-2	Warfarina		0,1			360D-330-310-300-372-411	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1B	203-839-2	111-15-9	Acetato de 2-etoxietilo (2012)	2	11			226-360FD-332-312-302	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1B	203-772-9	110-49-6	Acetato de 2-metoxietilo (2011)	1	5			360FD-332-312-302	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
	TR1B	274-724-2	70657-70-4	Acetato de 2-metoxipropilo (2008)	5	28	40	220	226-360D-335	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto	
	TR1B	233-139-2	10043-35-3	Ácido bórico (2011)		2		6	360FD	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto	
C1A	M2	TR1B	238-076-4	14216-75-2	Ácido nítrico, sal de níquel, como Ni		0,1			272-350i-341-360D-372-332-302-318-315-317-334-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1A	M1B	TR1B	266-028-2	65996-93-2	Alquitrán de hulla, elevada temperatura. Brea		0,2			350-340-360FD-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
	M1B	TR1B	241-775-7	17804-35-2	Benomilo (2015)		1			340-360FD-335-315-317-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1B	201-245-8	80-05-7	Bisfenol A (2018)		2			360F-335-318-317	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1B	215-940-4	1330-43-4	Borato de sodio, anhídrido (2011)		2		6	360FD	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1B		1303-96-4	Borato de sodio, decahidrato (2011)		2		6	360FD	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1B		12179-04-3	Borato de sodio, pentahidrato (2011)		2		6	360FD	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
	TR1B	203-445-0	106-94-5	1-Bromopropano (2008)	10				225-360FD-373-319-335-315-336	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto	
C1B	M2	TR1B	208-169-4	513-79-1	Carbonato de cobalto, como Co		0,02			350-341-360F-334-317-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1B	M1B	TR1B	233-296-7	10108-64-2	Ciuro de cadmio, como Cd. Fracción inhalable		0,01			350-340-360FD-330-301-372-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1B	M1B	TR1B	233-296-7	10108-64-2	Ciuro de cadmio, como Cd. Fracción respirable		0,002			350-340-360FD-330-301-372-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1B	M1B	TR1B	231-889-5	3/11/7775	Cromato de sodio, como Cr		0,05			350-340-360FD-330-301-372-312-314-334-317-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1B	M2	TR1B	231-589-4	7646-79-9	Dicloruro de cobalto, como Co		0,02			350-341-360F-302-334-317-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1A	M2	TR1B	231-743-0	7718-54-9	Dicloruro de níquel, como Ni		0,1			350-341-360D-331-301-372-315-334-317-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1B	M1B	TR1B	232-143-1	5/9/7789	Dicromato de amonio, como Cr		0,05			272-350-340-360FD-330-301-372-312-314-334-317-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1B	M1B	TR1B	231-906-6	7778-50-9	Dicromato de potasio, como Cr		0,05			272-350-340-360FD-330-301-372-312-314-334-317-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1B	M1B	TR1B	234-190-3	10588-01-9	Dicromato de sodio, como Cr		0,05			272-350-340-360FD-330-301-312-372-314-334-317-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto

Sustancias tóxicas para la reproducción con VLA asignado (lista 2019)

C	M	TR	Nº CE	CAS	AGENTE QUÍMICO (año de incorporación o de actualización)	VALORES LÍMITE				INDICACIONES DE PELIGRO (H)	
						VLA-ED ^a		VLA-EC ^b			
						ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³		
C1B	M1B	TR1B	234-190-3	7789-12-0	Dicromato de sodio, dihidratado, como Cr		0,05			272-350-340-360FD-330-301-312-372-314-334-317-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1B	204-826-4	127-19-5	N,N-Dimetilacetamida	10	36	20	72	360D-332-312	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1B	200-679-5	68-12-2	N,N-Dimetilformamida (2012)	5	15	10	30	360D-332-312-319	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1A	M2	TR1B	236-068-5	13138-45-9	Dinitrato de níquel, como Ni		0,1			272-350i-341-380D-372-332-302-318-315-317-334-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1B	M2	TR1B	209-128-3	556-52-5	2,3-Epoxi-1-propanol	2	6,2			350-341-360F-331-312-302-310-335-315	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1B	203-804-1	110-80-5	2-Etoxietanol (2012)	2	8			226-360FD-331-302	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1B	M1B	TR1B	232-222-0	7790-79-6	Fluoruro de cadmio, como Cd. Fracción inhalable		0,01			350-340-360FD-330-301-372-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1B	M1B	TR1B	232-222-0	7790-79-6	Fluoruro de cadmio, como Cd. Fracción respirable		0,002			350-340-360FD-330-301-372-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1B	200-842-0	75-12-7	Formamida	10	19			360D	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1B	201-557-4	84-74-2	Fitato de dibutilo		5			360Df-400	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1B	204-211-0	117-81-7	Fitato de di-2-etilhexilo		5			360FD	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1B	231-106-7	7439-97-6	Mercurio elemental (2012)		0,02			360D-330-372-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1B	212-828-1	872-50-4	N-Metil-2-pirrolidona (2012)	10	40	20	80	360D-319-335-315	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1B	203-713-7	109-86-4	2-Metoxietanol (2011)	1	3			226-360FD-332-312-302	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1B	216-455-5	1589-47-5	2-Metoxipropanol	5	19			226-360D-335-315-318	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C2		TR1B	236-669-2	13463-39-3	Níquel carbonilo, como Ni	0,05	0,12			225-351-360D-330-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1B		TR1B	233-402-1	10141-05-6	Nitrato de cobalto, como Co		0,02			350-341-360F-334-317-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
		TR1B	215-125-8	1303-86-2	Oxido de boro		10			360FD	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1B	M1B	TR1B	233-331-6	10124-36-4	Sulfato de cadmio, como Cd. Fracción inhalable		0,01			350-340-360FD-330-301-372-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1B	M1B	TR1B	233-331-6	10124-36-4	Sulfato de cadmio, como Cd. Fracción respirable		0,002			350-340-360FD-330-301-372-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1B	M2	TR1B	233-334-2	10124-43-3	Sulfato de cobalto, como Co		0,02			350-341-360F-302-334-317-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1A	M2	TR1B	232-104-9	7786-81-4	Sulfato de níquel, como Ni		0,1			350-341-360D-372-332-302-315-334-317-400-410	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1B		TR1B	202-486-1	96-18-4	1,2,3-Tricloropropano (2013)	10	61			350-360F-332-312-302	H360 Puede perjudicar la fertilidad o dañar el feto
C1B	M1B	TR2	201-173-7	79-06-1	Acilamida		0,03			350-340-361f-301-372-332-312-319-315-317	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
C2	M2	TR2	203-442-4	106-92-3	Alilglicidiléter	1	4,7			226-351-341-361f-332-302-335-315-318-317-412	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
		TR2	200-521-5	61-82-5	3-Amino-1,2,4-triazol		0,2			361d-373-411	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
C1B	M2	TR2	231-152-8	7440-43-9	Cadmio (estabilizado) no pirofórico. Fracción inhalable		0,01			350-341-361fd-330-372-400-410	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
C1B	M2	TR2	231-152-8	7440-43-9	Cadmio (estabilizado) no pirofórico. Fracción respirable		0,002			350-341-361fd-330-372-400-410	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto

Sustancias tóxicas para la reproducción con VLA asignado (lista 2019)											
C	M	TR	N° CE	CAS	AGENTE QUÍMICO (año de incorporación o de actualización)	VALORES LIMITE				INDICACIONES DE PELIGRO (H)	
						VLA-ED*		VLA-EC*			
						ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³		
C1B	M2	TR2	231-152-8	7440-43-9	Cadmio (profórico). Fracción inhalable		0,01			250-350-341-361fd-330-372-400-410	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
C1B	M2	TR2	231-152-8	7440-43-9	Cadmio (profórico). Fracción respirable		0,002			250-350-341-361fd-330-372-400-410	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
		TR2	203-629-0	108-91-8	Ciclohexilamina	10	41			226-361f-312-302-314	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
	M2	TR2	231-299-8	7487-94-7	Cloruro de mercurio II, como Hg (2012)		0,02			341-361f-300-372-314-400-410	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
C1B	M2	TR2	246-836-1	25321-14-6	Dinitrotolueno técnico		0,15			350-341-361f-331-311-301-373-400-410	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
		TR2	200-843-6	75-15-0	Dióxido de carbono (2011)	5	15			225-361fd-372-319-315	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
		TR2	202-851-5	100-42-5	Estireno	20	86	40	172	226-361d-332-372-319-315	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
		TR2	203-777-6	110-54-3	Hexano: n-Hexano (2007)	20	72			225-361f-304-373-315-336-411	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
		TR2	210-866-3	624-83-9	Isocianato de metilo (2012)			0,02		225-361d-330-311-301-335-315-318-334-317	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
		TR2	209-731-1	591-78-6	Metil-n-butilcetona (2011)	5	21	10	42	226-361f-372-336	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
		TR2	203-906-6	111-77-3	2-(2-Metoxietox)etanol	10	50,1			361d	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
C1B	M1B	TR2	201-853-3	88-72-2	2-Nitrotolueno (2010)	2	11			350-340-361f-302-411	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
C1B	M2	TR2	215-146-2	1306-19-0	Óxido de cadmio, como Cd. Fracción inhalable		0,01			350-341-361fd-330-372-400-410	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
C1B	M2	TR2	215-146-2	1306-19-0	Óxido de cadmio, como Cd. Fracción respirable		0,002			350-341-361fd-330-372-400-410	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
	M2	TR2	215-239-8	1314-62-1	Pentóxido de vanadio, como V ₂ O ₅ , polvo respirable o humos		0,05			341-361d-372-332-302-335-411	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
		TR2	203-808-3	110-85-0	Piperacina y sus sales, como piperacina		0,1		0,3	361fd-314-334-317	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
C1B	M2	TR2	215-147-8	1306-23-6	Sulfuro de cadmio, como Cd. Fracción inhalable		0,01			350-341-361fd-372-302-413	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
C1B	M2	TR2	215-147-8	1306-23-6	Sulfuro de cadmio, como Cd. Fracción respirable		0,002			350-341-361fd-372-302-413	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
		TR2	203-625-9	108-88-3	Tolueno	50	192	100	384	225-361d-304-373-315-336	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
C2		TR2	200-663-8	67-66-3	Triclorometano	2	10			351-361d-331-302-372-319-315	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto
C1B	M1B	TR2	215-607-8	1333-82-0	Trióxido de cromo, como Cr		0,05			271-350-340-361f-330-311-301-372-314-334-317-400-410	H361 Se sospecha que perjudica la fertilidad o daña el feto

Sustancias que pueden perjudicar a los niños alimentados con leche materna con VLA asignado (lista 2019)											
C	M	TR	N° CE	CAS	AGENTE QUÍMICO (año de incorporación o de actualización)	VALORES LIMITE				INDICACIONES DE PELIGRO (H)	
						VLA-ED*		VLA-EC*			
						ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³		
			200-401-2	58-89-9	Lindano		0,5			301-332-312-373-362-400-410	H362 Puede perjudicar a los niños alimentados con leche materna
C2		TR1B	223-320-4	3825-26-1	Perfluorooctanoato de amonio		0,01			351-360D-362-332-302-372-318	H362 Puede perjudicar a los niños alimentados con leche materna

DIRECTIVA 2017/2398, de 12 de diciembre de 2017 (1ª oleada)							
Estos valores se incorporarán a la lista de VLA en 2020							
Denominación del agente	N.º CE (1)	N.º CAS (2)	Valores límite (3)			Observaciones	Medidas transitorias
			mg/m ³ (4)	ppm (5)	f/ml (6)		
Serrines de maderas duras	—	—	2 (7)	—	—	—	Valor límite: 3 mg/m ³ hasta el 17 de enero de 2023
Compuestos de cromo VI que son carcinógenos en el sentido del artículo 2, letra a), inciso i) (expresados en cromo)	—	—	0,005	—	—	—	Valor límite: 0,010 mg/m ³ hasta el 17 de enero de 2025 Valor límite: 0,025 mg/m ³ para procesos de soldadura o de corte por chorro de plasma u otros similares que generen humo, hasta el 17 de enero de 2025
Fibras cerámicas refractarias que son carcinógenos en el sentido del artículo 2, letra a), inciso i)	—	—	—	—	0,3	—	
Polvo respirable de sílice cristalina	—	—	0,1 (8)	—	—	—	
Benceno	200-753-7	71-43-2	3,25	1	—	Piel (9)	
Cloruro de vinilo monómero	200-831-0	75-01-4	2,6	1	—	—	
Óxido de etileno	200-849-9	75-21-8	1,8	1	—	Piel (9)	
1,2-epoxipropano	200-879-2	75-56-9	2,4	1	—	—	
Acrilamida	201-173-7	79-06-1	0,1	—	—	Piel (9)	
2-Nitropropano	201-209-1	79-46-9	18	5	—	—	
o-Toluidina	202-429-0	95-53-4	0,5	0,1	—	Piel (9)	
Denominación del agente	N.º CE (1)	N.º CAS (2)	Valores límite (3)			Observaciones	Medidas transitorias
			mg/m ³ (4)	ppm (5)	f/ml (6)		
1,3-Butadieno	203-450-8	106-99-0	2,2	1	—	—	
Hidracina	206-114-9	302-01-2	0,013	0,01	—	Piel (9)	
Bromoetileno	209-800-6	593-60-2	4,4	1	—	—	

(1) El número CE, es decir, EINECS, ELINCS o de "ex polímero (NLP)", es el número oficial de la sustancia en la Unión Europea, tal como se define en la sección 1.1.1.2 del anexo VI, parte 1, del Reglamento (CE) n.º 1272/2008.
(2) N.º CAS: número de registro del Chemical Abstracts Service.
(3) Medidos o calculados en relación con un período de referencia de ocho horas.
(4) mg/m³ = miligramos por metro cúbico de aire a 20 °C y 101,3 kPa (760 mm de presión de mercurio).
(5) ppm = partes por millón en volumen de aire (ml/m³).
(6) f/ml = fibras por mililitro.
(7) Fracción inhalable: si los serrines de maderas duras se mezclan con otros serrines, el valor límite se aplicará a todos los serrines presentes en la mezcla.
(8) Fracción respirable.
(9) Posible contribución importante a la carga corporal total por exposición dérmica.

DIRECTIVA 2019/130, de 16 de enero de 2019 (2ª oleada)

Denominación del agente	N.º CE (1)	N.º CAS (2)	Valores límite						Observaciones	Medidas transitorias
			8 horas (3)			De corta duración (4)				
			mg/m ³ (5)	ppm (6)	f/ml (7)	mg/m ³ (5)	ppm (6)	f/ml (7)		
Serrines de maderas duras	—	—	2 (8)	—	—	—	—	—	—	Valor límite: 3 mg/m ³ hasta el 17 de enero de 2023.
Compuestos de cromo VI que son agentes carcinógenos en el sentido del artículo 2, letra a), inciso i) (expresados en cromo)	—	—	0,005	—	—	—	—	—	—	Valor límite: 0,010 mg/m ³ hasta el 17 de enero de 2025. Valor límite: 0,025 mg/m ³ para procesos de soldadura o de corte por chorro de plasma u otros similares que generen humo, hasta el 17 de enero de 2025.
Fibras cerámicas refractarias que son agentes carcinógenos en el sentido del artículo 2, letra a), inciso i)	—	—	—	—	—	—	0,3	—	—	
Polvo respirable de sílice cristalina	—	—	0,1 (9)	—	—	—	—	—	—	
Benceno	200-753-7	71-43-2	3,25	—	1	—	—	—	piel (10)	
Cloruro de vinilo monómero	200-831-0	75-01-4	2,6	—	1	—	—	—	—	
Óxido de etileno	200-849-9	75-21-8	1,8	—	1	—	—	—	piel (10)	
1,2-Epoxipropano	200-879-2	75-56-9	2,4	—	1	—	—	—	—	
Tricloroetileno	201-167-4	79-01-6	54,7	10	—	164,1	30	—	piel (10)	

DIRECTIVA 2019/130, de 16 de enero de 2019 (2ª oleada)

Denominación del agente	N.º CE (1)	N.º CAS (2)	Valores límite						Observaciones	Medidas transitorias
			8 horas (3)			De corta duración (4)				
			mg/m³ (5)	ppm (6)	f/ml (7)	mg/m³ (5)	ppm (6)	f/ml (7)		
Acrilamida	201-173-7	79-06-1	0,1	—	—	—	—	—	piel (10)	
2-Nitropropano	201-209-1	79-46-9	18	—	5	—	—	—	—	
o-Toluidina	202-429-0	95-53-4	0,5	—	0,1	—	—	—	piel (10)	
4,4'-Metilendianilina	202-974-4	101-77-9	0,08	—	—	—	—	—	piel (10)	
Epiclorohidrina	203-439-8	106-89-8	1,9	—	—	—	—	—	piel (10)	
Dibromuro de etileno	203-444-5	106-93-4	0,8	0,1	—	—	—	—	piel (10)	
1,3-Butadieno	203-450-8	106-99-0	2,2	—	1	—	—	—	—	
Dicloruro de etileno	203-458-1	107-06-2	8,2	2	—	—	—	—	piel (10)	
Hidracina	206-114-9	302-01-2	0,013	—	0,01	—	—	—	piel (10)	
Bromoetileno	209-800-6	593-60-2	4,4	—	1	—	—	—	—	
Emisiones de motores diésel			0,05 (*)							El valor límite se aplicará a partir del 21 de febrero de 2023. Para la minería subterránea y la construcción de túneles, el valor límite se aplicará a partir del 21 de febrero de 2026.
Mezclas de hidrocarburos aromáticos policíclicos, en particular los que contienen benzo[a]pireno y son agentes carcinógenos en el sentido de la presente Directiva									piel (10)	

DIRECTIVA 2019/130, de 16 de enero de 2019 (2ª oleada)										
Denominación del agente	N.º CE ⁽¹⁾	N.º CAS ⁽²⁾	Valores límite						Observaciones	Medidas transitorias
			8 horas ⁽³⁾			De corta duración ⁽⁴⁾				
			mg/m ³ ⁽⁵⁾	ppm ⁽⁶⁾	f/ml ⁽⁷⁾	mg/m ³ ⁽⁵⁾	ppm ⁽⁶⁾	f/ml ⁽⁷⁾		
Aceites minerales previamente utilizados en motores de combustión interna para lubricar y refrigerar los elementos móviles del motor									piel ⁽¹⁰⁾	

(1) El número CE, es decir, EINECS, ELINCS o de "ex polímero (NLP)", es el número oficial de la sustancia en la Unión Europea, tal como se define en la sección 1.1.1.2 del anexo VI, parte 1, del Reglamento (CE) n.º 1272/2008.
 (2) N.º CAS: Número de registro del Chemical Abstracts Service (Servicio de resúmenes de productos químicos).
 (3) Medido o calculado en relación con una media ponderada temporalmente con un periodo de referencia de ocho horas.
 (4) Límite de exposición de corta duración. Valor límite a partir del cual no debe producirse ninguna exposición y que hace referencia a un periodo de quince minutos, salvo que se especifique lo contrario.
 (5) mg/m³ = miligramos por metro cúbico de aire a 20 °C y 101,3 kPa (760 mm de presión de mercurio).
 (6) ppm = partes por millón en volumen de aire (ml/m³).
 (7) f/ml = fibras por mililitro.
 (8) Fracción inhalable: si los serrines de maderas duras se mezclan con otros serrines, el valor límite se aplicará a todos los serrines presentes en la mezcla.
 (9) Fracción respirable.
 (10) Posible contribución importante a la carga corporal total por exposición cutánea.
 (*) Medidas como carbono elemental.

DIRECTIVA 2019/983, de 5 de junio de 2019 (3ª oleada)										
Valores para incluir en el Anexo III										
Denominación del agente	N.º CE ⁽¹⁾	N.º CAS ⁽²⁾	Valores límite						Observación	Medidas transitorias
			8 horas ⁽³⁾			De corta duración ⁽⁴⁾				
			mg/m ³ ⁽⁵⁾	ppm ⁽⁶⁾	f/ml ⁽⁷⁾	mg/m ³ ⁽⁵⁾	ppm ⁽⁶⁾	f/ml ⁽⁷⁾		
«Cadmio y sus compuestos inorgánicos	—	—	0,001 ⁽¹¹⁾	—	—	—	—	—	—	Valor límite 0,004 mg/m ³ ⁽¹²⁾ hasta el 11 de julio de 2027.
Berilio y compuestos inorgánicos del berilio	—	—	0,0002 ⁽¹¹⁾	—	—	—	—	—	sensibilización cutánea y respiratoria ⁽¹³⁾	Valor límite 0,0006 mg/m ³ hasta el 11 de julio de 2026.
Ácido arsénico y sus sales, así como compuestos inorgánicos del arsénico	—	—	0,01 ⁽¹¹⁾	—	—	—	—	—	—	Para el sector de la fundición de cobre, el valor límite se aplicará el 11 de julio de 2023.
Formaldehído	200-001-8	50-00-0	0,37	0,3	—	0,74	0,6	—	sensibilización cutánea ⁽¹⁴⁾	Valor límite 0,62 mg/m ³ o 0,5ppm ⁽³⁾ para los sectores de la asistencia sanitaria, funerario y del embalsamamiento hasta el 11 de julio de 2024.
4,4'-metilénbis (2 cloroanilina)	202-918-9	101-14-4	0,01	—	—	—	—	—	piel ⁽¹⁰⁾	

(11) Fracción inhalable.
 (12) Fracción inhalable. Fracción respirable en aquellos Estados miembros en los que, en la fecha de la entrada en vigor de la presente Directiva, se aplique un sistema de control biológico con un valor límite biológico inferior o igual a 0,002 mg Cd/g de creatinina en orina.
 (13) La sustancia puede provocar sensibilización cutánea y de las vías respiratorias.
 (14) La sustancia puede provocar sensibilización cutánea.

4ª Oleada

Incluirá valores límite (a propuesta del Advisory Committee on Safety and Health at Work) para:

- Níquel y compuestos de níquel
- Acrilonitrilo (revisión del valor actual)
- Benceno (revisión del valor actual)

EC No	CAS No	NAME OF THE CHEMICAL AGENT	LIMIT VALUES				Notation	Transitional measures
			8 hours		Short-term			
			mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm		
several	several	Nickel compounds measured as nickel:						
		Respirable fraction	0.01				Skin and respiratory sensitisation	The limit value for the respirable fraction shall apply from 17 th January 2025.
		Inhalable fraction	0.05				Skin and respiratory sensitisation	The limit value for inhalable fraction shall apply from 17 th January 2025. Until then a limit value of 0.1 mg/m ³ shall apply.

EC No	CAS No	NAME OF THE CHEMICAL AGENT	LIMIT VALUES				Notation
			8 hours		Short-term		
			mg/m ³	ppm	mg/m ³	Ppm	
203-466-5	107-13-1	Acrylonitrile	1	0.45	4	1.8	skin

EC No	CAS No	NAME OF THE CHEMICAL AGENT	LIMIT VALUES				Notation	Transitional measures
			8 hours		Short-term			
			mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm		
200-753-7	71-43-2	Benzene	0.66	0.2	-	-	skin	This value shall apply from four years after entry into force of the directive. From two years up to four years after entry into force a limit value of 0.5ppm (1.65 mg/m ³) shall apply.

Cancerígenos, Mutagénicos y Tóxicos para la Reproducción con VLB (Lista VLA 2019)

Nº CE	CAS	AGENTE QUÍMICO (año de incorporación o de actualización)	INDICADOR BIOLÓGICO (IB)	VALORES LÍMITE VLB®	MOMENTO DE MUESTREO	INDICACIONES DE PELIGRO (H)
203-839-2	111-15-9	Acetato de 2-etoxietilo (2013)	Ácido 2-etoxiacético en Orina	50 mg/l	Final de la semana laboral (1)	226-360FD-332-312-302
203-772-9	110-49-6	Acetato de 2-metoxietilo (2012)	Ácido metoxiacético en Orina	8 mg/g creatinina	Final de la semana laboral (1) después de al menos 2 semanas de trabajo	360FD-332-312-302
200-539-3	62-53-3	Anilina (2017)	p-Aminofenol en Orina	50 mg/l	Final de la jornada laboral (2)	351-341-331-311-301-372-318-317-400
			Anilina en Orina	0,5 mg/l	Final de la jornada laboral (2)	
200-753-7	71-43-2	Benceno (2017)	Ácido S-Fenilmercaptúrico en Orina	0,045 mg/g creatinina	Final de la jornada laboral (2)	225-350-340-372-304-319-315
			Ácido t,t-Mucónico en Orina	2 mg/l	Final de la jornada laboral (2)	
203-450-8	106-99-0	1,3-Butadieno (2011)	Ácido 1,2-Dihidroxibutylmercaptúrico en Orina	2,5 mg/l	Final de la jornada laboral (2)	220-350-340
			Mezcla de 1-N y 2-N-(hidroxibutenil) valina aductos de hemoglobina (Hb) en Sangre	2,5 pmol/g Hb	No crítico	
231-152-8	7440-43-9	Cadmio y compuestos inorgánicos (2017)	Cadmio en Orina	2 µg/g creatinina	No crítico (3)	
			Cadmio en Sangre	5 µg/l	No crítico (3)	
		Cromo (VI), humos solubles en agua (2008)	Cromo total en Orina	10 µg/l	Principio y final de la jornada laboral (4)	350i-317-400-410
			Cromo total en Orina	25 µg/l	Final de la semana laboral (1)	
200-838-9	75-09-2	Diclorometano (2008)	Diclorometano en Orina	0,3 mg/l	Final de la jornada laboral (2)	351
204-826-4	127-19-5	N,N-Dimetilacetamida	N-Metilacetamida en Orina	30 mg/g creatinina	Final de la semana laboral (1)	360D-332-312
200-679-5	68-12-2	N,N-Dimetilformamida	N-Metilformamida en Orina	15 mg/l	Final de la jornada laboral (2)	360D-332-312-319
			N-Acetil-S-(N-metilcarbamoil) cisteína en Orina	40 mg/l	Principio de la última jornada de la semana laboral (5)	
200-843-6	75-15-0	Disulfuro de carbono (2012)	Ácido 2-Tiotiazolidín-4-carboxílico-(TTCA) en Orina	1,5 mg/g creatinina	Final de la jornada laboral (2)	225-361fd-372-319-315

Cancerígenos, Mutagénicos y Tóxicos para la Reproducción con VLB (Lista VLA 2019)

Nº CE	CAS	AGENTE QUÍMICO (año de incorporación o de actualización)	INDICADOR BIOLÓGICO (IB)	VALORES LÍMITE VLB®	MOMENTO DE MUESTREO	INDICACIONES DE PELIGRO (H)
202-851-5	100-42-5	Estireno	Ácido mandélico más ácido fenilglicólico en Orina	400 mg/g creatinina	Final de la jornada laboral (2)	226-361d-332-372-319-315
			Estireno en Sangre venosa	0,2 mg/l	Final de la jornada laboral (2)	
203-804-1	110-80-5	2-Etoxietanol (2013)	Ácido 2-etoxiacético en Orina	50 mg/l	Final de la semana laboral (1)	226-360FD-331-302
203-632-7	108-95-2	Fenol (2013)	Fenol en Orina	120 mg/g creatinina	Final de la jornada laboral (2)	341-331-311-301-373-314
202-627-7	98-01-1	2-Furaldehido (2011)	Ácido furoico en Orina	200 mg/l	Final de la jornada laboral (2)	351-331-301-312-319-335-315
203-777-6	110-54-3	n-Hexano (2014)	2,5-Hexanodiona en Orina	0,2 mg/l	Final de la semana laboral (1)	225-361f-304-373-315-336-411
209-731-1	591-78-6	Metil-n-butilcetona (2008)	2,5-Hexanodiona en Orina	0,4 mg/l	Final de la semana laboral (1)	226-361f-372-336
212-828-1	872-50-4	N-Metil-2-pirrolidona (2015)	2-hidroxi-N-metilsuccinimida en Orina	20 mg/g creatinina	Antes de la jornada laboral (6)	360D-319-335-315
			5-hidroxi-N-metil-2-pirrolidona en Orina	70 mg/g creatinina	Entre 2 y 4 horas después del final la exposición	
203-713-7	109-86-4	2-Metoxietanol (2012)	Ácido metoxiacético en Orina	8 mg/g creatinina	Final de la semana laboral (1) después de al menos 2 semanas de trabajo	226-360FD-332-312-302
211-128-3	630-08-0	Monóxido de carbono	Carboxihemoglobina en Sangre	3,5% de carboxihemoglobina en hemoglobina total	Final de la jornada laboral (2)	220-360D-331-372
			CO en Aire alveolar (fracción final del aire exhalado)	20 ppm	Final de la jornada laboral (2)	
202-716-0	98-95-3	Nitrobenceno	p-Nitrofenol total en Orina	5 mg/g creatinina	Final de la semana laboral (1)	351-360F-301-331-311-372-412
			Metahemoglobina en Sangre	1,5% de metahemoglobina en hemoglobina total	Final de la jornada laboral (2)	

Cancerígenos, Mutagénicos y Tóxicos para la Reproducción con VLB (Lista VLA 2019)

Nº CE	CAS	AGENTE QUÍMICO (año de incorporación o de actualización)	INDICADOR BIOLÓGICO (IB)	VALORES LÍMITE VLB®	MOMENTO DE MUESTREO	INDICACIONES DE PELIGRO (H)
201-778-6	87-86-5	Pentaclorofenol	Pentaclorofenol total en Orina	2 mg/g creatinina	Principio de la última jornada de la semana laboral (5)	351-330-311-301-319-335-315-400-410
			Pentaclorofenol libre en plasma en Plasma	5 mg/l	Final de la jornada laboral (2)	
215-239-8	1314-62-1	Pentóxido de vanadio	Vanadio en Orina	50 µg/g creatinina	Final de la semana laboral (1)	341-361d-372-332-302-335-411
204-825-9	127-18-4	Percloroetileno (2018)	Percloroetileno en Aire alveolar (fracción final del aire exhalado)	3 ppm	Principio de la última jornada de la semana laboral (5)	351-411
			Percloroetileno en Sangre	0,4 mg/l	Principio de la última jornada de la semana laboral (5)	
203-625-9	108-88-3	Tolueno (2018)	o-Cresol en Orina	0,6 mg/g creatinina	Final de la jornada laboral (2)	225-361d-304-373-315-336
			Tolueno en Sangre	0,05 mg/l	Principio de la última jornada de la semana laboral (5)	
			Tolueno en Orina	0,08 mg/l	Final de la jornada laboral (2)	
201-167-4	79-01-6	Tricloroetileno (2011)	Ácido tricloroacético en Orina	15 mg/l	Final de la semana laboral (1)	350-341-319-315-336-412
			Tricloroetanol en Sangre	0,5 mg/l	Final de la semana laboral (1)	

(1) Después de cuatro o cinco días consecutivos de trabajo con exposición, lo antes posible después del final de la última jornada, dado que los indicadores biológicos se eliminan con vidas medias superiores a las cinco horas. Estos indicadores se acumulan en el organismo durante la semana de trabajo, por lo tanto el momento de muestreo es crítico con relación a exposiciones anteriores.

(2) Cuando el final de la exposición no coincida con el final de la jornada laboral, la muestra se tomará lo antes posible después de que cese la exposición real.

(3) Los indicadores con momento de muestreo no crítico tienen vidas medias de eliminación muy largas, se acumulan en el organismo durante años, y algunos, durante toda la vida. Una vez alcanzado el estado estacionario que depende de cada indicador biológico (semanas, meses) la toma de muestra de estos se puede realizar en cualquier momento. Es fundamental consultar la documentación específica al respecto.

(4) El valor se refiere a la diferencia de los resultados de las muestras tomadas al final y al principio de la jornada laboral.

(5) Antes del comienzo de la quinta jornada consecutiva de exposición.

(6) 16 horas después de cesar la exposición.

8.3. Lista sustancias con concentraciones aceptables y tolerables asignadas en el TRGS 910 alemán

Substance identity			Acceptable concentration			Tolerable concentration	
Name	EC no.	CAS no.	Vol. conc.	Weight conc. or Fibre conc.	Notes	Vol. conc.	Weight conc. or Fibre conc.
Acrylamide	201-173-7	79-06-1		0,07 mg/m ³	b)		0,15 mg/m ³
Acrylonitrile	203-466-5	107-13-1	0,12 ppm	0,26 mg/m ³	b)	1,2 ppm	2,6 mg/m ³
Aluminium silicate fibres				10.000 F/m ³	b), d)		100.000 F/m ³
Arsenic compounds, classified as C1A, C1B				0,83 µg/m ³ (E)	b)		8,3 µg/m ³ (E)
Asbestos		1332-21-4 12001-28-4 12001-29-5 12172-73-5 77536-66-4 77536-67-5 77536-68-6 132207-32-0 132207-33-1		10.000 F/m ³	b)		100.000 F/m ³
Benzene	200-753-7	71-43-2	0,06 ppm	0,2 mg/m ³	b)	0,6 ppm	1,9 mg/m ³
Benzo(a)pyrene in certain PAH compounds	200-028-5	50-32-8		70 ng/m ³ (E)	b)		700 ng/m ³ (E)
1,3-Butadiene	203-450-8	106-99-0	0,2 ppm	0,5 mg/m ³	b)	2 ppm	5 mg/m ³
Cadmium and Cd-compounds, classified as C1A, C1B	231-152-8	7440-43-9		0,16 µg/m ³ (A)	b)		1 µg/m ³ (E)
Hexavalent chromium							
1,2-Dichloroethane	203-458-1	107-06-2	0,2 ppm	0,8 mg/m ³	b)	1 ppm	4 mg/m ³
Dimethylnitrosoamine	200-549-8	62-75-9		0,075 µg/m ³	b)		0,75 µg/m ³
Epichlorohydrine	203-439-8	106-89-8	0,6 ppm	2,3 mg/m ³	b)	2 ppm	8 mg/m ³
Ethylene oxide	200-849-9	75-21-8	0,1 ppm	0,2 mg/m ³	b), e)	1 ppm	2 mg/m ³
Hydrazine	206-114-9	302-01-2	1,7 ppb	2,2 µg/m ³	b)	17 ppb	22 µg/m ³
4,4'-Methylene dianiline	202-974-4	101-77-9		70 µg/m ³	b)		700 µg/m ³
2-Nitropropane	201-209-1	79-46-9	0,05 ppm	180 µg/m ³		0,5 ppm	1800 µg/m ³

Substance identity			Acceptable concentration			Tolerable concentration	
Name	EC no.	CAS no.	Vol. conc.	Weight conc. or Fibre conc.	Notes	Vol. conc.	Weight conc. or Fibre conc.
Trichloroethene	201-167-4	79-01-6	6 ppm	33 mg/m ³	b)	11 ppm	60 mg/m ³

Columns "Acceptable and tolerable concentration"

Fibre conc. Fibre concentration in fibers (F) per m³

Weight conc. Weight concentration in mass per m³

Vol. conc. volumetric concentration

E respirable fraction

A alveolar fraction

Column "Notes":

a) Acceptable concentration associated with the risk 4:100000: not yet assigned at present

b) Acceptable concentration associated with the risk 4:10000

c) The acceptable concentration lies between the risk 4:10000 and 4:100000: not yet assigned at present

d) Acceptable concentration was defined on the basis of the limit of detection, Number 3.2 Paragraph 5

e) The acceptable concentration is associated with the endogenous formation rate, and a further reduction does not take place

Si se comparan los valores VLA-ED de la lista del INSST y los valores de la TRGS alemana, puede verse que la mayoría de valores de la TRGS alemana son inferiores a los VLA-ED del INSST (y por tanto de los valores propuestos por la Unión Europea a día de hoy).



REFERENCIAS **BIBLIOGRÁFICAS**

9.1. Reales decretos y directivas UE

Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones Trabajo más seguro y saludable para todos - Modernización de la legislación y las políticas de la UE de salud y seguridad en el trabajo

DIRECTIVA (UE) 2017/2398 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 12 de diciembre de 2017 por la que se modifica la Directiva 2004/37/CE relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo

DIRECTIVA (UE) 2019/130 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de enero de 2019 por la que se modifica la Directiva 2004/37/CE relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo

DIRECTIVA (UE) 2019/983 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 5 de junio de 2019 por la que se modifica la Directiva 2004/37/CE, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el Trabajo

Directiva 2004/37/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 2004 relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo (sexta Directiva específica con arreglo al apartado 1 del artículo 16 de la Directiva 89/391/CEE del Consejo)

ECHA. (Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos. Documento de orientación básica sobre Reglamento CLP. Referente al Reglamento (CE) N.º 1272/2008 sobre clasificación, envasado y etiquetado de sustancias y mezclas. 2009. <http://echa.europa.eu>.

INHST. Límites de exposición profesional para agentes químicos en España. 2019.

NSST. Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos o mutágenos durante el Trabajo. Año 2017

NORMA UNE-EN 689. Marzo 1996. Atmósferas en el lugar de trabajo. Directrices para la evaluación de la exposición por inhalación de agentes químicos para la comparación con los valores límite y estrategia para la medición.

NTP (National Toxicology Program). 14th Report on Carcinogens. Telfth Edition. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. 2016.

NTP 1030. Carcinógenos: criterios para su clasificación. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Madrid 2014.

Real Decreto 1150/2015, de 18 de diciembre, por el que se modifica el RD 1299/2006, de 10 de noviembre.

Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, donde se aprueba el cuadro de Enfermedades Profesionales en el Sistema de la Seguridad Social y establece criterios para su notificación y registro.

Real Decreto 255/2003, de 28 de febrero de 2003, por el que se aprueba el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos. BOE N.º 54, 4-2-2003.

Real Decreto 363/1995, de 10 de marzo, por el que se aprueba el Reglamento sobre notificación de sustancias nuevas y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas. BOE N.º 133, de 5 de junio de 1995, páginas 16544 a 16547, y suplemento del BOE N.º 133 de 5 de junio de 1995, páginas 1 a 581.

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.

Real Decreto 598/2015, de 3 de julio, por el que se modifican el Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los servicios de prevención; el Real Decreto 485/1997, de 14 de abril, sobre disposiciones mínimas en materia de señalización de seguridad y salud en el trabajo; 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 el Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo

Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, modificado por los Reales Decretos 1124/2000, de 16 de junio, 349/2003, de 21 de marzo, y 598/2015, de 3 de julio, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos o mutágenos durante el trabajo.

Reglamento (CE) no 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento (CE) no 1907/2006

9.2. Web's

Asociación BIOTOX <http://www.biotox.es>

Asociación Española de Toxicología AETOX. <http://www.aetox.es>

Asociación Toxicológica Argentina <https://toxicologia.org.ar/>

Brazilian Society of Toxicology <https://www.sbtox.org/art>

BTS (The British Toxicology Society). Página web de la Sociedad Británica de Toxicología. <http://www.thebts.org>

BUSCATOX versión 6.4. Sistema de Búsqueda de Información Toxicológica <http://busca-tox.com/>

CAREXCAT (sistema de información sobre la exposición ocupacional a agentes cancerígenos en Catalunya). <https://carexcat.isglobal.org/>

Centro Internacional de Investigación Científica. Organismo que ofrece un listado de organismos científicos del mundo presentados por país y por tema. <http://www.cirs.info/index,langue.spa.html>

CISAT, El portal sobre el Síndrome del Aceite Tóxico. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=227972

Corporación RITA – CHILE: Red de Información Toxicológica y Alerta www.ritachile.cl

EUROTOX (Association of European Toxicologists & European Societies of Toxicology). <http://www.eurotox.com>

HAZCHEM NETWORK <http://www.hazchemnetwork.co.uk/>

http://ec.europa.eu/environment/chemicals/pdf/substitution_chemicals.pdf

<http://echa.europa.eu>

<http://suschem-es.org/>

<http://www.catsub.dk/>

<http://www.cleansolutions.org/>

<http://www.etuc.org>

<http://www.iarc.fr>

<http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-6049/ed6049.pdf>

<http://www.irta.us/index.html>

<http://www.istas.net>

<https://ehs.mit.edu/site/environmental-stewardship/green-chemistry>

<https://www.foment.com/items/guia-practica-la-sustitucion-agentes-quimicos-2011/>

https://www.nepsi.eu/sites/nepsi.eu/files/content/document/file/good_practice_guide_-_spanish_disclaimer_additional_task_sheets_251006_modified_august_2011.pdf

<https://www.subsportplus.eu/>

<https://www.substitution-cmr.fr>

<https://www.turi.org>

INA (International Neurotoxicology Association). <http://www.neurotoxicology.org/>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INFOCARQUIM. <http://infocarquim.inssbt.es/Forms/About.aspx>

Instituto Toxicología (órgano adscrito al Ministerio de Justicia de España) <https://www.mjusticia.gob.es/cs/Satellite/Portal/es/ministerio/organismos-ministerio-justicia/instituto-nacional>

IUTOX (International Union of Toxicology). <http://www.iutox.org/>.

Laboratorio Servitox (toxicología analítica) www.servitox.cl

SEMA (Sociedad Española de Mutagénesis Ambiental). <https://www.mutagenesisambiental.com/>

SESA (Sociedad Española de Sanidad Ambiental). <http://www.sanidadambiental.com>

SICTA (Sociedad Iberoamericana de Contaminación y Toxicología Ambiental). <http://www.ehu.eus/sicta/>

Société Française de Toxicologie Analytique. <http://sfta.org/>

Society of Toxicology. Página web de la Sociedad Americana de Toxicología <http://www.toxicology.org/>

SOMTOX (Sociedad Mexicana de Toxicología). <https://www.facebook.com/SOMTOX/>

SPOSHO. Sociedad Portuguesa de Seguridad e Higiene en el trabajo. <http://www.sposho.pt>

TIAFT (The International Association of Forensic Toxicologists). <http://www.tiaft.org>

9.3. Bibliografía general

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Benzene. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service. 2007.

AGS. Guide for the quantification of substance-specific exposure-risk relationships and risk concentrations after exposure to carcinogenic hazardous substances at the workplace (Annex 3 to TRGS 910)

AGS. TRGS 400. Risk Assessment for Activities involving Hazardous Substances

AGS. TRGS 910. Risk-related concept of measures for activities involving carcinogenic hazardous substances

Agudo A, González CA, Bleda MJ, Ramírez J, Hernández S, López F, et al. Occupation and risk of malignant pleural mesothelioma: A case-control study in Spain. *Am J Ind Med.* 2000 Feb; 37(2):159-68.

Aksoy M. Benzene as a leukemogenic and carcinogenic agent. *Am J Ind Med* 1985;8: 9-20.

Alba, M.A. La exposición laboral a agentes químicos cancerígenos. Un reto pendiente. *Mapfre Seguridad.* N.º 105 Primer Trimestre 2007.

Ambinder AJ, Shenoy PJ, Malik N, Maggioncalda A, Nastoupil LJ, Flowers CR. Exploring Risk Factors for Follicular Lymphoma. *Adv Hematol* 2012; 2012:626035.

Ambroise D, Wild P, Moulin JJ. Update of a meta-analysis on lung cancer and welding. *Scand J Environ Health* 2006; 32: 22-31

Amianto. Protocolo de Vigilancia de la Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.1999.

Barbanti-Brodano G, Sabbioni S, Martini F, Negrini M, Corallini A, Tognon M: Simian virus 40 infection in humans and association with human diseases: results and hypotheses. *Virology*, 318: 1-9, 2004.

Bartsch, H., Caporaso, N., Coda, M., Kadlubar, F., Malaveille, C., Skipper, P., Talaska, G. and Tannenbaum, S.R. Carcinogen hemoglobin adducts, urinary mutagenicity and metabolic phenotype in active and passive cigarette smokers. *J. Natl Cancer Inst* 1990; 82, 1826-1831.

Berman DW, Crump KS. A Meta-Analysis of Asbestos-Related Cancer Risk that Addresses Fiber Size and Mineral type. *Critical Reviews in Toxicology (S1)* 2008; 38:49-73.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berman DW, Crump KS. A Meta-Analysis of Asbestos-Related Cancer Risk that Addresses Fiber Size and Mineral type. *Critical Reviews in Toxicology (S1)* 2008; 38:49-73.
- Berman DW, Crump KS. Update of Potency Factors for Asbestos-Related lung Cancer and Mesothelioma. *Critical Reviews in Toxicology (S1)* 2008; 38: 1-47.
- Berman DW, Crump KS. Update of Potency Factors for Asbestos-Related lung Cancer and Mesothelioma. *Critical Reviews in Toxicology (S1)* 2008; 38: 1-47.
- Berstein David, Jacques Dunningan, Thomas Hersterberg, Robert Brown, Juan Antonio Legaspi Velasco, Raul Barrera. Health risk of Chrysotile revisited. *Crit. Rev. Toxicol.* 2013; 43(2): 154-183. Doi: 10.3109/1040844.2012
- Bertazzi PA. Descriptive epidemiology of malignant mesothelioma. *Med Lav* 2005;96: 287-303.
- Bertazzi PA: Descriptive epidemiology of malignant mesothelioma. *Med Lavoro*, 96: 238-303, 2005.
- Bezabeh S, Engel A, & Morris CB: Does benzene cause multiple myeloma -- an analysis of the published case control literature. *Environ Health Perspect* 1996; 104(Suppl 6):1393-1398.
- BIOTOX. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. INRS, Paris. 2016.
- Bocchetta M, Miele L, Pass HI, Carbone M: Notch-1 induction, a novel activity of SV40 required for growth of SV40-transformed human mesothelial cells. *Oncogene*, 22: 81-89, 2003.
- Bocchetta M: The SV40 large T antigen-p53 complex bind and activate the insulin-like growth factor-I promoter stimulating cells growth. *Cancer Res*, 68: 1022, 2008.
- Brambilla E: The new WHO/IASLC histological classification of lung and pleural tumours 1999. *Eur Respiratory J*, 18: 1059-1068, 2001.
- Britton M. The epidemiology of mesothelioma. *Semin Oncol.* 2002; 29(1): 18-25
- Burdorf A, Heederik D. Applying quality criteria to exposure in asbestos epidemiology increases the estimated risk. *Ann Occup Hyg.* 2011 Jul;55(6):565-8
- Burdorf A, Dahhan M, Swuste PH. Pleural mesothelioma in women is associated with environmental exposure to asbestos]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2004 Aug 28;148(35): 1727-31
- Campello C, Comar M, Zanotta N, Minicozzi A, Rodella L, Poli A: Detection of SV40 in colon cancer: a molecular case-control study from northeast Italy. *J Med Virol*, 82: 1197-1200, 2010.
- Camus M, Siemiatycki J, Meek B. Nonoccupational exposure to chrysotile asbestos and the risk of lung cancer. *N Engl J Med.* 1998 May 28;338(22):1565-71.
- Camus M, Siemiatycki J, Meek B. Nonoccupational exposure to chrysotile asbestos and the risk of lung cancer. *N Engl J Med.* 1998; 338:1565-71.
- Carbone M, Ly BH, Dodson RF, Pagano I, Morris PT, Dogan UA, Gazdar AF, Pass HI, Yang H. Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. *J. Cell. Physiol.* 2012; 227(1): 44-58. Doi: 10.1002/jcp.22724.
- Carbone M, Pannuti A, Zhang L, Testa JR, Bocchetta MA: Novel mechanism of late gene silencing drives SV40 transformation of human mesothelial cells. *Cancer Res*, 68: 9488, 2008.
- Casanovas X. Trujillo L. Freixa A. Detección de amianto en edificios (1): Aspectos básicos. *Notas técnicas de prevención.* N.º 632 2002
- Casanovas X. Trujillo L. Freixa A. Detección de amianto en edificios (2): Identificación y metodología de análisis. *Notas técnicas de prevención.* N.º 633 2002
- CEFIC, ECEG, IndustriAll, Syndicat Europeen. Join declaration on the legal framework to manage risks related to the use of reprotoxic substances at the workplace. 2018.
- Centres for Disease Control and Prevention. NIOSH. Criteria for a Recommended Standard. Occupational Exposure to Hexavalent Chromium. USA. 2013.
- Cicala C, Pompetti F, Carbone M: SV40 induces mesothelioma in hamsters. *Am J Pathol*, 142: 1524-1533, 1993.
- Comar M, D'Agaro P, Andolina M, Maximova N, Martini F, Tognon M, Campello C: Hemorrhagic cystitis in children undergoing bone marrow transplantation: a putative role for simian virus 40. *Transplantation*, 78: 544-548, 2004.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Comar M, Rizzardi C, De Zotti R, Melato M, Bovenzi M, Butel JS, Campello C: SV40 multiple tissue infection and asbestos exposure in a hyperendemic area for malignant mesothelioma. *Cancer Res*, 67: 456-459, 2007.
- Comar M, Zanotta N, Bovenzi M, Campello C: JCV/BKV and SV40 viral load in lymphoid tissues of young immunocompetent children from an area of North-East Italy. *J Med Virol*, 82: 1236-1240, 2010.
- Comar Manola Comar, Nunzia Zanotta, Giuliano Pesel, Patrizia Visconti, Iva Maestri, Rosa Rinaldi et al.
- Comba P, Merler E, Pasetto R: Asbestos related diseases in Italy: epidemiologic evidences and public health issues. *Int J Occup Environ Health*, 11: 36-44, 2005.
- Comisiones Obreras de Construcción y Servicios. Enfermedades de origen laboral en el sector del mueble: parte II. Madrid: Fundación para la Prevención de Riesgos Laborales; 2015. Disponible en: http://www2.fsc.ccoo.es/comunes/recursos/99824/doc283480_Folleto_informativo_Enfermedades_de_origen_laboral_en_el_sector_del_Mueble._Parte_II..pdf
- Commission Working Group on the Classification and Labeling of Dangerous Substances. Guidelines for setting specific concentration limits for carcinogens in Annex I of Directive 67/548/EEC. Inclusion of potency considerations
- Comunicado de la Comisión Europea. La Comisión propone una mejor protección de los trabajadores contra las sustancias cancerígenas. 2016
- Corrado Magnani, Paola Dalmaso, Annibale Biggeri, Cristiana Ivaldi, Dario Mirabelli, Benedetto, Terracini. Increased risk of Malignant mesothelioma of the pleura after residential or domestic exposure to asbestos: a case-control study in Casale Monferrato Italy. *Environ Health Perspect*. 2001 Sep; 109(9):915-9
- Cristaudo A, Foddìs R, Vivaldi A, Buselli R, Gattini V, Guglielmini G, Cosentino F, Ottenga F, Ciancia E, Libener R, Filiberti R, Neri M, Betta PG, Tognon M, Mutti L, Puntoni R: SV40 enhances the risk of malignant mesothelioma among people exposed to asbestos: a molecular epidemiologic case-control study. *Cancer Res*, 65: 3049-3052, 2005.
- Davis JMG, Gylseth B, Morgan A. Assessment of mineral fibers from human lung tissue. *Thorax* 1986;41:167-75.
- Dawson A, AR Gibbs, FD Pooley, DM Griffiths, J Hoy. Malignant Mesothelioma in women. *Thorax* 1993; 48: 269-274.
- de Vecht F, Sobalo W, Wilczynska U et al. Cancer mortality and occupational exposure to aromatic amines and inhalable aerosols in rubber tire manufacturing in Poland. *Cancer Epidemiology* 2009; 33: 94-102.
- De Vuyst P, Dumortier P, Thimpont J, Gevenois PA. Pathologies respiratoires de l'amiante. *Encycl Méd Chir, Elsevier*. Paris16-535-I-10, 2001.
- De Zotti R: Casi di mesoteliomi maligni nelle donne in Il Registro nazionale dei mesoteliomi (ReNaM). Terzo Rapporto. Edited by Marinaccio A and ReNaM Group. ISPESL, Roma, 248-252, 2010.
- Delgado Sánchez O, Guardino Solá X, Moreno Centeno E, Cercós Lleti AC, Alonso Herreros JC, Gaspar Carreño M, González-Haba Peña E. Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2016. .Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FI-CHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf>
- Delgermaa Vanya Delgermaa, Ken Takahashi, Eun-Kee Park, Giang Vinh Le, Toshiyuki Hara, and Tom Sorahan. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. *Bull World Health Organ*. 2011 October 1; 89(10): 716-724C. doi: 10.2471/BLT.11.086678.
- d'Errico A, et al. A case-control study on occupational risk factors for sino-nasal cancer. *Occupational and Environmental Medicine* 2009; 66(7): 448-455.
- Diego C, Velasco-García M^a I, Cruz M^a J, Untoría M^a D, Morell F, Ferrer J. Contenido pulmonar de amianto en trabajadores de los astilleros de Ferrol. *Med Clin* 2013; 140 :152-156.
- Dodson RF, Garcia JG, O'Sullivan M, et al. The usefulness of bronchoalveolar lavage in identifying past occupational exposure to asbestos: a light and electron microscopy study. *Am J Ind Med* 1991; 19:619-28.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dodson RF, Garcia JG, O'Sullivan M, et al. The usefulness of bronchoalveolar lavage in identifying past occupational exposure to asbestos: a light and electron microscopy study. *Am J Ind Med* 1991; 19:619-28.
- Dodson RF, O'Sullivan M, Corn CJ, et al. Analysis of ferruginous bodies in bronchoalveolar lavage from foundry workers. *Br J Ind Med* 1993; 50:1032-8.
- Dodson RF, O'Sullivan M, Corn CJ, et al. Analysis of ferruginous bodies in bronchoalveolar lavage from foundry workers. *Br J Ind Med* 1993; 50:1032-8.
- Dogan AU, Baris Y, Dogan M, Emri S, Steele I, Elmishad AG: Genetic predisposition to fiber carcinogenesis causes a mesothelioma epidemic in Turkey. *Cancer Res*, 66: 5063-5068, 2006.
- Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 901-911.
- Dufresne A, Bégin R, Churg A, et al. Mineral fiber content of lungs in patients with mesothelioma seeking compensation in Québec. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:711-8.
- Dumortier P, De Vuyst P, Strauss P, et al. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluids of brke lining and asbestos cement workers. *Br J Ind Med* 1990;47:91-8.
- EC (2009). Information notices on occupational diseases: a guide to diagnosis.
- Falagán Rojo M.J. Industria de la cerámica. En: *Higiene Industrial aplicada «ampliada»*. Oviedo. Fundación Luis Fernandez Velasco; 2005. p 1216 – 1224.
- Falagán Rojo M.J. Soldadura. En: *Higiene Industrial aplicada «ampliada»*. Oviedo. Fundación Luis Fernandez Velasco; 2005. p 1149 – 1164.
- Fang Qi,1,2 Michele Carbone,1,3,† Haining Yang,1,3 and Giovanni Gaudino. Simian virus 40 transformation, malignant mesothelioma and brain tumors *Expert Rev Respir Med*. 2011 October; 5(5): 683–697. doi: 10.1586/ers.11.51
- Farreras P.; Rozman C.; Feliu E. et al. *Medicina Interna*. Tomos I y II. Decimotercera ed. Mosby-Doyma libros S.A. Madrid. 1995.
- Federación de empresarios del metal y afines del Principado de Asturias. Guía para la gestión de la higiene industrial en el sector metal. Oviedo: FEMETAL. Disponible en: https://www.femetal.es/ckeditor_assets/attachments/350/guia_para_la_gestion_de_la_higiene_industrial_en_el_sector_del_metal.pdf
- Fernández MA, Sanz P, Palomar M, Serra J, Gadea E. Fatal chemical pneumonitis due to cadmium fumes. *Occup Med (Lond)* 1996; 46: 372-374.
- Ferrer J, Cruz M^a J. Amianto, factor de riesgo del cáncer de pulmón. *Med Clin* 2008; 130: 334-335.
- Foddis R, De Rienzo A, Broccoli D, Bocchetta M, Stekala E, Rizzo P, Tosolini A, Grobelny JV, Jhanwar SC, Pass HI, Testa JR, Carbone M: SV40 infectious induces telomerase activity in human mesothelial cells. *Oncogene*, 21: 1434-1442, 2002.
- Freixa, A. Exposición a fibras en ambientes interiores. Barcelona INSHT Notas técnicas de prevención. N.º 463 1997
- Fuertes Arboix JJ, Martí Amengual G, Sanz-Gallen P. Hepatopatías tóxicas laborales. Documento Técnico 80:11. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Madrid. 2011.
- Gálvez, V y al. Valores Límite para cancerígenos: dos enfoques. *Seguridad y Salud en el Trabajo* N.º 73, julio 2013
- Gibbs GW, Berry G. Mesothelioma and asbestos. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008 Oct;52(1 Suppl):S223-31. Epub 2007 Oct 11.
- Gonzales CA, Riboli E, López-Abente G. Bladder Cancer Among Workers in the Textile Industry: Results of a Spanish Case-Control Study. *Am J Ind Med* 1988; 14:673-680.
- Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA: Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma. *Cancer Causes Control*, 20: 1237-1254, 2009.
- Guidelines for Occupational Medical Examinations. Prophylaxis in Occupational Medicine. Gentner Verlag. Stuttgart. Germany. 2007.
- Guisasola A, Estefano J, Núñez M, Igarzabal I, Uña M, Cabrerizo JI, et al. Protocolo de Vigilancia de la Salud específica: adenocarcinoma de fosas nasales y senos

- paranasales en trabajadores expuestos a polvo de madera. Barakaldo: Osalan – Instituto Vasco de Seguridad y Salud Laborales; 2014. Disponible en: http://www.osalan.euskadi.eus/contenidos/libro/medicina_201505/es_asma/adjuntos/protocolo_osalan_polvo_madera.pdf
- Guyton KZ, Hogan KA, Scott CS, Cooper GS, Bale AS, Kopyler L, et al. Human health effects of tetrachloroethylene key findings and scientific issues. *Environ Health Perspect*. 2014;122:325–34.
- Hartwing A, Bolt HM, Levy L, Manno M, Papameletiou D, Klein CL. SCOEL/ Opin/336. Cadmium and its inorganic compounds. Opinion from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. 2017.
- Hayes RB, Yin SN, & Dosemeci M: Benzene and the dose-related incidence of hematologic neoplasms in China. *J Nat Canc Inst* 1997; 89:1065-1071.
- Hmeljak J, Kern I, Cör A: No implication of simian virus 40 in pathogenesis of malignant pleural mesothelioma in Slovenia. *Tumori*, 96: 667-673, 2010.
- Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg*. 2000 Dec;44(8):565-601.
- Huertas, S. Riesgo de exposición a Agentes cancerígenos. ASEPEYO. 2ª edición 2018
- INSHT (INSTITUTO NACIONAL DE SEGURIDAD E HIGIENE EN EL TRABAJO). Enfermedades Profesionales de naturaleza respiratoria. Cáncer de pulmón. DDC-RES-02. Madrid. 2015.
- Instituto de Tecnología Cerámica (ITC). El sector cerámico. El Reglamento REACH en el tejido industrial de la Comunitat Valenciana. Valencia: Consellería de Industria, Comercio e Innovación, Generalitat Valenciana; 2012. Disponible en: http://www.itc.uji.es/descarga/reach/GUIA_ITC_REACH_ALTA_2012_R2.pdf
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Nota Técnica de Prevención N.º 770. Riesgos radiológicos del uso de electrodos de tungsteno toriados en la soldadura de arco (TIG).
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Situaciones de trabajo peligrosas: BASEQUIM. 015. Preparación de fármacos antineoplásicos en los servicios de farmacia hospitalaria: exposición a agentes citostáticos. Madrid: INSHT. Disponible en: <https://www.insst.es/documents/94886/589813/015.+Preparaci%C3%B3n+de+f%C3%A1rmacos+antineopl%C3%A1sicos+en+los+servicios+de+farmacia+hospitalaria+exposici%C3%B3n+a+agentes+citost%C3%A1ticos.pdf/78a4fe3c-84f4-4792-9d93-a349a9756702>
- Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud. Cuando los medicamentos son un riesgo. Información para el personal sanitario. Valencia: ISTAS; 2018. Disponible en: <http://istas.net/descargas/guiamedicamentos peligrosos 2018.pdf>
- Jasani Bharat, Allen Gibbs, (2012) Mesothelioma Not Associated With Asbestos Exposure. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2012. 136 (3): pp. 262-267. doi: 10.5858/arpa. 2011- 0039-RA
- Kalogeraki AM, Tamiolakis DJ, Lagoudaki ED, Papadakis MN, Papadakis GZ, Agelaki SI, et al. Familial mesothelioma in first degree relatives. *Diagn Cytopathol*. 2012 Feb 20. doi: 10.1002/dc.21859. *J Cell Physiol*. 2012 Jan;227(1):44-58. doi: 10.1002/jcp. 22724.
- Kauppinen, T et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med* 2000; 57; 10-18
- Kiilunen M, et al. Exposure to soluble nickel in electrolytic nickel refining. *Annals of Occupational Hygiene* 1997; 41(2): 167–188.
- Kinoshita Y, Takasu K, Yuri T, Yoshizawa K, Uehara N, Kimura A, et al. Two cases of malignant peritoneal mesothelioma without asbestos exposure: cytologic and immunohistochemical features. *Ann Diagn Pathol*. 2012 Jul 9.
- Kiyoshi BS, Naomi H, Jian H, et al. Asbestos and nonasbestos fiber content in lung tissue of Japanese patients with malignant mesothelioma. *Cancer* 1994;73:1825-35.
- Leclerc A, et al. Sinonasal cancer and wood dust exposure: results from a case-control study. *American Journal of Epidemiology* 1994; 140(4): 340–349.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Linton A, Vardy J, Clarke S, van Zandwijk N. The ticking time-bomb of asbestos: Its insidious role in the development of malignant mesothelioma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Nov;84(2):200-12. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.03.001.
- Lombardi S, Girelli R, Barbieri PG. Two cases of pleural mesothelioma following unusual and unrecognized exposure to asbestos. The role of Occupational Health and Safety Service in identifying past occupational exposure. *Med Lav*. 2005 Sep-Oct; 96 (5): 426-31.
- Luce D, et al. Sinonasal cancer and occupational exposures: a pooled analysis of 12 case-control studies. *Cancer causes & control*, 2002; 13(2): 147-157.
- Magnani C Magnani, A Agudo, CA González, A Andron, A Calleja, E Chellini. Et al. Multicentric study on malignant pleural mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos. *British Journal of Cancer*. 2000; 83(1): 104-111
- Magnani C, Dalmaso P, Biggeri A, Ivaldi C, Mirabelli D, Tenacini B. Increased risk of malignant mesothelioma of the pleura after residential or domestic exposure to asbestos : a case-control study in Casale Monferrato, Italy. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 915-919.
- Marinaccio A, Montanaro F, Mastrantonio M, Uccelli R, Altavista P, Nesti M, Seniori-Costantini A, Gorini G: Predictions of mortality from pleural mesothelioma in Italy: a model based on asbestos consumption figures supports results from age-period-cohort models. *Int J Cancer*, 115: 142-147, 2005.
- Marinaccio A, Binazzi A, Cauzillo G, Cavone D, Zotti RD, Ferrante P, ET AL. Analysis of latency time and its determinants in asbestos related malignant mesothelioma cases of the Italian register. *Eur J Cancer*. 2007 Dec;43(18):2722-8. Epub 2007 Nov 5.
- Marsh Gary M., Ada O. Youk, Victor L. Roggli. Asbestos fiber concentrations in the lungs of brake repair workers: commercial amphiboles levels are predictive of chrysotile levels October 2011, Vol. 23, No. 12 , Pages 681-688 (doi:10.3109/08958378.2011.580472)
- Mazzoni E, Corallini A, Cristaudo A, Taronna A, Tassi G, Manfrini M, et al. High prevalence of serum antibodies reacting with simian virus 40 capsid protein motifs in patients affected by malignant pleural mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Oct 30;109(44):18066-71. doi: 10.1073/pnas.1213238109. Epub 2012 Oct 15.
- McDonald JC. Epidemiology of malignant mesothelioma--an outline. *Ann Occup Hyg*. 2010; 54(8): 851-7.
- McElvenny DM, Mueller W, Ritchie P et al. British rubber and cable industry cohort: 49-year mortality follow-up. *Occup Environ Med* 2018;75: 848-855.
- Mckee RH, Adenuga MD, Carrillo JC. Characterization of the toxicological hazards of hydrocarbon solvents. *Crit Rev Toxicol*. 2015;45:273-365.
- McNees AL, White ZS, Zanwar P, Vilchez RA, Butel JS: Specific and quantitative detection of human polyomaviruses BKV, JCV, and SV40 by real time PCR. *J Clin Virol*, 34: 52-62, 2005.
- Merler E, Bressan V, Somigliana A, Gruppo Regionale Veneto Sui Mesoteliomi Maligni: Mesothelioma in construction workers: risk estimate, lung content of asbestos fibres, claims for compensation for occupational disease in the Veneto Region mesothelioma register. *Med Lavoro*, 100: 120-132, 2009.
- Merler E, Lagazio C, Biggeri A: Trends in mortality from primary pleural tumors and incidence of pleural mesothelioma in Italy: a particularly serious situation. *Epidemiol Prev*, 23: 316-326, 1999.
- Moore S, Darlison L, Tod AM: Living with mesothelioma. A literature review. *Eur J Cancer Care*, 19: 458-468, 2005.
- Murray R. Asbestos: a chronology of its origins and health effects. *Br J Ind Med* 1990;47:361-5.
- Nesti M, Adamoli S, Ammirabile F, Ascoli V, Barbieri PG, Cacciarini V, Candela S, Cavone D, Cauzillo G, Chellini E, Chiappino G, Convertini L, Crosignani P, Genaro V, Giofrè F, Gorini G, Iavicoli S, Magnani C, Mangone L, Marinaccio A, Marras T, Menegozzo M, Mensi C, Merler E, Mirabelli D, Musti M, Montanaro F, Mosciatti P, Nicita C, Pannelli F, Pascucci C, Pezzarossi AM, Romanelli A, Scarselli A, Scondotto S, Silvestri S, Storchi C, Tosi S, Tumino S: Linee guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione delle in-

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- formazioni all'Ispesl da parte dei Centri Operativi Regionali. Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro, Roma, 2003.
- Nogué S, Sanz P, Torres A, Boluda F. Chronic overexposure to cadmium fumes associated with IgA mesangial glomerulonephritis. *Occup Med (Lond)* 2004; 54:265-267.
- NTP (National Toxicology Program). Report on Carcinogens. Telfth Edition. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. 2011.
- Officiel Prévention. Santé et Sécurité Au Travail [homepage on the internet]. La prévention des risques professionnels de l'industrie et l'artisanat du verre. 2012. Disponible en: http://www.officiel-prevention.com/formation/fiches-metier/detail_dossier_CHSCT.php?rub=89&ssrub=206&dossid=425
- Oleart Comellas P, Pou Serra R, Rabassó Campi J, Sanz Gallen P. Guía de actualización el sector de limpieza. Foment del Treball Nacional. Barcelona. 2010.
- Oleart Comellas P, Pou Serra R, Rabassó Campi J, Sanz Gallen P. Evaluación Cualitativa de Riesgos Higiénicos. Operaciones Básicas de Soldadura. Foment del Treball Nacional. Barcelona. 2009.
- Oleart, P.; Pou, R.; Rabassó, J.; Sanz, P. Operaciones básicas de soldadura. Metodología de evaluación cualitativa de riesgos higiénicos. Foment el Treball
- Oleart, P.; Pou, R.; Rabassó, J.; Sanz, P. Operaciones básicas de soldadura. Fichas de evaluación cualitativa de riesgos higiénicos. Foment el Treball
- Olsen NJ, Franklin PJ, Reid A, de Klerk NH, Threlfall TJ, Shilkin K, Balmisole. Increasing incidence of malignant mesothelioma after exposure to asbestos during home maintenance and renovation. *Med J Aust.* 2011; 195 (5): 271-4.
- OSHA (Occupational Safety & Health Administration). Department of Labor. United States.
- OSHA (Occupational Safety and Health Administration). Cadmium. U.S. Department of Labour. 2004.
- Pan XL, Day HW, Wang W, Beckett LA, Schenker MB. Residential proximity to naturally occurring asbestos and mesothelioma risk in California. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Oct 15; 172(8):1019-25. Epub 2005 Jun 23.
- Pancaldi C, Balatti V, Guaschino R, Vaniglia F, Corallini A, Martini F, Mutti L, Tognon M: Simian Virus SV40 sequences in blood specimens from healthy individuals of Casale Monferrato, an industrial town with a history of asbestos pollution. *J Infection*, 58: 53-60, 2009.
- Pasetto R, Comba P, Marconi A. Mesothelioma associated with environmental exposures. *Med Lav* 2005; 96: 330-337.
- Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlagel B, Schill W. Occupational risk factors for urothelial carcinoma. Results from a case-control study in Germany, MURC Study Multicenter Urothelial and Renal Cancer. *Int J Epidemiol* 2000 ;29 :238-247.
- Peterson JT, Greenberg SD, Buffier PA, Non-asbestos related malignant mesothelioma. *Cancer* 1984; 54: 951-60
- Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E: The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer*, 79: 666-672, 1999.
- Pierce JC, McKinley MA, Paustenbach DJ, Finley. An Evaluation of Reported No-Effect Chrysotile Asbestos Exposures for Lung Cancer and Mesothelioma. *Critical Reviews in Toxicology* 2008 ; 38 : 191-214.
- Quesada, P y al. Los límites de los límites. Valores límite de exposición ocupacional: Razones y limitaciones. ISTAS
- Raabe GK & Wong O: Leukemia mortality by cell type in petroleum workers with potential exposure to benzene. *Environ Health Perspect* 1996; 104(Suppl 6):1381-1392
- Robinson C, Van Bruggen I, Segal A, Dunham M, Sherwood A, Koentgen F, Robinson BW, Lake RA: A novel SV40 Tag transgenic model of asbestos-induced mesothelioma: malignant transformation is dose dependent. *Cancer Res*, 15: 10786-10794, 2006.
- Sanchez Vanesa C, Jodie R. Pietruska, Nathan R. Miselis, Robert H Hurt, Agnes B. Kane. Biopersistence and potential adverse health impacts of fibrous nanomaterials: what have we learned from asbestos?. *Wiley interdiscip. Rev Nanomed Nanobiothechnol.* 2009; 1(5): 511-529. Doi: 10.1002/wnan.41.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Santonen T, Moretto A, Papameletiou D, Klein CL. Eubber fumes and dusts. SCOEL/OPIN/2016.402.Brussels. 2016.
- Santonen T, Oksa P. Memorandum from occupational cancer working group 2013.Finnish Institute of Occupational Health. Helsinki. 2013.
- Santonen T, Oksa P. Memorandum from occupational cancer working group 2013.Finnish Institute of Occupational Health. Helsinki. 2013.
- Sanz-Gallen P, Martí G. Riesgo en la industria de la cerámica. En: Manual de salud laboral. Springer-Verlag Ibérica. Barcelona; 1995. p 357-358.
- Sanz-Gallen P, Ribas O, Nogué S. Principales riesgos toxicológicos de las industrias: cerámica, del vidrio, madera, curtido y peletería. Prevención. 2000; 153: 40-47.
- Schnatter AR, Armstrong TW, & Nicolich MJ: Lymphohaematopoietic malignancies and quantitative estimates of exposure to benzene in Canadian petroleum distribution workers. *Occup Environ Med* 1996; 53:773-781.
- SCOEL/SUM/136. Recommendations from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for cadmium and its inorganics compounds. February. 2010.
- SEOEM. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2019
- Siew SS, et al. Occupational exposure to wood dust and formaldehyde and risk of nasal, nasopharyngeal, and lung cancer among Finnish men. *Cancer Management and Research* 2012; 4: 223–232.
- Sinninghe Damsté HE, Siesling S, Burdorf A. Environmental exposure to asbestos in the area around Goor has been established as the cause of pleural mesothelioma in women. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007 Nov 3;151(44):2453-9.
- Sørensen AR, Thulstrup AM, Hansen J, Ramlau-Hansen CH, Meersohn A, Skytthe A, Bonde JP. Risk of lung cancer according to mild steel and stainless steel welding. *Scand J Work Environ Health* 2007;33:379–386.
- Soriano Tarin G, Camacho T, Canelo González AM, Ferrer Azcona JA, Revilla Valle B, Sanz-Gallen P. Guía de vigilancia de la salud dirigida al sector de desinfección, desinsectación y desratización. Fundación Prevención de Riesgos Laborales. Madrid. 2015.
- Steinmaus C, Smith AH, Jones RM, et al: Meta-analysis of benzene exposure and non-Hodgkin lymphoma: biases could mask an important association. *Occup. Environ.Med.*2008;65(6):371-378.
- Tarres J, Abós-Hernàndiz R, Alberti C y cols. Enfermedad por amianto en una población próxima a una fábrica de fibrocemento. *Arch Bronconeumol* 2009; 45: 429-434.
- Tarres J, Abós-Hernàndiz R, Alberti C y cols. Enfermedad por amianto en una población próxima a una fábrica de fibrocemento. *Arch Bronconeumol* 2009; 45: 429-434.
- Teschler H, Friedrichs KH, Hohoeisel GB, et al. Asbestos fibers in bronchoalveolar lavage and lung tissue of former asbestos workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:641-5.
- Teschler H, Friedrichs KH, Hohoeisel GB, et al. Asbestos fibers in bronchoalveolar lavage and lung tissue of former asbestos workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:641-5.
- Ugolini D, Neri M, Ceppi M, Cesario A, Dianzani I, Filiberti R, et al. Genetic susceptibility to malignant mesothelioma and exposure to asbestos: the influence of the familial factor. *Mutat Res.* 2008 Mar-Apr;658(3):162-71. Epub 2007 Aug 10.
- Vaughan TL & Davis S . Wood dust exposure and squamous cell cancers of the upper respiratory tract. *American Journal of Epidemiology* 1991; 133(6): 560–564.
- Velasco-García MI; Recuero R; Cruz MJ; Panadés R, Martí G, Ferrer J. Prevalencia y distribución del depósito pulmonar de amianto en población urbana española. *Archiv Bronconeumol* 2010: 46: 176-181.
- Vilchez RA, Butel JS: Emergent human pathogen simian virus 40 and its role in cancer. *Clin Microbiol Rev*, 17: 495-508, 2004.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vineis, P. and Caporaso, N. Tobacco and cancer: epidemiology and the laboratory. *Environ. Health Perspect.*, 1995; 103, 156–160.
- Vlaanderen J, Lan Q, Kromhout H, Rothman N, Vermeulen R. Occupational Benzene Exposure and the Risk of Lymphoma Subtypes: A Meta-analysis of Cohort Studies Incorporating Three Study Quality Dimensions. *Environ Health Perspect* 2011;119:159-167.
- Ward E, Carperter A, Markowitz S, Roberts D, Halperin W. Excess number of bladder cancers in workers exposed to o-toluidine and aniline. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:501-506.
- Weiner SJ, Neragi Miandoab-S. Patogénesis de mesotelioma pleural maligno y el papel de los factores ambientales y genéticos. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009 Jan; 135 (1) :15-27.
- Weiner SJ, Neragi-Miandoab S: Pathogenesis of malignant pleural mesothelioma and the role of environmental and genetic factors. *J Cancer Res Clin Oncol*, 135: 15-27, 2009.
- Wriedt, H. Carcinogens that should be subject to binding limits on workers' exposure. Report 136. European Trade Union Institute (ETUI)
- Xu J, Futakuchi M, Shimizu H, Alexander DB, Yanagihara K, Fukamachi K, et al. Multi-walled carbon nanotubes translocate into the pleural cavity and induce visceral mesothelial proliferation in rats. *Cancer Sci*. 2012 Aug 31. doi: 10.1111/cas.12005.
- Yarborough CM. The risk of mesothelioma from exposure to chrysotile asbestos. *Curr Opin Pulm Med*. 2007 Jul;13(4):334-8.
- You B, Blandin S, Gérinière L, Lasset C, Souquet PJ. Family mesotheliomas: genetic interaction with environmental carcinogenic exposure?. *Bull Cancer*. 2007 Jul;94(7): 705-10.
- Zhang Y, Dai Y, Zheng T, Ma S. Risk Factors of Non-Hodgkin Lymphoma. *Expert Opin Med Diagn* 2011;5:539-550.



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE TRABAJO, MIGRACIONES
Y SEGURIDAD SOCIAL

FINANCIADO POR:



FUNDACIÓN
ESTATAL PARA
LA PREVENCIÓN
DE RIESGOS
LABORALES, F.S.P.

COD.ACCIÓN AT2018-0079

