

## CÁNCER, GENOTOXICIDAD y MEDIO AMBIENTE LABORAL

Dra. Delia Aiassa

*“En la guerra entre los hombres, hemos aprendido a nuestras expensas, que jamás hay vencedores. Solo hay vencidos. Cuidemos que en el conflicto entre el hombre y la naturaleza, ni uno ni otra salgan vencidos porque eso sería el más estúpido de los combates.”*

*Jean Hamburger (1909-1992)*

*L’homme et les hommes, París, 1976*

La relación que existe entre el hombre, su entorno, la salud y la enfermedad es reconocida desde hace tiempo. Hipócrates (460- 370 aC) indicaba que “Para conocer la salud y la enfermedad es necesario estudiar al hombre, en su estado normal y en relación con medio ambiente en que vive e investigar al mismo tiempo, las causas que perturban el equilibrio entre el hombre, el medio exterior y social”.

Los riesgos para la salud provenientes del medio ambiente pueden ser físicos, químicos, biológicos, tecnológicos, de seguridad, o provocados por catástrofes naturales y desequilibrios ecológicos.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 25% de las enfermedades están relacionadas con el medio ambiente. Existen numerosas manifestaciones de diversos sectores de la comunidad que mencionan los riesgos de la aparición de ciertas enfermedades por un ambiente con diferentes sustancias tóxicas, aunque son pocas las que

indican relaciones entre esas sustancias y los niveles de daño genético aumentado, a menos que sea en los círculos especializados.

La Genética Toxicológica es la disciplina científica que identifica y analiza la acción de un grupo de agentes tóxicos que son capaces de interactuar con el material genético de los organismos. Su objetivo primordial es detectar y entender las propiedades de los agentes que producen efectos hereditarios desde deletéreos hasta letales. Es, por lo tanto, una ciencia esencialmente multidisciplinaria que pretende establecer la correlación que existe entre la exposición a agentes tóxicos y la inducción de alteraciones genéticas tanto en las células germinales como en las células somáticas de los organismos, y definir los efectos que los tóxicos ambientales producen sobre la integridad genética de los organismos.

La exposición a tratamientos en la salud humana (por radiación y sustancias químicas), deficiencia de micronutrientes (déficit de folatos), estilos de vida (ingesta de alcohol y otras drogas, hábito de fumar y stress), factores genéticos tales como defectos hereditarios en el metabolismo y reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) son algunas de las causas del deterioro del genoma humano.

El daño al genoma humano es probablemente la causa más importante y fundamental de enfermedades neurodegenerativas, problemas reproductivos, del desarrollo y cáncer. Ese daño puede estar producido por la exposición a diferentes contaminantes ambientales. Controlar el medio ambiente en el que la persona habita incluido el medio ambiente laboral, es decir las condiciones ambientales forma parte de la calidad de vida de los individuos y sus condiciones de salud.

Nuestra especie, el *Homo sapiens*, desde su aparición sobre la Tierra subsistió más de 90% de su historia en un ambiente casi libre de contaminación. Fue la Revolución Industrial la que marcó un cambio en costumbres, estilo de vida, alimentación y por consiguiente las enfermedades. Como ya lo indicó Antoine de Saint Exupery “... *la máquina no aísla al hombre de los grandes problemas de la naturaleza, sino que los sumerge más profundamente en ellos*”.

El creciente avance de la industrialización ha supuesto la introducción de sustancias químicas y de agentes físicos como las radiaciones en el medio laboral y en muchos casos sin que se haya evaluado previamente su potencial nocivo para la salud. El problema de salud humano más relevante asociado con la exposición a agentes ambientales es el cáncer.

El proceso cancerígeno puede encontrar su causa en agentes ambientales que afectan o no el ADN. Los agentes que no alteran el ADN tienen influencia sobre la expresión de los genes, la comunicación celular y otros factores del desarrollo de cáncer. Estos agentes se caracterizan por tener una relación dosis-respuesta convencional (a mayor dosis mayor respuesta) a partir de la que es posible establecer un NOAEL (nivel sin efecto adverso observado) para la inducción de tumores.

Aquellos agentes que por el contrario afectan el ADN son denominados genotóxicos. “Genotóxico” es el agente (físico, químico y/o biológico) capaz de producir daños en el material genético, agentes de modificación del ADN. En 1983 la Comisión Internacional para la Protección contra Mutágenos y Carcinógenos Ambientales (ICPEMC) estableció una definición que limita el uso del término genotóxico a aquellos agentes que tienen

afinidad para interaccionar con el ADN. Entonces los agentes genotóxicos se definen, como aquellos que causan daño al material genético a dosis subtóxicas.

Numerosos estudios científicos reportan que la mayoría de los carcinomas están asociados entre un 90-95% de los casos a agentes químicos, entre un 1-5% a agentes físicos (radiaciones) y entre un 1-2% a agentes de tipo biológico o virus.

A partir de la expansión de la industria química, el transporte automotor, la aparición de nuevos fármacos y la mayor incidencia de radiación electromagnética generada por actividad humana, entre otras muchas causas, el riesgo de aumento de la tasa de mutación, entendida como una modificación del mensaje genético se hace cada vez más evidente.

En este sentido, es controvertida la contribución del aumento de la tasa de mutaciones sobre la incidencia de algunas enfermedades hereditarias, no obstante, se acepta mayoritariamente que las mutaciones nuevas son en su mayoría nocivas para nuestra especie y se expresan como caracteres desventajosos (ej: enfermedades genéticas).

Existen suficientes evidencias experimentales y epidemiológicas que demuestran que el daño genético produce mutaciones y que el proceso cancerígeno se inicia y se favorece por la presencia de mutaciones en genes supresores de tumores, en los oncogenes como así también en los que codifican para los sistemas de reparación del ADN.

La demostración de que gran parte de los carcinógenos causan modificaciones en el ADN, es decir son agentes mutagénicos, ha servido para comprender mejor el origen de muchos cánceres y abrió vías para el estudio de la carcinogénesis ambiental y su prevención. En

consecuencia, puede considerarse que, primariamente, el cáncer se origina en una mutación: una célula cancerosa es una célula modificada genéticamente.

Las mutaciones en genes involucrados en el ciclo celular dan origen a una célula que no muere cuando debería, o que se replica descontroladamente. Si esta célula no es eliminada, o su ADN no es reparado, puede dar origen a una lesión pre-neoplásica, que al reproducirse dará origen a células transformadas que desencadenarán el desarrollo de un tumor.

Si bien está muy estudiado el mecanismo por el cual se desarrolla un proceso neoplásico, la identificación de los agentes carcinógenos ambientales en el hombre es difícil por el largo período de latencia en la aparición de los tumores humanos, comparado con el de los animales de experimentación por lo que en muchos casos es discutido el efecto cancerígeno de ciertas sustancias arrojadas al ambiente. Sin embargo frente a la duda debería primar el principio de precaución e interrumpir la exposición potencial al riesgo, en el menor tiempo posible, mientras tanto se definan acciones que protejan la salud humana y ambiental.

Desde estas consideraciones es real que todos los genomas están sometidos a los efectos del ambiente y algunas exposiciones pueden causar modificaciones en el ADN y afecciones de salud en las personas expuestas y en su descendencia, las más frecuentes son:

- Distribución desigual de tóxicos en relación con la etnicidad o el nivel de ingresos.
- Fallas de protección en el ambiente laboral en regiones de menor desarrollo socioeconómico.
- Ausencia deliberada de información sobre los riesgos de exposición a agentes que causan daño en el ADN en el ambiente laboral o en la zona de residencia.

- Deficiente o insuficiente evaluación de daño en el material genético de medicamentos o aditivos alimentarios.
- Deficiente evaluación de daño en el material genético de actividades industriales y de otras no asociadas con la producción de bienes.
- Desbalance de la disponibilidad de nucleótidos por desnutrición proteico-calórica.
- Violación del principio de cautela frente a exposiciones cuyo riesgo no ha sido excluido totalmente (promoción del uso de celulares en niños, por ejemplo).
- Publicidad de empresas tabacaleras, en especial su proyección hacia regiones de menores ingresos.
- Ineducación o pobre educación para la protección ambiental en comunidades de bajos recursos.
- Localización preferencial de actividades relacionadas con la liberación de agentes que causan daño en el material genético en zonas de bajos recursos.
- Insuficiente desarrollo de la salud pública y, dentro de ella, de políticas preventivas.

Por otro lado no es posible desconocer que existen mutaciones heredadas de los padres que, en las personas portadoras de estos genes alterados, incrementan el riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer. Es así, como mutaciones en el gen RB1, el primer gen supresor de tumores identificado, se asocia al desarrollo de retinoblastoma, y es un ejemplo de un síndrome familiar. Otros tipos de cáncer más comunes se caracterizan por presentar mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 asociados al cáncer de mama y de ovario.

Debido a que el cáncer es una enfermedad compleja y multifactorial, se ha propuesto que combinaciones de polimorfismos en diferentes genes, también pueden incrementar la posibilidad de desarrollar esta patología; lo que significa que le confieren a la persona portadora lo que se denomina susceptibilidad genética.

La susceptibilidad de un individuo, se puede explicar como la capacidad que tiene para recibir el efecto genotóxico, a lo largo de su vida. Esto puede deberse a la influencia de diversos factores que determinan el ingreso, distribución y destino del tóxico en el organismo. Entre los muchos factores se pueden mencionar la edad; el sexo; enfermedades; hábitos alimentarios; el consumo de alcohol, tabaco o ciertos medicamentos; la exposición a ciertas sustancias biológicas y/o tóxicas y agentes físicos así como el estrés.

Aunque también, la susceptibilidad individual puede estar dada por variaciones en los niveles de las enzimas (sustancias que aceleran la velocidad de las reacciones químicas que ocurren en el organismo) que participan en los procesos de degradación de sustancias tóxicas en el organismo.

La variabilidad entre los genes que determinan la producción de enzimas que participan en la transformación y eliminación de sustancias puede determinar la mayor o menor producción de éstas, y por consiguiente la mayor o menor susceptibilidad de los individuos hacia determinados tóxicos. Esto se denomina “susceptibilidad genética”.

Si un individuo posee variantes en un gen que codifican una enzima encargada de metabolizar una sustancia tóxica determinada con menor capacidad para transformarla, se verá más afectado por la misma y por lo tanto más susceptible a los efectos tóxicos de esta.

## **Agentes químicos cancerígenos**

La primera demostración de que un agente químico era causante de mutaciones en el ADN fue realizada por Charlotte Auerbach, “la madre de la mutagénesis química”, en 1942 y correspondió al gas mostaza [bis(2-cloroetil) sulfano]. Esta sustancia, es un poderoso agente que fue usado extensivamente en la primera guerra mundial entre 1914-1919, en Etiopía en 1936 y en la guerra Irán-Iraq entre 1980-1988. Se dice que es radio-mimético debido a que produce los mismos efectos que la exposición excesiva a los rayos X: quemaduras en la piel, pérdida del cabello, inmunosupresión, inducción de aberraciones cromosómicas y cáncer.

Posteriormente Ames en 1979 introdujo el ensayo de mutagenicidad en *Salmonella typhimurium*, e identificó varios contaminantes químicos capaces de causar mutaciones en bacterias y cáncer en mamíferos. En 1982 se demostró que una mutación puntual es capaz de conferir capacidad transformadora al oncogén T24, promoviendo el desarrollo de cáncer de vejiga.

En cuanto a la asociación de cáncer con una ocupación, Sir Percival Pott fue quien hizo la primera descripción, observó que los deshollinadores londinenses del siglo XIX expuestos a los productos del humo de las chimeneas, desarrollaban cáncer de escroto.

A partir de las observaciones en torno al cáncer del escroto en deshollinadores se descubrió que:



- El cáncer puede tener un origen ambiental
- Existe un periodo de latencia entre el inicio de la exposición a un agente cancerígeno y la detección del cáncer.
- Unos individuos presentan mayor susceptibilidad y riesgo de desarrollar cáncer que otros.
- La prevención o reducción de la exposición a los agentes cancerígenos puede evitar o disminuir el riesgo de cáncer. Individuos expuestos a un mismo tipo de cancerígeno presentan una misma forma de cáncer.
- El hollín contiene benzo (a) pireno, un poderoso cancerígeno.

Posteriormente comienzan a describirse varias relaciones entre oficios y diferentes tipos de cáncer: la manipulación de anilinas y el cáncer de vejiga; la industria de barnices y pinturas con un mayor riesgo de cáncer de senos paranasales, igual que con la inhalación crónica de vapores de formaldehído y fenoles y las emanaciones de los motores diesel; la inhalación de partículas de asbestos y el desarrollo de cáncer de pulmón, así como otros agentes químicos que son introducidos por lo que se conoce como “estilos de vida”, dentro de los que podemos encontrar el hábito de fumar o el alcoholismo.

Se ha estimado que la proporción de cáncer causada por factores relacionados con la ocupación varía de un escaso porcentaje hasta un 33%.

La exposición ocupacional constituye un factor determinante en el desarrollo de patologías neoplásicas.

La IARC (Agencia internacional de investigación sobre el cáncer) es la Agencia perteneciente a la Organización Mundial para la Salud encargada de investigar el cáncer. Es

el organismo de referencia internacional para este tema, publica y actualiza regularmente un listado de sustancias cancerígenas y un listado de actividades que pueden ocasionar cáncer. La misma clasifica a las sustancias cancerígenas según cinco grupos, considerando que un agente, mezcla o circunstancia de exposición se incluye en un grupo concreto de la clasificación teniendo en cuenta todas las evidencias disponibles, de modo que la inclusión de un agente en un grupo es un juicio científico que se basa en la “fuerza de la evidencia” derivada de los estudios para humanos (generalmente estudios epidemiológicos), ensayos con animales, pruebas *in vitro* y otros datos importantes. Dentro de estos datos se incluyen los relativos a los posibles mecanismos de acción del agente. Los grupos de clasificación según esta entidad son los siguientes:

**GRUPO 1:** El agente (o mezcla) es carcinógeno para los humanos. La circunstancia de exposición supone exposiciones que son carcinógenas para humanos.

**GRUPO 2A:** El agente (o mezcla) es probablemente carcinógeno para los humanos. La circunstancia de exposición supone exposiciones que son probablemente carcinógenas para humanos.

**GRUPO 2B:** El agente (o mezcla) es posiblemente carcinógeno para los humanos. La circunstancia de exposición supone exposiciones que son posiblemente carcinógenas para humanos.

**GRUPO 3:** El agente (mezcla o circunstancia de exposición) no es clasificable según su carcinogenicidad para humanos.

**GRUPO 4:** El agente (o mezcla) probablemente no es carcinógeno para humanos.

En cuanto a las exposiciones laborales la IARC indica para cada grupo las siguientes:

*GRUPO 1- Cancerígenos*

*Exposiciones a*

- Aluminio, producción de
- Auramina (fabricación de)
- Calzado (fabricación y reparación de)
- Caucho, industria del
- Ebanistería y fabricación de muebles
- Extracción de hematites (subterránea) con exposición a radón
- Fundición siderúrgica
- Gasificación del carbón
- Isopropanol, fabricación de (proceso con ácidos fuertes)
- Magenta, fabricación de (1993)
- Nieblas de ácidos fuertes inorgánicos con ácido sulfúrico (exposición profesional) (1992)
- Pintores (exposición profesional de los) (1989)
- Producción de coque

*Grupo 2A- Probables cancerígenos*

*Exposiciones a*

- Lámparas y camas de rayos ultravioleta (uso de) (1992)
- Peluqueros o barberos (exposición profesional de los) (1993)

- Refinado de petróleo (exposición profesional en el) (1989)
- Vidrio artístico, recipientes de vidrio y artículos de vidrio prensado (fabricación de) (1993)

### *Grupo 2B- posibles cancerígenos*

#### *Exposiciones a*

- Carpintería y ebanistería
- Limpieza en seco (exposiciones profesionales en) (1995)
- Manufacturas textiles (trabajo en) (1990)
- Procesos de impresión (exposiciones profesionales en) (1996)

Otras ocupaciones que utilizan sustancias con riesgo al desarrollo de neoplasias, son aquellas que se realizan en la agricultura, la construcción (cromo hexavalente, humos de diesel, radiación solar, sílice, asbesto, polvo de madera) y el transporte (humos de diesel, radiación solar).

### **Estudios de genotoxicidad**

Una herramienta valiosa para determinar el riesgo vinculado a la exposición a los más diversos agentes, entre ellos a mezclas complejas de sustancias químicas es el monitoreo genotóxico o genotoxicológico humano. Este monitoreo se basa en el empleo de biomarcadores genéticos, definidos como indicadores cuantitativos de eventos moleculares

y celulares en sistemas biológicos que evidencian la presencia de alteraciones en la estructura y funcionamiento del material hereditario, relevantes para la salud humana.

La definición de biomarcador ideal implica que éste debe cumplir los siguientes requisitos:

- a) Recolección de la muestra y análisis fácil;
- b) Específico;
- c) Debe reflejar únicamente un cambio subclínico y reversible;
- d) Debe permitir adoptar medidas preventivas;
- e) Debe ser éticamente aceptable

Los biomarcadores se pueden clasificar en: Biomarcadores de Exposición, evalúan en un organismo la presencia de una sustancia exógena, un metabolito o el producto de la interacción entre el agente xenobiótico (compuestos naturales o sintéticos del ambiente que el organismo metaboliza y acumula) y una molécula o célula diana; Biomarcadores de Efecto, evalúan la alteración bioquímica, fisiológica o de comportamiento producida en el organismo que puede ser asociada con una enfermedad; Biomarcadores de Susceptibilidad, indican la capacidad heredada o adquirida de un organismo para responder a la exposición a una sustancia química principalmente.

Los biomarcadores de exposición son generalmente específicos o selectivos para los productos químicos a los que se está expuesto, mientras que los biomarcadores de efecto a menudo no son específicos para el agente en cuestión. Por lo tanto, los biomarcadores de efecto tienen mayor potencial para reflejar las exposiciones a mezclas y las exposiciones secuenciales en el tiempo.

En síntesis, los biomarcadores representan una herramienta importante en toxicología ya que permiten la estimación del efecto sobre el tejido diana, consideran la variabilidad inter e intra-individual y constituyen indicadores sensibles de eventos patológicos y de alteraciones subclínicas, por lo que pueden ser útiles en estrategias diagnósticas y preventivas.

El estudio de una muestra biológica usando biomarcadores y su implicancia en la aparición y desarrollo de una enfermedad es compleja; sin embargo, es de gran importancia establecer la relación entre la exposición y la enfermedad, para minimizar efectos adversos, permitiendo establecer: un diagnóstico adecuado, una intervención preventiva efectiva, el desarrollo y la evaluación de tratamientos y la identificación de individuos sensibles.

Los biomarcadores han contribuido de forma significativa al desarrollo de políticas en salud ocupacional, ya que son una herramienta complementaria en los estudios de epidemiología ambiental a partir de los cuales se desarrollan los programas de vigilancia

El uso de ensayos de genotoxicidad capaces de identificar un estado de pre-patogénesis, son ventajosos para definir estrategias para la prevención de posibles/ potenciales enfermedades en poblaciones vulnerables. Estos biomarcadores permiten detectar un nivel de daño que es reversible.

Los ensayos de corto plazo más utilizados son:

- Aberraciones cromosómicas (AC), como la búsqueda de rupturas y cromosomas dicéntricos (con dos centrómeros) en cultivos de sangre convencionales;

- Micronúcleos (MN), tanto en linfocitos, como en células epiteliales descamadas de las mucosas (Ej. mucosa bucal);
- Intercambio de cromátidas hermanas (ICH) en cultivos de sangre;
- Citogenética molecular para buscar inversiones, translocaciones, o para identificar el origen cromosómico de los micronúcleos y
- Cometas (CO), que permite determinar el daño originado en el ADN por rupturas de cadenas (principalmente de simple cadena) y sitios lábiles a álcali en sangre y células de las mucosas.

Estos ensayos permiten detectar cambios o alteraciones que servirían como señal de alarma y permitirían tomar las medidas oportunas para minimizar el riesgo para la salud. En salud ocupacional, después del monitoreo de personas utilizando como biomarcadores la frecuencia de AC, MN, ICH, CO, es posible recomendar medidas preventivas como otorgar períodos mayores de descanso a aquellas más susceptibles de sufrir daño genético a esa exposición determinada, o realizar un cambio de actividad dentro de sus trabajos.

Así mismo se demostró que un gran número de neoplasias hematológicas y de tumores sólidos presentan anomalías cromosómicas específicas que involucran preferencialmente un número restringido de cromosomas así como sitios específicos en los mismos identificables a nivel de regiones y bandas cromosómicas al aplicar coloraciones diferenciales en los extendidos celulares procedentes de personas con estas patologías. Varios grupos de investigación han sugerido que debe existir una relación causal entre estas alteraciones y la existencia de zonas lábiles en el genoma, denominada sitios frágiles. Estos sitios podrían predisponer a rupturas y reordenamientos cromosómicos en las células somáticas llevando

a la activación de oncogenes o a la inactivación de genes supresores de tumor, relacionándose de este modo con la patogénesis del desarrollo neoplásico. Igualmente se ha propuesto que los sitios frágiles pueden ser blancos preferenciales de mutágenos y carcinógenos, representando regiones del genoma que son particularmente sensibles al estrés genotóxico.

En cuanto al material a utilizar, la sangre entera ha sido la más utilizada en los estudios de genotoxicidad, aunque las células epiteliales de la mucosa bucal representan una localización donde se producen los primeros eventos genotóxicos inducidos por agentes cancerígenos que entran en el cuerpo por inhalación y/o ingestión. Aproximadamente el 90% de los cánceres humanos se originan en las células epiteliales.

El ADN es un vector que no admite interrupciones: nos comunica con el pasado y con el futuro; los daños que se almacenan en él –como cambios indeseables– pueden modificar la vida de nuestros descendientes.

### **Biomonitoreo de poblaciones humanas**

El estudio de poblaciones humanas expuestas a agentes cancerígenos tiene que considerar fundamentalmente que potencial genotóxico de una sustancia depende de la variabilidad individual. Las características genéticas del metabolismo de los agentes genotóxicos, las capacidades para la reparación del ADN en el momento oportuno para entrar en apoptosis y para autodestruirse cuando el daño ha sido excesivo, son diferentes en cada persona y todo debe considerarse al momento del análisis de los resultados obtenidos del monitoreo humano ambiental y/o ocupacional. Es por todo eso debe considerarse como una



herramienta muy útil siempre que se utilice considerando todas las variables que pueden influir en los resultados.

Las catástrofes industriales pueden implicar un alto riesgo de cáncer para trabajadores y población residente en las áreas contaminadas. Un ejemplo es la explosión en 1970 de un reactor de 2, 4, 5 - triclorofenol en Seveso, Italia, que liberó dibenzoparadioxinas policloradas y resultó en una mortalidad elevada subsiguiente por enfermedad de Hodgkin, cáncer de recto y pulmón, mieloma múltiple y leucemia.

Los perfiles de exposiciones a agentes cancerígenos ocupacionales pueden ser muy diferentes entre las mujeres y los hombres. En general, la cantidad de mujeres expuestas a agentes cancerígenos es menor que la de los hombres, y la distribución de los agentes a los que se exponen las mujeres puede ser diferente a la de aquellos.

A continuación se presentan las asociaciones que más frecuente cita la bibliografía internacional y nacional entre cáncer y ocupaciones de mujeres; cáncer y ocupaciones del sector de la salud; cáncer en actividades de la agricultura y exposiciones parentales y cáncer en sus descendientes.

#### **a) Cáncer ocupacional en mujeres**

La exposición ocupacional para el cáncer de mama ha recibido poca atención ya que el paradigma etiológico dominante implica factores relacionados con el estatus hormonal, que hasta hace poco han sido considerados ajenos al ambiente de trabajo y al medioambiente, en general. Los estudios epidemiológicos sobre la relación entre cáncer y ocupación en las mujeres son todavía escasos y relacionan el aumento en la frecuencia del cáncer de mama

en los países industrializados. Sumado a esto, la importancia de la aparición de nuevas industrias y el crecimiento del sector servicios han sido poco estudiados.

Investigaciones en poblaciones de mujeres con cáncer de mama sugieren asociaciones con radiación ionizante, campos electromagnéticos, plaguicidas (clordano, diclorodifeniltricloroetileno [DDT], mirex, hexaclorobenceno), solventes organoclorinados, bifenilos policlorinados y 2, 4, 7, 8 - tetraclorodibenzo para dioxina [TCDD], trabajo sedentario y una gran cantidad de empleos y profesiones con o sin exposiciones directamente cancerígenas. Los fluidos de actividades metalmecánicas parecen estar asociados con distintos tipos de cáncer, incluyendo también el de mama.

En general, la mayor frecuencia de cáncer de mama se asocia a la exposición a los siguientes agentes físicos o químicos:

- Radiaciones ionizantes
- Campos electromagnéticos de radiofrecuencia y campos electromagnéticos de muy baja frecuencia
- Estireno
- Solventes orgánicos
  - Mezclas de ácidos
  - Óxido de etileno
  - Plaguicidas

- Asbesto y/o fibras vítreas

Las ocupaciones más consistentemente asociadas con una mayor frecuencia de cáncer de mama son:

- *Secretarias y empleadas en tareas administrativas*
- *Docentes*
- *Enfermeras, médicas, odontólogas, trabaj. sanitarias*
- *Farmacéuticas*
- *Trabajadoras de la industria química*
- *Monjas*
- *Trabajadoras relacionadas con la industria de la telefonía*
- *Peluqueras y esteticistas*

Muchas de estas poblaciones de profesiones no tienen regulaciones que indiquen estudios de vigilancia de la salud siendo que deberían ser consideradas colectivos de riesgo a incluir en los programas de prevención y de monitoreo a través de biomarcadores que puedan prevenir la aparición de patologías como el cáncer.

Otro tipo de cáncer en mujeres, el cáncer de ovario ha sido asociado con emisiones de diesel y naftas, solventes aromáticos, asbesto, exposiciones a sustancias químicas en salas de belleza y a herbicidas como triazinas.

## **b) Cáncer en el sector de la salud**

Un manual reciente de la Organización Panamericana de Salud discute los peligros ocupacionales en el Sector, incluyendo los agentes cancerígenos. Entre los más reconocidos o potenciales que pueden presentarse en el ambiente de lugares de trabajo como los hospitales, se incluyen los mencionados en el Cuadro siguiente

| Productos de Policloruro de Vinilo (PVC) en Hospitales   |  |
|--|--|
| <b>Elementos descartables usados en cuidado médico</b>   | <b>Elementos descartables usados en cuidados médicos (continuación)</b>  |
| <b>Transfusiones y productos sanguíneos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Circuitos de aféresis</li><li>▪ Bolsas para sangre y tubuladuras</li><li>▪ Circuitos de oxigenación por membrana de extracorpórea.</li></ul>   | <b>Productos para terapia respiratoria</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Máscaras de nebulizar y para oxígeno, tiendas y tubuladuras</li><li>▪ Tubos endotraqueales y de traqueostomía</li><li>▪ Humidificadores, bolsas de agua estéril y tubos</li><li>▪ Catéteres y cánulas nasales</li><li>▪ Bolsas de resucitación</li><li>▪ Catéteres de aspiración</li></ul>  |
| <b>Colección de fluidos corporales</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Diálisis, peritoneal: bolsas de drenaje</li><li>▪ Bolsas colectoras de orina, catéteres urológicos y sistemas de irrigación</li><li>▪ Sistemas de drenaje de heridas: bolsas y tubos</li></ul>                  | <b>Materiales de oficina</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tapas de cuadernos y carpetas</li><li>▪ Divisiones plásticas para expedientes</li></ul>   |
| <b>Productos para alimentación enteral</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Sistemas de alimentación enteral (bolsas y tubos)</li><li>▪ Sondas nasogástricas</li><li>▪ Tubos para bombas sacaleche</li></ul>  | <b>Productos médicos duraderos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Equipos de diagnósticos y ensayo</li><li>▪ Cubiertas y cajas de instrumentos</li></ul>  |
| <b>Guantes de examinación</b>  | <b>Mobiliario y productos accesorios</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Rodamientos de cama, pasamanos y ruedas</li><li>▪ Pisos</li><li>▪ Tapizado de muebles</li><li>▪ Colchones inflables</li><li>▪ Cubiertas de colchones</li><li>▪ Cubiertas de almohadas</li><li>▪ Cortinas de duchas</li><li>▪ Cobertores térmicos</li><li>▪ Revestimientos de paredes</li><li>▪ Persianas de ventana y protectores</li></ul> |
| <b>Productos para terapia endovenosa (EV)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Catéteres</li><li>▪ Bolsas de solución</li><li>▪ Tubuladuras</li></ul>   | <b>Productos para la construcción</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Puertas</li><li>▪ Revestimientos eléctricos</li><li>▪ Conductos de agua y tubos de ventilación</li><li>▪ Membranas de revestimiento para techos</li><li>▪ Ventanas</li></ul>   |
| <b>Productos para terapia renal</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Hemodiálisis: tubuladuras y catéteres</li><li>▪ Elementos de diálisis peritoneal: recipientes de dializado (bolsas) y vías de intercambio (tubos)</li></ul>  |  |
| <b>Elementos médicos, envases y embalajes</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ "Film" de embalajes</li><li>▪ Bandejas médicas para elementos de diagnóstico y equipo médico</li></ul>   |  |
| <b>Productos utilizados por el paciente</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Urinales</li><li>▪ Paquetes de frío/ calor y almohadillas térmicas</li><li>▪ Elementos inflables y kits de emergencia</li><li>▪ Elementos de identificación del paciente (tarjetas y brazaletes)</li></ul> |  |

Tomado de: Salud sin daño. Reducir el uso del Policloruro de vinilo (PVC) en los Hospitales disponible en: <https://saludsindanio.org/documentos/americalatina/reducir-el-uso-del-policloruro-de-vinilo-pvc-en-los-hospitales>

Los estudios reportados de trabajadores que respiran cloruro de vinilo durante muchos años indican un aumento en la tasa de cáncer del hígado. También parece haber una relación entre respirar cloruro de vinilo durante períodos prolongados y cáncer de cerebro, de pulmón y ciertos tipos de leucemias. Los estudios de exposición prolongada en animales han demostrado un aumento de la tasa de cáncer de las mamas y del hígado asociado con exposición a niveles muy bajos (50 ppm) de cloruro de vinilo. Los animales de laboratorio a los que se administra diariamente cloruro de vinilo en forma oral (2 mg/kg/día) durante toda la vida sufrieron un aumento del riesgo de desarrollar cáncer del hígado.

La IARC ha determinado que el cloruro de vinilo es carcinogénico para humanos.

Otros agentes cancerígenos reconocidos o potenciales presentes en el sector de la salud se muestran en el siguiente cuadro:

| Agentes cancerígenos reconocidos o potenciales, presentes en el Sector Salud   |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Óxido de etileno. Esterilizante. IARC Grupo 1</li><li>• Formaldehído. Agente para esterilizar y embalsamar. IARC Grupo 1</li><li>• Humo de tabaco ambiental (de cotrabajadores, pacientes o visitantes). IARC Grupo 1</li><li>• Tricloroetileno y tetracloroetileno. Lavado en seco. IARC Grupo 2A</li><li>• Benceno. Solvente, componente de gasolina, laboratorios. IARC Grupo 1</li><li>• Asbesto. Aislamiento. IARC Grupo 1. La exposición puede ocurrir en edificios viejos.</li><li>• Drogas, hormonas y antibióticos cancerígenos. Agentes cancerígenos del Grupo 1 que incluyen agentes citotóxicos y antineoplásicos (para compuestos específicos y consideraciones de prevención, ver IARC<sup>12</sup> y Connor &amp; McDiarmid<sup>50</sup>).</li><li>• Plaguicidas cancerígenos</li><li>• 2, 3, 7, 8 – tetraclorodibenzo para dioxina (2, 3, 7, 8-TCDD, Grupo 1) formado en los incineradores de desechos de hospitales.</li><li>• Radiación ionizante: rayos X (Grupo 1)</li><li>• Virus en el ambiente laboral: de la hepatitis B, de la hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), herpes, papiloma humano (Grupo 1)</li><li>• Agentes cancerígenos en los desechos de hospitales</li><li>• Gases anestésicos</li></ul> |

Tomada de Partanen, T., P. Monge y C. Wesseling 2009. Causas y prevención del cáncer ocupacional. Acta méd. costarric. Vol 51 (4): 196-205

### **c) Cáncer en la agricultura**

Las actividades llevadas a cabo en la agricultura y ganadería se caracterizan por estar en contacto con sustancias químicas altamente tóxicas en su gran mayoría.

Existe evidencia epidemiológica y experimental de que el incremento en casos de cáncer en poblaciones en contacto con plaguicidas, podría ser considerado una consecuencia directa del daño genético generado por la exposición a estas sustancias.

La realización de estudios que permitan identificar las posibles alteraciones precoces derivadas de la exposición crónica a plaguicidas es necesaria no solo para avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de estos agentes, sino también para realizar una intervención sanitaria de carácter preventivo, que presentaría grandes ventajas de tipo terapéutico (posible intervención precoz), así como una gran disminución de los recursos sanitarios que, en caso de desarrollarse una patología crónica, habría que poner a disposición de estos individuos.

Los resultados de investigaciones sobre cáncer en trabajadores agrícolas ilustra la necesidad de implementar pautas generales para minimizar o prevenir la exposición a plaguicidas.

La IARC declaró en 2015, cinco plaguicidas como cancerígenos "posibles" o "probables". En la revista The Lancet Oncology se detallan los hallazgos de los investigadores que dan cuenta de esos resultados. El herbicida glifosato y los insecticidas diazinón y malatión se clasificaron como "probablemente cancerígenos para los humanos". Al mismo tiempo, los insecticidas tetraclorvinfos y paratión fueron indicados como "posiblemente cancerígenos para el ser humano" (Grupo 2B) por esta agencia, con sede en la ciudad francesa de Lyon. Estos dos últimos productos se colocaron en el llamado Grupo 2B establecido por la IARC al hallarse "evidencias convincentes" de que causaron cáncer a animales de laboratorio. El tetraclorvinfos está prohibido en la Unión Europea, aunque en Estados Unidos continúa usándose, y el uso de paratión está restringido desde los años 80 del siglo pasado. El

insecticida malatión ingresó en el Grupo 2A por las "evidencias limitadas" de que produciría linfoma no-Hodgkin y cáncer de próstata en humanos, según recogen estudios publicados desde 2001 y realizados en agricultores de Estados Unidos, Canadá y Suecia. Este agente se usa en la agricultura y se produce en grandes cantidades en todo el mundo, aunque la exposición de la población es baja y sucede principalmente en residencias cercanas a áreas en las que se ha utilizado. El diazinón es "probablemente cancerígeno" al haber "evidencia limitada" de su relación con la aparición de linfoma no-Hodgkin y cáncer de pulmón en personas expuestas al mismo, según estudios realizados en Estados Unidos y Canadá. Existe una "fuerte evidencia" de que el diazinón indujo daños sobre el ADN o sobre los cromosomas. Se ha utilizado normalmente en agricultura y para el control de insectos de las viviendas y del jardín, aunque su volumen de producción es relativamente bajo, especialmente después de las restricciones que entraron en vigencia en 2006 en Estados Unidos y la Unión Europea. Sobre el herbicida glifosato hay "evidencia limitada" de que puede producir linfoma no-Hodgkin en seres humanos, y hay pruebas "convincientes" de que puede causar cáncer en animales de laboratorio. Este último tiene el mayor volumen de producción global de todos los herbicidas, y se utiliza sobre todo en la agricultura.

En Argentina, el problema derivado del uso de plaguicidas tiene poca atención en el sistema de salud. Esta situación se relaciona con un subregistro de las intoxicaciones (Souza, 2007). Un alto porcentaje de la población argentina se dedica a la agricultura y vive en sectores rurales donde se emplean grandes cantidades de sustancias para el control de plagas en actividades agrícolas. Igualmente se conoce que una alta proporción de la población está real y potencialmente expuesta a estos plaguicidas no solo por participar



directamente en actividades laborales, sino también por las diversas pulverizaciones que se realizan y que llegan involuntariamente a las viviendas, provocando un aumento de las posibilidades de que se presenten efectos nocivos en la salud de estos pobladores.

#### **d) Exposiciones parentales a agentes cancerígenos y cáncer en los descendientes**

Algunos estudios han reportado asociaciones con ocupaciones paternas por exposiciones a campos electromagnéticos, pinturas, solventes, radiación, compuestos de hidrocarburos (productos de petróleo, plásticos, hule, solventes clorinados, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y tetracloroetileno) y agentes químicos usados en la agricultura.

Se mostró evidencia de una relación causal entre leucemia infantil y exposición de los padres a plaguicidas organofosforados, y se señalaron entre los posibles agentes etiológicos, los plaguicidas picloram, benomyl, paraquat, foxim, mancozeb, malatión, diclorvos y metilditiocarbamato sódico.

La exposición ocupacional a plaguicidas por parte de los padres y madres también se ha vinculado con el desarrollo de neuroblastoma y tumor de Wilms.

Se han demostrado asociaciones entre las exposiciones paternas a pinturas y a hidrocarburos, con leucemias infantiles y cáncer del sistema nervioso central.

La exposición paterna a humos de soldadura se ha asociado con retinoblastoma, así como la exposición a plomo con el desarrollo de tumor de Wilms, y la exposición materna ocupacional a polvo de madera antes del embarazo, con el desarrollo de leucemias y linfoma no Hodgkin.

También las exposiciones a humos y polvos metálicos, en particular de plomo, se han asociado con leucemias infantiles, tanto por exposiciones maternas como paternas.

En cuanto a agentes de naturaleza no química es de especial interés la asociación establecida entre la exposición ocupacional a radiación ionizante y el riesgo elevado de desarrollar leucemias y linfoma no Hodgkin en niños, la que ha sido bien documentada por varios brotes ocurridos en la historia, en hijos de trabajadores de distintas plantas nucleares en el mundo.

## **Prevención**

Para prevenir el cáncer laboral se requiere fundamentalmente:

- determinar los agentes causantes en el lugar de trabajo, los que pueden ser: químicos (compuestos o mezclas tales como materias primas, productos principales o intermedios, subproductos, aditivos y otros agentes usados en procesos y operaciones, y residuos), físicos (energías, radiaciones, polvos y fibras), o biológicos e infecciosos (bacterias, virus, hongos y parásitos).
- determinar factores como la extensión y la intensidad de la exposición, el potencial cancerígeno, mutágeno, tóxico y genotóxico, y la factibilidad del control de la exposición.
- considerar el biomonitoreo de exposiciones y de eventos centinelas en poblaciones expuestas a agentes cancerígenos (tóxicos) en su trabajo.

## **Conclusión**

Existe numerosa bibliografía que da cuenta de los efectos cancerígenos de agentes ambientales y del rol de la evaluación de daño en el material genético como señal temprana de riesgo para el desarrollo de cáncer.

La importancia en la detección precoz del daño genético radica en que permite tomar las medidas necesarias para disminuir o suprimir la exposición al agente deletéreo cuando aún éste es reversible, disminuyendo por tanto el riesgo de desarrollar enfermedades. Por ese motivo, los ensayos de genotoxicidad deberían ser considerados como herramientas indispensables en la implementación de una completa vigilancia médica en personas potencialmente expuestas a diversos contaminantes ambientales con el fin de prevenir la ocurrencia de tumores de origen ambiental y especialmente laboral. Por otro lado, la aplicación de ensayos de genotoxicidad es útil para detectar posibles efectos a largo plazo de sustancias que se introducen al mercado sin conocer con exactitud su capacidad de afectar la salud humana y ambiental.

Existe una falta de conciencia ciudadana acerca de las verdaderas amenazas a las que está expuesto el material genético y los riesgos de salud que ello implica por lo tanto uno de los desafíos que se enfrenta la comunidad científica.

Con toda la evidencia epidemiológica y experimental con que se cuenta es posible afirmar que el cáncer ocupacional en general, se puede prevenir y que los obstáculos que se presentan para prevenirlo no son de naturaleza técnica, científica o médica sino política y/o económica.

## Bibliografía consultada

- Aiassa, D., F. Mañas, N. Bernardi, N. Gentile, Á. Méndez, D. Roma y N. Gorla. 2014. Monitoreo de Genotoxicidad en personas expuestas a plaguicidas. Estudio preliminar en niños. *Cuestiones de Población y Sociedad* 4(4): 73-84. Argentina.
- Albertini RJ. 1999. Biomarker responses in human populations: towards a worldwide map. *Mutat. Res.* 428(1-2): 217-226.
- Albertini, R., D. Anderson, G. Douglas, L. Hagmar, K. Hemminki, F. Merlo, A. Natarajan, H. Norppa, D. Shuker, R. Tice, M. Waters y A. Aitio. 2000. IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. *International Programme on Chemical Safety. Mutation Research* 463: 111-172.
- Ames, B. 1979. Identifying environmental chemicals causing mutations and cancer. *Science* 204: 587-593.
- Arango S. 2011. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública* 30(1): 75-82
- Atamna H, I. Cheung, B. Ames. 2000. A method for detecting a basic sites in living cells: Age-dependent changes in base excision repair. *PNAS* 97(2): 686-691.
- Au WW, O.. Badary y M. Heo. 2001. Cytogenetic assays for monitoring populations exposed to environmental mutagens. *Occup Med.* 16(2):345-357.
- Barbosa, M. C., D. Aiassa y F. Mañas. 2017. Evaluación de daño al ADN en leucocitos de sangre periférica humana expuestos al herbicida Glifosato. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental.* 4(33) 403-410. DOI: 10.20937/RICA.2017.33.03.04 ISSN 0188-4999.
- Bernardi, N., N. Gentile, F. Mañas, Á. Méndez, N. Gorla y D. Aiassa. 2015. Assessment of the level of damage to the genetic material of children exposed to pesticides in the province of Córdoba. *Archivos Argentinos de Pediatría* 113(1): 126-132
- Bertazzi P, D. Consonni, S. Bachetti, M. Rubagotti, A. Baccarelli, C. Zocchetti C, et al. 2001. Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *Am J Epidemiol.* 53:1045-7.
- Boffetta P. y M. Kogevinas. 1999. Introduction: epidemiologic research and prevention of occupational cancer in Europe. *Environ Health Perspect* 107(Suppl 2):229-31.
- Bolognesi, C., A. Creus, P. Ostrosky-Wegman, y R. Marcos. 2011. Micronuclei and pesticide exposure. *Mutagenesis* 26(1): 19-26.
- Bonassi S. y W. Au. 2002. Biomarkers in molecular epidemiology studies for health risk prediction. *Mutation Research* 511(1):73-86.
- Bonassi, S.; D. Ugolini, M. Kirsch-Volders, U. Strömberg, R. Vermeulen y J. Tucker. 2005. Human population studies with cytogenetic biomarkers: Review of the literature and future perspectives. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 45(2-3): 258-270
- Brugère J, C. Naud. 2003. La reconnaissance de cancers professionnels en Europe. *BTS Newslet* 21:42-3.
- Buffler P., M. Kwan, P. Reynolds y K. Urayama. 2005. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: Appraising the evidence. *Cancer Invest.* 21:60-75.
- Calvert G., E. Ward, T.. Schnorr, L.. Fine. 1998. Cancer risks among workers exposed to metalworking fluids: a systematic review. *Am J Ind Med.* 33:282-92.
- Carpenter L. y E. Roman. 1999. Cancer and occupation in women: identifying associations using routinely collected national data. *Environ Health Perspect* 107(Suppl 2):299-303.
- Castro R.; V. Ramírez y P. Cuenca. 2004. Micronúcleos y otras anomalías nucleares en el epitelio oral de mujeres expuestas ocupacionalmente a plaguicidas. *Revista de Biología Tropical* 52(3):611-621.
- Chaves J, T. Partanen, C. Wesseling, F. Chaverri, P. Monge, C. Ruepert et al. 2004. Matriz de exposiciones ocupacionales a agentes cancerígenos y plaguicidas en Costa Rica. *Serie Informes Técnicos IRET No 2.* Heredia, Costa Rica. Universidad Nacional, Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas.
- Chaves J, T. Partanen, C. Wesseling, F. Chaverri, P. Monge, Ruepert C, et al. 2005. TICAREX: Exposiciones ocupacionales a agentes cancerígenos y plaguicidas en Costa Rica. *Arch Prev Riesgos Labor.* 8:30-7.
- Committee on Pesticides in the Diets of Infants and Children. National Research Council. *Pesticides in the diets of infants and children.* Washington, DC: National Academy Press 1993.
- Cuenca, P.; y V. Ramírez. 2004. Aberraciones cromosómicas en trabajadoras expuestas ocupacionalmente a plaguicidas. *Revista de Biología Tropical* 52: 219-224.
- Daniels JL, A. F. Olshan y D.A. Savitz. 1997. Pesticides and childhood cancers. *Environ Health Perspect.* 105:1068-77.

- Di Fiore R, A. D'Anneo, G. Tesoriere y R. Vento. 2013. RB1 in cancer: different mechanisms of RB1 inactivation and alterations of pRb pathway in tumorigenesis. *J Cell Physiol.* 228(8):1676-87.
- Donna A, P. Crosignani, F. Robutti, P. Betta, R. Bocca, N. Mariani N, et al.. 1990. Triazine herbicides and ovarian epithelial neoplasms. *Scand J Work Environ Health.* 16:445-7.
- Fernández Russo, G. A.H. 2016. La actividad humana y el origen ambiental del cáncer. *Inman* 5(1):88-91.
- Fundia, A. y I. Larripa. 1996. Participación de los sitios frágiles en cáncer. *Med (Buenos Aires)* 56, 393-396.
- Gentile, N., B. Bosch, F. Mañas, N. Gorla y D. Aiassa. 2015. La situación ambiental de una zona de cultivo afectada por plaguicidas y las repercusiones en la salud humana. *Salud (i) Ciencia.* ISSN 1667-8982. Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Argentina. Disponible en <http://www.siicsalud.com/dato/experto.php/144778> Q4
- Gentile, N., N. Bernardi, B. Bosch, F. Mañas y D. Aiassa. 2016. Estudios de genotoxicidad en trabajadores rurales y familias. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* 35(3): 228-239. ISSN 0864-0300.
- Ghafoor A., J. Feuer, M. Thun et al. 2005. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 55:10-30.
- Gil F. y A. Pla. 2001. Biomarkers as biological indicators of xenobiotic exposure. *J Appl Toxicol* 21 (4): 245-55.
- Grandjean P, S. Brown, P Reavey y D. Young. 1994. Biomarkers of chemical exposure: State of the art. *Clin Chem* 40: 1360-1362.
- Guidelines for Mutagenicity Risk Assessment. EPA/630/R-98/003. Federal Register 1986; 51(185):34006-34012.
- Guo J, T. Kauppinen, P. Kyyronen, P. Heikkila, M. Lindbohm y E. Pukkala. 2004. Risk of esophageal, ovarian, testicular, kidney and bladder cancers and leukemia among Finnish workers exposed to diesel or gasoline exhaust. *Int J Cancer.* 20:286-92.
- Hagmar L, S. Bonassi, U. Stromberg et al. 1998. Cancer predictive value of cytogenetic markers used in occupational health surveillance programs: a report from an ongoing study by the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health. *Mutat Res* 405(2):171-178.
- Holland, N.; C. Bolognesi, M. Kirsh-Volders, S. Bonassi, E. Zeiger y S. Knasmueller. 2008. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutation Research* 656(1-2): 93-108.
- Kauppinen T, J. Toikkanen, D. Pedersen, R. Young, M. Kogevinas, W. Ahrens. 1998. Occupational exposure to carcinogens in the European Union in 1990-1993. CAREX. International information system on Occupational Exposure to Carcinogens. Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health.
- López, S. L.; D. Aiassa, S. Benítez-Leite, R. Lajmanovich, F. Mañas, G. Poletta, N. Sánchez, M. F. Simoniello y A. E. Carrasco. 2012. Pesticides Used in South American GMO-Based Agriculture: A Review of Their Effects on Humans and Animal Models. In James C. Fishbein and Jacqueline M. Heilman, editors: *Advances in Molecular Toxicology* 6:41-75.
- Malik MA, A. Gupta, S. A. Zargar y B. Mittal. 2013. Role of genetic variants of deleted in colorectal carcinoma (DCC) polymorphisms and esophageal and gastric cancers risk in Kashmir Valley and meta-analysis. *Tumour Biol.* Jun 14.
- Mavaddat N, D. Barrowdale, IL. Andrulis, S. Domchek, D. Eccles, H. Nevanlinna H, et al.2012. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 21(1):134-47.
- Meinert R, J. Schuz, U. Keltsch, P. Kaatsch y J. Michaelis. 2000. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol.* 151:639-46.
- Mirer F. 2003. Updated epidemiology of workers exposed to metalworking fluids provides sufficient evidence for carcinogenicity. *Appl Occup Environ Hyg.* 18: 902-18.
- Monge P, C. Wesseling, J. Guardado, I. Lundberg, A. Ahlbom, K. Cantor et al. 2007. Parental occupational exposure to pesticides and risk of childhood leukemia in Costa Rica. *Scand J Work Environ Health.* 33:293-303.
- National Cancer Center for Health Statistics, 2006. Centers for Disease Control and Prevention. US Mortality Public Use Data Tapes 1960 to 2002. American Cancer Society Surveillance Research.
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). 1998. Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Metalworking Fluids. NIOSH, Cincinnati, OH DHEW (NIOSH) Publication No. 98-102.

- Organización Panamericana de la Salud. Salud y seguridad de los trabajadores del sector salud. Manual para gerentes y administradores. Washington D.C. 2005: Organización Panamericana de Salud.
- Partanen, T., P. Monge y C. Wesseling 2009. Causas y prevención del cáncer ocupacional. *Acta méd. costarric.* Vol 51 (4): 196-205
- Pesatori A, D. Consonni, S. Bachetti, C. Zocchetti, M. Bonzini, A. Boccarelli et al. 2003. Short- and long-term morbidity and mortality in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident". *Ind Health.* 41:127-38.
- Phillips, D.; y S. Venitt (eds.). 1995. *Environmental Mutagenesis*. Bios Scientific. London. 403 p.
- Pollack, A.; A. Hanlon, E. Horwitz, S. Feigenberg, A. Konski, B. Movsas, et al. 2006. Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 64(2): 518-26.
- Pollán, M. 2001. Cáncer de mama en mujeres y ocupación: revisión de la evidencia existente *Gac Sanit* 15(Supl. 4):3-22
- Prieto González, E. A. 2007. Deterioro genómico y manipulación genética. Desequilibrio en la prioridad de las agendas públicas. *Acta Bioethica* 13 (2): 223- 231
- Ramírez, V. y P. Cuenca. 2002. Daño del ADN en trabajadoras bananeras expuestas a plaguicidas en Limón, Costa Rica. *Revista de Biología Tropical.* 50(2):507-518.
- Reddy, E., R.. Reynolds, E.Santos y M. Barbacid. 1982. A point mutation is responsible for the acquisition of transforming properties by the T24 human bladder carcinoma oncogene. *Nature* 300: 149-152.
- Ries L, M. Smith, J. Gurney, M. Linet, T. Tamra, J. Young y G. Bunin (eds). 1999. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub No. 99-4649. Bethesda, MD.
- Rosales-Rimache J, N. Malca, J. Alarcón, M. Chávez y M. Gonzáles. 2013. Daño genotóxico en trabajadores de minería artesanal expuestos al mercurio. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 30(4):595-600.
- Rosin M. 1992. The use of the micronucleus test on exfoliated cells to identify anti-clastogenic action in humans: a biological marker for the efficacy of chemopreventive agents. *Mutat Res.* 267:265-76
- Savitz D., J. Chen. 1990. Parental occupational and childhood cancer: review of epidemiological studies. *Environ Health Perspect.* 88, 325-37.
- Schulte P. y J. Hauser. 2011. The use of biomarkers in occupational health research, practice, and policy. *Toxicology Letters.*
- Shen N, E. Weiderpass, A. Anttila, MS Goldberg, KM Vasama-Neuvonen, P. Boffetta, et al. 1998. Epidemiology of occupational and environmental risk factors related to ovarian cancer. *Scand J Work Environ Health.* 24:175-82.
- Silins I. y J. Högberg. 2011. Combined toxic exposures and human health: biomarkers of exposure and effect. *Int J Environ Res Public Health* 8 (3): 629-47.
- Sutherland, G. y R. Richards. 1999. Fragile sites-cytogenetic similarity with molecular diversity. *American Journal of Human Genetics* 64: 354-359.
- Télez, M.; E. Ortiz-Lastra, A. J. González, P. Flores, I. Huerta, J. M. Ramírez, M. Barasoain, B. Criado, I. Arrieta. 2010. Assessment of the genotoxicity of atenolol in human peripheral blood lymphocytes: Correlation between chromosomal fragility and content of micronuclei. *Mutation Research* 695: 46-54.
- Varea, M.C., C. Masoero, N. Gentile, B. Bosch y D. Aiassa. 2016. Biomarcadores posibles para evaluar la exposición laboral a plaguicidas. *Revista de Toxicología en Línea (ReTeL)* 45: 13-26 ISSN 1668-091X. Disponible en: <http://www.sertox.com.ar/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=943>
- Vasama-Neuvonen K, E. Pukkala , H. Paakkulainen, P. Mutanen, E. Weiderpass, P. Boffetta et al. 1999. Ovarian cancer and occupational exposures in Finland. *Am J Ind Med.* 36:83-9.
- Walsh K, T. Rice, P Decker, M. Kosel, T. Kollmeyer, H. Hansen et al. 2013. Genetic variants in telomerase-related genes are associated with an older age at diagnosis in glioma patients: evidence for distinct pathways of gliomagenesis. *Neuro Oncol.* 15(8):1041-7.
- Weiderpass E, E. Pukkala, T. Kauppinen, P. Mutanen, H. Paakkulainen, K. Vasama-Neuvonen et al. 1999. Breast cancer and occupational exposures in women in Finland. *Am J Ind Med.* 36:48-53.
- Weiderpass E, H. Vainio, T Kauppinen, K. Vasama-Neuvonen, T. Partanen, E. Pukkala E. 2003. Occupational exposures and gastrointestinal cancers among Finnish women. *J Occup Environ Med.* 45:305-15.

- Welp E, E. Weiderpass, P. Boffetta, H. Vainio, K. Vasama-Neuvonen, S. Petralia et al. 1998. Environmental risk factors of breast cancer. Scand J Work Environ Health. 24:3-7.
- Yokota J. Tumor progression and metastasis. Carcinogenesis. 2000 Mar;21(3):497-503.
- Zahn SH y MH Ward. 1998. Pesticides and childhood cancer. Environ Health Perspect. 1998; 106 (suppl. 3), 909-25.