

Jornada Técnica de Presentación del Documento

“Límites de Exposición Profesional para Agentes Químicos 2015”

INSHT, Madrid, 19 de febrero 2015

El tratamiento de los VALORES LÍMITE para agentes químicos CANCERÍGENOS y/o MUTÁGENOS



MINISTERIO
DE EMPLEO
Y SEGURIDAD SOCIAL



INSTITUTO NACIONAL
DE SEGURIDAD E HIGIENE
EN EL TRABAJO

CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO. BARCELONA

Dra. Alicia Huici-Montagud

ahuici@insht.meys.es

Técnico del CNCT/ INSHT (1977-)

Miembro de SCOEL (1990-2005)

Secretaria Científica de SCOEL (2005-2011)

MAGNITUD GLOBAL DEL PROBLEMA

World Cancer Report, IARC, 2008:

**Aumento tamaño
población**
ENVEJECIMIENTO



AUMENTO CARGA CÁNCER

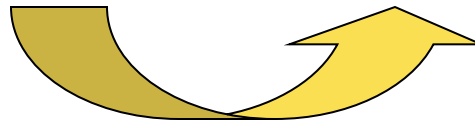
2002	x2	2030
(10.9 x 10 ⁶)		(27 x 10 ⁶)

(Incidencia) **17 x 10⁶ muertes/año**

IMPACTO LABORAL

The burden of occupational cancer in
GB, 2010
Rushton, L. et al ; HSE RR800

**5.3% (8023) muertes por cáncer
imputables al trabajo en 2005**



Fracción atribuible al trabajo

> 2% :

MESOTELIOMA

CANCERES: SINUNASAL
PULMÓN, NASOFARINGE,
ESÓFAGO, MAMA, VEJIGA,
ESTÓMAGO, PIEL NO-
MELANOMA.

SARCOMA DE TEJIDOS
BLANDOS

56% registros en ♂ atribuibles
al trabajo en la industria de la
construcción

Contribuciones >100 registros:

Amianto, **turnicidad**, aceites
minerales, radiación **solar**,
sílice, escape de motores diesel,
alquitrán mineral y brea, tareas
de pintor o soldador, dioxinas,
humo de tabaco ambiental,
radón, tetracloroetileno,
arsénico y nieblas de ácidos
fuertes inorgánicos

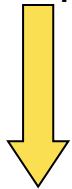
54% registros en ♀ atribuibles
a la **turnicidad**

EN LA UE:

RIESGOS QUÍMICOS/ RIESGOS POR CÁNCER

Regulación (CE) **REACH**
1907/2006 del Parlamento
Europeo y del Consejo del 18
de Diciembre de 2006.

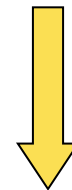
Registro, Evaluación,
Autorización y Restricción de
sustancias químicas en la UE.



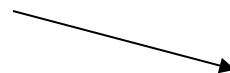
Cumplimiento directo EM

Directiva marco D 89/391/CE y
derivadas: D 98/24/CE (**CAD**) y
D 2004/37/CE

Requerimientos relativos a salud y
seguridad en el lugar de trabajo



Trasposición nacional



Obligatorio

AMBAS VÍAS: PROTECCIÓN para trabajadores, consumidores y MA

D 2004/39/CE :

Permite la aplicación pertinente de los requerimientos mínimos por parte de los EM

Considerandos:

(11) Aunque el conocimiento científico actual no permite establecer un nivel por debajo del cual desaparezcan los riesgos, la reducción de la exposición a carcinógenos o mutágenos reducirá los riesgos.

(12) Para contribuir a la reducción de estos riesgos, deben establecerse valores límite y otras provisiones directamente relacionadas, para todos aquellos carcinógenos o mutágenos para los que exista información adecuada, incluyendo datos científicos y técnicos.

(13) **Los límites de exposición ocupacional deben ser contemplados como un componente importante dentro de las provisiones para proteger a los trabajadores.** Estos valores límite deben ser revisados siempre que los nuevos conocimientos científicos lo aconsejen.

Los Comités nacionales –y SCOEL como Comité europeo- compatibilizan esta obligación con el procedimiento de proponer valores límites vinculantes e indicativos que marca la legislación.

ACTIVACION

INACTIVACIÓN

Sistema enzimático

PROCANCERÍGENO

METABOLITOS INACTIVOS

Sistema enzimático

METABOLITO REACTIVO o
CANCERÍGENO PRIMARIO

UNIONES INESPECÍFICAS

INICIACIÓN

UNIÓN COVALENTE A
RECEPTORES ESPECÍFICOS

REPARACIÓN ENZIMÁTICA DEL DNA

TRANSMISIÓN DE MUTACIONES
Y FIJACIÓN A CÉLULAS HIJAS

DESTRUCCIÓN INMUNOLÓGICA

PROMOCIÓN

EXPANSIÓN DEL CLON DE
CELULAS MUTADAS

ACUMULACIÓN DE TRANSFORMACIONES

PROGRESIÓN

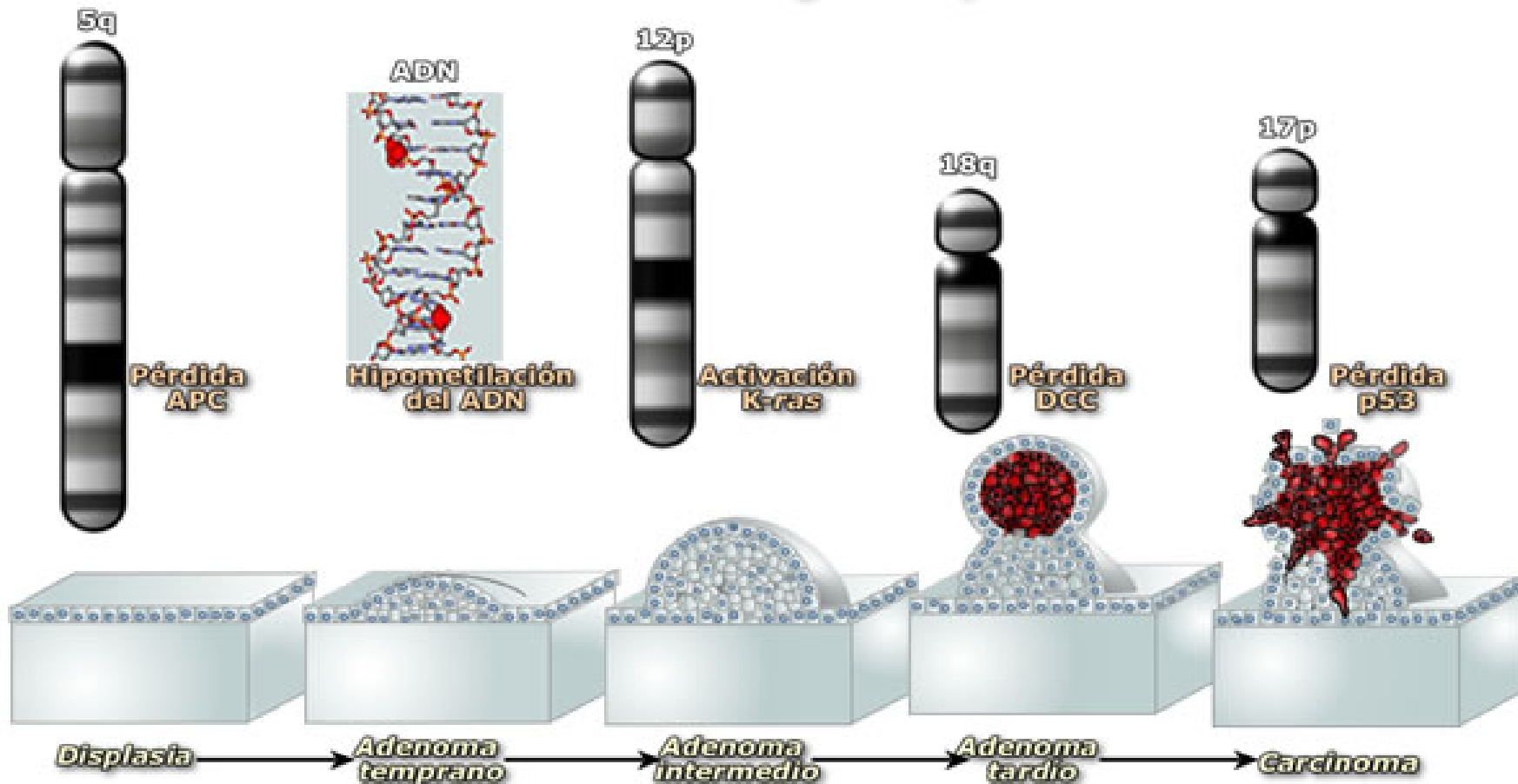
CLON DE CÉLULAS TUMORALES

TUMOR

EXTIRPACIÓN

METÁSTASIS

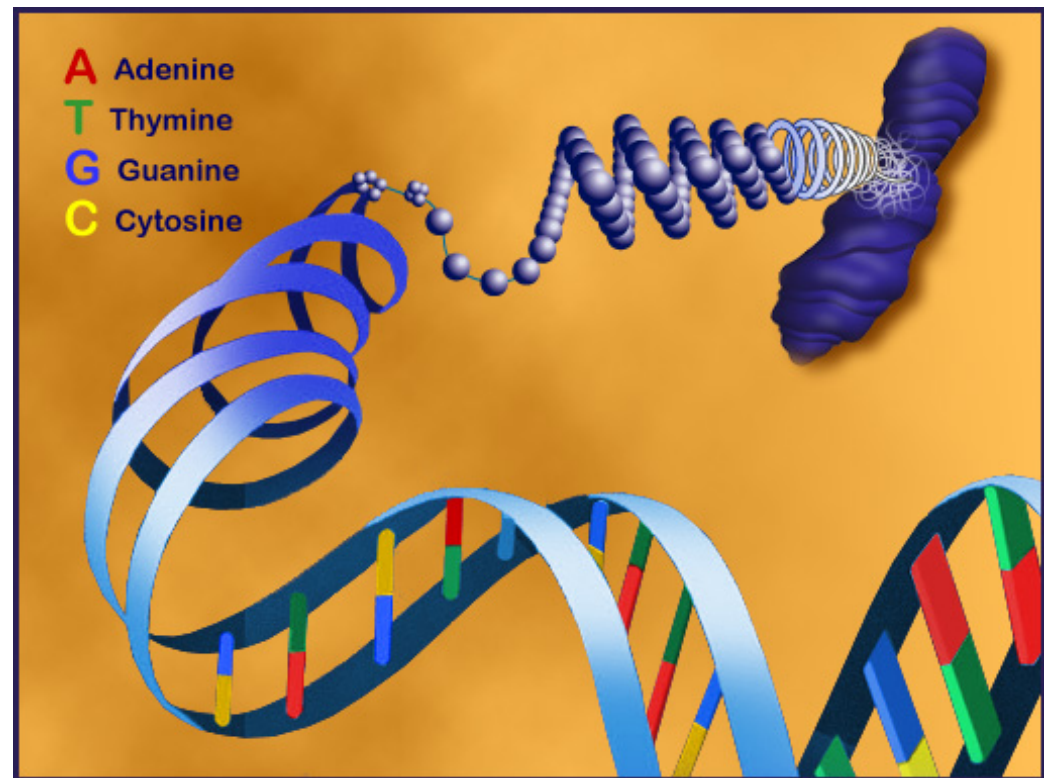
Pérdida de genes reparadores de mutaciones



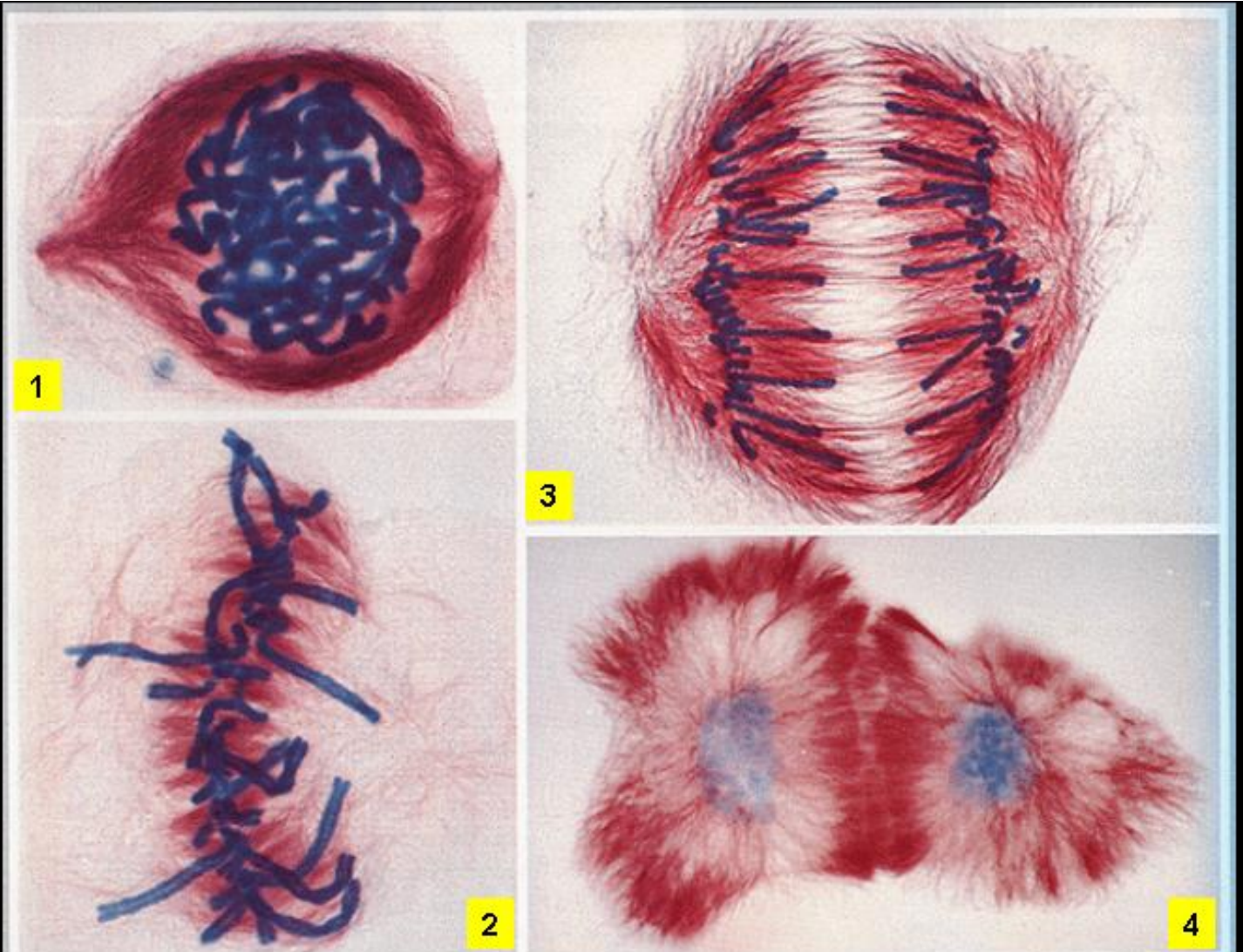
UMBRALES????

No umbrales para
iniciadores !!!

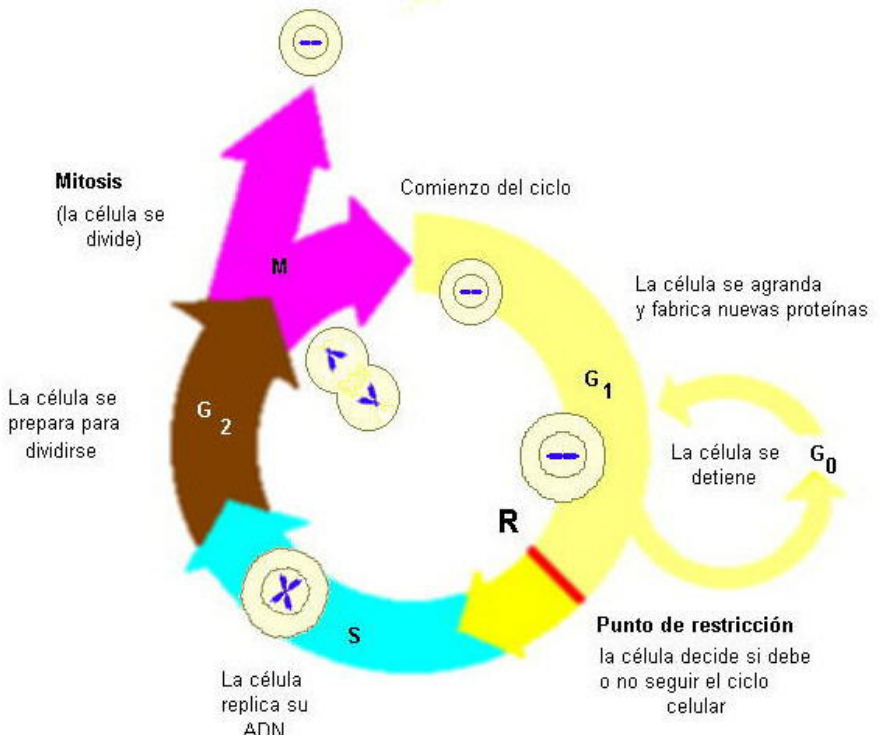
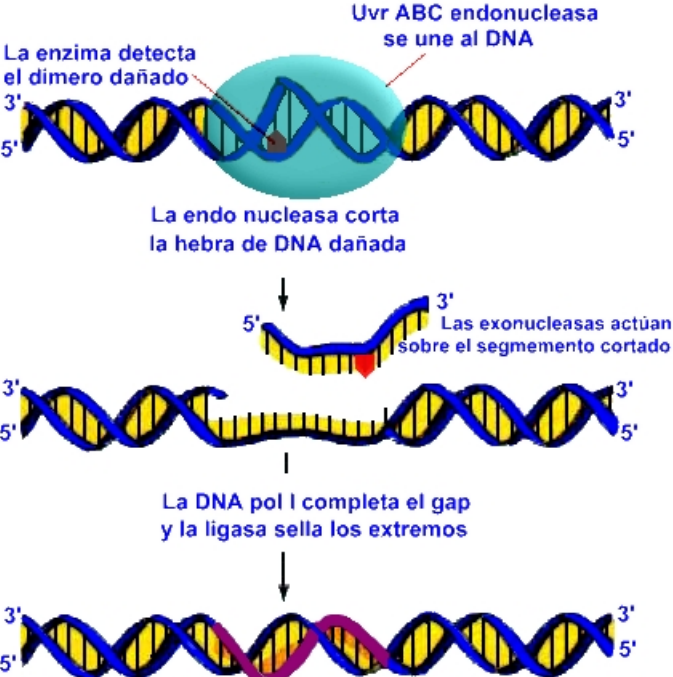
Máxima hasta finales 1980's



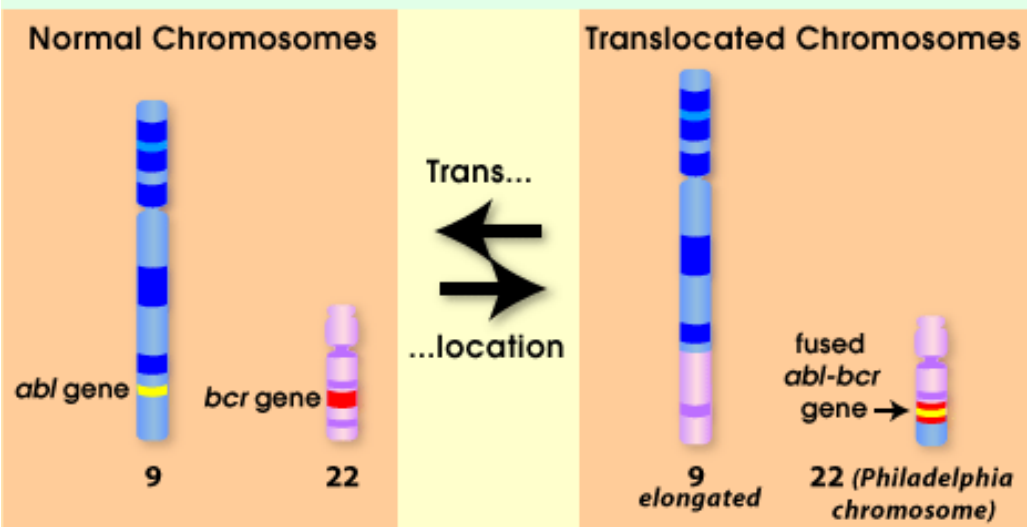
Los umbrales suelen ser aceptados para agentes mitóticos (“promotores”; “no-genotóxicos”)



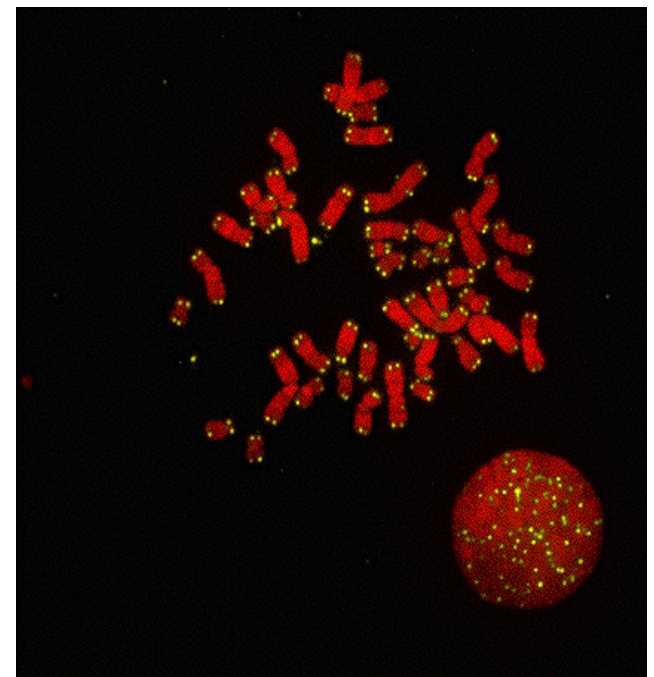
MITOSIS



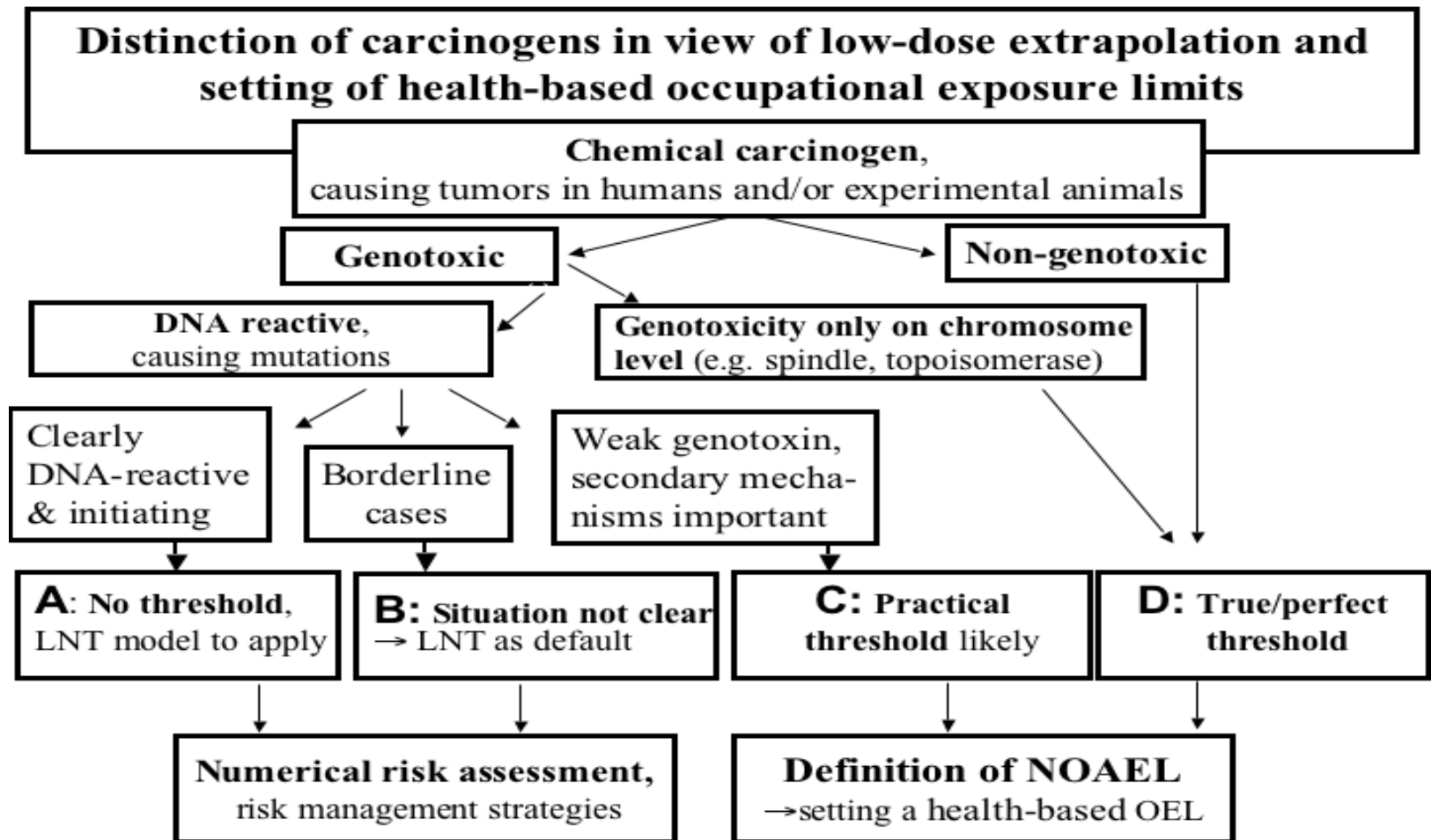
The Philadelphia Chromosome and Chronic Myelogenous Leukemia (CML)



The translocated *abl* gene inserts into the *bcr* gene. The two genes fuse. The altered *abl* gene functions improperly, resulting in CML.



SCOEL approach for setting OELs for carcinogens



- A: Carcinógenos genotóxicos sin umbral** sustancias iniciadoras reactivas (extrapolación lineal)
ej. **Algunas sales de platino, cloruro de vinilo, 1,3-BUTADIENO, dimetilsulfato,** ALARP
- B: Carcinógenos genotóxicos para los que –de momento- no se puede justificar un umbral** (LNT por defecto, basado en incertidumbre científica)
ej. **Compuestos hexavalentes de cromo, BENCENO, berilio?**
- C: Carcinógenos genotóxicos con un umbral aceptable, atendiendo a estudios mecanísticos y/o toxicocinéticos** Mecanismos no estocásticos, NOAEL definible y LEPs bien fundamentados
ej. **NIQUEL, CADMIO, VINIL ACETATO, FORMALDEÍDO, NITROBENCENO, PIRIDINA, SILICE, NAFTALENO**
- D: Carcinógenos no-genotóxicos y no reactivos con el DNA.** NOAEL bien fundamentado y carcinogenicidad dependiente de la dosis (ej. promotores, aneugenos, inhibidores de la topoisomerasa, hormonas)
ej. **CLOROFORMO, FENOL, TETRACLORURO DE CARBONO**

Dos formas de establecer valores límite:

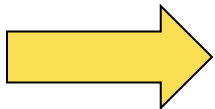
- D 98/24/CE de agentes químicos (valores indicativos y vinculantes)
- D 2004/37/CE de cancerígenos y mutágenos (sólo vinculantes)

- **IOELVs** : Basados en criterios sanitarios, derivados de la evaluación de datos científicos actualizados y validados

Por debajo de esta exposición no se esperan efectos adversos.

- **BOELVs** : Tienen también en cuenta factores prácticos y socio-económicos y el riesgo que la sociedad está dispuesta a asumir

Podrían ser considerados “valores de tipo político” *.



* Decisión política: definir riesgo “aceptable” vs “no-aceptable”

A. Forbidden zone (Risk is unacceptable)



B. Grey zone
(Risk exists and should be eliminated or reduced to a minimum)



Health effects and risks are proportional to the occupational exposure

BOEL

IOELV

- 1a. What is the maximum acceptable risk by the society?
- 1b. At which level should it be placed?
- 2. Feasibility factors.
- 3. Socio-economic considerations.

C. Safe zone (No health effects expected ergo Risk does not exist)

Evolution of SCOEL's methodology (January 1990-July 2011)

<http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=153&langId=en&intPageId=684> right menu: related documents

Art. 3 CAD: “Evaluación independiente científica evaluation by the EC”

- EU-wide acceptance and implementation
- Representativeness and transparency
- EU IOELs provide a certain amount of flexibility to the MSs when introducing national OELs.

ETUI, Brussels, 26th June 2012
8th Seminar on workers' protection & chemicals

The sistematic process of neoplastic development

Initiation

Promotion

Mutagenic

Mec. \neq DNA/protein union

NO THRESHOLD

THRESHOLDED

ETUI, Brussels, 26th June 2012
8th Seminar on workers' protection & chemicals

e.g. METALS

Weak mutagens; often inactive in STT

Some species: direct intercalation in DNA and histones
(e.g; Pt, Au)

Some species: clastogenic activity, indirect mechanisms

Main putative mechanisms:

Induction of oxidative stress (ROS)

Inhibition of DNA repair

Deregulation of cell proliferation

Relevance in vivo?

Main disadvantages of using risk estimations for setting OELs

High level of uncertainty

False sense of precision by giving any numerical expression of risk

False prioritisation of control measures versus apparent risk

When mechanistic data are not available:

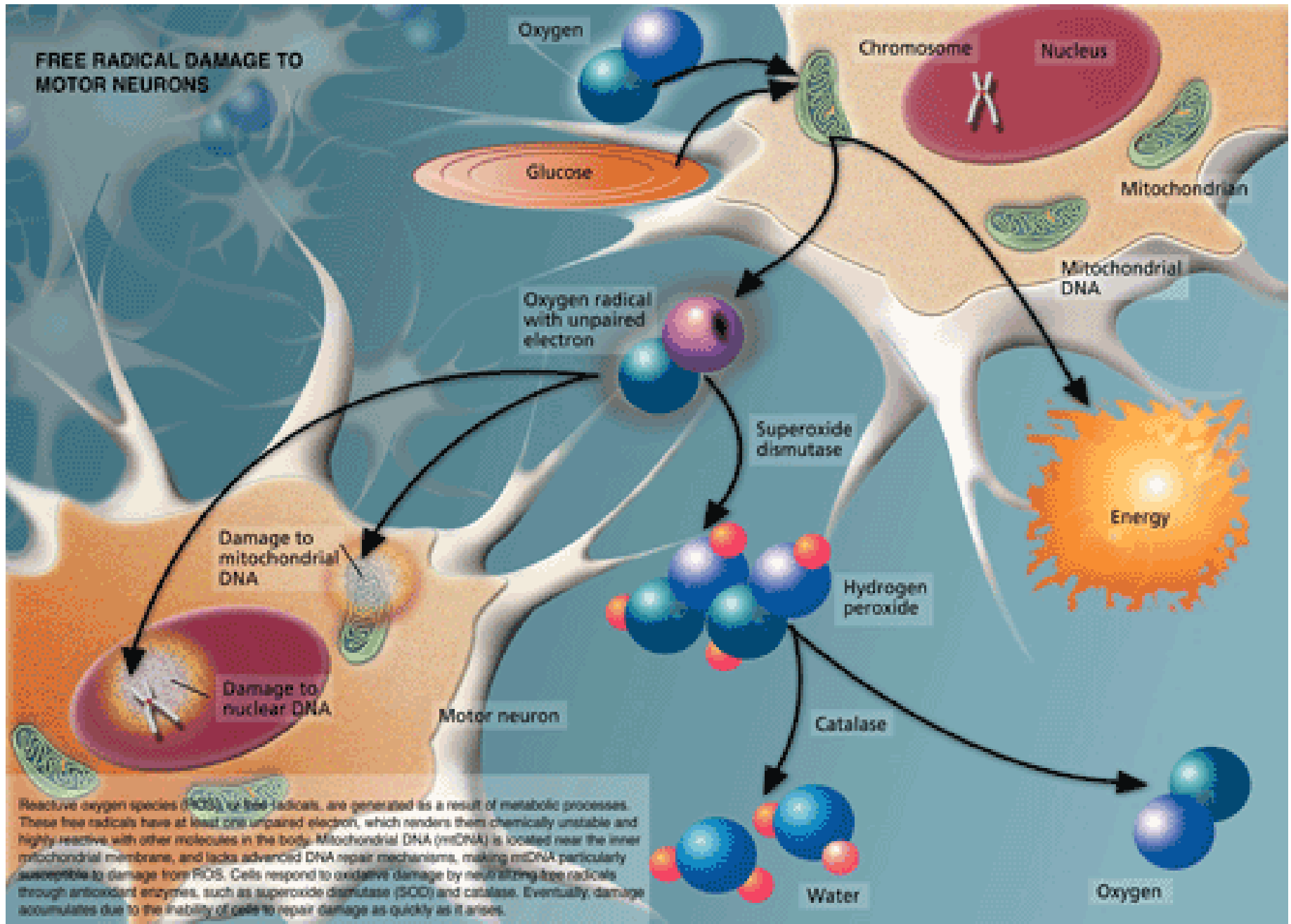
Relative potency of carcinogens should be considered for setting OELs (some QRA required)

Animal scaling and time scaling important

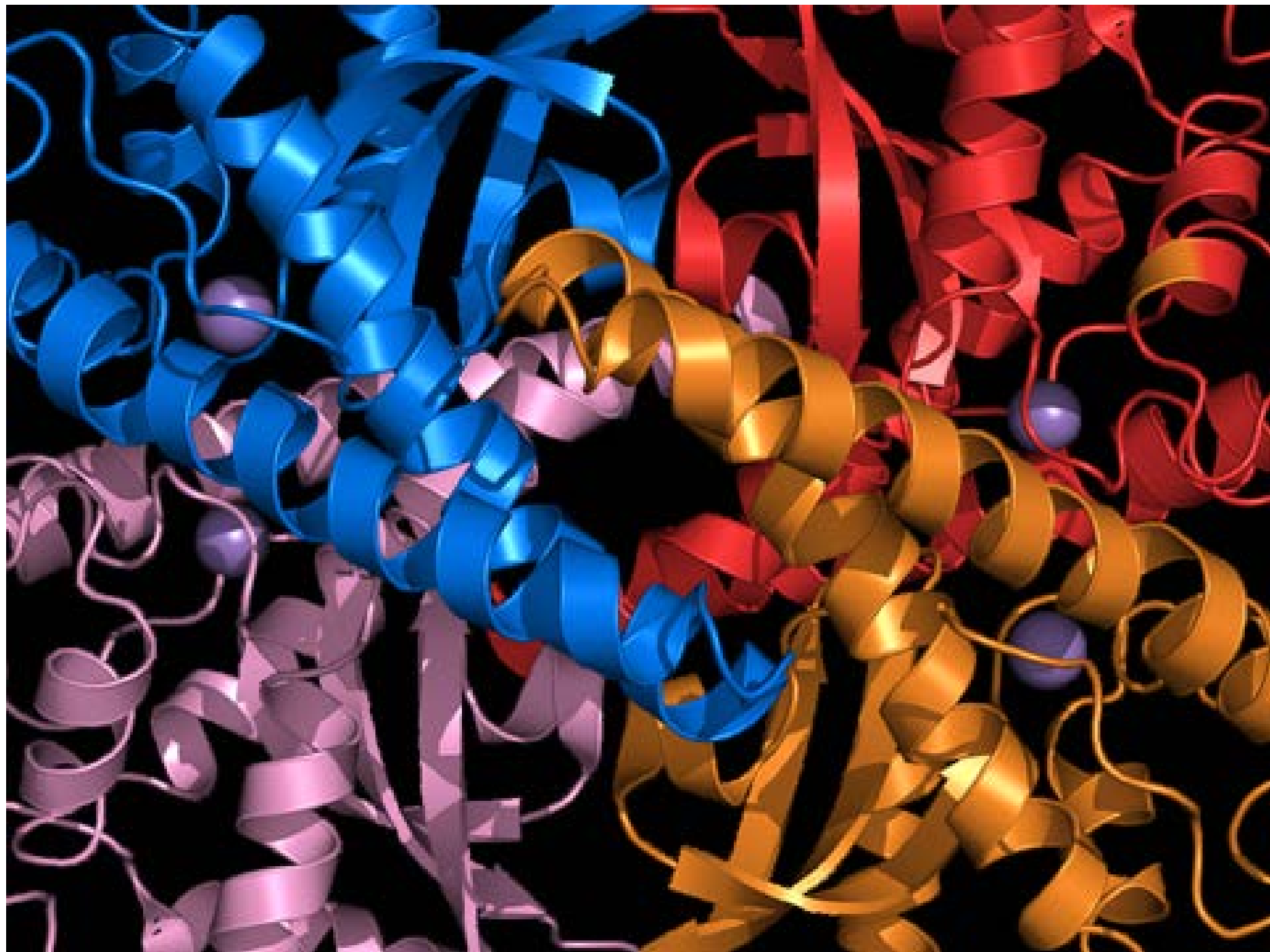
REACH suggests T25 or BMD10 (closest to real data) as POD

In setting OELs: consider number of cancers to be avoided

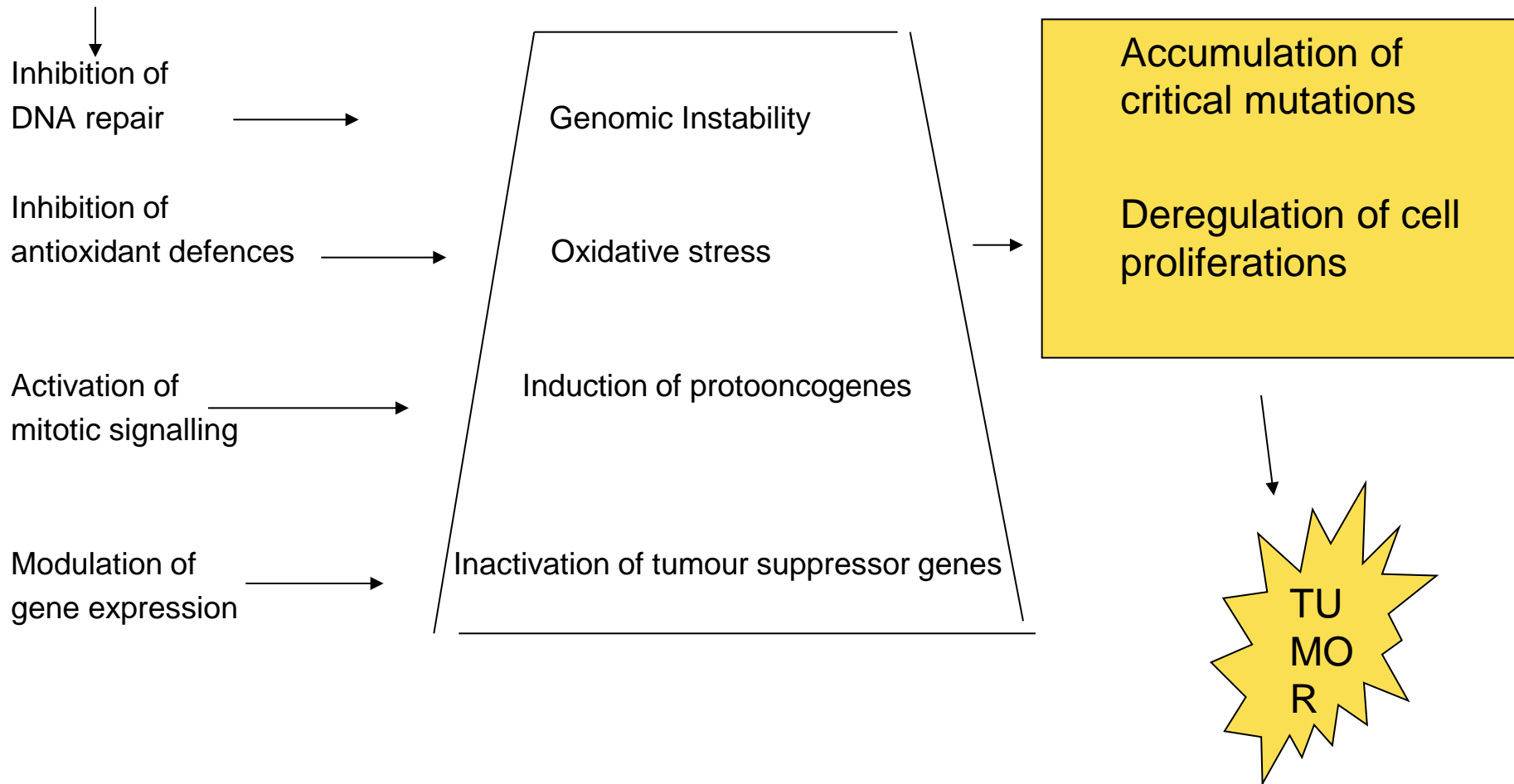
FREE RADICAL DAMAGE TO MOTOR NEURONS



Reactive oxygen species (ROS) or free radicals, are generated as a result of metabolic processes. These free radicals have at least one unpaired electron, which renders them chemically unstable and highly reactive with other molecules in the body. Mitochondrial DNA (mtDNA) is located near the inner mitochondrial membrane, and lacks advanced DNA repair mechanisms, making mtDNA particularly susceptible to damage from ROS. Cells respond to oxidative damage by neutralizing radicals through antioxidant enzymes, such as superoxide dismutase (SOD) and catalase. Eventually, damage accumulates due to the inability of cells to repair damage as quickly as it arises.



Mecanismos observados para compuestos metálicos



SCOEL GROUP A: Genotoxic compound with no threshold

1,3-Butadiene:

Evidence: to be treated as a possible human carcinogen, operating via a genotoxic mechanism.

Hence, according to the established approach for such carcinogenic substances, the excess risk [for leukaemia] entailed in exposure during a working life to various concentrations of butadiene has been calculated using various models.

Recommendation:

“In a population of 1.000 adult males experiencing a mortality rate similar to that of the male population of England and Wales, occupational exposure to 1 ppm of 1,3-butadiene for a working life (40 years between the ages of 25 and 65), will cause **from 0.0 to 10.78 extra leukaemia deaths** between the ages 25-85 years, in addition to the 5 leukaemia deaths expected to occur in the absence of exposure to 1,3-butadiene.”

SCOEL GROUP B: Genotoxic compound with unknown threshold so far

Hexavalent chromium compounds:

Excess lung cancers x 10 ³	Working lifetime exposure
5-28	50 µg/m ³
2-14	25 µg/m ³
1-6	10 µg/m ³
0.5-3	5 µg/m ³
0.1-0.6	1 µg/m ³

SCOEL GROUP C: Practical threshold likely

Formaldehyde:

Weak genotoxic carcinogen, for which avoidance of cell proliferation is deemed to avoid carcinogenic potential

NOAEL: 0.3 ppm

OEL: 0.2 ppm

SCOEL GROUP D: Non- Genotoxic carcinogen

Carbon tetrachloride:

Evidence: predominantly negative genotoxicity data and the specificity of carcinogenicity, it is considered that the tumours observed in carbon tetrachloride-treated animals are associated with chronic tissue damage. Thus, carbon tetrachloride is not likely to be carcinogenic under occupational exposure conditions providing protection from toxicity.

Recommendation:

“From a study by Nagano 2007, SCOEL concludes that an airborne level 1 ppm carbon tetrachloride represents an established NOAEL for humans under industrial exposure conditions, which very likely also includes a further margin of safety. Hence, the recommended Occupational Exposure Limit (OEL; 8-hour TWA) is 1 ppm (6.4 mg/m³). In view of a report of increased serum enzymes in rats treated with 10 ppm (63 mg/m³) carbon tetrachloride for 1 h/d (McSheehy et al, 1984), a STEL (15 mins) of 5 ppm (32 mg/m³) can be proposed to limit peaks of exposure which could result in hepatotoxicity. “



Gracias por su atención.
JT febrero 2015