

CAPÍTULO 5

ENFERMEDADES Y NEXO CAUSAL. CONOCIMIENTO CIENTÍFICO Y TOXICOLOGÍA REGULADORA. EL LEGADO DE PARACELSO, LA APLICACIÓN DEL CONCEPTO DE DOSIS: ASBESTO Y CÁNCER

Data de aceite: 02/05/2024

Stefano Basilico

Profesor, Universidad de Milán, Italia
Médico Cirujano, Especialista en Medicina del Trabajo, Especialista en Toxicología
Máster Internacional en Toxicología
Funcionario Médico, Clínica del Trabajo
“Luigi Devoto” – Hospital Mayor
Policlínico, Milán, Italia

Cualquier patología humana puede tener carácter idiopático o más bien tener una causa externa – concreta – que represente la causa (*primus movens*) de su desarrollo o contribuir al mismo (en sinergia con otros factores).

La Toxicología – interpretada como estudio de los efectos de los agentes químicos sobre los sistemas biológicos – es una de las ramas más antiguas de la Medicina del Trabajo: a lo largo de los siglos, en un esfuerzo diacrónico que sigue actual todavía hoy, este estudio se ha completado con la progresiva profundización de los mecanismos de la acción dañina en paralelo con la evaluación cuantitativa de los efectos en relación al nivel de exposición a las distintas sustancias, no

menos que la duración de la misma y vía de introducción (inalatoria, oral, dérmica).

En la Medicina del Trabajo y Toxicología Laboral tenemos ejemplos destacados de patologías donde se ha comprobado la existencia de un claro nexo causal con una exposición anterior a un específico agente químico, tal como en el caso de: **cloruro de vinilo monómero** (angiosarcoma del hígado, síndrome de Raynaud); **amianto** (asbestosis, cáncer pulmonar, mesotelioma pleural), **arsénico** (cáncer pulmonar laboral en exposición respiratoria crónica, en el sector de metalurgia y plaguicidas; cáncer de vejiga urinaria y de la piel, vasculopatía de las piernas (*black-foot disease*), y más recientemente cáncer pulmonar en la población general, debido a ingestión de As en el agua potable, tal como en zonas del planeta con elevadas concentraciones de As en las aguas freáticas (Chile, Argentina, Taiwan, Bangladesh); **n-hexano** (polineuropatía periférica sensitivomotora); **benceno** (pancitopenia, leucemia); **manganeso** (manganismo, parkinsonismo mangánico).

En extrema síntesis, en lo que refiere a los requisitos necesarios para identificar un nexo causal entre exposición a un agente químico y desarrollo de una enfermedad, tienen que ser respetados los siguientes criterios:

1. que la patología sea típica (o aún más, patognomónica) de las propiedades toxicodinámicas del agente químico, y que la sede donde la lesión se manifiesta y sigue desarrollándose (tejido, órgano, aparato) sea igualmente típica;
2. que la patología sea sucesiva a la exposición a (o asunción de) cantidades suficientes y en tiempos suficientemente largos, según el concepto de “DOSIS” cual propuesto ya por Paracelso en el siglo XVI [«*Omnia venenum sunt: nec sine venenum quicquam existit. Dosis sola facit, ut venenum non sit*» (“todas las cosas son venenosas y no venenosas; únicamente la dosis hace que una cosa no sea un veneno”)], para su manifestación y desarrollo;
3. que el periodo de latencia entre la exposición (o el cese de la misma) y la manifestación de la patología sea igualmente típico, o patognomónico.

Por lo tanto, es necesario en primer lugar considerar las características propias de los agentes químicos: desde las químico-físicas a las toxicodinámicas, que en su conjunto expresan la peligrosidad de las sustancias; luego, se procede al anámnesis: clínica y laboral (con evaluación – o estima – de la exposición); finalmente, se considera el cuadro clínico: manifestación (signos y síntomas), desarrollo y evolución.

Estas, en síntesis, las pautas de este itinerario lógico cuando llegue a la observación una enfermedad donde se sospeche un origen laboral:

1. anámnesis individual anterior: fisiología y clínica
2. anámnesis laboral: agentes químicos, periodos de trabajo y tareas, condiciones y niveles de exposición
3. síndrome objeto de evaluación: epidemiología general y laboral, características clínicas, posibles analogías y/o diferencias, plausibilidad de la asociación
4. decisión sobre el nexo de causa y preparación de un informe (técnico, clínico, judicial)

Vamos a analizar un caso concreto, un diagnóstico de cáncer pulmonar donde se ha hipotizado una relación causal con anterior exposición a asbesto (en un trabajador del Sector Metalúrgico: construcción y mantenimiento de dispositivos eléctricos).

Definición de amianto (asbesto): «mineral constituido por silicato de cal, alúmina y hierro, que se presenta en fibras blancas y flexibles, es incombustible y tiene efectos nocivos para la salud» (Diccionario de la Real Academia Española, www.rae.es).

Las propiedades toxicológicas del asbesto han sido reiteradamente revisadas a nivel internacional, llegando a un consenso internacional en lo que se refiere a criterios de clasificación y diagnóstico clínico (Henderson et al, 2004; Tossavainen, 1997; Tossavainen, 2000; Wollf et al, 2015). El amianto es un agente bien conocido desde décadas como agente cancerígeno para el ser humano (IARC, 2012). Es un cancerígeno epigenético, actuando

con mecanismo de acción dañina basado sobre el estrés oxidativo. Puede causar dos tipos de neoplasias: cáncer pulmonar (dosis-dependiente, según el principio de la denominada “dosis cumulativa”) y mesotelioma pleural (NO dosis-dependiente).

Como premisa conceptual, cabe destacar que: en el caso específico de un cáncer, normalmente no pueden distinguirse las lesiones idiopáticas de las con causa externa (a nivel histo-anátomo-patológico); en el caso del amianto, todos los 4 (o 5) tipos de cáncer pulmonar conocidos pueden ser causados por esta exposición; en el caso del humo de los cigarrillos, lo mismo; hay efecto multiplicador de toxicidad entre amianto y tabaquismo, en el caso de cáncer pulmumar (y no en el caso de mesotelioma pleural).

En lo que se refiere más en general al epidemiología de los cánceres laborales:

- según Doll & Peto (1981), del total de los cánceres diagnosticados, los de origen laboral representaban el 4%; de estos, los tumores del pulmón y vejiga urinaria representaban el 3% del total de las muertes por cáncer; los tumores pulmonares representaban 2/3 de las patologías con causa laboral, y el asbesto en sí el agente causal asociado mayoritariamente a las muertes; el humo de cigarrillo representaba el agente causal del 30% del total de la muertes por cáncer registradas en Estados Unidos en 1978 (Doll & Peto, 1981).
- esta atribución del 4% fué criticada por subestimada: sin embargo, esta estima fué objeto de revisiones e investigaciones en las siguientes décadas, hasta la época más reciente (Steenland et al, 2003; Straiff, 2008; WHO, 2009; Rushton et al, 2010; Christiani, 2011; Landrigan et al, 2011; Järnholm et al, 2013). En conclusión, sobre la base de las evidencias citadas, la estima de un 4% de tumores con causa laboral (comparado con el total de los cánceres diagnosticados) tal como propuesta por Doll & Peto (1981) aparece coherente con las mejores y más recientes evidencias epidemiológicas observadas en EEUU y otras naciones industrializadas (Blot & Tarone, 2015).

Sobre la basis de las evidencias disponibles de la toxicología del amianto, la aplicación del principio de la “dosis cumulativa” supone: exposición de larga duración; niveles elevados de exposición; larguísima persistencia de las fibras a nivel pulmonar; larguísimo tiempo de acción (mecanismo epigenético), en una progresión desde la asbestosis al cáncer pulmonar. La “dosis cumulativa” tiene que ser calculada a lo largo de la entera vida laboral del sujeto, con una exposición mínima de 25 fibras/cmc/años (Tossavainen, 1997), es decir: 1 fibra/cmc/25 años, 2 fibras/cmc/12,5 años, etc.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

VG, varón, 08.11.1944/20.09.2003; diagnóstico (2001): cáncer pulmonar (carcinoma broncogénico a grandes células). Siendo que el cáncer pulmonar representa la principal causa de muerte en las naciones industrializadas, se confirma el papel clave del anámnesis laboral en la cuidadosa reconstrucción del escenario expositivo e identificación del posible nexo causal.

Anámnesis laboral: exposición a amianto, involucrado en tareas de construcción y mantenimiento de dispositivos eléctricos (hornos, aparatos, redes civiles e industriales); periodo de trabajo: junio 1961 / diciembre 1992 (siempre en la misma empresa).

Reconstrucción del escenario de exposición: 1) a diario, 6 obreros manipulando, cortando, etc etc materiales con contenido en amianto; 2) exposición individual directa: 55,6 días/año (445 h/a); 3) exposición individual indirecta: 184,4 días/año (1475 h/a); 4) total de 240 días laborales/año.

Tarea más relevante: producción de hornos de inducción. Construcción horno: 20 horas de trabajo, 2 personas; uso de hojas de asbesto: total 15 m³, grosor 25 mm; promedio de exposición: 5000 ff/l, 180 h/año; producción de 7 hornos en 20 horas, cada 15 días (entre 2 personas).

Otras tareas en la planta de producción: construcción de otros tipos de hornos y calderas; tres escenarios con promedio de exposición individual: a) 3000 ff/l, 120 h/año; b) 2000 ff/l, 120 h/año; c) 1000 ff/l, 25 h/año; además, en lo que se refiere a la exposición indirecta, la misma ha sido estimada en un promedio de 50 ff/l/año (turno de 8 horas).

Cálculo de la exposición total (como promedio anual):

$$E = \frac{F \cdot t \cdot g}{1920}$$

donde: **E**, exposición (promedio anual) a fibras de amianto; **F**, concentración ambiental de fibras de amianto durante la operación; **t**, tiempo de exposición diario; **g**, días de trabajo con presencia de amianto en un año; **1920**, horas laborales anuales (estándar), y donde el producto de “**t · g**” representa el número de horas/año.

Siendo que cada trabajador puede cumplir más tareas en su turno de trabajo, el valor de exposición en relación a la suma de las singulas tarea, utilizando la fórmula propuesta, sería:

$$E_{mansione} = \frac{\sum_j F_j \cdot t_j g_j}{1920}$$

Nota: “mansione” es “tarea”

Utilizando los niveles de exposición reconstruidos en el anámnesis y la fórmula, se deriva una exposición a asbesto de 832 ff/litro (como promedio anual)

Promedio de exposición: 0,8 ff/cmc (turno de 8 h), exposición que corresponde a 0,8 ff/año (por 31 años)

Cálculo de la dosis cumulativa: 0,8 x 31 □ **24,8 ff/cmc/año**

Evaluación del nexo de causa: comparar este valor de dosis con lo que sabemos ser capaz de provocar el cáncer (**25 ff/cmc/año**)

CONCLUSIÓN

En este caso, el criterio del nexo de causa es respetado; por lo tanto, el cáncer pulmonar detectado en este trabajador es de origen laboral.

REFERENCIAS

Blot WJ, Tarone RE (2015); Doll and Peto's quantitative estimates of cancer risks: holding generally true for 35 years. *J Natl Cancer Inst*, 107(4). pii: djv044. doi: 10.1093/jnci/djv044. Print 2015 Apr.

Christiani DC (2011); Author reply. *N Engl J Med*, 364(23), 2267–2268

Doll R, Peto R (1981); The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*, 66(6), 1191–1308

Henderson DW, Rödelsperger K, Weitowitz HJ, Leigh J (2004); After Helsinki: a multidisciplinary review of the relationship between asbestos exposure and lung cancer, with emphasis on studies published during 1997-2004, *Pathology*, 36, 517-50

IARC (2012); Asbestos (Chrysotile, Amosite, Crocidolite, Tremolite, Actinolite and Anthophyllite, in: IARC Monographs of the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 100C, Chemical Agents and Related Occupations: A review of human carcinogens. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon, France, pp. 219-309

Järholm B, Reuterwall C, Bystedt J (2013); Mortality attributable to occupational exposure in Sweden. *Scand J Work Environ Health*, 39(1), 106–111

Landrigan PJ, Espina C, Neira M (2011); Global prevention of environmental and occupational cancer. *Env Health Persp*, 119(7), A280

Rushton L, Bagga S, Bevan R, Brown TP, Cherrie JW, Holmes P, Fortunato L, Slack R, Van Tongeren M, Young C, Hutchings SJ (2010); Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer*, 102(9), 1428–1437

Steenland K, Burnett C, Lalich N, Ward E, Hurrell J (2003); Dying for work: the magnitude of US mortality from selected causes of death associated with occupation. *Am J Ind Med*, 43(5), 461–482

Straif K (2008); The burden of occupational cancer. *Occup Environ Med*, 65(12), 787–788

Tossavainen A (1997); Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution, *Scan J Work Environ Health*, 23, 311-316

Tossavainen A (2000); International expert meeting on new advances in the radiology and screening of asbestos-related diseases, *Scand J Work Environ Health*, 26, 449-54

WHO (2009); World Health Organization. Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland

Wolff H, Vehmas T, Oksa P, Rantanen J, Vainio H (2015); Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations, *Scand J Work Environ Health*, 41, 5-15