



Módulo 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Nivel 1. Resumen General

Nivel 2. Desarrollo del Tema

- **1. Mutagénesis Química**
- **2. Carcinogénesis Química**
- **3. Carcinogénesis Experimental**
- **4. Clasificación Clínica y Patológica de las Neoplasias**
- **5. Epidemiología del Cáncer**
- **6. Evaluación del Riesgo Cancerígeno y Mutagénico de los Productos Químicos**

Nivel 3. Para Saber Más

Nivel 4. Autoevaluación

Autores:

1. Mutagénesis química

Oscar Herrero Felipe. Universidad Nacional de Educación a Distancia

2. Carcinogénesis química

Eduardo de la Peña de Torres. Investigador
Consejo Superior de Investigaciones Científicas

3. Carcinogénesis experimental

Paulino García Partida. Catedrático de la Universidad Complutense, Madrid
Carlos César Pérez García, Profesor y Director del Animalario de la Universidad de León
Cándido Gutiérrez Panizo. Catedrático de la Universidad de Murcia.

4. Clasificación clínica y patológica de las neoplasia

Francisco Ayala de la Peña. Médico Adjunto Oncología.
Hospital Morales Meseguer. Murcia

5. Epidemiología del cáncer

Carmen Martínez García. , María José Sánchez Pérez.
Registro de Cáncer de Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública

6. Evaluación del riesgo cancerígeno y mutagénico de los productos químicos

Carmen Barrueco Fernández-Cuervo. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Colaboran: AETOX, RITSQ, FEIQUE, REMA, CETox, DiagnosTM , CIT, Farmatoxi, Toxicol, 3ERRES, Busca-tox.com, Buscaalternativas.com

© Curso de Experto Internacional en Toxicología 2012. Cítese como "de la Peña y cols." "Mutagénesis y carcinogénesis química"; En M. Repetto (ed.)
Postgrado en Toxicología. Ilustre Colegio Oficial de Químicos. Sevilla. CD-ROM. 2012". ISBN:13: 978-84-695-3142-6. Depósito Legal: SE-1047-08

Resumen General

Autor: Eduardo de la Peña de Torres. Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

La capacidad de un agente de producir una neoplasia maligna o un cáncer se denomina carcinogénesis y mutagénesis a la capacidad de producir un efecto heredable en el material genético. En este módulo vamos a considerar los elementos de valoración de la inducción de mutagénesis, carcinogénesis, clasificación clínica y patológica de las neoplasias, epidemiología del cáncer y la evaluación del riesgo cancerígeno y mutagénico de los productos químicos.

La primera descripción epidemiológica de un cáncer ocupacional, producido por un factor ambiental, fue realizada por Percivall Pott (1775) y corresponde al cáncer de escroto de los niños deshollinadores de Londres. En cuanto al cáncer experimental, Yamahira e Ichikawa (1915) fueron los primeros en inducirlo, mediante la pincelación reiterada con alquitrán u hollín de hulla, en el pabellón auditivo del conejo.

El descubrimiento de la mutagénesis inducida por agentes físicos, como los rayos X (Muller, 1927) y la radiación ultravioleta (Altenburg, 1934, citado por Hollaender, 1982), o químicos, como el gas mostaza (Auerbach & Robson, 1947), sirvió de punto de partida para la búsqueda de métodos sensibles capaces de detectar la presencia de mutaciones. Esto se consiguió en el año 1975, cuando Ames y colaboradores presentaron el ensayo *Salmonella/microsoma* que, además de ser un método sensible para detectar mutágenos, puso de manifiesto la correlación existente entre mutagenicidad y carcinogenicidad (Ames *et al.* 1975). Desde entonces, estos dos conceptos han permanecido ligados indiscutiblemente. Ducckrey (1973) utilizó el término genotoxicología y lo definió como: ***cualquier agente que, en virtud de sus propiedades físicas o químicas, puede inducir o producir cambios hereditarios de aquellas partes del aparato genético que ejercen el control de homeostasis de las células somáticas, determinando así su transformación maligna.***

En este capítulo de mutagénesis y carcinogénesis química consideraremos los siguientes apartados:

1. Mutagénesis química

Oscar Herrero Felipe. Universidad Nacional de Educación a Distancia

2. Carcinogénesis química

Eduardo de la Peña de Torres. Investigador de Consejo Superior de Investigaciones Científicas

3. Carcinogénesis experimental

Paulino García Partida. Catedrático de la Universidad Complutense, Madrid

Carlos César Pérez García, Profesor y Director del Animalario de la Universidad de León

Cándido Gutiérrez Panizo. Catedrático de la Universidad de Murcia.

4. Clasificación clínica y patológica de las neoplasias

Francisco Ayala de la Peña. Médico Adjunto Oncología. Hospital Morales Meseguer. Murcia

5. Epidemiología del cáncer

Carmen Martínez García. María José Sánchez Pérez.

Registro de Cáncer de Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública

6. Evaluación del riesgo cancerígeno y mutagénico de los productos químicos

Carmen Barrueco Fernández-Cuervo. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

La valoración de la capacidad mutagénica y cancerígena de una sustancia forma parte de la evaluación toxicológica de esta, ello permite poder conocer el riesgo que dicha sustancia o productos representa para la salud humana; siendo una prioridad en la actual normativa europea, es el uso de los métodos alternativos a la experimentación animal, aplicando las tres erres de Rusell & Burch (1959) - reducción, refinamiento y reemplazo - que se vienen promoviendo desde la Red Española de Métodos Alternativos a la Experimentación Animal, REMA [<http://www.remanet.net/>].

1. Mutagénesis Química

Autor: Óscar Herrero Felipe

Universidad Nacional de Educación a Distancia

1.1 Introducción

1.2 Desarrollo Histórico

1.3 Clasificación de los daños en el material genético

1.3.1 Mutaciones puntuales o génicas

1.3.2 Mutaciones cromosómicas

1.3.3 Mutaciones genómicas

1.3.4 Otros efectos en el ADN

1.4 Valoración del potencial mutagénico

1.4.1 Introducción

1.4.2 Clasificación de los ensayos de mutagenicidad según el punto final a evaluar

1.4.2.1 Ensayos para mutaciones génicas

1.4.2.2 Ensayos para mutaciones cromosómicas

1.4.2.3 Ensayos para otros efectos en el material genético

1.1 Introducción

La función de la toxicología genética es la identificación y el análisis de la acción de aquellos agentes que interaccionan con los ácidos nucleicos para alterar el material hereditario de los organismos vivos. Estos agentes se denominan genotóxicos. Numerosos compuestos producen daños en el material genético a concentraciones en las que se produce una citotoxicidad aguda inespecífica y muerte. Sin embargo, el principal objetivo de los toxicólogos genéticos es analizar y detectar el potencial dañino de agentes altamente específicos para interaccionar con el material genético produciendo alteraciones en los elementos genéticos a concentraciones subtóxicas.

Llamamos genotoxicidad a la capacidad de producir un daño en el material genético. Este daño puede ser de dos tipos: mutagénico o carcinogénico.

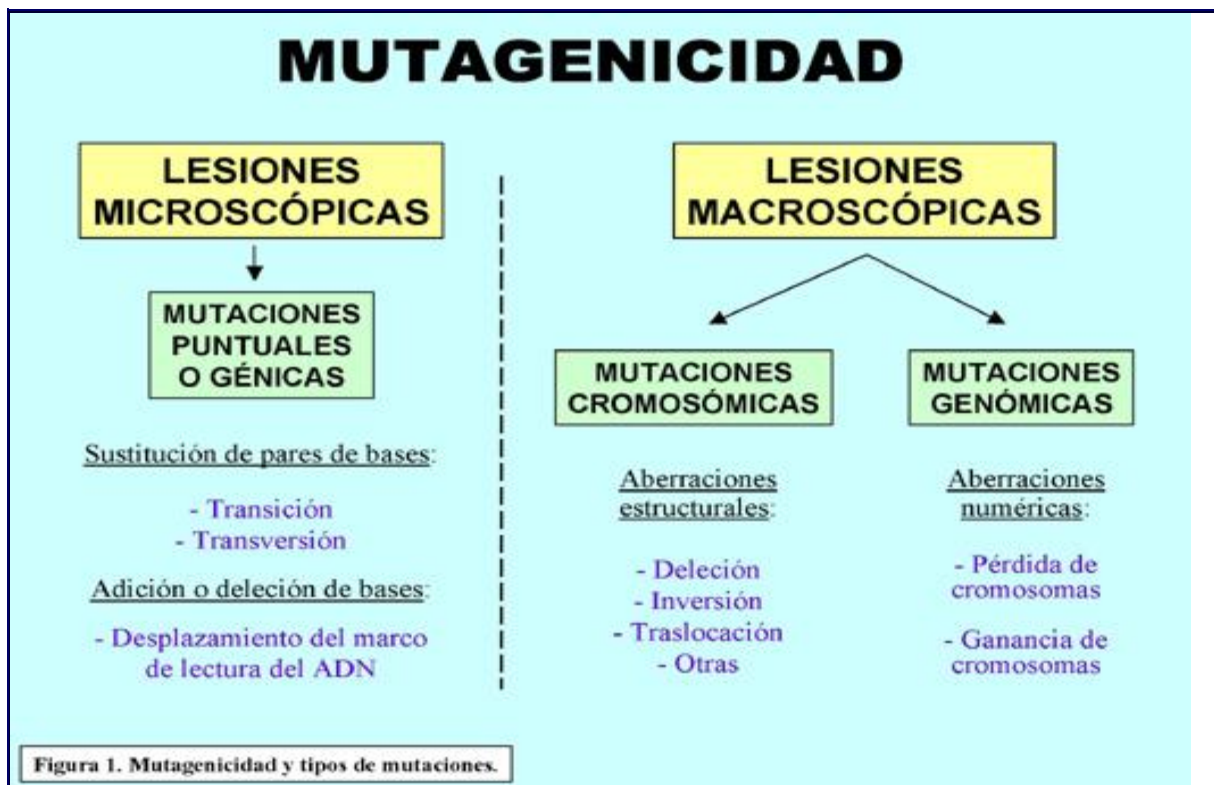
Mutagenicidad es la capacidad de inducir mutaciones. Consideramos mutágenos a aquellos agentes químicos y físicos capaces de producir una mutación. En este grupo se incluyen agentes como la radiación, los agentes químicos y muchos carcinógenos.

Una mutación es cualquier cambio heredable en el material genético (ver Figura 1), ya sea la transformación química de un gen individual (mutación genética o puntual), que altera la función de dicho gen, la reorganización, ganancia o pérdida de una parte de un cromosoma, que puede ser microscópicamente visible (mutación cromosómica), o el cambio en el número de cromosomas de un genoma (mutación genómica). La mutación puede darse tanto en células germinales, heredada por las generaciones siguientes del organismo, como somáticas, perpetuada en un linaje celular por división celular. Es importante destacar que determinados tipos de mutaciones pueden resultar de la interacción de agentes con dianas distintas del ADN, como por ejemplo el huso mitótico.

Carcinogenicidad es la capacidad de inducir neoplasias malignas. Consideramos carcinógenos a aquellos agentes físicos, químicos o biológicos capaces de aumentar la frecuencia de aparición de neoplasias malignas, ya sea directamente o a través de un metabolito electrofílico. Muchos carcinógenos químicos no son intrínsecamente carcinógenos, sino que requieren una activación metabólica para expresar su potencial carcinogénico. La inducción de neoplasias benignas puede, en algunas circunstancias, contribuir a clasificar un agente como carcinogénico.

Una neoplasia es una transformación celular incontrolada que da como resultado la formación de un tumor, es decir, el crecimiento anormal de un tejido, en tipo y estructura, que no cumple ninguna función fisiológica.

Para convertirse en una mutación, que dé lugar a un cambio en la información genética que sea transmitido a futuras generaciones de células u organismos, el daño en el ADN (ver Figura 2) debe de alguna manera ser "fijado".



TIPO DE DAÑO EN EL ADN	TIPO DE AGENTE
Alquilación de bases de ácidos nucleicos	Agentes alquilantes
Daño en las bases de ácidos nucleicos	Rayos X
Formación de radicales	Radiación electromagnética
Formación de sitios apurínicos o apirimidínicos	Agentes alquilantes
Roturas de cadena simple	Radiación ionizante
Daños en el esqueleto de fosfato-desoxirribosa	Agentes alquilantes
Roturas de doble cadena	Radiación ionizante
Inserciones de nuevas moléculas	Acridinas
Puentes cruzados entre cadenas	Agentes alquilantes
Puentes cruzados entre las proteínas del ADN	Rayos X y agentes alquilantes

Figura 2. Tipos de daño en el ADN y agentes que lo provocan.

No todos los daños en el ADN conducen necesariamente a una mutación. Deben tenerse en cuenta los mecanismos endógenos de reparación del ADN. Una vez sufrido un cambio primario en el ADN, la célula puede responder de distintas maneras:

a) La célula puede reparar el daño y restaurar la molécula de ADN a su estado original, en cuyo caso no existen consecuencias genéticas (no existe mutación).

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

- b) La célula puede morir, por ejemplo si la lesión en el ADN impide su replicación, en cuyo caso tampoco existen consecuencias genéticas ya que la posibilidad de que la mutación ocurra queda eliminada.
- c) El ADN puede ser reparado de forma incorrecta pero en un sitio sin consecuencias genéticas (por ejemplo, en una zona que no forme parte de la secuencia de un gen).
- d) El ADN puede ser reparado de forma incorrecta en un sitio con consecuencias genéticas y se mantienen los errores en la replicación, lo que puede dar lugar a alteraciones estables en la secuencia de nucleótidos.

Sólo el último de estos cuatro casos conduce a mutaciones. Las consecuencias derivadas de la aparición de mutaciones dependen de si las células afectadas son germinales o somáticas:

1) Células germinales.

Si las mutaciones son dominantes y resultan en muerte prematura o impiden la reproducción, no serán transmitidas. Sin embargo, las mutaciones expresadas a lo largo de la vida serán transmitidas y afectarán a futuras generaciones. Por el contrario, las mutaciones recesivas no serán observadas cuando se presenten en heterocigosis (es decir, cuando el individuo posea sólo una copia del gen mutado), sino sólo en casos de homocigosis (cuando las dos copias del gen posean la mutación). Por tanto, las mutaciones recesivas y dominantes pueden distinguirse en cuanto al tiempo en que aparecen sus efectos en una determinada población. Los efectos de mutaciones dominantes nuevas serán aparentes en la primera generación tras su inducción, mientras que pueden pasar varias generaciones hasta que las mutaciones recesivas sean expresadas. Un aumento en la frecuencia de mutaciones claramente dominantes en una población es un reflejo claro de la inducción de tales mutaciones en los gametos de la generación parental. Sin embargo, la frecuencia en el caso de las mutaciones recesivas representa una acumulación de mutaciones inducidas a lo largo de varias generaciones, hasta que se alcance el estado homocigótico.

2) Células somáticas.

Las mutaciones en células somáticas pueden conducir en adultos a la aparición de procesos carcinogénicos y en fetos pueden causar efectos teratogénicos. Actualmente se considera que en la inducción de la carcinogénesis existen varias etapas. En base a la significativa proporción de compuestos químicos carcinogénicos que producen daños en el ADN y mutaciones, se considera que en la primera etapa (iniciación) se producen fenómenos de mutación en células somáticas. Otras evidencias que apoyan la implicación de mutaciones en esta etapa son, entre otras, la presencia de anomalías cromosómicas en determinados tipos de cáncer, el origen clónico de los tumores y la activación de proto-oncogenes celulares. El desarrollo posterior de las células mutadas hacia el estado canceroso depende de otras etapas que incluyen promoción y progresión, cuyos mecanismos moleculares no se conocen en profundidad.

1.2 Desarrollo Histórico

Las leyes de Mendel fueron redescubiertas de manera independiente por De Vries, Correns y Tschermak en 1900. Los factores hereditarios descritos por Mendel están contenidos en lo que De Vries denominó genes. En su teoría de la mutación (1901) De Vries fue el primero en proponer el concepto de mutación, denominando al nuevo gen como mutante. Basándose en la teoría de la mutación de De Vries y en experimentos utilizando *Drosophila melanogaster*, Morgan y su grupo demostraron que los genes están localizados en los cromosomas. Muller fue el primero en inducir de manera experimental mutaciones en *D. melanogaster* por irradiación con rayos X (1927). Y no fue hasta después de la II Guerra Mundial cuando Charlotte Auerbach publicó el primer trabajo sobre mutaciones inducidas químicamente (por gas mostaza).

A partir de 1953, cuando Watson y Crick determinaron la estructura tridimensional del ADN, empezó una época dorada para la genética molecular en la cual se descubrieron la estructura del ADN, los fenómenos de replicación, el código genético y los mecanismos de la síntesis de proteínas. Hacia finales de los años 60, se fue aceptando el hecho de la exposición creciente de la población a agentes mutagénicos podría producir cambios hereditarios y ser así transmitidos a las siguientes generaciones. En esa década, muchos laboratorios se centraron en el desarrollo de métodos apropiados para la detección de la mutagenicidad de agentes químicos.

El primer ensayo de corta duración desarrollado a estos efectos fue el de mutación reversa en *Salmonella typhimurium*, o test de Ames (Ames et al. 1973). En 1975, y gracias a este ensayo, se demostró que el 60-90% de los compuestos químicos carcinogénicos eran a su vez mutagénicos. Posteriormente, se obtuvieron datos científicos que apoyan la hipótesis de que daños en el material genético de células somáticas son un evento crítico en la iniciación de los procesos

carcinogénicos. La importancia de los ensayos de mutagenicidad radica por lo tanto en su capacidad de detectar carcinógenos genotóxicos utilizando puntos finales distintos a la neoplasia.

1.3 Clasificación de los daños en el material genético

1.3.1. Mutaciones puntuales o génicas.

Son cambios en la secuencia de nucleótidos en uno o unos pocos segmentos codificadores de un gen. Se pueden clasificar en mutaciones de sentido perdido, del inglés "missense mutations" (producen una proteína alterada en la que un aminoácido incorrecto ha sido sustituido por el correcto), mutaciones sin sentido, del inglés "nonsense mutations" (producen un codón de parada que da como resultado una proteína truncada) y mutaciones silenciosas (no tienen efecto en la proteína codificada). Pueden ocurrir por sustitución de pares de bases (sustitución de una base por otra) o por la adición o delección de una o más bases, alterando la secuencia de bases y por lo tanto cambiando el marco de lectura. Las mutaciones directas son aquellas que producen la pérdida de la función normal de una proteína. Las mutaciones reversas restauran la función de un gen mutado.

a) Sustituciones de pares de bases. Dentro de este grupo se pueden distinguir dos tipos de mutaciones: transiciones y transversiones. En el caso de la transición las purinas son reemplazadas por purinas y las pirimidinas por pirimidinas. En las transversiones las purinas son reemplazadas por pirimidinas y viceversa. Algunos de los mecanismos moleculares que producen este tipo de mutaciones son:

- Incorporación de análogos de bases durante la replicación del ADN. Estos compuestos son generalmente inestables, especialmente en el punto de unión con su base complementaria. Es el caso del 5-bromouracilo (5BU), que puede incorporarse al ADN en lugar de la timidina en el caso de existir bajos niveles de ésta. El 5BU tiende a pasar de la forma keto a la forma enol, de manera que aunque se aparee inicialmente con la adenina, en la forma enol la unión se realiza con guanina. Si la transición keto-enol se produce en el momento de la replicación, en lugar de adenina se incorporará guanina. En la siguiente duplicación de ADN la guanina se unirá a citosina, produciéndose una transición A-T a C-G en la cadena de ADN.

- Alteración química de las bases. Dos ejemplos serían el tratamiento con ácido nitroso y con hidroxilamina. El ácido nitroso produce desaminación de la adenina (el grupo amino es reemplazado por un grupo hidroxilo), formándose hipoxantina. En el proceso de replicación la hipoxantina se comporta como guanina, uniéndose por tanto a citosina. En la siguiente replicación la citosina se unirá a guanina, produciéndose una transición A-T a C-G. La hidroxilamina solamente reacciona con la pirimidinas. Transforma el grupo amino de la citosina en hidroxilamina (=N-OH). La base modificada resultante (N₄-hidroxicitosina) se une a adenina, produciéndose una transición C-G a T-A.

- Unión de compuestos químicos a las bases. Los procesos de alquilación de las bases son también responsables de sustituciones de pares de bases, constituyendo el conjunto de sustancias químicas alquilantes el mayor grupo de agentes mutagénicos. Entre ellos se encuentran el gas mostaza, el ácido dimetil sulfónico, dietilsulfónico, metilmetanosulfónico, etilmetanosulfónico, la N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidina y los epóxidos. Estos mutágenos producen generalmente la alquilación de la posición N⁷ de la guanina y, en menor medida, de la posición N³ de la adenina y la O⁶ de la guanina. También se pueden inducir mutaciones por la unión a las bases del ADN de compuestos relativamente grandes, lo que resulta en la formación de aductos. Un ejemplo de este tipo de compuestos son los hidrocarburos aromáticos policíclicos, entre los que destaca el benzo[a]pireno (BP). Este compuesto es metabolizado a un intermediario, el 7,8-dihidrodiol-9,10-epóxido (BPDE), que es el responsable de su actividad mutagénica y carcinogénica, y que reacciona fundamentalmente con el grupo amino de la guanina, produciéndose un enlace covalente entre el C¹⁰ de BPDE y el átomo de N de la guanina. Las mutaciones puntuales que se producen son generalmente transversiones G-C a T-A.

- Modificaciones espontáneas de las bases. A pesar de la estabilidad química de las bases, es posible que se produzcan determinadas modificaciones espontáneas bajo ciertas condiciones fisiológicas. Es posible la formación de pares de bases entre enol-timidina y guanina o entre imino-citosina y adenina, resultando en una transversión T-A a C-G y C-G a T-A respectivamente. Además de la desaminación por ácido nitroso, la citosina puede desaminarse espontáneamente dando lugar a uracilo y a un apareamiento U-A.

b) Adición o delección de bases. Estos procesos pueden ocurrir espontáneamente o pueden ser causados por procesos mutagénicos o durante los procesos de reparación de daños en el ADN. Como resultado de un cambio en el marco de lectura del ADN, se produce una modificación de la información genética desde el punto donde se produce la alteración. Normalmente las consecuencias de este tipo de mutaciones son mucho más drásticas que las producidas por las sustituciones de pares de bases, al afectarse seriamente los niveles o la actividad de las proteínas codificadas por los codones afectados por la mutación. Un ejemplo clásico en el que se ha producido este tipo de mutación es la

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

fenilcetonuria. En esta patología, la enzima que en individuos normales convierte fenilalanina a tirosina es inactiva, por lo que se produce una acumulación de fenilalanina y un derivado, el ácido fenilpirúvico, con consecuencias severas en el sistema nervioso central.

1.3.2. Mutaciones cromosómicas (aberraciones estructurales).

Son reconocidas como alteraciones morfológicas en la estructura de los cromosomas, es decir, son aberraciones de la organización estructural normal del cromosoma. Resultan de la rotura, delección, intercambio o reorganización de material cromosómico durante el ciclo celular e incluyen inversiones de material cromosómico y translocaciones de material desde un cromosoma a otro. La pérdida o reorganización de material genético durante estos procesos puede tener consecuencias muy graves en la expresión génica. En muchos casos, las mutaciones cromosómicas son letales para la célula afectada.

1.3.3. Mutaciones genómicas (aberraciones numéricas).

Son cambios en el número de cromosomas de un genoma. La pérdida o ganancia de cromosomas durante la división celular se conoce como aneuploidía. En un núcleo diploide, la adición de un cromosoma resulta en trisomía y la delección de un cromosoma resulta en monosomía. Estos procesos pueden ser causados por la pérdida de cromosomas durante la división celular, como resultado de aberraciones cromosómicas o por una distribución irregular de las cromátidas entre las células hijas. Las dianas potenciales para la inducción de aberraciones numéricas incluyen los microtúbulos del huso mitótico, los centrómeros, proteínas reguladoras, ADN, centriolos y centrosomas.

1.3.4. Otros efectos en el ADN.

Además de los que miden específicamente sustituciones de nucleótidos o alteraciones cromosómicas, existen otros ensayos para determinar daños en el ADN. Este conjunto heterogéneo de sistemas está agrupado generalmente en la categoría de ensayos que determinan daños primarios en el ADN, donde se incluyen ensayos que miden la reparación del ADN, recombinación mitótica (intercambio de segmentos de ADN entre genes o entre un gen y su centrómero) o conversión génica en mitosis (transferencia de segmentos de ADN en un gen) e intercambio de cromátidas hermanas.

1.4 Valoración del potencial mutagénico

1.4.1 Introducción.

Una vez descritas las posibles alteraciones en el ADN vamos a describir los ensayos que son capaces de detectarlas. Los ensayos genotoxicológicos son aplicados de manera que se obtengan datos acerca de la actividad de un compuesto, hasta que se alcanza un punto donde la evaluación del probable riesgo mutagénico y posible riesgo carcinogénico se puede hacer con un aceptable grado de confianza. Ningún ensayo es capaz por sí solo de suministrar los datos necesarios para establecer dicho riesgo, por lo que es necesario aplicar ensayos en batería. La selección del ensayo o la batería de ensayos de genotoxicidad más apropiada está determinada por factores como el tipo de daño genético que se quiere detectar, la capacidad metabólica del sistema de test en relación con la estructura química del compuesto a analizar, el uso propuesto del químico, así como su distribución y exposición, el valor predictivo del ensayo en términos de mutagenicidad y carcinogenicidad, la disponibilidad de medios y personal especializado y, en su caso, los requerimientos legislativos para productos químicos y farmacéuticos (Barrueco et al. 1999, López de Cerain et al. 1999) de la autoridad correspondiente.

Estos ensayos cumplen una serie de condiciones, ya que antes de que un test pueda ser usado con confianza debe haberse comprobado su utilidad para la detección de genotóxicos. La célula utilizada, ya sea bacteria, levadura, animal o vegetal, debe estar caracterizada genética y biológicamente para tener la seguridad de cómo va a responder en el sistema utilizado. Por otra parte, el sistema debe ser capaz de mantener la célula en óptimas condiciones, asegurando que el compuesto a analizar puede alcanzar el material genético de la célula en su forma más reactiva. Por último, el ensayo debe ser reproducible, de manera que los datos generados en distintos laboratorios sean comparables.

Los sistemas utilizados en los distintos ensayos son muy diversos: bacterias, levaduras, insectos, plantas, mamíferos y cultivos celulares. El hecho que justifica la utilización de sistemas tan diversos es la universalidad del ADN como material genético. Sin embargo, existen diferencias entre los distintos sistemas en cuanto al metabolismo de xenobióticos y otros procesos fisiológicos que afectan la inducción de mutaciones por compuestos químicos. Determinados compuestos con efecto mutagénico/carcinogénico no son capaces de interactuar con el material genético sin ser transformados metabólicamente. En mamíferos, incluyendo el hombre, los xenobióticos son sometidos a una serie de reacciones de

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

destoxificación, tanto enzimáticas como no enzimáticas, con el fin de incrementar su polaridad y facilitar su eliminación. Sin embargo, en determinados casos, estas reacciones pueden dar lugar a metabolitos secundarios capaces de reaccionar con el material genético. Estos sistemas enzimáticos pueden ser parcial o totalmente inactivos o estar ausentes en bacterias, levaduras y líneas celulares. Por ello, y con el fin de mimetizar en lo posible las condiciones que se dan in vivo, son habitualmente incorporados en los ensayos in vitro en la forma de una fracción subcelular de hígado de mamífero.

1.4.2 Clasificación de los ensayos de mutagenicidad según el punto final a evaluar.

Actualmente existen numerosos ensayos de genotoxicidad. Con el fin de restringir un poco este número, nos vamos a centrar en los recomendados en las líneas directrices de la OCDE, cuya relevancia radica en que constituyen la base de la metodología que aparece descrita en las directivas de la UE relativas a la clasificación de productos químicos y a la caracterización de vertidos. Son los siguientes:

- Ensayos para mutaciones génicas:

Mutación reversa en *Salmonella typhimurium*.
Mutación reversa en *Escherichia coli*.
Mutaciones génicas en cultivos celulares de mamífero.
Ensayo letal recesivo ligado al sexo en *Drosophila melanogaster*.
Mutación génica en *Saccharomyces cerevisiae*.
Ensayo de la mancha en ratón.

- Ensayos para aberraciones cromosómicas:

Ensayo de aberraciones cromosómicas en *Allium cepa* (*)
Ensayo citogenético *in vitro*.
Ensayo citogenético *in vivo*.
Ensayo de micronúcleos.
Ensayo letal dominante.
Ensayo de translocación hereditaria.
Ensayo citogenético de células germinales de mamífero.

(*) No incluido en las directrices de la OCDE, pero sí en las Monografías del IARC sobre ensayos de mutagenicidad y genotoxicidad (Waters et al. 1987).

- Ensayos para otros efectos en el material genético:

Síntesis de ADN no programada *in vitro*.
Recombinación mitótica en *Saccharomyces cerevisiae*.
Intercambio de cromátidas hermanas *in vitro*.

A continuación, y de manera muy breve, se transcriben en parte algunos de estos ensayos según Guadaño (2004).

1.4.2.1 Ensayos para mutaciones génicas.

- Ensayos de mutación génica en bacterias:

Se emplean las siguientes cepas bacterianas: *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA102, TA104, TA1535, TA1537, TA97 y TA97a) y *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* o WP2 *uvrA* (pKM101)).

Principio del método: detecta mutaciones génicas (sustitución, adición o delección de pares de bases del ADN) que revierten mutaciones ya presentes en las cepas utilizadas. Como consecuencia de la reversión se restaura la capacidad funcional de la bacteria de sintetizar un aminoácido esencial (reversión *his⁻* a *his⁺* en el caso de *S. typhimurium* o *trp⁻* a *trp⁺* en el caso de *E. coli*).

- Mutación génica en cultivos celulares de mamífero:

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Se emplean células de linfoma de ratón L5178Y y las líneas celulares de hámster chino CHO y V-79. En estas líneas los sistemas más utilizados detectan mutaciones en los loci de la timidina quinasa (TK), la hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa (HGPRT) y la ATPasa Na⁺/K⁺ dependiente.

Principio del método: los sistemas de la TK y la HGPRT detectan sustituciones de pares de bases, desplazamientos de marco de lectura y pequeñas deleciones. El sistema de la ATPasa Na⁺/K⁺ dependiente detecta únicamente sustituciones de pares de bases. Se basan en la detección de mutaciones directas que afecten a los loci descritos. En el caso de la TK, si se produce una mutación TK⁺ a TK⁻, las células resultantes serán deficientes para la enzima timidina quinasa y, por tanto, resistentes a los efectos citotóxicos de análogos de la pirimidina, como la bromodeoxiuridina (BrdU), la fluorodeoxiuridina (FdU) o la trifluorotimidina (TFT). Si la actividad TK permanece intacta BrdU, FdU o TFT serán incorporados en los nucleótidos, lo que resultará en una inhibición del metabolismo celular y citotoxicidad, mientras que las células que han sufrido una mutación serán capaces de proliferar en presencia de estos análogos. De manera similar, las células deficientes en HGPRT o ATPasa Na⁺/K⁺ dependiente, serán seleccionadas por su resistencia a 8-azaguanina ó 6-tioguanina y ouabaina respectivamente.

- Ensayo letal recesivo ligado al sexo en *Drosophila melanogaster*:

Principio del método: se basa en la detección de mutaciones puntuales y pequeñas deleciones en la línea germinal del insecto. Es capaz de detectar mutaciones en aproximadamente 800 loci del cromosoma X, lo que representa el 80% de todos los loci de este cromosoma, que a su vez representa una quinta parte del total del genoma. Machos de genotipo salvaje son tratados con el compuesto a ensayar y apareados con hembras apropiadas. La progenie se aparea individualmente entre sí y en la siguiente generación cada cruce es analizado por separado en busca de machos de fenotipo salvaje. La ausencia de este tipo de machos indicaría que se ha producido una mutación letal recesiva ligada al sexo en células germinales de los machos P₁.

1.4.2.2 Ensayos para aberraciones cromosómicas.

- Ensayo de aberraciones cromosómicas en *Allium cepa*.

Se utilizan bulbos de cebolla (*Allium cepa*), de la variedad conocida como francesa, con un peso entre 20 y 40 gramos.

Principio del método: se crecen los bulbos en tubos de vidrio, en contacto con agua corriente filtrada y en oscuridad, hasta que las raíces alcanzan una longitud de 15 mm (lo que corresponde a un tiempo de cultivo de 24-48 horas). En ese momento existe una cinética estable de división celular, lo que permite una gran reproductibilidad de los tratamientos experimentales. Alcanzadas esas condiciones, se cultivan los bulbos durante 48 horas más, pero esta vez en contacto con la sustancia de análisis. Transcurrido ese tiempo, se aplastan y tiñen los ápices de las raíces y se determinan las posibles alteraciones genéticas mediante el recuento del índice mitótico, del índice de micronúcleos y del índice de anelofases anómalas, comparando los valores observados con los controles pertinentes (bulbos crecidos únicamente en agua).

- Ensayos citogenéticos en células de mamífero *in vitro*:

Se utilizan líneas celulares establecidas (como células CHO) o cultivos primarios de linfocitos de sangre periférica humana.

Principio del método: identificación de productos que producen aberraciones cromosómicas estructurales en células de mamífero *in vitro*. Los cultivos celulares se exponen al producto a ensayar en presencia y ausencia de activación metabólica y a intervalos predeterminados. Después de la exposición se arrestan en metafase, se recogen, se tiñen y las células en metafase se analizan en el microscopio para detectar la presencia de aberraciones cromosómicas.

- Ensayos de micronúcleos en roedores:

Se emplean las ratas o ratones habitualmente utilizados en el laboratorio.

Principio del método: detección del daño inducido en los cromosomas o el aparato mitótico de eritroblastos mediante el análisis de eritrocitos de la médula ósea o de células de sangre periférica de roedores. Identifica sustancias que causan daño citogenético, que resulta en la formación de micronúcleos que contienen fragmentos cromosómicos o cromosomas enteros.

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

- Ensayo de letalidad dominante:

Se emplean ratas o ratones con baja aparición de letalidad dominante, alta frecuencia de embarazos y alto número de implantes.

Principio del método: una mutación letal dominante es la que ocurre en una célula germinal que no produce disfunción del gameto pero es letal para el cigoto o el embrión en desarrollo. La inducción de un evento letal dominante después de la exposición a un producto indica que ese producto ha afectado el tejido germinal de las especies utilizadas. Los letales dominantes son generalmente el resultado de aberraciones cromosómicas (anomalías estructurales y numéricas), aunque no se pueden descartar las mutaciones génicas y los efectos tóxicos.

1.4.2.3 Ensayos para otros efectos en el material genético.

- Síntesis de ADN no programada *in vitro*:

Se utilizan cultivos celulares primarios (hepatocitos de rata), linfocitos humanos o líneas celulares establecidas (fibroblastos humanos).

Principio del método: se determina el daño al ADN de un producto midiendo la síntesis de ADN que se produce en el proceso de reparación, después de la escisión y eliminación del fragmento de ADN dañado, mediante la incorporación de un nucleótido marcado radiactivamente en células que no se encuentren en la fase S del ciclo celular.

Autor: Óscar Herrero Felipe

Universidad Nacional de Educación a Distancia

2. Carcinogénesis Química

Autor: Eduardo de la Peña de Torres

CSIC. Centro de Ciencias Medioambientales
Laboratorio de Mutagénesis Ambiental

Índice

1. Introducción
2. Desarrollo histórico
3. Etapas de la carcinogénesis Química
 - Iniciación
 - Promoción
 - Progresión
4. Carcinógenos genotóxicos
5. Carcinógenos no genotóxicos o epigenéticos
6. Clasificación del riesgo cancerígeno de las sustancias químicas para el hombre

1. Introducción

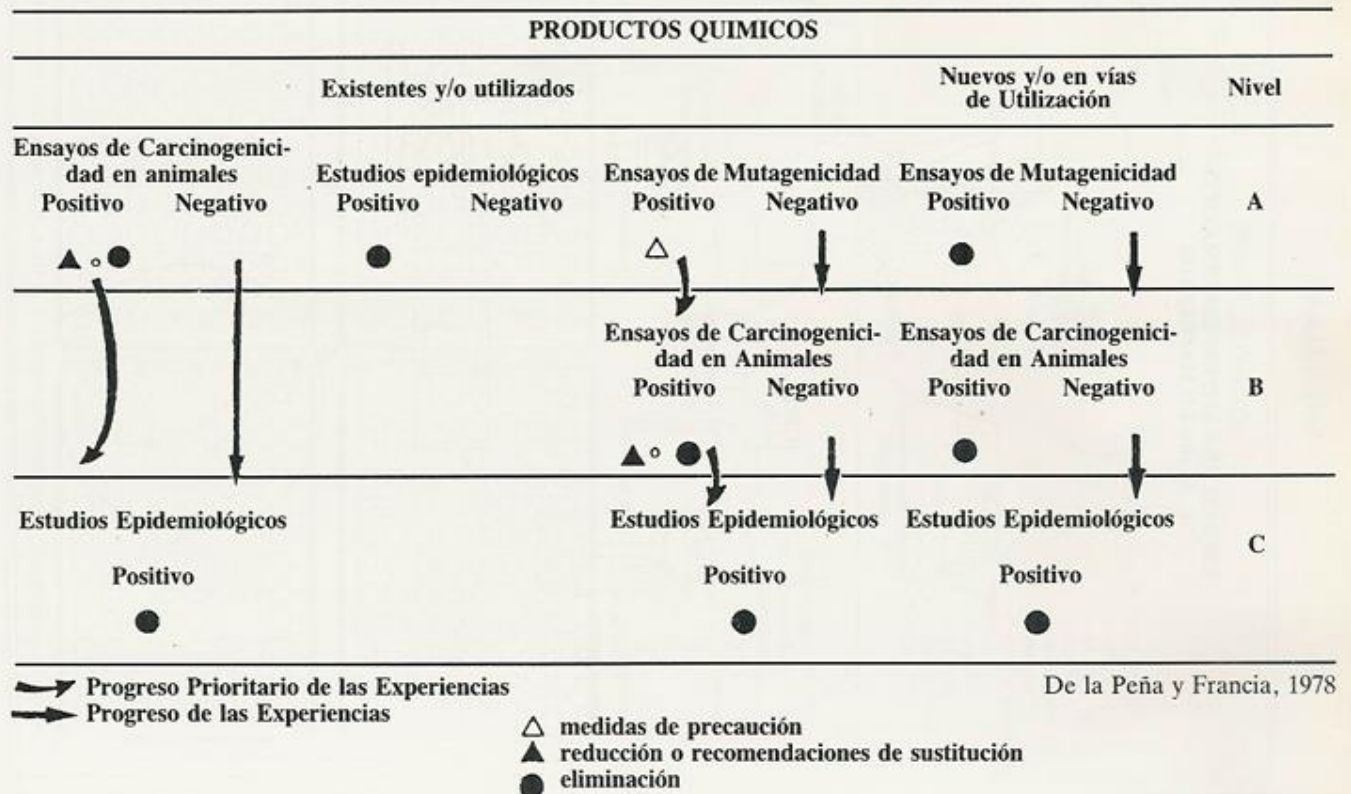
A la capacidad de un agente de producir neoplasias se denomina carcinogénesis química, esta transformación hace que determinados mecanismos o procesos que alteran el funcionamiento normal de las células, tanto en la proliferación como en la muerte celular, y que afectan a la reparación de las alteraciones y errores de los mecanismos implicados.

Las neoplasias pueden ser benignas o malignas, esta distinción está relacionada con las características de crecimiento metastásico exitoso en las malignas. Los cánceres son neoplasias malignas, y los tumores son lesiones que ocupan un espacio que puede ser neoplásicas.

Estos efectos puede ser debidos a procesos endógenos como alteraciones en el ADN, por cambio de ciertas bases del ADN o por el ataque de compuestos activos generados en los procesos metabólicos (electrófilos y radicales activos); y por procesos exógenos , radiaciones ionizantes, radiaciones ultravioletas y los carcinógenos químicos.

El esquema sobre medidas a considerar de acuerdo con las evidencias del riesgo carcinogénico de los productos químicos para el hombre, es un esquema que se mantiene en la evaluación de los nuevos productos químicos donde se inicia un estudio de la mutagenicidad previo al estudio de su carcinogenicidad en animales, como muestra el [Esquema 1](#) (de la Peña y Francia, 1978). Actualmente son necesarios los ensayos toxicológicos que promuevan un menor uso de animales y que su empleo permita el estudio de un elevado número de productos, necesidad que se pone de manifiesto tanto en la estrategia y en el programa ESCALE y en la aplicación del REACH (registro, evaluación, autorización y restricción de las sustancias y preparados químicos).

FIGURA 6. MEDIDAS A CONSIDERAR DE ACUERDO CON LAS EVIDENCIAS DEL RIESGO CARCINOGENICO DE LOS PRODUCTOS QUIMICOS PARA EL HOMBRE



Son diferentes las causas que pueden provocar cáncer y una revisión de ello son las *IARC Monographs e IARC Scientific Publications* (www.iarc.fr)

2. Desarrollo Histórico

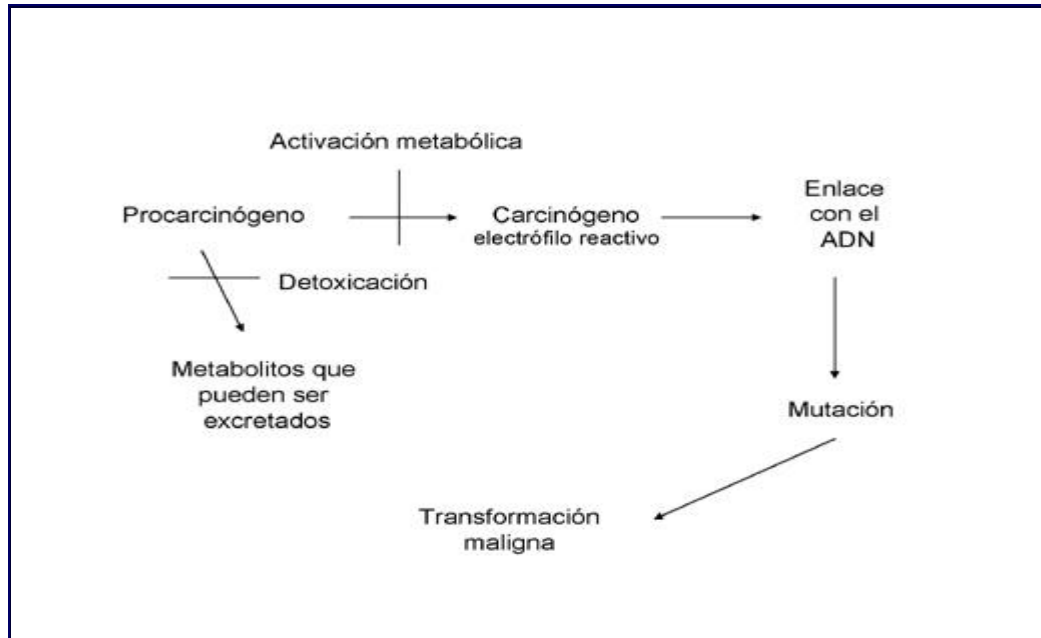
En tiempos de la Segunda Guerra Mundial sólo algunos de los carcinógenos estaban descritos y a pesar de los grandes avances en medicina, las causas de la mayor parte de los tumores eran desconocidas. Sin embargo, estudios de los mecanismos de acción de los carcinógenos químicos demostraron la existencia de gran variedad de los mismos y tomaron un papel importante como principales agentes causantes del cáncer humano. Las características de la carcinogénesis han sido descritas desde antes de 1950 (mutaciones somáticas, activación metabólica, promoción y progresión).

La mayor parte de las investigaciones se concentraron en carcinógenos específicos y no se tuvieron en cuenta el estudio de otros factores de riesgo como el estilo de vida, tipo de dieta e interacciones con el medio ambiente. En los años 50 se desarrollaron mejores métodos estadísticos en el estudio de la epidemiología del cáncer humano, los cuales fueron incluyendo los factores de riesgo, tomando especial protagonismo la naturaleza de la dieta. Esta disciplina fue primero propuesta por Hipócrates y retomada por Hirsch alrededor de 1860 y consistía en que las causas del cáncer se podrían encontrar en el estudio de la relación entre las variaciones en la enfermedad con las características medioambientales o geográficas locales. El primer texto basado en las variaciones geográficas del cáncer apareció en 1915 (Hoffman, 1915). Posteriormente, se fundó en Europa en 1931 la Sociedad Internacional de Patología Geográfica con el objetivo de profundizar en estos estudios. En 1950 se estableció al estudio del cáncer humano como un campo de investigación multidisciplinar y se empezaron a utilizar términos como metabólico, bioquímico y epidemiología viral. Actualmente, tales conceptos se consideran bajo el término de epidemiología molecular y cuentan con elegantes técnicas en el estudio de lesiones subcelulares, biomarcadores, etc.

3. Etapas de la Carcinogénesis Química

Iniciación

Esta etapa requiere un o más fases de división celular, y estas etapas suelen tener estar reguladas por alteraciones metabólicas de xenobióticos y hormonas; puede existir una inhibición de estos agentes por mediación de su metabolismo o por los sistemas de reparación del ADN. Por tanto tres procesos son necesarios para el inicio: metabolismo, reparación del ADN y proliferación, cualquier efecto en una de ellas repercutirán en el comienzo (Esquema 2).



Los cambios genéticos necesarios afectan directamente sobre el tipo de alteraciones cromosómicas estructurales.

En resumen en la iniciación:

1. El producto reacciona con el ADN para producir una mutación.
2. Está involucrado el metabolismo del carcinógeno, el sistema de reparación del ADN y la proliferación celular.
3. la iniciación es irreversible pero la célula de inicio no es una célula cancerosa y no es necesario que lo sea.

Promoción

Estos agentes no actúan directamente sobre el ADN y generalmente no requieren metabolismo para su acción.

La sacarina es un agente promotor de carcinogénesis de vejiga y el fenobarbital lo es para la hepatocarcinogénesis; una característica de la promoción es su naturaleza reversible por fenómenos de apoptosis y es susceptible de factores fisiológicos, bien por procesos de envejecimiento como o por la dieta y factores hormonales.

La potencia relativa de los agente promotores puede determinarse en función de su inviabilidad para inducir crecimiento clonal de las células iniciadas.

El mecanismo de acción de agentes promotores puede estar mediado por receptores específicos. La relación receptor-ligando es análoga a las relaciones entre dosis y respuesta: La habilidad de los agentes promotores puede depender de su capacidad de mecanismo de alteración del ciclo celular en células preneoplásicas, parámetro que se opone a la mitosis de muerte celular programada, la ya citada apoptosis, son varios los genes que están involucrados comprendidos en este proceso.

En resumen en la promoción:

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

1. los tumores promotores contribuyen a la carcinogénesis por medio de mecanismos no genotóxicos
2. la proliferación de células iniciales influye para formar lesiones benignas que podrían hacer retroceder el proceso o adquirir una mutación adicional para convertirse en neoplasmas malignos.

Progresión

Desde la progenie temprana de células iniciadas hasta la población de células malignas constituye la evaluación natural de la aparición de neoplasias.

Las características de tasa de crecimiento, invasibilidad, frecuencia de metástasis, capacidad de respuesta a hormonas y características morfológicas, pueden estar influidos por elementos variables y alteraciones ambientales.

En resumen en la progresión:

1. los tumores adquieren la habilidad para invadir y establecer metástasis distantes
2. están caracterizados por la inestabilidad cromosómica y mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores
3. las mutaciones podrían reflejar una selección de células dispuestas para el crecimiento neoplásico y pueden incrementar la inestabilidad cromosómica.

4. Tipos de Carcinógenos.

Carcinógenos genotóxicos: endógenos y exógenos

Los agentes carcinógenos se caracterizan por su capacidad de alterar la estructura del ADN y de los cromosomas. Tales efectos pueden clasificarse en mutaciones, formación de aductos y aberraciones cromosómicas. Bien mediante un incremento del potencial oxidativo de las células lo que se materializa mediante modificaciones del ADN, por la oxidación del ADN o por la formación de aductos por las unión covalente de tales agentes o sus metabolitos con la cadena del ADN., juega un papel muy primordial el metabolismo celular, por medio de la biotransformación de sustancias no activas a compuestos reactivos que muestran una evidente capacidad genotóxica. En todo ello juega un papel fundamental los mecanismos de reparación del ADN.

Carcinógenos endógenos

Los carcinógenos endógenos son especies reactivas del oxígeno y entre ellos: radicales hidroxilo (OH*), oxígeno (O₂), peróxido de hidrógeno (H₂O₂), especies peroxidadas (R*₂) y especies alcoxiladas (RO*). Son muy variadas las reacciones celulares que producen las citadas formas reactivas, mediante la respiración celular, procesos de síntesis y degradación metabólica, biotransformación de xenobióticos y activación de células fagocíticas.

Las células poseen mecanismos de protección altamente eficaces por medio de la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa que inactivan los compuestos antioxidantes específicos (metabolitos hidrofóbicos como el α -tocoferol, ascorbato y ciertas proteínas). Otros productos con alta actividad antioxidante son los vegetales y frutas, no obstante no todos los antioxidantes son beneficiosos.

Carcinógenos exógenos

Son compuestos que incrementan la oxidación del ADN, agentes que inducen peroxisomas, benceno, arsénico, estradiol, nitrosaminas, bromuro potasio y radiaciones ultravioletas e ionizantes.

La luz UVB produce mutaciones en el ADN y como consecuencia se producen tumores de piel. Hay compuestos químicos que pueden ser afectados por la radiación y producir la oxidación del ADN, por medio de la generación de especies reactivas del oxígeno. La exposición a altos niveles de agentes contaminantes produce mutaciones en el ADN.

Carcinógenos no genotóxicos o epigenéticos

Compuestos químicos que actúan por mecanismos que no incluyen la modificación directa del ADN, aunque se produzcan células inestables genéticamente como son las de los tumores.

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Estos compuestos influyen en el crecimiento y en la muerte celular, mediante la modificación de la fisiología normal de órganos y sistemas específicos, alterando el ciclo celular.

Estos compuestos incrementan las mutaciones espontáneas y alteran el ADN, normalmente son compuestos exógenos que en determinadas condiciones pueden considerarse carcinógenos epigenéticos y tienen diferentes mecanismos pero que comparten las siguientes características:

1. Especificidad

Pueden ser más específicos en la capacidad de producir o inducir carcinogénesis mediante la formación de tumores en determinadas especies animales, un determinado sexo y uno o más órganos específicos. Especificidad que puede ser explicada por diferencias fisiológicas, metabólicas y sensibilidad interespecie.

2. Existencia de un umbral en la formación del tumor

Solo cuando se administran a unas determinadas altas dosis para que se produzcan el tumor. Se pueden considerar curvas dosis-respuesta para determinar las dosis perjudiciales. Estos análisis son muy útiles para determinar los niveles de un determinado compuesto produzca un efecto adverso o un factor de riesgo para la inducción de tumores en humanos.

3. Reversibilidad

Los compuestos actúan en general como inductores cuando se administran continua y prolongadamente. Efectos que cesan cuando se interrumpe la administración de los compuestos.

4. Citotoxicidad

Estos agentes son citotóxicos produciendo un perjuicio crónico en las células y un aumento de la proliferación celular. Esta proliferación celular hace que el ADN sea más sensible a las mutaciones dadas el incremento de las células en división. Y junto a una menor reparación hace que las modificaciones en el ADN tienen una alta probabilidad de ser mutaciones heredables.

5. Clasificación del Riesgo Cancerígeno de las Sustancias Químicas para el Hombre

La labor de clasificación del riesgo cancerígeno de los productos químicos para el hombre fue iniciada dentro del programa de trabajo de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), dependiente de la Organización Mundial de la Salud, en coordinación con el National Cancer Institute y el National Toxicology Program. (IARC, 1987a, 1987b, 1972-2009).

La Unión Europea clasifica a las sustancias y productos químicos respecto a su carcinogenicidad, mediante nuevos criterios que se detallan en el apartado 6 del presente módulo de sobre Mutagénesis y carcinogénesis Química (Barrueco, 2010).

El objetivo principal de la evaluación del riesgo cancerígeno de los productos químicos consiste en proporcionar un fundamento fiable para decidir qué medidas de seguridad procede tomar cuando se utilicen, y ello se aborda como parte integrante de la normativa europea en materia de productos químicos.

Los datos de mutagenicidad y carcinogenicidad son de máxima transcendencia a la hora de evaluar el riesgo de los productos químicos para la salud humana

Autor: Eduardo de la Peña de Torres

Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Centro de Ciencias Medioambientales. Lab. Mutagénesis Ambiental

3. Carcinogénesis experimental

Autores:

Paulino García Partida.

Catedrático de la Universidad Complutense, Madrid.

Carlos César Pérez García.

Profesor y Director del Animalario de la Universidad de León.

Cándido Gutiérrez Panizo.

Catedrático de la Universidad de Murcia.

Resumen

Aunque en los últimos años se ha avanzado enormemente en el desarrollo de pruebas que, no utilizando animales, sean capaces de detectar precozmente la actividad carcinogénica, la única prueba segura de que una sustancia química tiene actividad carcinogénica es la comprobación de que la sustancia es capaz de originar un tumor anatomopatológicamente comprobable en un animal. De hecho, las clasificaciones de las sustancias carcinogénicas (y la de la International Agency for Research on Cancer, IARC, entre ellas) utilizan como uno de los criterios relevantes la existencia o no de suficientes evidencias de carcinogenicidad de la sustancia en los animales.

La existencia de características comunes entre los tumores humanos y animales y la posibilidad de producir de manera seriada el mismo tipo tumoral (permitiendo manipular individualizadamente los factores que inciden en él) representan una gran ayuda para el mejor conocimiento de todos los aspectos relacionados con los tumores. Cuando se utilizan animales en estos estudios se habla de oncología experimental.

La mayoría de la metodología experimental es independiente de la orientación del estudio, por lo que la información sobre el uso de animales en los estudios de carcinogénesis química, que se presenta en las siguientes líneas, es válida en los tumores de cualquier tipo de origen (radiaciones, virus, oncogenes, ...).

La primera descripción de inducción de un tumor en animales con una sustancia química data de 1914 cuando, tras pincelación repetida de la piel de la oreja del conejo con alquitrán de hulla, se logró producir un carcinoma dérmico.

Los estudios de carcinogénesis química en animales suelen utilizar dos especies de roedores (eligiendo cepas que no presenten una elevada tasa de tumores espontáneos), administrando la sustancia por la misma vía a través de la que se producirá la exposición en el hombre, con periodicidad diaria, a lo largo de un periodo cercano a la expectativa de vida de la especie, utilizando tres dosis diferentes (la más elevada de ellas será la dosis máxima que es capaz de originar una toxicidad mínima), empezando la administración hacia las seis semanas de vida, utilizando lotes de 50 animales de cada sexo, alimentados con una dieta estandarizada uniforme, alojados, cuidados y mantenidos de acuerdo con normas estandarizadas que respeten los requisitos establecidos por la legislación vigente y a los que se someterá a eutanasia y estudio histopatológico reglado.

La clasificación de los tumores en los animales es complicada y discutida. La OMS ha publicado una clasificación compleja, realizada en paralelo con la de humana, que ha servido como guía para la edición de libros específicos de anatomía patológica de los tumores de algunas especies de animales de experimentación por la IARC. En el ámbito veterinario suele utilizarse, sin embargo, otra clasificación.

Introducción

Desde hace ya muchos años, los estudios de toxicidad de cualquier sustancia química incluyen la evaluación del riesgo de carcinogenicidad. La necesidad de este tipo de pruebas descansa tanto en razones científicas como en razones legales y reglamentarias. No citaremos a este respecto más que la Directiva 90/394/CEE que regula la exposición a sustancias cancerígenas en el lugar de trabajo y que obliga a tipificar las sustancias que deben ser catalogadas como R45 (puede causar cáncer) o R49 (puede causar cáncer por inhalación).

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Grupo	Descripción	Referencia a la carcinogenicidad en los animales
1	La sustancia es cancerígena para el hombre (o las condiciones de la exposición conllevan exposiciones cancerígenas para el hombre)	Aunque no existan pruebas suficientes de carcinogenicidad en humanos, excepcionalmente se puede incluir en esta categoría a una sustancia si las pruebas son suficientes en animales y los mecanismos implicados son significativos para el hombre
2 A	La sustancia es probablemente cancerígena para el hombre (o las condiciones de la exposición conllevan exposiciones probablemente cancerígenas para el hombre)	<p>Cuando existen pruebas limitadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes en experimentación animal</p> <p>En algunos casos, se pueden incluir sustancias de las que existen pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes en animales (siempre que haya evidencias claras de que en la patogenia están implicados mecanismos significativos para el hombre)</p>
2 B	La sustancia es posiblemente cancerígena para el hombre (o las condiciones de la exposición conllevan exposiciones posiblemente cancerígenas para el hombre)	<p>Cuando existen pruebas limitadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas insuficientes en experimentación animal</p> <p>En algunos casos, se pueden incluir sustancias de las que existen pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes en animales.</p> <p>Ocasionalmente, si existen pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos, pruebas limitadas en animales y otros datos significativos que lo apoyen</p>
3	Los datos no permiten que la sustancia pueda ser clasificada respecto a su carcinogenicidad para el hombre	<p>Cuando existen pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas inadecuadas o limitadas en experimentación animal</p> <p>Excepcionalmente, si hay pruebas inadecuadas en humanos y suficientes en animales pero existen evidencias claras de que el mecanismo de carcinogenicidad en animales no funciona en humanos</p>
4	La sustancia es probablemente no cancerígena para el hombre	<p>Cuando existen pruebas que sugieren ausencia de carcinogenicidad en humanos y en animales</p> <p>En algunos casos, si las pruebas de carcinogenicidad en humana son inadecuadas pero las pruebas en animales sugieren ausencia de carcinogenicidad (y existen otros datos significativos que lo confirman)</p>

Tabla 1. Clasificación de las sustancias químicas cancerígenas (IARC)

La lista de sustancias químicas (derivados industriales, plaguicidas, herbicidas, insecticidas, aditivos alimentarios, drogas cosméticas, sustancias originadas en la naturaleza) que por exposición accidental, médica, ocupacional o industrial suponen un riesgo de carcinogénesis es muy numerosa.

La evidencia más relevante para asegurar que cualquier sustancia química supone un riesgo de carcinogenicidad para el hombre deriva de los estudios epidemiológicos realizados en la especie humana, pero la asunción de riesgos que supondría el uso indiscriminado de nuevas sustancias químicas sin unos previos estudios del potencial carcinogénico de esas sustancias no podría ser socialmente aceptable.

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

A pesar de los importantes avances en el desarrollo de pruebas para detectar precozmente la actividad carcinogénica sin necesidad de tener que recurrir al concurso de seres vivos complejos, que, como veremos, exigen estudios largos, pesados y muy costosos, una parte importante de los estudios debe realizarse todavía en animales porque, tal como señala la Organización Mundial de la Salud, la única prueba definitiva de actividad cancerogénica continúa siendo el desarrollo de un tumor histológicamente evidenciable en un animal.

De todos modos, no se puede afirmar con precisión absoluta que una sustancia que ha sido comprobada como carcinogénica en animales lo vaya a ser también en los humanos; sin embargo, en la mayoría de los casos, los carcinógenos comprobados en los humanos también lo son al menos en una especie animal y, a menudo, en varias. En este sentido, se puede asegurar que existe una clara correlación positiva entre las observaciones realizadas en el hombre y los índices de carcinogenicidad en los animales, que, además, a menudo han precedido a las observaciones humanas. Por ello, la observación de carcinogenicidad de una determinada sustancia en una especie animal debería, al menos, ser interpretada como una señal de atención para estudiar la adopción de medidas preventivas.

La utilización de los animales en la evaluación de la carcinogenicidad de las sustancias químicas resulta obligatoria ya que la misma clasificación de las sustancias carcinogénicas, se basa, entre otros criterios, en la existencia o no de suficiente evidencia de carcinogenicidad en animales. A este respecto no citaremos aquí más que la que probablemente es la de mayor prestigio internacional actualmente, la de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (International Agency for Research on Cancer, IARC) (Tabla 1), en la que (aunque domina el criterio de las pruebas en humana) la existencia de pruebas en los animales permite ubicar (con carácter habitual, ocasional o excepcional) a las sustancias en los distintos grupos de riesgo carcinogénico.

Además de esta componente de obligatoriedad legal de los estudios en animales, relacionada con la evaluación de la carcinogénesis química (que es la que nos interesa en este capítulo), la oncología experimental (término con el que se suele denominar a la utilización de animales en los estudios de oncología, y formando parte de éstos los de carcinogénesis) abarca también los ensayos relacionados con los tumores inducidos por virus, los inducidos mediante radiaciones, los susceptibles de ser trasplantados, los relacionados directamente con la existencia de los oncogenes y los anti-oncogenes y la utilización como modelos de enfermedad tumoral de los animales con tumores espontáneos (éstos van a servir no solo para evaluar los efectos de drogas inhibitoras del crecimiento tumoral sino también para comprobar el efecto promotor del crecimiento tumoral de los productos estudiados).

Habida cuenta de que las características principales de los tumores humanos y animales son las mismas, la posibilidad de producir en serie un tipo tumoral concreto, de modo que se puedan manipular individualmente los distintos parámetros que inciden en él, representa una herramienta de singular interés para el mejor conocimiento de la evolución, la terapéutica y la prevención de los tumores.

Buena parte de la metodología de la utilización de animales en oncología experimental es similar cualquiera que sea la orientación del estudio y, por ello, la información que se presenta en los próximos apartados no es exclusiva de los estudios de carcinogénesis química (y más concretamente de los ensayos de evaluación del riesgo de carcinogenicidad), aunque sea en estos aspectos en los que hemos concentrado la mayor parte de los ejemplos y métodos que se incluyen.

La presentación de este tema se ha planteado desarrollando separadamente dos apartados: uno primero en el que describiremos las principales características de los estudios en oncología experimental, centrándonos en los protocolos y en ejemplos concretos de carcinogénesis química, y un segundo en el que se hace referencia a la clasificación de los tumores en medicina animal.

I) ESTUDIOS DE ONCOLOGÍA EXPERIMENTAL

Cuando el veterinario (o el médico) se encuentra ante un tumor no observa más que un pequeño momento de la vida del proceso canceroso, el denominado periodo clínico. Este periodo, a su vez, puede ser subdividido (en muchas ocasiones) en dos fases, una fase local, en la que el tumor se encuentra todavía localizado en las estructuras primarias afectadas, y una fase de generalización, en la que en ocasiones se produce la diseminación del tumor (aparición de metástasis), configurando lo que hemos venido a denominar "enfermedad cancerosa". Sea con una sola o con las dos subfases, este periodo puede ser asimilado a lo que representa la parte visible de un iceberg, que mantiene fuera de nuestra vista el periodo más largo, el que va desde la actuación de la causa hasta la emergencia clínica y que encierra el periodo precanceroso (iniciación, promoción y una parte más o menos importante de la progresión) (Figura 1).

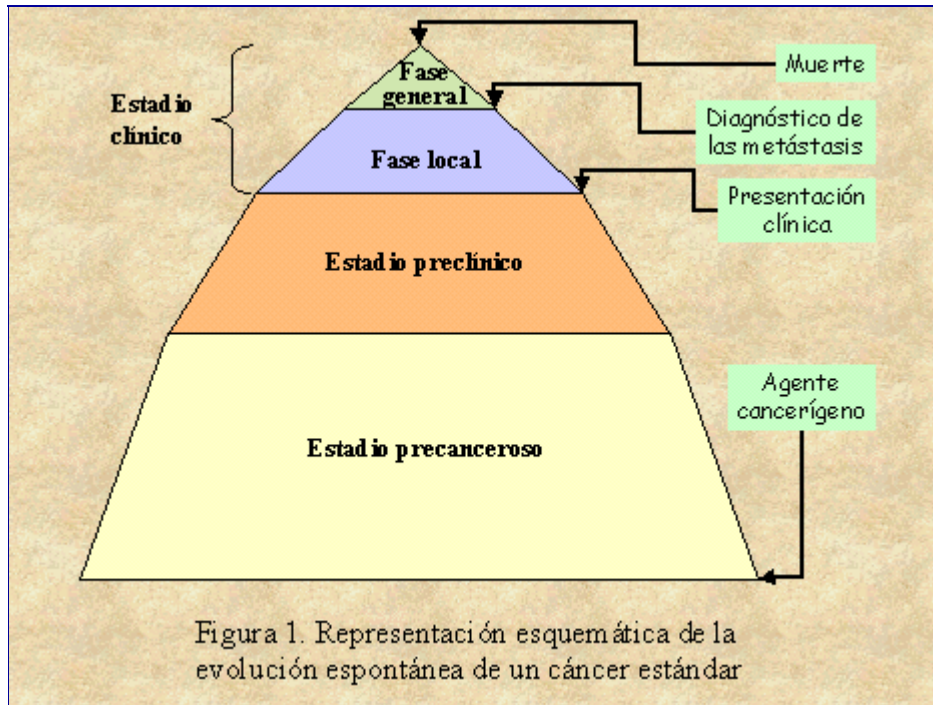


Figura 1

En este contexto, la profundización en el conocimiento de la etiología (causas), patogenia (mecanismos que ponen en marcha para lograr el efecto patológico), fisiopatología (modificación de las funciones vitales), cuadro clínico (síntomas que originan), cuadro lesional (lesiones que provocan), terapéutica (posibilidades de tratamiento), pronóstico (previsión de la evolución) y profilaxis (medidas preventivas) no puede realizarse sólo estudiando los tumores espontáneamente producidos, el concurso de los animales y de la inducción en ellos de los tumores es absolutamente ineludible. Sólo en ellos, por ejemplo, se pueden realizar muestreos múltiples o sacrificios secuenciales que permitan medir simultáneamente diversos marcadores tumorales, explorar los mecanismos de desarrollo del tumor, modificar profundamente la alimentación para evaluar el posible efecto modulador o estudiar lesiones tisulares y modificaciones celulares o moleculares precoces.

La posibilidad de que una sustancia química pueda aumentar la tasa espontánea de aparición de tumores en una determinada población o pueda acortar el periodo de aparición de un tumor tras el contacto de la sustancia con su órgano diana, son algunos de los elementos que hacen también ineludible la utilización de poblaciones de animales para la evaluación de esos riesgos.

A fin de no ser redundantes, no vamos a comentar aquí las principales sustancias cancerígenas ya que, como hemos señalado anteriormente, son la mayoría de las que han sido citadas al referirse a cancerígenos químicos en medicina humana.

Debe hacerse mención de que en los animales (como sucede en humana) pueden existir estados precancerosos (situaciones patológicas que, de manera estadísticamente significativa, preceden o favorecen la aparición de procesos tumorales). El número de lesiones precancerosas descritas en los animales es, sin embargo, notablemente menor que en medicina humana (algunas de las más importantes se presentan en la Tabla 2).

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Especie	Tejido u órgano	Lesión	Factor presuntamente responsable	Tumor
Bovina, ovina	Vejiga	Cistitis hemorrágica	Toxina del helecho macho	Hemangioma, hemangiosarcoma, carcinoma
Felina (gatos blancos)	Oreja	Dermatitis	Ausencia de pigmento melánico, rayos ultravioleta	Carcinoma malpighiano
Canina (collie)	Trufa	Dermatitis	Rayos ultravioleta	Carcinoma malpighiano
Canina	Esófago	Granuloma parasitario	<i>Spirocerca lupi</i>	Osteosarcoma, fibrosarcoma
Canina	Testículo	Atrofia	Ectopia	Sertolinoma, seminoma
Canina (hembras)	Mama	Hiperplasia lobular	Supresión de celo, progesterona	Adenoma
Ratón	Mama	Nódulo hiperplásico, placas	Virus del tumor murino, hormonas	Adenocarcinoma

Tabla 2. Principales estados precancerosos descritos en los animales (modificado de Magnol y Achache, 1983).

Pese a que Pott describiera científicamente en 1775 la carcinogénesis química en el hombre, no fue hasta 1914 cuando Yamagiwa e Ichikawa realizaron la primera descripción de cómo, utilizando alquitrán de hulla en forma de pinceladas sobre la oreja de los conejos, se logra producir un carcinoma dérmico similar a un carcinoma de células escamosas de los humanos. Kennaway en 1924 logró identificar al dimetil-benzantraceno como responsable químico de carcinogénesis. Lacassagne en 1932 logró confirmar la correlación de los estrógenos con la producción de tumores. En animales domésticos una de las primeras observaciones de carcinogénesis química fue la presentada por Heeper en 1937, que fue capaz de provocar un tumor de vejiga en el perro con la administración de 2-naftil-amina. A lo largo de décadas, el 3-metilcolantreno ha sido uno de los carcinógenos más ampliamente utilizados. A partir de 1941, con la presentación de la hipótesis difásica de Berenblum y Motram, se inicia un periodo de profundización conceptual en la carcinogénesis química que ha seguido incrementando y extendiendo la investigación hasta nuestros días. La hipótesis de Berenblum y Motram (que esencialmente expresa la existencia de dos fases, una de iniciación y otra de promoción, en el periodo que va desde la fijación del carcinógeno al DNA cromosómico hasta la aparición de la primera población de células neoplásicas) ha sido de gran utilidad en el estudio de la carcinogénesis, pero hoy en día se sabe que no puede ser considerada ni exclusiva ni de validez universal. Algunos de los sistemas experimentales de inducción de cáncer que se explican suficientemente con este modelo difásico se presentan en la Tabla 3.

Especie	Tejido u órgano	Sustancias químicas iniciadoras	Sustancias químicas promotoras
Ratón	Piel	Hidrocarburos aromáticos policíclicos	Aceite de crotón (tetra-decanoil-forbolacetato), Esteres de forbol, Humo de tabaco condensado, Extracto de tabaco, Diterpenos vegetales, Fenoles
Rata y ratón	Hígado	2-Acetil-amino-fluoreno, Dietil-nitrosamina, 4-Dimetil-amino-azobenceno	Fenobarbital, DDT, Hidroxitolueno butilado
Rata	Colon	Dimetilhidrazina	Ácidos biliares, Dietas ricas en grasas y colesterol
Rata	Vejiga	N-metil-N-nitroso-urea	Sacarina, Ciclamato
Rata y ratón	Mama	Hidrocarburos aromáticos policíclicos	Hormonas, Forbol, Dieta hiperlipídica
Rata	Estómago	N-metil-N'-nitro-N-nitroso-guanidina	Surfactantes

Tabla 3. Principales protocolos experimentales que se explican con el modelo difásico de cancerización (modificado de Magnol y Achache, 1983).

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

La utilización de animales de experimentación fue decisiva para justificar esta hipótesis. Esquemáticamente el estudio se desarrolló en cuatro ensayos (Figura 2). En el primero se comprobó que cuando se pone en contacto la piel del ratón con la sustancia que es iniciadora no se producen papilomas pero sí se detectan células iniciadas. En el segundo se observó que si el contacto se efectúa con una sustancia promotora ni se detectan células iniciadas ni se producen papilomas. En el tercer ensayo, tras aplicar primero el promotor y después el iniciador, se observaron células iniciadas, pero tampoco se pudo comprobar la presencia de papilomas. Finalmente, en el cuarto ensayo se aplicó primero el promotor y después el iniciador y se observó la presencia de papilomas. Este ensayo continuó en dos variantes: a) en la primera se suspendió la sustancia promotora, comprobándose que los papilomas no progresan y aparecen células iniciadas; b) en la segunda se continuó la administración del promotor, que acabó con la aparición de un carcinoma espino celular.

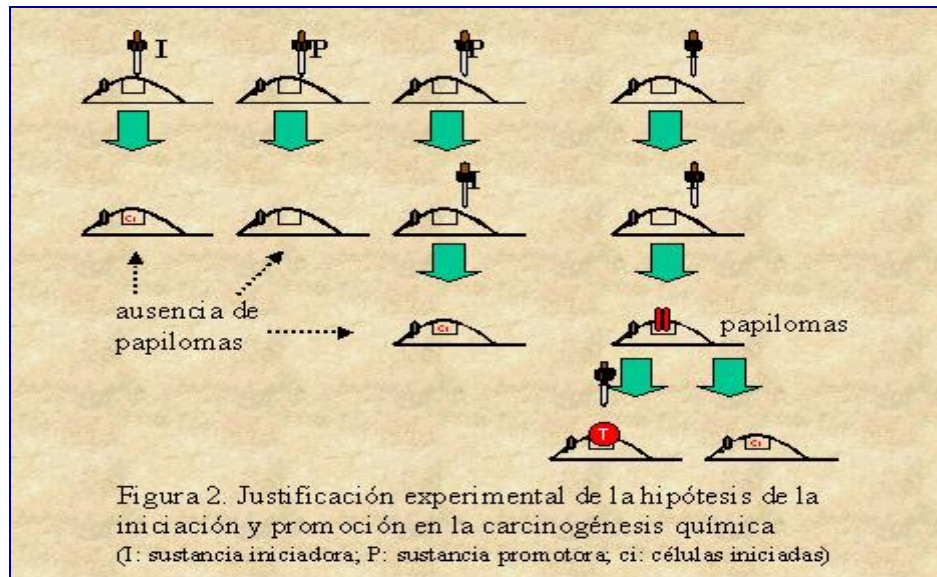


Figura 2

El papel de las sustancias químicas como agentes cancerígenos ha sido recientemente explicitado por Marquardt (1999) quien señala que, aun asumiendo el papel que representan las radiaciones ionizantes, el material biológico (virus) y la predisposición genética, la mayoría de los tumores humanos son causados por la presencia de sustancias químicas medioambientales. En este sentido, el 90% de los cánceres tienen contacto directo con el hombre a través del medioambiente, la agricultura y la tecnología industrial (piel, intestino, sistema respiratorio, urogenital, etc.). Además, el 75 % de los cánceres en la especie humana aparecen en personas de más de 60 años y su etiología está preferentemente relacionada con el tabaco, alcohol, inhalaciones industriales, dieta, etc.

I.1. Elección de las especies y cepas

A la hora de elegir la especie animal a utilizar debemos siempre seguir una "regla de oro", según la cual en principio es preciso utilizar aquellas especies más alejadas del hombre. Las valoraciones previas o de "screening" en alevines de peces serían las que de forma rutinaria se deberían efectuar. Los peces representan un modelo ideal para evaluar diversos carcinógenos ambientales, además de que son particularmente sensibles a algunos carcinógenos químicos (por ejemplo, la trucha arco iris es muy útil en aflatoxinas y dimetilnitrosamina). En estas especies la dosificación se controla fácilmente al ser diluciones en el agua y los animales están en contacto con el elemento a estudiar en todo momento, al ser el agua su medio de vida.

Las aves han resultado muy útiles no sólo para el estudio de los tumores de etiología vírica sino también en los ensayos de oncología embriológica, por su facilidad de manejo y el fácil y rápido crecimiento de las aves de carácter industrial (híbridos), si bien los investigadores de origen formativo en medicina humana, al no tener conocimiento de la biología de los saurósidos, han desdeñado la utilización de estas especies.

Idealmente un estudio sobre carcinogénesis debería ser realizado en siete especies, no siendo recomendable utilizar más de dos de roedores. A este respecto conviene recordar que recientes estudios citogenéticos sugieren excluir al cobaya de los roedores e incluirlo en un nuevo Orden cercano a los lemúridos.

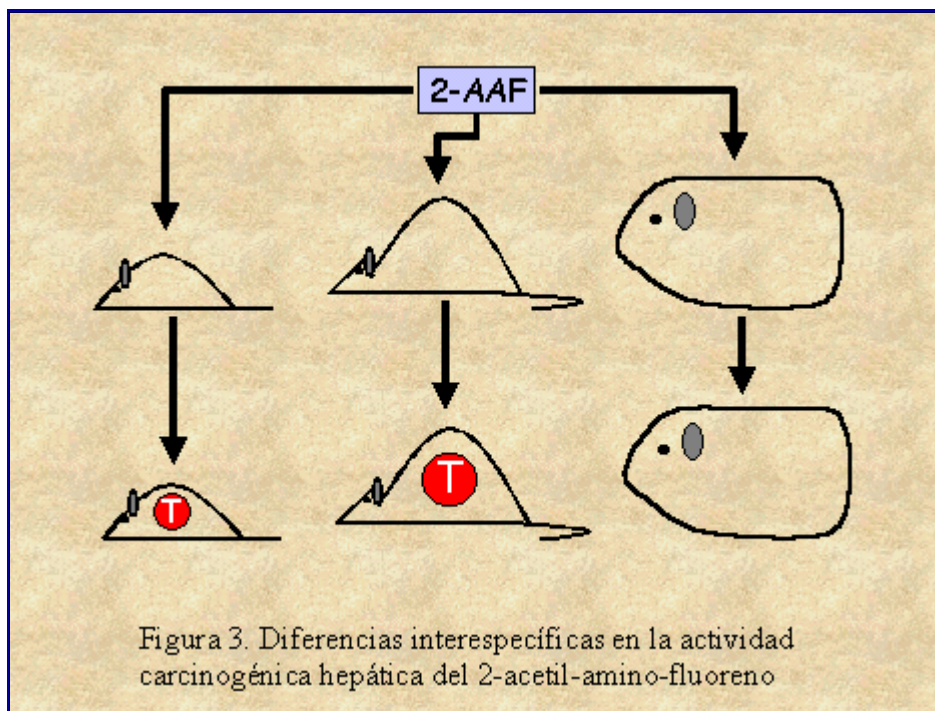
MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Muy por encima del resto de los animales, el ratón y la rata han sido las especies que han servido al hombre para avanzar más en las investigaciones en oncología, si bien debemos recordar que hay algunos tipos de tumores cuyo biomodelo más cercano al humano se encuentra en otras especies. Por ejemplo, en los tumores uterinos y ováricos el estudio en primates hembras ha permitido grandes avances; sin embargo, la no disponibilidad de estos animales, su elevado costo y la necesidad de instalaciones adecuadas y personal especialmente entrenado para su manejo hacen que su utilización actual en oncología sea mínima y puntual.

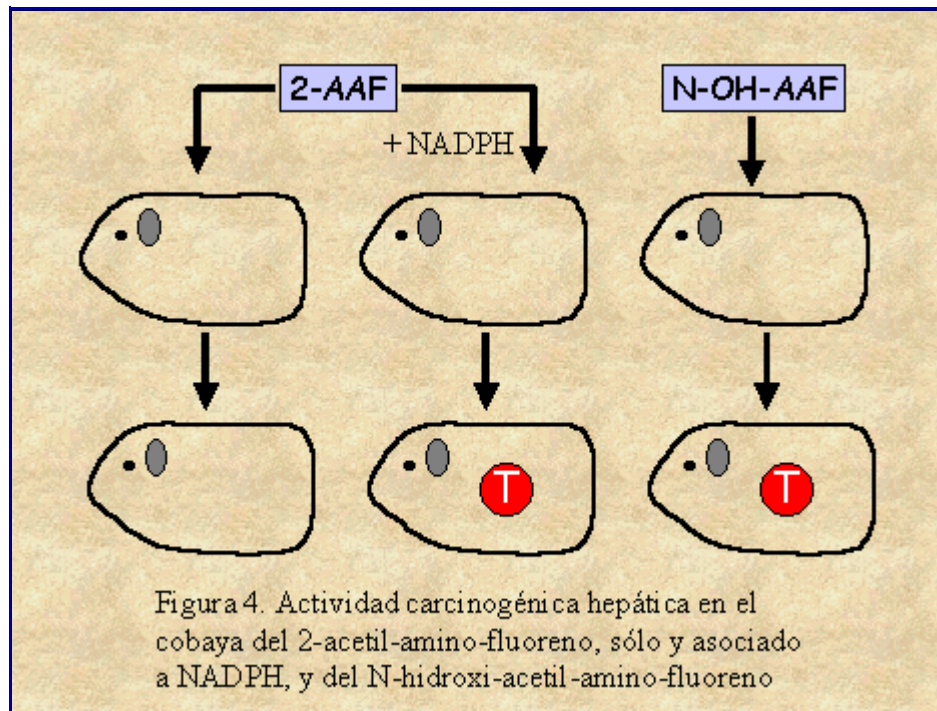
En los estudios de carcinogenicidad se deben utilizar dos especies animales escogidas entre los roedores de laboratorio (ratón, rata, hámster, ...). La elección de las mismas tendrá en cuenta:

- Que existan en esa especie animal estudios sobre el metabolismo de la sustancia objeto de prueba.
- Que dicho metabolismo se parezca lo más posible al que esa misma sustancia presenta en el hombre.
- Que se conozca la respuesta de esa especie animal a sustancias químicas similares.

Uno de los ejemplos clásicos que justifica el uso de dos especies es el del 2-acetil-amino-fluoreno (2-AAF), del que es conocida su capacidad para originar diversos tipos de cáncer, especialmente cáncer hepático. Esta sustancia, administrada a rata, ratón, hámster, conejo, perro o gato, origina cáncer hepático pero no lo hace si se le administra al cobaya (Figura 3). La razón es el diferente equipamiento enzimático del hígado (en el cobaya falta NADPH). Cuando se administra 2-AAF junto con NADPH al cobaya se produce el tumor hepático. También aparece el tumor si a esta especie se le administra N-hidroxi-AAF (Figura 4).



MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química



Otra sustancia respecto de la cual también es bien conocida la existencia de especies sensibles e insensibles es el 4-dimetil-amino-azobenceno, que produce cáncer hepático en ratones y ratas, especialmente en estas últimas, y no lo genera en cobayas ni hámsteres.

Se debe evitar utilizar las especies y cepas que de manera espontánea presentan una alta frecuencia de aparición de tumores espontáneos y se debe preferir las cepas cuyas frecuencias sean más bajas. En la Tabla 4 se presentan algunas de las cepas de ratones en las que existe una mayor frecuencia de aparición espontánea de tumores. En la rata, la cepa menos utilizada en estudios de cancerogénesis es la Fisher F344, pues la tasa de aparición de tumores testiculares espontáneos es especialmente elevada.

Cepa	Tipo de tumor	Sexo	Frecuencia (%)
CBA	Hepatoma	Macho	40
C3H/He	Hepatoma	Macho	85
C57BR/cdJ	Hepatoma	Macho	25
AKR	Leucemia	Hembra	78
C3H/Fg	Leucemia	Hembra	96
C58/J	Leucemia	Hembra	88
DBA/2J	Linfoma	Hembra	11
DBA/2J	Linfoma	Macho	10
CBA/J	Linfoma	Hembra	15
A/Ki	Mamario	Hembra	74
C3H	Mamario	Hembra	79
DBA/2Ki	Mamario	Hembra	66
C3HeB/FeJ	Ovárico	Hembra	65
BALB/c	Plasmocitos	Hembra	14
A/He	Pulmonar	Hembra y macho	90
SWR/J	Pulmonar	Hembra y macho	80
NZB	Sarcoma reticulocelular	Hembra y macho	64
BALB/cCd	Adenocarcinoma renal	Hembra y macho	60-70

Los datos han sido extraídos de la literatura y corresponden a edades concretas, que varían en dependencia de la cepa.

Tabla 4. Principales cepas de ratones que presentan una alta incidencia de tumores espontáneos y frecuencia aproximada.

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Por el contrario sí puede ser útil el empleo de una cierta especie o cepa que se conozca que es especialmente sensible a la actuación de algún grupo de sustancias ya conocidas como carcinogénicas o a algunos tipos de tumores. Así, por ejemplo, los perros braquignatos ("de morro corto"), como el Boxer, el Pequinés o el Bulldog, tienen una particular predisposición a padecer tumores cutáneos, quemodectomas, tumores endocrinos y tumores cerebrales. Los perros de gran tamaño, como el San Bernardo o el Gran Danés, presentan un riesgo más elevado de padecer osteosarcomas que los perros de razas pequeñas (30 veces más, por ejemplo, que un perro de una raza cuyos animales adultos pesan menos de 10 kg). Hay líneas genéticas de perros que pueden presentar un elevado porcentaje de leucemias, por ejemplo los originarios de Alaska, y que son utilizados en algunos casos para evaluar la posibilidad de presentar mayor número de estos tumores por contaminación medioambiental.

En relación con estos aspectos, es imprescindible poseer suficiente información sobre las bases genéticas del cáncer y la predisposición al padecimiento o al no padecimiento de tumores (cancerosensibilidad o cancerorresistencia).

Ya hemos indicado la utilización de embriones en oncología experimental. A este respecto, podemos afirmar que la embriotoxicidad es máxima en roedores entre los 6 y 8 días de gestación. El desarrollo del embrión es el estadio más sensible del total del ciclo reproductivo; los factores exógenos, tales como productos químicos, pueden ser letales para el embrión u ocasionar malformaciones y retrasos del crecimiento. Los estudios de embriocarcinogénesis se suelen realizar (además de en las aves) en lotes de ratas, ratones y conejos, en número de 20, 20 y 12 respectivamente, lo que permite obtener embriones en diferentes días del desarrollo embrionario.

Desde que Pantelouris en 1968 obtuviera un ratón mutante atímico, caracterizado por la falta de pelo ("nude"), un gran campo se abrió a la oncología experimental. Los trabajos del grupo de Rygaard y Povlsen permitieron trasplantar tumores humanos a estos mutantes atípicos, pudiendo estudiar en ellos el efecto de drogas tanto con potencial cancerígeno como anticancerígeno, ya que, al no presentar respuesta de células T, estos ratones pueden aceptar xenotransplantes. Las células "natural killer" (NK), cuya actividad ha sido asociada con potencialidad anticancerosa, fueron descritas en 1975 en este tipo de ratones. En 1979, Roder obtuvo un "ratón beige" en el que no hay ningún tipo de actividad de las células NK. Un paso más en esta línea ha sido la posibilidad de contar en estas últimas décadas con ratas atímicas, con manifestaciones similares a las mencionadas del ratón "nude" atímico.

Tras conocer que en muchos cánceres humanos es frecuente observar una lesión genética a nivel del gen supresor de tumores p53, el grupo de Donehower logró introducir esta mutación génica en células embrionarias murinas, de modo que los ratones homocigóticos para esta mutación presentan una gran variedad de tumores a los 6 meses de edad. Este ratón transgénico (GenPharm®TSG-p53) se encuentra ya en el mercado y está resultando de gran interés en estudios tanto de toxicología como de oncología experimental. Con posterioridad han sido descritos diversos tipos de ratones transgénicos de interés en este campo, alguno de los cuales ha sido aceptado para su registro en la Oficina de Patentes y Marcas de USA.

I.2. Administración del producto

I.2.a. Vía de administración

Siempre que sea posible, la administración de la sustancia debe realizarse utilizando la misma vía a través de la cual se producirá la exposición al producto en medicina humana: vía dérmica, vía oral (incorporando la sustancia al alimento o al agua de bebida o administrándola mediante sonda gástrica, en estos casos la carboximetilcelulosa o el Tween 80 suelen ser usados con buenos resultados como vehiculantes) o vía aérea (mediante aerosoles o aplicación intratraqueal; desde la década de los 60, se dispone de una bomba aspirante-impelente que normaliza el aire de combustión de cigarrillos, de modo que se puede obligar al roedor a respirar ese aire).

En aquellos casos que el producto a estudiar pueda ser destruido, alterado o simplemente no atraviese la barrera intestinal, tendremos que aportarlo por vía parenteral, subcutánea o intraperitoneal (en todos los casos deberemos normalizar el pH, con el fin de evitar irritaciones al administrar el producto). La vía endovenosa sólo es utilizada en animales de mayor tamaño (conejo, gato, mono, etc.).

Hay sustancias que suelen producir el tumor en el punto de aplicación (la mayoría de los hidrocarburos aromáticos policíclicos). Otras, en cambio, no suelen ser cancerígenas en el sitio de aplicación pero, cuando se incorporan al alimento, originan tumores de vejiga (aminas aromáticas) o hepáticos (colorantes azoicos).

Por otra parte, el efecto puede variar en dependencia de la vía: el 3,4 benzopireno origina papilomas y epitelomas cuando se administra por pincelación cutánea, sarcomas cuando se inyecta por vía subcutánea a la rata y epitelomas digestivos o tumores pulmonares cuando se proporciona por vía oral.

I.2.b. Pauta de administración y tiempo de exposición

En la mayor parte de los casos, la frecuencia de administración del producto debe ser diaria pues el efecto suele ser originado por un contacto repetido o una dosis acumulativa, pero en ocasiones una sola aplicación puede ser suficiente (un interesante ejemplo de este hecho es el 7-12 dimetil-benzantraceno, del que está descrita la producción de melanoma con una sola dosis, aunque las pautas más frecuentemente utilizadas en el ratón lo administran durante 35 días).

El tiempo de exposición a la sustancia puede ser decisivo a la hora de la presentación del tumor: en el caso de algunos hidrocarburos aromáticos policíclicos se sabe que 24 aplicaciones en dos meses no originan tumores (0%), mientras que el mismo número de aplicaciones en cuatro meses origina un 100% de tumores (este mismo porcentaje se obtiene también con 48 aplicaciones en cuatro meses).

Como consideración general, la incidencia de tumores malignos aumenta con la duración de la exposición.

I.2.c. Dosis del producto

La concepción clásica de las pruebas de carcinogenicidad recomienda la utilización de tres dosis diferentes de la sustancia a evaluar (pero a veces sólo se evalúan dos dosis). Aunque pueden ser admitidas excepciones, como norma general la elección de estas tres dosis se efectúa de la manera siguiente. Una primera dosis, la considerada como dosis máxima a probar, debe ser aquella que es capaz de originar un efecto tóxico mínimo sobre el organismo: se entiende como tal, por ejemplo, originar una pérdida de peso pequeña (no superior al 10%) o una falta de crecimiento (si el animal debe crecer). Se puede admitir también como dosis máxima aquella que origina un efecto tóxico mínimo sobre el órgano blanco de la sustancia (modifica levemente el funcionamiento fisiológico del órgano). La segunda dosis, considerada la dosis mínima a probar, debe ser del orden de 2 a 3 veces la dosis con actividad terapéutica en medicina humana o la dosis que produce el efecto farmacológico en el animal. Finalmente, la tercera dosis, considerada como dosis intermedia, es la media entre las dos dosis antes citadas.

La elección de la dosis más elevada ha sido objeto de notable discusión, existiendo, además de lo señalado anteriormente (que es de vigencia en nuestro país) muchas definiciones de la denominada dosis máxima tolerable, buena parte de ellas elaboradas por diversos organismos oficiales (National Cancer Institute, US Interagency Staff Group on Carcinogenesis). La definición más utilizada probablemente es la publicada por este último organismo en 1994: la dosis más elevada que, administrada a lo largo del periodo de duración de un estudio crónico, es lo bastante alta para originar una toxicidad mínima pero sin alterar de manera significativa la esperanza normal de vida por efectos distintos de los de la propia carcinogenicidad. De acuerdo con esto, en Estados Unidos la dosis seleccionada debe ser consultada con el FDA Center for Drug Evaluation and Research Carcinogenicity Assessment Committee. Este tipo de consulta no se realiza en Europa.

El tema de la dosis es una de las críticas que se han venido realizando respecto a la utilidad de los ensayos en animales: las dosis que se emplean son muy elevadas con respecto a las que serían equivalentes en el hombre. Es evidente que si conseguir una incidencia elevada de tumores en los animales es relativamente sencillo no sucede lo mismo en humana, lo que probaría que el hombre es menos sensible que el animal. En este contexto, utilizar dosis comparativamente más elevadas se justificaría de dos maneras: primera, para compensar el pequeño número de animales que se utilizan, y segunda, la finalidad de evaluar una sustancia es sobre todo cualitativa (saber si es cancerígena o no).

A veces es necesaria una conjunción de tiempo de exposición y dosis para la obtención de la cancerogenicidad (el 4 dimetil-amino-azobenceno induce cáncer hepático en la rata en un periodo entre 32 y 700 días, en el momento en el que la dosis total alcanza aproximadamente un gramo).

I.3. Manejo y mantenimiento de los animales utilizados

La primera consideración a la hora de utilizar animales con cualquier tipo de finalidad científica es el escrupuloso respeto de los principios de ética en el trato con los animales (internacionalmente aplicables) y las normas legales vigentes en el país (Real Decreto 223/1988 y Directiva 86/609/CEE, en el caso español).

En cualquier tipo de experimento con animales (no solo en los estudios de carcinogénesis experimental) debe garantizarse que el ensayo se va a realizar en un centro autorizado para ello (en la legislación española, centro usuario) y que los animales proceden de un centro legalmente reconocido para producir o suministrar animales destinados a esta finalidad (en la legislación española, centros de cría o centros suministradores). Los animales deben contar con una calidad microbiológica y genética adecuada a las necesidades del experimento y deben ser mantenidos con arreglo a los

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

estándares legales y científicos para la especie. Los estudios de oncología no son una excepción (todo lo contrario) pues al tratarse de experimentos de muy larga duración hay que garantizar todo a lo largo del estudio los niveles de calidad, lo que obliga, si cabe, a ser todavía más precisos en los controles.

A este respecto, conviene recordar que la mayoría de las sustancias que son carcinógenos químicos requieren su conversión a un compuesto más reactivo, que es el que puede reaccionar con los constituyentes celulares (y que es el verdadero carcinógeno), conversión que es enzimática y suele efectuarse en los sistemas celulares que participan en la metabolización de las sustancias. Por ello, la calidad microbiológica y el estado de salud de los animales son decisivos en los ensayos.

I.3.a. Edad de los animales al inicio de la prueba

El inicio de las pruebas de carcinogenicidad debe ser lo más temprano posible pero asegurando siempre que los animales están habituados al alojamiento en el que van a vivir y al manejo que se les va a proporcionar durante toda la fase experimental, así como recibir ya una dieta estandarizada que no puede cambiar a lo largo de todo el experimento. En la práctica el momento más temprano será cercano pero posterior al del destete (se suele recomendar que no se empiece después de las seis semanas de vida).

En general, se suele admitir que los tejidos jóvenes (y por ello los animales jóvenes) son más sensibles a las sustancias que actúan en la fase de promoción del tumor, mientras que los tejidos adultos son más sensibles a las sustancias que intervienen en la fase de iniciación.

Aunque en el hombre parece que la incidencia de cáncer aumenta con la edad, seguramente no se debe al envejecimiento propiamente dicho sino a una mayor duración de exposición a los estímulos cancerígenos.

I.3.b. Duración de la prueba

La duración depende de la especie elegida y se relaciona con la supervivencia espontánea de esa especie. Suele ser de al menos 24 meses en la rata (se prefiere prolongarlo hasta 30 meses) y 18 meses en el ratón y el hámster (preferiblemente 24 meses). No resulta inhabitual encontrarse estudios que se desarrollen a lo largo de toda la vida de los animales. El final es obligado cuando se alcanza el 75% de mortalidad de cualquiera de los lotes (incluidos los testigos).

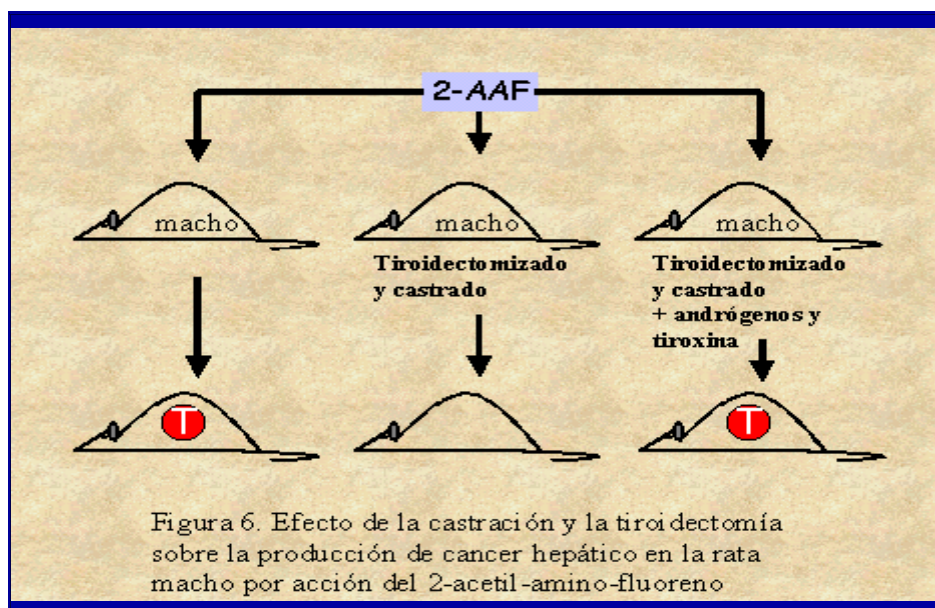
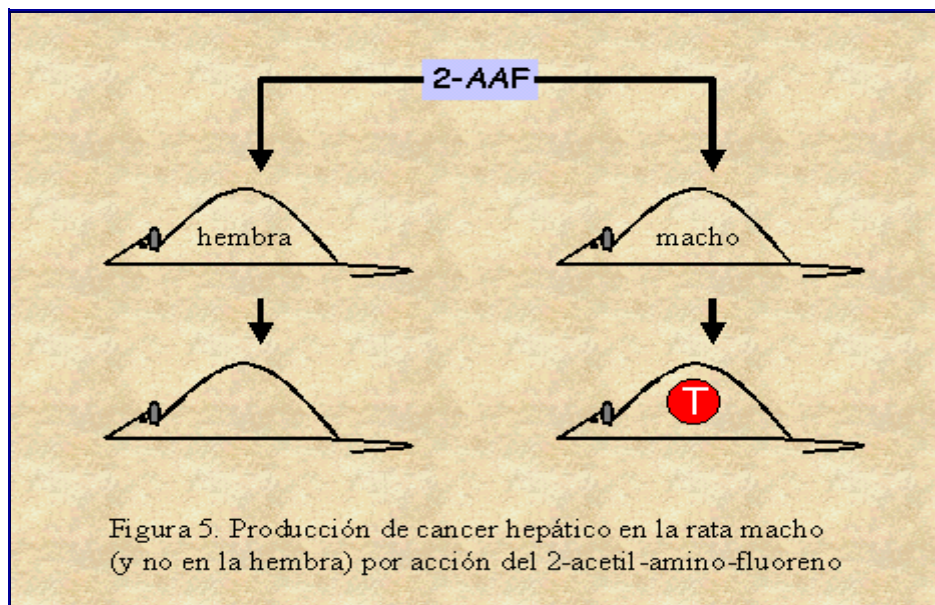
En el estudio de algunos productos (aditivos, plaguicidas, etc.) puede ser necesaria la realización de "estudios multigeneracionales", que incluyan dos generaciones o más. Este tipo de investigación se suele realizar preferentemente en ratas, utilizando en la mayoría de las ocasiones 20 ratas preñadas y sus correspondientes machos. La duración de esta prueba suele ser de no menos de 38 semanas.

I.3.c. Número de animales (y sexo) utilizados en la prueba

Cuando se emplean roedores, y concretamente rata, ratón y hámster, se utilizan lotes de 50 animales de cada sexo para cada dosis, además de dos lotes de 50 animales que reciben sólo el excipiente en el que va vehiculada la sustancia objeto del experimento y otros dos lotes de animales testigo. En conjunto el número de animales empleados nunca será inferior a 400.

La necesidad de utilizar animales de los dos sexos queda perfectamente avalada por el ejemplo del 2-acetil-amino-fluoreno (2-AAF). Ya sabíamos que esta sustancia es capaz de inducir hepatomas en la rata, lo que no habíamos comentado es que lo consigue en las ratas machos pero no sucede lo mismo en las hembras (Figura 5). Esta diferente respuesta está originada por la actuación de ciertas hormonas: si al macho le quitamos quirúrgicamente los testículos y la glándula tiroides no se produce la cancerización; si a ese macho castrado y tiroidectomizado le administramos andrógenos y tiroxina vuelve a ser susceptible de presentar el tumor tras el contacto con el 2-AAF (Figura 6).

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química



Como consideración general, si se estudia una sustancia aminada aromática lo más probable es que afecte más a los machos que a las hembras, mientras que sucede lo contrario en el caso del amino-azo-tolueno o la dietil-nitrosamina.

I.3.d. Alimentación

La importancia de las interacciones alimentación-sustancia a probar es tal que a la hora de realizar el diseño del experimento de carcinogenicidad se debe asegurar que se va a poder contar con una dieta estandarizada a lo largo de todo el periodo de estudio (y ya hemos visto que se trata de un periodo bastante largo). Además, dado que las dietas son una de las varias vías de contaminación medioambiental, esto debe ser considerado a la hora de programar estudios en animales de laboratorio. En el caso de los roedores, la cama es uno de los constituyentes de la ingesta y, por tanto, otra posible vía de contaminación. En 1990, el CSIC editó la versión española de "Directrices de ICLAS sobre la alimentación y formulación de dietas para los animales utilizados en investigación biomédica" (editor de la versión en español: E Ocio Trueba), texto básico admitido por la totalidad de las Instituciones Científicas. Ahí, además de que aparecen clasificadas las sustancias perniciosas que pueden estar presentes en la dieta: a) plaguicidas (constituyentes activos o sustancias inertes acompañantes), b) plagas (como gorgojos o ácaros), c) bacterias, toxinas bacterianas y micotoxinas, d) toxinas naturales de plantas, e) productos de desdoblamiento de los nutrientes, f) nitritos, nitratos y nitrosaminas, y g) metales

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

pesados, se incluyen unas recomendaciones sobre las concentraciones máximas permitidas de contaminantes en las dietas para animales de laboratorio (Tabla 5).

Contaminantes	Concentración (ppm)
Arsénico	1,0
Cadmio	0,25
Plomo	1,5
Mercurio	0,2
Aflatoxinas	0,005
Metil-nitrosamina	0,01
DDT (total)	0,1
Dieldrina	0,02
Hepta-cloro epóxido	0,02
Lindano	0,1
Malathion	5,0
Paradiclorobenceno (PCB)	0,05
Hidroxianisol butilado (BHA)	50,0
Ethoxyquin	50,0

Recomendaciones de la Food and Drug Administration, National Center for Toxicological Research, 1979.

Tabla 5. Concentraciones máximas de contaminantes permitidas en dietas para animales de laboratorio (tomado de Ocio Trueba, 1990).

En algunos tipos de estudios puede ser necesario recurrir a dietas purificadas; en este caso los estándares comúnmente utilizados son los publicados por el American Institute of Nutrition.

En todo caso, es imprescindible utilizar alimento de una empresa fiable, que controle de manera precisa los ingredientes y que garantice una composición uniforme y adecuada a las necesidades de la especie. Pero ello no impide que sistemáticamente contemos con el apoyo de un laboratorio especializado, que no solamente nos analice la composición de la dieta, sino que también debe verificarnos el contenido de contaminantes de la misma.

Existen evidencias de que determinados tipos de dieta pueden influenciar de manera decisiva la aparición de tumores químicamente inducidos, tanto favoreciendo (dietas ricas en lípidos parecen aumentar la sensibilidad a los tumores mamarios; dietas carentes en riboflavina en la rata favorecen la carcinogenicidad de los colorantes azoicos) como disminuyendo (dietas pobres en proteína se asocian con menor sensibilidad a los carcinógenos hepáticos), desarrollando su acción sobre todo a nivel de la promoción.

I.3.e. Alojamiento

El protocolo experimental debe asegurar que no existen diferencias en las condiciones medioambientales entre los distintos lotes del estudio. A este respecto, se debe prestar atención para garantizar no sólo que la distribución de los animales en los lotes se realizó al azar (es conveniente describir el procedimiento de asignación a cada lote) sino también que la ubicación dentro del animalario o dentro de la sala de alojamiento no genera ningún tipo de variabilidad de los factores ambientales. Especial relevancia tienen estos hechos si por algún tipo de razón (casi siempre relacionada con la manipulación de un gran número de animales) es imposible empezar al mismo tiempo todos los lotes.

I.4. Órganos y tejidos a muestrear

Las estructuras orgánicas objeto de estudio en los protocolos de evaluación de carcinogenicidad no son siempre las mismas. Dado que se debe haber realizado previamente estudios de toxicidad a corto y largo plazo, esta información será de gran valor para la toma de decisiones. Aquellos órganos que hayan mostrado disfuncionamiento en dichos estudios deben ser incluidos entre los órganos a muestrear. Además, los análisis hematológicos, urinarios y bioquímicos también pueden orientar dicha elección (Tabla 6).

Hematología	Bioquímica	Orina
Eritrocitos	Bilirrubina Proteínas	pH

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Leucocitos Plaquetas Reticulocitos Hemoglobina Hematócrito Índices hematimétricos	Urea Ácido úrico Glucosa Creatinina Colesterol Triglicéridos Calcio Fósforo Sodio Potasio Cloruros	Fraccionamiento electroforético de las proteínas Alanino amino transferasa Aspartato amino transferasa Fosfatasa alcalina Lactato deshidrogenasa Gamma glutamil transferasa	Proteínas Glucosa Sangre Cuerpos cetónicos Nitritos Bilirrubina Urobilinógeno Sedimento urinario
---	--	---	---

Tabla 6. Pruebas de laboratorio genéricas en los estudios de oncología experimental.

Toda esta información, además, puede ser de utilidad a la hora de interpretar las lesiones observadas.

I.4.a. Necropsia

Cualquier animal que muera durante el periodo experimental debe ser sometido a una necropsia completa. Idéntica actuación se debe realizar si, por razones éticas (relacionadas con un mal estado general severo), se debe proceder a la eutanasia de algún animal antes del fin del experimento. La necropsia completa también debe ser llevada a cabo al finalizar el estudio en todos los animales supervivientes.

I.4.b. Órganos a estudiar

Como norma general, se debe llevar a cabo el estudio microscópico de todos los órganos o tejidos en los que se aprecien anomalías macroscópicas, sea cual sea la dosis que hayan recibido los animales. También se debe realizar el estudio microscópico de ciertos órganos y tejidos (que se citan en la Tabla 7) tanto en los animales testigo como en los animales tratados con la dosis más elevada.

Todas las lesiones macroscópicas				
Todas las masas tisulares o tumores (junto con los ganglios linfáticos regionales)				
Mama Glándulas salivares Hipófisis Timo Tiroides Páncreas Adrenales	Lengua Esófago Estómago Duodeno Yeyuno Íleon Colon Ciego Recto Hígado Vesícula biliar	Laringe Tráquea Bronquios Pulmones Corazón Tronco aórtico Cadena ganglionar Bazo	Riñones Vejiga Próstata Vesícula seminal Testículo Ovarios Útero	Encéfalo Nervios periféricos Médula espinal Esternón y médula ósea Fémur y vértebra Músculo esquelético Piel Ojos
Cuando así sea requerido por el tipo de investigación, se tomarán muestras para estudios histoquímicos y de ultraestructura				

Tabla 7. Órganos y tejidos que deben ser objeto de estudio histológico en los ensayos de carcinogenicidad.

De manera complementaria, es conveniente estudiar microscópicamente, en los animales tratados a dosis intermedia o baja, los órganos y tejidos en los que a mayor dosis ha sido observada la aparición de tumores.

I.5. Notas sobre los resultados obtenidos

En relación con los resultados de los estudios, e independientemente de los aspectos puramente relacionados con lo que es la presentación científica o los análisis estadísticos a utilizar para la evaluación de la existencia o no de significación, conviene hacer algunas consideraciones generales:

a) Se deben presentar separadamente los valores de cada lote.

b) Se deben presentar separadamente los valores de los animales testigos y los de los tratados.

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

- c) Se deben presentar separadamente los valores de los animales de cada sexo.
- d) Se debe declarar el número de animales objeto de exámenes macroscópicos y microscópicos.
- e) Se debe señalar la fecha de identificación (generalmente realizada por palpación) de cualquier masa orgánica susceptible de ser un tumor, la evolución que ha tenido y las características histopatológicas.
- f) Se debe indicar la fecha de muerte de cada uno de los animales.
- g) Se debe precisar el número de animales (y el porcentaje que representan) con tumores.
- h) Entre los que presentaron tumores se debe indicar el número de animales con: tumores benignos, tumores malignos, cada tipo de tumor y cada tejido afectado.
- i) Si los animales presentaron más de un tumor se señalarán: número total de tumores, número de tumores malignos y tipos de tumores.
- j) Además, se relacionarán: número total de animales con tumor, número total de tumores identificados, número total de tumores que afectaron a cada uno de los tejidos, número total de tumores malignos y periodo de tiempo hasta la aparición de los tumores.

Con todos los datos, se procederá a un análisis que debe tratar de reflejar, para la sustancia objeto de estudio, si:

- Aumenta la frecuencia de aparición de tumores malignos.
- Disminuye el periodo de latencia de los tumores malignos.
- Aumenta la frecuencia de aparición de tumores benignos.
- Induce la aparición de tumores en el lugar de aplicación de la sustancia.

Esta información, independientemente de si es o no conocido el mecanismo utilizado para originar los tumores o para que estos se desarrollen, permitirá afirmar que la sustancia en cuestión posee una actividad carcinogénica más o menos potente.

II) CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES EN MEDICINA ANIMAL

II.1. Nomenclatura

Para poder realizar la lectura de cualquier clasificación es necesario conocer la terminología que vamos a utilizar, por ello, y dado que no existe una única nomenclatura clara, definida y aceptada por todos los científicos, a continuación nos limitaremos a presentar algunos de los principios de interés a la hora de denominar a los distintos tumores que aparecen en los animales:

- a) Los tumores de los órganos hematolinfopoyéticos y la sangre suelen ser clasificados, de acuerdo con un criterio evolutivo, en leucemia (tumor multicéntrico caracterizado por la presencia de células neoplásicas en la sangre), hematosarcoma (tumor cuyo punto de partida está bien localizado y suele ser aleucémico) y leucosis (formas evolutivas que pueden evolucionar hacia una forma leucémica o hacia una forma aleucémica).
- b) Los tumores de los tejidos conjuntivos se denominan con una raíz derivada del nombre de la célula o tejido original (Tabla 8) seguida del sufijo -oma (si son benignos) o del sufijo -sarcoma (si son malignos).

Raíz	Células o tejido
Fibro-	Fibras o tejido fibroso
Condro-	Cartílago
Lipo-	Células lipídicas o tejido graso
Osteo-	Células óseas o hueso

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Mixo-	Moco o tejido mucoso
Angio-	Vaso
Leio-	Liso
Rabdo-	Bastón o cilindro
Mio-	Células musculares o músculo

Tabla 8. Raíces a utilizar en la denominación de los tumores de tejidos conjuntivos en dependencia de la célula o tejido original.

- c) Los tumores benignos de naturaleza epitelial suelen ser conocidos con el nombre genérico de adenomas y si su naturaleza es de revestimiento se les denomina papilomas.
- d) Los tumores malignos de naturaleza epitelial suelen ser conocidos con el nombre genérico de carcinomas glandulares y si su naturaleza es de revestimiento se les denomina carcinomas malpighianos o epidermoides.
- e) A veces los tumores malignos de naturaleza epitelial se denominan también con una raíz derivada del nombre de la célula o tejido original y el sufijo –carcinoma.
- f) No son raras las excepciones a las reglas anteriores (por ejemplo, el hepatoma o el melanoma, de los que podría pensarse, por su terminación, que son benignos, son tumores reputados como muy malignos).
- g) Los tumores del sistema endocrino difuso (diseminado por diversos tejidos y órganos) no responden a las reglas citadas y a menudo suelen ser considerados genéricamente con el inadecuado término de apudomas.
- h) En la mayoría de las ocasiones en las que la denominación incluye un nombre, o corresponde al primer autor que lo describió o es que se desconoce la histogénesis del tumor.
- i) Cuando se desea subrayar el parecido con los elementos precursores de la célula originaria se puede incluir el radical –blasto- antes del sufijo (por ejemplo, linfoblastoma).
- j) Para referirse al carácter de diseminado o multicéntrico de un tumor se emplea el sufijo –atosis (por ejemplo neurofibromatosis).
- k) Cuando se aplica un calificativo secundario al nombre, suele referirse a alguna de las características morfológicas o funcionales del tumor (por ejemplo, papilar se refiere a estructura ramificada en forma de “árbol o rama”).

II. 2. Clasificación

Cualquiera que sea el origen de un tumor (espontáneo o inducido experimentalmente; inducido por irradiación, carcinógeno químico, infección vírica o trasplantado) el primer paso consiste en establecer la naturaleza benigna o maligna del tumor para, a continuación, clasificarlo.

No es este un lugar adecuado para desarrollar ni siquiera someramente todos los criterios que deben ser tenidos en cuenta a la hora de establecer las diferencias entre los tumores benignos y los malignos (macroscópicos, citológicos, arquitecturales, etc.) pero creemos puede ser de interés consultar la Tabla 9 en la que se esquematizan las principales características clínicas de uno y otro tipo de tumor. En todo caso debemos recordar que benignidad no es sinónimo ni de inocuidad ni de ausencia de riesgo para el individuo (ni desde el punto de vista de la actividad vital ni desde el punto de vista de la actividad funcional).

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Criterio clínico	Tumor benigno	Tumor maligno
Crecimiento	Generalmente lento	Generalmente rápido
Evolución	No suele modificar el estado general del individuo	Tiene tendencia a aumentar de volumen y a originar, a largo plazo, la denominada caquexia cancerosa
Delimitación	Suele ser un tumor circunscrito, bien encapsulado y con una cierta movilidad	Suele estar bastante mal delimitado y no tiene movilidad
Origina metástasis	No	Sí
Recidiva en su lugar de origen tras la destrucción	No (si la exéresis ha sido completa)	Sí

Tabla 9. Principales criterios clínicos que pueden servir para diferenciar los tumores benignos y malignos.

La clasificación de los tumores que aparecen en los animales está lejos de ser indiscutible e indiscutida. Además del problema de la nomenclatura (cualquiera que sea la lengua, persisten términos latinos, neologismos, raíces griegas, denominaciones enormemente antiguas, etc) no existe acuerdo sobre los criterios a utilizar (embriológico, histológico, genético, evolutivo, mezclas de los anteriores). La clasificación más completa ha sido realizada por un Grupo de Oncología Comparada constituido por la Organización Mundial de la Salud (compendiada por primera vez en los años 70 y recientemente revisada y elaborada en paralelo con un proyecto similar de clasificación de los tumores humanos) pero es demasiado compleja para ser utilizada por personas que no sean verdaderos expertos en la materia.

En esa misma década, y con la finalidad de facilitar la comunicación y la comparabilidad de los datos experimentales obtenidos en los diferentes laboratorios que trabajaban en oncología, la IARC inició la publicación de una serie de publicaciones científicas sobre la anatomía patológica de los tumores de los animales de laboratorio, habiéndose publicado hasta ahora la de la rata (de la que hay dos ediciones), la del ratón (también dos ediciones) y la del hámster. Estos textos presentan los distintos tumores, tanto los espontáneos como los inducidos, agrupados de acuerdo con el órgano afectado (en algún caso se estudian todos los tumores del mismo sistema).

En el ámbito veterinario es bastante frecuente utilizar la clasificación de un texto ya clásico que es más manejable y ya ha visto la aparición de una tercera edición revisada y ampliada (Moulton, 1990) y que es la que, esquemáticamente, reflejamos en la Tabla 10.

Origen	Tumor benigno	Tumor maligno
Tejido conectivo	Fibroma Condroma Osteoma Lipoma Tumor de células gigantes Sinovioma Mastocitoma Histiocitoma	Fibrosarcoma Condrosarcoma Osteosarcoma Liposarcoma Tumor maligno de células gigantes Sarcoma sinovioma Sarcoma de mastocitos Sarcoma histiocítico
Tejido endotelial	Hemangioma Linfangioma	Hemangiosarcoma Linfangiosarcoma
Tejido hematopoyético	Plasmacitoma Mastocitoma Timoma	Mieloma Mastocitoma maligno Timoma maligno Linfoma (linfosarcoma) Leucemia linfoide Neoplasias mieloides
Músculo	Leiomioma Rabdomioma	Leiomiosarcoma Rabdomiosarcoma
Sistema nervioso	Schwannoma Astrocitoma Gangliocitoma Ganglioneuroma	Schwannoma maligno Meduloblastoma Neuroblastoma

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Epitelios	Papiloma Adenoma Tumor de células basales	Carcinoma de células escamosas Adenocarcinoma Carcinoma de células transicionales
Mixtos	Teratoma benigno Tumor mixto benigno	Teratoma maligno Tumor mixto maligno
Otros	Melanoma benigno Mioepitelioma benigno Quemodectoma Epulis Odontoma Tumor benigno de células de Sertoli Tumor de células intersticiales Tumor benigno de células de la granulosa Feocromocitoma	Melanoma maligno Mioepitelioma maligno Tumor maligno de células de Sertoli Seminoma Tumor maligno de células de la granulosa Mesotelioma Nefroma embrionario Tumor venéreo transmisible Feocromocitoma maligno
Tumores localmente agresivos pero raramente metastatizantes	Sarcoide equino Ependimoma Oligodendroglioma Meningioma Adamantimoma	

Tabla 10. Tumores más frecuentes en los animales domésticos (modificado de Misdorp, 1990).

II.3. Cancerología espontánea

La clasificación de los tumores en animales antes citada sirve tanto para los inducidos como para los espontáneos. A los primeros hemos dedicado buena parte de este capítulo pero eso no quiere decir que los tumores espontáneos de los animales no puedan ser también de interés para la obtención de información sobre las sustancias carcinogénicas. A este respecto, en la Tabla 11 se incluyen los principales tumores originados por contacto con sustancias químicas que aparecen espontáneamente en animales domésticos. La presentación de este tipo de casos clínicos de cáncer permite completar los estudios experimentales en animales domésticos o de laboratorio con la realización de estudios epidemiológicos, similares a los que se efectúan en medicina humana.

Órgano	Tumor	Especie	Carcinógeno	Origen de la contaminación
Hígado	Hepatoma	Porcina	Aflatoxina B1	Alimentario
Vejiga	Carcinoma	Bovina	Toxina del hehecho macho	Alimentario
Casco o pezuña	Cáncer	Equina, bovina	Arsénico	Contacto
Piel	Sarcoma	Bovina	Patulina	Alimentario
Pleura	Mesotelioma	Ungulados	Asbesto	Contaminación atmosférica
Amígdala (Tonsila)	Carcinoma	Canina (de ciudad)	Hidrocarburos aromáticos policíclicos	Contaminación atmosférica

Tabla 11. Principales tumores quimioinducidos que aparecen de manera espontánea en los animales domésticos (modificado de Magnol y Achache, 1983).

Con el incremento del número de animales de compañía poco convencionales, algunas de las especies de roedores que hasta ahora sólo eran utilizadas con finalidad experimental han empezado a llegar a las clínicas de los veterinarios con diversas patologías espontáneas, entre ellas tumores (Tabla 12). Ello podría ser de utilidad para algunos tipos concretos de carcinógenos químicos, pues el hábitat de los animales de compañía es muy similar al de sus dueños.

Especie	Tumor
Ratón	Leucemia linfocitaria

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

	Sarcoma de células reticuladas Carcinoma mamario Adenoma hepático Adenoma pulmonar
Rata	Fibroadenoma mamario Adenoma hipofisario Carcinoma epidermoide cutáneo
Hámster	Linfoma Neoplasia de corteza adrenal Pólipos gastrointestinales
Cobaya	Linfoma Teratoma ovárico Tricofoliculoma Adenoma pulmonar
Jerbo	Tumor de células de la granulosa Leiomioma ovárico Carcinoma epidermoide cutáneo
Conejo	Adenocarcinoma uterino Papiloma de Shope Linfoma

Autores:**Paulino García Partida.**

Catedrático de la Universidad Complutense, Madrid.

Carlos César Pérez García.

Profesor y Director del Animalario de la Universidad de León.

Candido Gutierrez Panizo.

Catedrático de la Universidad de Murcia.

4. Clasificación Clínica y Patológica de las Neoplasias

Autor: Francisco Ayala de la Peña.

Médico Adjunto Oncología, Hospital Morales Meseguer de Murcia.

RESUMEN

Las lesiones en el material genético inducidas por los agentes químicos con acción carcinógena pueden conducir a la aparición de neoplasias malignas, en general a través de procesos graduales que pueden implicar inicialmente el desarrollo de lesiones premalignas. Tanto la existencia de grandes similitudes entre las neoplasias que pueden originarse experimentalmente en las distintas especies de mamíferos (incluida la especie humana) como la importancia de las neoplasias humanas en los estudios toxicológicos hacen conveniente el conocimiento, aun de forma somera, de los tipos fundamentales y de la clasificación de las neoplasias malignas humanas.

Una de las consecuencias posibles de la exposición a determinados agentes químicos es el desarrollo de neoplasias malignas. La variedad de tumores que puede originarse por este mecanismo es muy amplia, y, de hecho, en la mayoría de neoplasias humanas se ha reconocido experimentalmente o epidemiológicamente la influencia de la exposición a carcinógenos en su aparición. El conocimiento al menos básico de la clasificación de las neoplasias humanas es, por ello, necesario para la interpretación adecuada de los datos toxicológicos sobre mutagénesis y carcinogénesis.

Se pueden establecer cuatro grandes grupos de neoplasias malignas:

- Carcinomas, originados a partir de células epiteliales, que comprenden la mayoría de las neoplasias humanas.
- Sarcomas, originados a partir de células mesenquimales.
- Neoplasias hematológicas, que comprenden todas las derivadas de las células sanguíneas y hemopoyéticas (incluyendo las del sistema linfóide).
- Miscelánea, que incluye un grupo variado de neoplasias con otros orígenes, como melanoma, mesotelioma, neoplasias del sistema nervioso central, tumores endocrinos, etc.

Las características y la clasificación de estas neoplasias se exponen de forma más detallada, aunque dependen en gran medida del órgano y el tipo celular a partir del cual se originan o al cual se asemejan en su desarrollo. Además, tanto desde el punto de vista clínico como anatomopatológico, es necesaria la clasificación atendiendo a otros criterios que permiten predecir mejor el comportamiento biológico del tumor, como el grado, o decidir el tipo de tratamiento adecuado, como el estadio (clasificación TNM).

Los avances de las dos últimas décadas en la biología molecular del cáncer se han traducido ya en el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos, englobados en la llamada Patología molecular, que permiten precisar mejor las características de la neoplasia y clasificarla de acuerdo a su fenotipo y genotipo. Los retos fundamentales para el futuro incluyen el establecimiento de subclasificaciones moleculares de cada neoplasia, la correlación de los hallazgos moleculares con el comportamiento biológico y clínico, su aplicación en la predicción de la respuesta a los tratamientos antineoplásicos y, en definitiva, la mejor caracterización de cada tumor concreto en cada paciente.

Estado actual del tema

El diagnóstico de neoplasia maligna es un diagnóstico anatomopatológico y se basa en la observación de los cambios morfológicos celulares y tisulares que traducen el comportamiento biológico neoplásico, fundamentalmente la pérdida de diferenciación normal y la capacidad para invadir estructuras adyacentes y producir metástasis a distancia por vía linfática y hematogénea. La clasificación del gran número de tipos distintos de enfermedades neoplásicas se ha basado hasta hace poco en criterios morfológicos, que, de acuerdo al tipo celular más parecido, permitían establecer hipótesis sobre la histogénesis de cada neoplasia. Los avances en el conocimiento de la biología molecular neoplásica y el

desarrollo de nuevas técnicas de estudio aplicables al diagnóstico patológico han permitido la aparición progresiva de clasificaciones que reflejan mejor el comportamiento biológico y el origen de cada tipo de tumor. Con frecuencia, y dada la conveniencia de un lenguaje común que permita realizar estudios clínicos y epidemiológicos, estas nuevas clasificaciones han sido establecidas por grupos de consenso internacionales. La clasificación de referencia para muchos tumores es de hecho la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, actualizada en los últimos años para muchas de las neoplasias más frecuentes.

Aunque es imposible una descripción completa de las neoplasias humanas en este capítulo, sí se pueden establecer cuatro grandes grupos de tumores de acuerdo a su origen celular y a sus características clínicas:

1. **Carcinomas.** Son tumores derivados de células epiteliales. Aunque su comportamiento biológico es muy variable según el tipo celular y la localización primaria, los carcinomas invasores (que, a diferencia de los carcinomas *in situ*, atraviesan la membrana basal del epitelio) pueden invadir órganos adyacentes y se diseminan tanto por vía linfática como, generalmente en fases más avanzadas, por vía hematógena. Los tipos más frecuentes son el carcinoma epidermoide (derivado de epitelios planos estratificados) y los adenocarcinomas (derivados de epitelios glandulares). Son los tumores más frecuentes en la edad adulta y en este grupo se incluyen el carcinoma de pulmón, el adenocarcinoma de colon, los carcinomas de mama y prácticamente la mayoría de tumores ginecológicos, urológicos, digestivos, respiratorios y cutáneos.

2. **Sarcomas.** Son tumores derivados de células mesenquimales. Su frecuencia es mucho menor. Pueden invadir localmente y generar metástasis por vía hemática, pero raramente producen metástasis ganglionares. Se clasifican en dos grandes grupos: los sarcomas óseos, derivados de tejidos óseos, y los sarcomas de partes blandas, que incluyen un amplio grupo de neoplasias derivadas de cualquiera de los elementos celulares que integran el tejido conectivo (fibrosarcomas, del tejido fibroso; rhabdomyosarcomas, del tejido muscular estriado; angiosarcomas, de estructuras vasculares; etc.).

3. **Neoplasias hematológicas.** Incluyen todas las neoplasias derivadas de las células sanguíneas o de células hematopoyéticas de la médula ósea. Se clasifican en dos grandes grupos: neoplasias linfoides o linfomas, derivadas de los linfocitos, y neoplasias no linfoides, en las que se incluyen sobre todo neoplasias mieloides, aunque también de otras estirpes celulares (histiocitos, mastocitos, etc.). Los linfomas se clasifican a su vez en dos grupos: enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin (B o T según la estirpe linfocitaria de la que deriven). La clasificación REAL de los linfomas, que ha sido incluida con pequeñas modificaciones en la clasificación de la OMS de las neoplasias hematológicas de 1999, integra la mayoría de datos morfológicos, fenotípicos, citogenéticos, clínicos y moleculares disponibles y ha servido de modelo para la clasificación del resto de neoplasias hematológicas no linfoides. Del resto de neoplasias hematológicas, las más importantes son las leucemias, que son neoplasias de células hematopoyéticas inmaduras (blastos); las leucemias pueden ser, según su agresividad biológica y comportamiento clínico, agudas o crónicas. Las leucemias agudas linfoides se clasifican junto a los linfomas, ya que se consideran manifestaciones distintas de la misma enfermedad. Las leucemias agudas mieloides o no linfoides se han agrupado hasta ahora según la clasificación FAB, aunque la nueva clasificación de la OMS integra además los nuevos conocimientos, siguiendo el modelo de la REAL, y datos etiopatogénicos.

4. **Grupo misceláneo.** En él se incluyen el melanoma maligno (neoplasia originada en los melanocitos de la piel o de otras estructuras), el mesotelioma maligno (originado a partir de las células mesoteliales que revisten la pleura y otras cavidades), los tumores del sistema nervioso central y los tumores endocrinos, de los que los más frecuentes son los tumores tiroideos bien diferenciados (derivados de las células foliculares tiroideas).

Además de estas clasificaciones, que permiten definir a las neoplasias como entidades nosológicas concretas, habitualmente se usan otro tipo de clasificaciones anatomopatológicas, como la establecida por el grado de diferenciación, que permite predecir mejor el comportamiento tumoral. También con respecto a la extensión de la neoplasia, las clasificaciones en estadios clínicos o patológicos (desde el I, que es el más precoz, al IV, que habitualmente indica presencia de enfermedad metastásica) permiten unificar la comunicación de resultados y tomar decisiones con respecto al tratamiento. El sistema más utilizado para la definición del estadio es el TNM, común al AJCC (American Joint Committee on Cancer) y a la UICC (Union Internationale Contre le Cancer).

Retos actuales y tendencias futuras

El reto fundamental en la actualidad con respecto a la clasificación de las neoplasias malignas es integrar los conocimientos disponibles con las nuevas técnicas diagnósticas (inmunohistoquímica, citogenética, PCR) y construir sistemas de clasificación menos morfológicos, más histogenéticos y con más relación con el comportamiento biológico y clínico de la enfermedad. Quizá los modelos de estos esfuerzos sean la clasificación REAL de los linfomas y la clasificación

de la OMS de las neoplasias hematológicas, que están siendo seguidos, aunque con mayores dificultades, dada la mayor complejidad técnica de su estudio, para la clasificación de los tumores sólidos.

Por último, el desarrollo de la Patología molecular, con las técnicas de alto rendimiento de estudio molecular (microarrays de DNA) permite ya establecer perfiles genéticos y funcionales de las neoplasias, que finalmente conducirán a una mejor predicción de su comportamiento y su respuesta al tratamiento. Es de esperar que estos avances conduzcan también al desarrollo de nuevos tratamientos, a la mejor selección de los mismos, al mejor conocimiento de la etiopatogenia de las neoplasias (incluyendo la acción de carcinógenos) y al desarrollo de mejores estrategias de prevención y detección precoz en poblaciones de riesgo.

INTRODUCCION

La exposición a determinados compuestos químicos y a otro tipo de agentes puede aumentar el riesgo de aparición de ciertas neoplasias malignas. En sistemas experimentales, la acumulación de lesiones en el DNA, inducida de forma directa o indirecta por estos agentes, conduce a la aparición de neoplasias malignas de origen clonal, casi siempre a través de procesos desarrollados en etapas sucesivas desde la normalidad hasta la malignidad, pasando por las llamadas lesiones premalignas. La mayoría de tumores humanos ha podido ser reproducida de forma experimental en modelos animales, en muchos casos con características genéticas y morfológicas prácticamente idénticas. Una de las consecuencias de este tipo de estudios ha sido la demostración de que, al menos desde el punto de vista cualitativo, hay grandes similitudes en el tipo de tumores que pueden ser inducidos por los mismos agentes carcinógenos en las distintas especies de mamíferos (Yuspa y col, 2005).

Por otro lado, gran parte de la investigación toxicológica de agentes mutagénicos o genotóxicos está dirigida a la identificación de riesgos potenciales para el hombre. De ahí que el conocimiento, al menos básico, de la clasificación de las neoplasias en la especie humana sea fundamental para la interpretación adecuada de los datos experimentales y epidemiológicos referidos a agentes carcinógenos. Finalmente, la definición cada vez más exacta de las características moleculares de cada neoplasia y su clasificación cada vez más precisa, probablemente permitirá en el futuro definir de forma más exacta qué agentes y por qué vías son responsables de su formación.

Bases de la clasificación de las neoplasias malignas humanas.

El espectro de posibles neoplasias malignas es muy amplio y las clasificaciones existentes son muchas. Los criterios usados clásicamente para estas clasificaciones son los anatomopatológicos y los clínicos, que pretenden determinar la histogénesis del tumor, predecir su comportamiento y abordar su tratamiento. El diagnóstico de tumor maligno es siempre anatomopatológico y se basa en la identificación de alteraciones citológicas e histológicas concretas que traducen los cambios biológicos asociados a malignidad: aumento del ritmo normal de proliferación, clonalidad, inestabilidad genética, pérdida de la diferenciación celular y tisular normal, capacidad de invasión, angiogénesis tumoral y capacidad de generar metástasis a distancia. Los datos anatomopatológicos que permiten el diagnóstico de neoplasia maligna son fundamentalmente los que traducen la pérdida de diferenciación celular y tisular, que es quizá la característica fundamental o que resume todo el comportamiento neoplásico (Teixeira da Costa, 2001). En los últimos años, además de las técnicas clásicas de microscopía óptica, se han desarrollado técnicas citogenéticas, métodos inmunohistoquímicos e inmunocitoquímicos, y, más recientemente, técnicas de biología molecular, que han permitido precisar las líneas de diferenciación de la mayoría de las neoplasias y transformar las clasificaciones previas, con una base eminentemente morfológica, en clasificaciones más histogenéticas.

Para cada localización tumoral con frecuencia existen varias clasificaciones basadas en distintos criterios. Sin embargo, la necesidad de llegar a diagnósticos reproducibles entre distintos patólogos, la conveniencia de disponer de clasificaciones ampliamente aceptadas entre distintos grupos de trabajo y el desarrollo continuo de nuevos tratamientos más específicos y que exigen una mayor precisión en el diagnóstico, ha conducido en los últimos años a la aparición de clasificaciones establecidas por consenso entre los expertos en cada tipo de neoplasia. Estas clasificaciones, aunque parciales, suelen estar más ajustadas a los nuevos conocimientos sobre la biología tumoral y ofrecen una mejor correlación con el comportamiento clínico y el tratamiento. La OMS ha intentado establecer criterios aceptados internacionalmente para la clasificación histológica de las neoplasias de cada localización, generando así la Clasificación Histológica Internacional de Tumores, publicada en varios volúmenes; la última completa es la segunda edición (WHO, 1988-1997), pero desde el año 2000 se han publicado ya las nuevas clasificaciones de los tumores hematológicos, pulmonares, mamarios, etc., que incluyen también los datos disponibles sobre la genética de cada neoplasia. La otra gran referencia sobre la clasificación y

las características de los distintos tumores es la serie del Atlas of Tumor Pathology, publicada por el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de EE.UU (Young & Clement, 1991-2003).

Sin embargo, realmente no existe una clasificación completa de las neoplasias malignas, sino un conjunto de subclasificaciones, con frecuentes solapamientos, que generalmente se han generado con una base más clínica que biológica, y que están referidas a órganos o sistemas específicos (p.e. la clasificación de las neoplasias de pulmón).

Sí existen, sin embargo, listados completos de las neoplasias humanas organizados por la localización primaria del tumor, aunque ello da lugar a solapamientos y repeticiones frecuentes dado que en todos los órganos o sistemas existen tipos celulares no específicos (fibroblastos, linfocitos, etc.) que a su vez pueden formar neoplasias. Estos listados se utilizan habitualmente como sistemas de codificación que son necesarios para guardar y recuperar datos en registros clínicos o epidemiológicos. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (ICD-O o International Classification of Diseases-Oncology), que abarca todas las neoplasias, es la más usada con fines epidemiológicos en los registros de cáncer. La última de sus ediciones, la tercera (ICD-O-3), permite codificar la localización de la neoplasia (de acuerdo a la clasificación topográfica ICD-10), su tipo histológico, así como su malignidad (in situ, maligno, benigno, incierto) y su grado de diferenciación (Percy y col, 2000) (clasificación completa accesible en la referencia 5 de los enlaces web).

Se dispone también de taxonomías o nomenclaturas completas de los tumores humanos, disponibles de forma gratuita en la red (referencias 2-4 de los enlaces web), que pueden ser de utilidad a la hora de localizar o situar determinados términos usados para nombrar las neoplasias.

Clasificación de las neoplasias malignas.

A. Clasificación clínico-patológica general.

Aunque como veremos más adelante, dentro de las neoplasias de cada órgano o tejido es posible hacer clasificaciones más detalladas, la amplitud de dichas clasificaciones escapa de los objetivos de este capítulo, por lo que describiremos una clasificación práctica y muy general y, dentro de cada apartado, detallaremos los grandes grupos de neoplasias, concretando algo más a modo de ejemplo en casos concretos.

Se pueden establecer cuatro grandes grupos de neoplasias atendiendo al tipo celular del que se originan: carcinomas, sarcomas, neoplasias hematológicas (linfoides y no linfoides) y un grupo misceláneo que engloba varios tipos tumorales de origen diverso (melanoma, tumores endocrinos, tumores del sistema nervioso central, etc.).

1. Carcinomas.

Los **carcinomas** son tumores derivados de células epiteliales. Son los tumores más frecuentes en la edad adulta. Sus características biológicas y clínicas son muy variables dependiendo de la localización primaria (p.e. el carcinoma de pulmón o el carcinoma de páncreas) y del tipo tumoral concreto (p.e. los carcinomas microcíticos o no microcíticos de pulmón). En algunas neoplasias, como el cáncer de mama o el cáncer de cuello uterino, se han reconocido lesiones premalignas cuya evolución puede dar lugar a neoplasias intraepiteliales o in situ, que no rebasan la membrana basal de epitelio y, por tanto, no tienen capacidad de invasión local ni de extensión a distancia. La evolución de los carcinomas in situ puede dar lugar a carcinomas invasores, que se definen desde el punto de vista anatomopatológico por la ruptura de la membrana basal, con la consiguiente invasión del estroma, y, desde el punto de vista clínico, por la posibilidad de afectación de estructuras vecinas y de generación de metástasis a distancia por vía linfática o hematológica.

Dependiendo del tipo de epitelio del que se originen se distinguen varios tipos de carcinomas: carcinomas epidermoides, originados a partir de epitelios planos estratificados queratinizados o no (como la piel, el cuello uterino o la mucosa oral); adenocarcinomas, a partir de epitelios con función glandular (como la mucosa del tubo digestivo o el epitelio bronquial); carcinomas transicionales o uroteliales, a partir de los epitelios transicionales que revisten la vía urinaria; carcinomas neuroendocrinos, con presencia de gránulos densos citoplásmicos que indican su relación con células del sistema neuroendocrino difuso. A su vez, dentro de cada gran grupo de carcinomas y dependiendo de la localización se describen subtipos morfológicos, que con frecuencia tienen diferente comportamiento biológico o clínico y que se corresponden con orígenes celulares distintos. Así, dentro de los carcinomas epidermoides puede haber subtipos basalioides, verrucosos, de células fusiformes, etc., mientras que dentro de los adenocarcinomas se suelen describir subtipos mucinosos, de células en anillo de sello, papilares, endometrioides, tubulares, etc.

Sin embargo, la principal clasificación a efectos prácticos es la derivada de la localización anatómica correspondiente al origen primario de los carcinomas, que, por razones anatómicas, embriológicas y biológicas, determina su comportamiento clínico y permite su consideración como entidades nosológicas concretas. Atendiendo a un criterio

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

epidemiológico, por orden aproximado de mortalidad (en los países occidentales), y sin intención de ser exhaustivos, enumeramos a continuación los carcinomas más frecuentes en la especie humana y los subtipos histológicos según la clasificación de la OMS de los tumores más frecuentes (mama y pulmón), de cada uno de los cuales se han reconocido variantes desde el punto de vista morfológico, que en ocasiones también se asocian a un comportamiento biológico distinto. Excepto para el carcinoma de colon, en aquellos tumores en los que más del 80% de los casos son de un tipo histológico determinado, solo indicamos ese tipo. Las referencias corresponden a la publicación con la versión más actualizada de la clasificación de cada neoplasia:

1. Carcinoma de pulmón (Travis y cols. 2004; Shimasato, 2000):

- Adenocarcinoma
- Carcinoma epidermoide
- Carcinoma microcítico de pulmón
- Carcinoma de células grandes
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinomas con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos
- Tumor carcinoide
- Carcinomas del tipo de las glándulas salivares
- Tumores no clasificados

2. Carcinomas de colon y recto (Hamilton y Aaltonen, 2000).

- Adenocarcinoma
- Carcinoma medular
- Adenocarcinoma mucinoso
- Carcinoma de células en anillo de sello
- Carcinoma epidermoide
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma de células pequeñas
- Carcinoma indiferenciado
- Otros carcinomas

3. Carcinoma de mama (Schnitt y col, 2000).

- Carcinoma ductal infiltrante (el tipo más frecuente)
- Carcinoma lobulillar infiltrante
- Carcinoma tubular
- Carcinoma mucinoso o coloide
- Carcinoma medular
- Carcinoma cribiforme infiltrante
- Carcinoma papilar infiltrante
- Carcinoma micropapilar infiltrante
- Carcinoma metaplásico
- Carcinoma infiltrante con diferenciación neuroendocrina
- Carcinoma adenoide quístico
- Carcinoma apocrino infiltrante
- Carcinoma secretor
- Grupo misceláneo de carcinomas infiltrantes raros

4. Adenocarcinoma de próstata (Eble y cols, 2004)

5. Adenocarcinoma de páncreas (Hamilton y Aaltonen, 2000)

6. Adenocarcinoma de estómago (Sarbia y cols, 2004)

7. Carcinoma de ovario (Tavassoeli y Devilee, 2003)

8. Carcinomas hepáticos (Ishak y cols, 1994).

- Carcinoma hepatocelular
- Carcinoma hepatocelular combinado con colangiocarcinoma
- Colangiocarcinoma intrahepático
- Cistoadenocarcinoma de conductos biliares
- Carcinoma indiferenciado

9. Adenocarcinoma de la vía biliar
10. Carcinoma urotelial de vejiga y vía urinaria (Eble y cols, 2004)
11. Carcinoma de esófago
12. Carcinoma de células renales (Eble y cols, 2004)
13. Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (faringe, laringe, cavidad oral)
14. Adenocarcinoma de endometrio (Tavassoeli y Devilee, 2003)
15. Carcinoma epidermoide de cuello uterino (Tavassoeli y Devilee, 2003)

2. Sarcomas.

Los **sarcomas** son tumores malignos derivados de células del tejido conectivo y, por tanto, desde el punto de vista embriológico son de origen mesodérmico. Son mucho menos frecuentes que los carcinomas en la edad adulta. La clasificación de los sarcomas se basa en el tipo de tejido del que se originan y habitualmente se distinguen dos grandes grupos: sarcomas óseos (derivados de tejidos óseos) y sarcomas de partes blandas, que comprenden una amplia variedad de neoplasias derivadas de cualquiera de los elementos o tipos celulares que forman el tejido conectivo o partes blandas del organismo: vasos, nervios, músculo, adipocitos, fibroblastos, etc.

Los **sarcomas óseos** se han clasificado de forma clásica en varios grupos en función del tipo celular y de las sustancias que producen; excluyendo los tumores derivados de la médula ósea, que se incluyen en el apartado de neoplasias hematológicas, se dividen en tumores de tipo condrogénico (condrosarcomas), osteogénico (osteosarcomas), fibrogénico (fibrosarcoma óseo), notocordal (cordoma) y vascular (hemangioendotelioma y hemangiopericitoma óseos). Los más frecuentes dentro de este grupo y en general como tumores primarios del hueso son los osteosarcomas.

Con respecto a los **sarcomas de partes blandas**, la clasificación actual más aceptada es la de la OMS (Fletcher y cols., 2002), que establece grupos de tumores en función del tipo de tejido o el tipo celular al que se asemeja la neoplasia, ya sea benigna o maligna (sarcoma). Enumeramos a continuación los diversos grupos y las neoplasias malignas más frecuentes correspondientes a cada uno:

1. Tumores de origen fibroblástico/miofibroblástico: fibrosarcoma, mixofibrosarcoma
2. Tumores fibrohistiocitarios: histiocitoma fibroso maligno (categoría no contemplada en la clasificación de la OMS de 2002, pero que representaba hasta el 40% de casos en la clasificación previa), tumor maligno de células gigantes de la vaina tendinosa.
3. Tumores del tejido adiposo: liposarcoma.
4. Tumores del músculo liso: leiomiomasarcoma.
5. Tumores del músculo estriado: rabdomiosarcoma.
6. Tumores vasculares: angiosarcoma (hemangiosarcoma o linfangiosarcoma, dependiendo del origen en vasos sanguíneos o linfáticos), hemangioendotelioma epitelioides, sarcoma de Kaposi.
7. Tumores perivasculares: hemangiopericitoma maligno, glomangiosarcoma
8. Tumores del nervio periférico: tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos, plexosarcoma (tumor maligno de los nervios autonómicos gastrointestinales).
9. Tumores del tejido óseo y cartilaginoso extraesquelético: condrosarcoma extraesquelético, sarcoma osteogénico extraóseo.
10. Tumores de histogénesis incierta: sarcoma alveolar, sarcoma epitelioides, sarcoma de células claras, tumor desmoplástico de células pequeñas, sarcoma folicular de células dendríticas, sarcoma pleomórfico indiferenciado

La localización más frecuente de los sarcomas de partes blandas son las extremidades, seguida del tronco y el retroperitoneo; un porcentaje menor de tumores puede originarse en el área de la cabeza y el cuello, en vísceras, etc. El comportamiento biológico de los distintos tipos de sarcomas de partes blandas es bastante similar y, más que del grupo histológico, depende del sitio de origen (tienen peor pronóstico los viscerales y los del tronco que los de las

extremidades) y del grado de diferenciación histológica: los sarcomas de bajo grado tienden a invadir localmente, mientras que los de alto grado producen, además de invasión local, metástasis a distancia casi siempre por vía hematogena (las linfáticas son raras). Sin embargo, las nuevas clasificaciones, que han incorporado nuevos métodos inmunohistoquímicos y que tienen una mayor base genética, están aumentando el valor pronóstico de los distintos subtipos histológicos y clarificando su relación histogenética, si bien plantean nuevos problemas en relación con el diagnóstico y el tratamiento (Hogendoorn y cols, 2004).

3. Neoplasias hematológicas linfoides y no linfoides.

Con respecto a las **neoplasias hematológicas**, la nueva clasificación de la OMS (Harris y col., 1999) incluye tanto las neoplasias de origen linfóide como las originadas en células sanguíneas y hematopoyéticas no linfoides. Las neoplasias originadas en células del sistema linfóide, conocidas con el término genérico de **linfomas**, son quizá las neoplasias que han dado lugar a clasificaciones más complejas y que más se han acercado al ideal de una clasificación histogenética con el mejor conocimiento de las características fenotípicas y de las modificaciones genéticas y moleculares que se asocian a cada tipo tumoral. La división básica de los linfomas, basada en criterios clínicos y anatomopatológicos, es la que se establece entre la enfermedad de Hodgkin y los linfomas no Hodgkin, que a su vez se dividen en linfomas B (los más frecuentes) y T, dependiendo del tipo de diferenciación de la célula linfóide a partir de la cual se originan. Otros criterios para la clasificación son el carácter nodal o extranodal de la neoplasia (es decir, si la afectación tumoral es primariamente ganglionar o extraganglionar) y la localización más frecuente como presentación clínica. El origen de la célula neoplásica en la enfermedad de Hodgkin está poco claro, pero probablemente sea también de estirpe B. Para la mayoría de linfomas no Hodgkin derivados de linfocitos B se ha determinado su histogénesis (o correlación con los distintos estadios madurativos de los linfocitos normales), aunque sigue habiendo bastantes dudas en el grupo de los linfomas T. En un intento de integrar toda la información disponible, de revisar las distintas clasificaciones previas y de permitir un diagnóstico reproducible entre distintos patólogos, así como de definir entidades nosológicas reales (y no simples distinciones inmunofenotípicas o morfológicas), el International Lymphoma Study Group propuso la clasificación REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms) (Harris y cols., 1994). En la clasificación REAL además se elimina la distinción que se hacía previamente entre leucemias de origen linfóide y linfomas, porque realmente son manifestaciones (sólida o circulante) de la misma neoplasia; también se reconoce el carácter linfóide del mieloma múltiple (neoplasia de células plasmáticas) y de la enfermedad de Hodgkin que anteriormente se clasificaban aparte. Esta clasificación ha sido posteriormente validada y se ha comprobado su correlación en la mayoría de casos con el comportamiento clínico. Una versión revisada de la clasificación, que suprime algunas entidades provisionales e integra otras subclasificaciones de ciertos tumores (como la de los síndromes linfoproliferativos post-trasplante), ha sido incorporada a la clasificación de la OMS (Harris y col., 1999) y es la que, de forma simplificada, se describe a continuación. La descripción más detallada de cada neoplasia escapa de los límites de este capítulo.

1. Linfoma de Hodgkin.

1.1. Tipos clásicos.

- Tipo esclerosis nodular
- Tipo celularidad mixta
- Tipo depleción linfocitaria
- Tipo rico en linfocitos

1.2. Tipo predominio linfocítico.

2. Linfomas no Hodgkin.

2.1. Neoplasias de células B.

- Neoplasias de células B precursoras

Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B (leucemia aguda linfoblástica de células precursoras B)

- Neoplasias de células B maduras (periféricas)

- a) Leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma de linfocitos pequeños
- b) Leucemia prolinfocítica de células B
- c) Linfoma linfoplasmocítico
- d) Linfoma B esplénico de la zona marginal (con o sin linfocitos vellosos)
- e) Leucemia de células peludas
- f) Mieloma de células plasmáticas / plasmocitoma
- g) Linfoma B extranodal de la zona marginal del tejido linfóide asociado a mucosas
- h) Linfoma B nodal de la zona marginal (con o sin células B monocitoides)
- i) Linfoma folicular
- j) Linfoma de células del manto
- k) Linfoma B difuso de células grandes
- l) Linfoma B de células grandes mediastínico
- m) Linfoma primario de serosas
- n) Linfoma de Burkitt / leucemia de células de Burkitt

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

2.2. Neoplasias de células T y NK.

- Neoplasias de células T precursoras

Linfoma/leucemia linfoblástica de células T precursoras (leucemia aguda linfoblástica de células T precursoras)

- Neoplasias de células T maduras (periféricas)

a) Leucemia prolinfocítica de células T

b) Leucemia de linfocitos granulares T

c) Leucemia agresiva de células NK

d) Leucemia/linfoma de células T del adulto (HTLV-I positiva)

e) Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal

f) Linfoma de células T tipo enteropatía

g) Linfoma de células T gd hepatoesplénico

h) Linfoma de células T subcutáneo, tipo paniculitis

i) Micosis fungoide/síndrome de Sezary

j) Linfoma anaplásico de células grandes de células T null, tipo cutáneo primario

k) Linfoma de células T periférico (tipo general)

l) Linfomas de células T angioinmunoblástico

m) Linfoma anaplásico de células grandes de células T null, tipo sistémico primario

Con respecto a los linfomas cutáneos, cuyo comportamiento biológico y clínico es totalmente diferente, se ha publicado también recientemente una clasificación específica, acordada entre la OMS y la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) (Willemze y cols, 2005).

El resto de **neoplasias hematológicas no linfoides**, de estirpe mieloide o de otras líneas menos frecuentes (mastocitos, histiocitos), han sido incluidas en la clasificación de la OMS atendiendo a criterios similares a los expuestos para la clasificación de los linfomas. Las leucemias, la principal patología de este grupo, son neoplasias de células hematopoyéticas inmaduras (blastos); sus manifestaciones clínicas derivan de la disminución en la hematopoyesis normal y de los efectos directos o indirectos de las células blásticas circulantes. La clasificación básica es la que distingue leucemias agudas de leucemias crónicas (en función del curso clínico y las características biológicas de la proliferación neoplásica) y entre leucemias mieloides y linfoides. Como vimos en el apartado de los linfomas, las leucemias linfoides se incluyen actualmente de forma indistinta con ellos y es posible, en la clasificación de la OMS distinguir tres tipos: leucemia linfoblástica aguda de precursores de célula B, leucemia linfoblástica aguda de precursores de célula T y leucemia de Burkitt. Para el grupo de las leucemias mieloides agudas, la clasificación de uso habitual hasta hace dos años ha sido la clasificación FAB (French-America-British) (Bennet y cols., 1985), basada en criterios morfológicos y citoquímicos. La clasificación de la OMS integra además otros datos (inmunológicos, citogenéticos y genéticos), establece distinciones de carácter etiopatogénico (p.e. diferenciando las leucemias secundarias a tratamientos previos, generalmente con fármacos antineoplásicos) y es la que, de forma resumida, se expone a continuación. No exponemos otros grupos de enfermedades neoplásicas, también definidos en la clasificación de la OMS (que es muy extensa y detallada), como los síndromes mieloproliferativos crónicos, los síndromes mielodisplásicos o las neoplasias histiocitarias, ya que alargarían innecesariamente el listado y pueden ser encontrados en la publicación original (Harris y col., 1999) y en el volumen correspondiente de la 3ª serie de la clasificación de la OMS (Jaffe ES y cols., 2001).

- Leucemias mieloides agudas

1. Leucemias mieloides agudas con anomalías citogenéticas recurrentes.

2. Leucemias mieloides agudas con rasgos mielodisplásicos severos multilínea previos a tratamiento.

3. Leucemias mieloides agudas relacionadas con el tratamiento.

• Relacionadas con agentes alquilantes

• Relacionadas con epipodofilotoxinas

• Otros tipos

4. Leucemias mieloides agudas.

• Leucemia mieloide aguda minimamente diferenciada

• Leucemia mieloide aguda sin maduración

• Leucemia mieloide aguda con maduración

• Leucemia aguda mielomonocítica

• Leucemia aguda eritroide

• Leucemia aguda megacariocítica

• Leucemia aguda basofílica

• Panmielosis aguda con mielofibrosis

5. Leucemia aguda bifenotípica

4. Grupo misceláneo de neoplasias malignas.

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Este grupo es muy amplio en cuanto al número de tipos de neoplasias que engloba, aunque su relevancia en términos de incidencia y mortalidad es escasa, si exceptuamos el melanoma. Por ello, describimos únicamente algunos tipos frecuentes o importantes por su relación comprobada con la exposición a ciertos agentes carcinógenos.

El **melanoma maligno** es una neoplasia derivada de los melanocitos, que se encuentran en la piel (donde se originan la mayoría de melanomas) y en escasa cuantía en otras localizaciones, lo que explica la aparición de melanomas uveales y viscerales. Aunque en fases precoces que permitan el tratamiento quirúrgico es un tumor curable, en fases avanzadas tiende a diseminarse tanto por vía linfática como hematológica y se asocia a una elevada mortalidad. Se subclasifica según el tipo de crecimiento en cuatro tipos histológicos: melanoma de extensión superficial (70% de los casos), melanoma nodular, lentigo maligno melanoma y melanoma lentiginoso acro.

El **mesotelioma maligno** es una neoplasia muy agresiva, originada a partir de las células mesoteliales que revisten las serosas (pleura, peritoneo, túnica vaginal del testículo, pericardio). La localización más frecuente es la pleural y desde hace tiempo es conocida su relación con la exposición a las fibras de asbesto.

Los **tumores del sistema nervioso central** son un grupo complejo de neoplasias, con poca incidencia en la edad adulta, aunque muy frecuentes en la edad pediátrica. Se clasifican y nombran en función de la célula de origen (Kleihues y Cavenee, 2000). Los tumores gliales, originados a partir de las células de la neuroglía, comprenden las neoplasias derivadas de los astrocitos (astrocitomas y glioblastoma multiforme) y de los oligodendrocitos (oligodendroglioma). Los ependimomas se originan por la transformación neoplásica de las células ependimarias. Otros tipos también frecuentes incluyen el meduloblastoma (de origen poco claro, pero quizá derivado de las células neuroepiteliales situadas en el cuarto ventrículo cerebral), los meningiomas (originados a partir de las células meníngeas de la aracnoides), etc.

Las **neoplasias endocrinas** también son un grupo amplio y muy variado de tumores, que se caracterizan por su origen en órganos del sistema endocrino y, en ciertos casos, por la aparición de manifestaciones clínicas derivadas de la secreción tumoral de sustancias bioactivas (hormonas o sus precursores) (DeLellis y cols., 2004). Algunas de estas neoplasias son carcinomas o tumores ya descritos en otros apartados, pero se suelen incluir de forma conjunta en las clasificaciones. Los tumores tiroideos son los más frecuentes en este grupo e incluyen a los tumores derivados de las células foliculares (carcinoma folicular, carcinoma papilar, tumor de células de Hürtle, carcinoma anaplásico) y los derivados de las células C parafoliculares (carcinoma medular de tiroides), así como algunas neoplasias raras derivadas de otros elementos celulares presentes en la glándula (linfomas, sarcomas, etc.). En el grupo de neoplasias endocrinas se incluyen también los tumores malignos de la paratiroides, las neoplasias de la glándula suprarrenal (la más frecuente de las cuales es el carcinoma de la corteza suprarrenal), los tumores pancreáticos endocrinos y los tumores carcinoides (neoplasias derivadas de las células del sistema neuroendocrino difuso, que pueden aparecer en múltiples localizaciones).

B. Clasificación citogenética/embriológica

Los intentos por establecer una clasificación general de las neoplasias y el mejor conocimiento de la histogénesis tumoral, así como la necesidad de contar con sistemas de agrupación de tumores que, independientemente de su localización, permitan incorporar los nuevos datos moleculares, han conducido al desarrollo de una clasificación con base embriológica por Berman (Berman, 2004). Es una clasificación jerárquica, basada en 39 descriptores o clases, que teóricamente deben estar relacionados con la célula de origen y las características biológicas de la neoplasia, y que permiten agrupar e incluir cada neoplasia humana en un solo sitio de la clasificación. Así, por ejemplo, las neoplasias de origen mesodérmico (como los sarcomas) tenderían a diseminarse por vía hematológica y se caracterizarían por la formación de productos de fusión génica, mientras que las de origen ectodérmico/endodérmico (la mayoría de carcinomas) tenderían a la diseminación linfática y tendrían una mayor inestabilidad genética. Se explican también algunas similitudes entre tumores del mismo origen embriológico (p.e. mesoteliomas y sarcomas sinoviales, ambos de origen mesodérmico, o las del conjunto de neoplasias derivadas de la cresta neural). A partir de esa clasificación se ha generado una taxonomía (Berman, 2004b) que, de momento, solo tiene interés como instrumento teórico y quizá para aplicaciones bioinformáticas, pero que no es de uso clínico.

C. Clasificación en grupos relacionados con el comportamiento pronóstico

La clasificación hasta ahora expuesta corresponde a la clasificación histopatológica y clínica general de las neoplasias. Sin embargo, el objetivo de las clasificaciones es definir entidades nosológicas con un determinado comportamiento biológico y clínico y que sean susceptibles de un abordaje terapéutico específico. Por ello, en la patología neoplásica humana se han utilizado otro tipo de subclasificaciones que permiten discriminar mejor el comportamiento y el estadio de desarrollo de la neoplasia. Así, en la mayoría de tumores sólidos se ha establecido un sistema **de grados histológicos**, que varían según el tipo de tumor (de 2 a 4 grupos), pero que generalmente constan de tres categorías semicuantitativas: bien, moderadamente y poco diferenciado, en función del grado de alteración de la morfología celular y tisular normales. Para

algunas neoplasias, como los sarcomas o el cáncer de mama, la clasificación en grados, dada su importancia para la toma de decisiones, se ha sistematizado e incluye con frecuencia características como la formación de estructuras, el número de mitosis, el grado de necrosis, etc. (Hogendoorn, 2004). En general los tumores de alto grado tienden a ser más agresivos, a diseminarse a distancia con mayor frecuencia y a asociarse a peor supervivencia sin tratamiento.

Otra clasificación de utilidad clínica es la que permite asignar a la situación concreta de la extensión anatómica de la neoplasia (p.e. un cáncer de pulmón con metástasis hepáticas) un determinado estadio (en este caso, el estadio IV). El interés de estas clasificaciones es la asignación de tratamientos y el permitir la comparación de los resultados terapéuticos y la supervivencia entre distintos grupos. La más usada es la **clasificación TNM**, que establece categorías para la extensión del tumor primario (desde T0, cuando no es detectable, hasta T4, cuando invade estructuras adyacentes), para las metástasis ganglionares (N0 a N3, según el número, tamaño y localización de los ganglios linfáticos afectos) y para las metástasis a distancia (M0 si no existen y M1 si las hay) (AJCC, 2004). La clasificación se define de forma específica para cada tumor y puede realizarse por métodos clínicos (TNM clínico o cTNM) o de acuerdo al informe anatomopatológico que define con mayor precisión el grado de invasión de la neoplasia y la afectación ganglionar (TNM patológico o pTNM). Existen también clasificaciones para la recaída (rTNM), para la valoración tras el tratamiento (yTNM) y para la clasificación de los hallazgos de la autopsia (aTNM). Las distintas posibilidades de TNM se agrupan en estadios, que generalmente van del estadio I (el más precoz) al estadio IV (generalmente con metástasis a distancia o con tumores muy avanzados). Aunque este sistema, que se publica de forma consensuada entre el AJCC (American Joint Committee on Cancer) y la UICC (Union Internationale Contre le Cancer), se utiliza para la mayoría de neoplasias, para otras, como el cáncer de ovario o los tumores germinales, se utilizan otras clasificaciones, con frecuencia también definidas por grupos internacionales.

D. Clasificación molecular de las neoplasias.

Las principales modificaciones en la clasificación de las neoplasias malignas han venido de la mano de la incorporación de los nuevos conocimientos moleculares, genéticos e inmunohistoquímicos a las clasificaciones basadas en los criterios morfológicos clásicos. En principio, ello debe conducir a clasificaciones más histogenéticas y menos morfológicas. Además, dichas clasificaciones deben validarse tanto desde el punto de vista de la Anatomía Patológica (concordancia en el diagnóstico entre patólogos distintos) como en cuanto a su relevancia clínica y pronóstica en series amplias de pacientes. Por otra parte, las clasificaciones actuales también deberían incorporar otro tipo de datos o marcadores como los que permiten predecir la respuesta al tratamiento y el comportamiento biológico: tasa de proliferación, capacidad de invasión y metástasis, expresión de marcadores de resistencia o sensibilidad a fármacos antineoplásicos, etc. Hasta ahora este programa se ha cumplido especialmente en el caso de las neoplasias hematológicas, más fáciles de estudiar que los tumores sólidos y menos heterogéneas en cuanto a poblaciones celulares y anomalías genéticas que éstos. Sin embargo las nuevas técnicas diagnósticas (inmunohistoquímica, hibridación in situ, reacción en cadena de la polimerasa) están permitiendo la aparición de sistemas de clasificación similares en la mayoría de tumores sólidos, como las recogidas, con profusión de datos genéticos, en las últimas ediciones de la clasificación de la OMS.

Retos actuales y tendencias futuras

La clasificación de las neoplasias malignas, que deriva únicamente del mejor conocimiento de sus características, se va a ver mejorada en un futuro próximo por los nuevos métodos de estudio molecular de alto rendimiento. El principal avance en este campo ha sido el desarrollo de la tecnología de microarrays de cDNA, que permiten valorar la expresión de miles de genes y cuantificarla de forma simultánea, estableciendo un perfil molecular de la neoplasia. Además, la bioinformática (necesaria para el procesamiento de las grandes cantidades de información proporcionadas por los nuevos métodos), las técnicas de microdissección tisular asistida por láser, que permiten seleccionar únicamente las células tumorales que se desean estudiar, y el desarrollo de la moderna proteómica, que intenta realizar un estudio de todas las proteínas expresadas por la célula, se han incorporado al bagaje con que cuenta la nueva Patología molecular (Costa y col., 2001). El resultado debe ser el conocimiento completo de la biología molecular, tanto en el nivel genético como en el nivel de expresión proteica, de una neoplasia concreta, lo que permitirá comprender mejor su histogénesis. Un ejemplo de ello es el estudio realizado recientemente con microchips de cDNA ("linfochips") en el caso de los linfomas no Hodgkin B difusos de células grandes, que ha permitido establecer dos grupos en función del patrón de expresión genética: los derivados de células del centro germinal del folículo y los derivados de linfocitos B activados, con un pronóstico y un comportamiento biológico muy diferentes (Alizadeh y cols., 2000). Sistemas similares de estudio pueden también precisar de forma más exacta el pronóstico para la supervivencia de cada neoplasia, como se ha demostrado en el cáncer de mama (van de Vijver y cols., 2002).

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Por otra parte, es de esperar que las nuevas clasificaciones y el conocimiento amplio de la biología de cada tumor conduzcan también al desarrollo de tratamientos más específicos y a la mejor selección de los tratamientos para cada individuo. También las técnicas de microarrays se están aplicando a este campo, con la intención de discriminar qué marcadores genéticos predicen la respuesta a determinados tratamientos (Lam y cols., 2004).

Por último, desde el punto de vista de la Toxicología, se conocen ya lesiones genéticas específicas que indican que una neoplasia se ha originado por la exposición a un carcinógeno concreto y en los últimos años se han ido descubriendo polimorfismos genéticos que pueden determinar la susceptibilidad a agentes tóxicos con acción carcinogénica. Por ello, las nuevas técnicas abren también la puerta a la clasificación etiopatogénica de las neoplasias y, consiguientemente, al descubrimiento de marcadores de riesgo que permitan acciones de prevención o detección precoz en determinadas poblaciones de individuos.

Autor: Francisco Ayala de la Peña.

Médico Adjunto Oncología, Hospital Morales Meseguer de Murcia.

6. Epidemiología del Cáncer

Autores: Carmen Martínez García, María José Sánchez Pérez

Registro de Cáncer de Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública Granada

1. Epidemiología y causalidad
2. Epidemiología descriptiva
3. Epidemiología analítica
4. Cáncer y factores de riesgo
5. Bibliografía

6.1. Epidemiología

La Epidemiología se ha definido tradicionalmente como el estudio de la distribución y de los determinantes de la enfermedad en el hombre (MacMahon and Pugh, 1983). Actualmente, en un sentido más amplio, sin restringirse únicamente a la enfermedad, la epidemiología se define como "el estudio de la distribución y los determinantes de los estados o acontecimientos relacionados con la salud de determinadas poblaciones y la aplicación de este estudio al control de los problemas sanitarios" (Last, 1989).

Una de las características esenciales de la epidemiología es el hecho de ocuparse de poblaciones, de grupos de sujetos pertenecientes a poblaciones, y no de sujetos individualmente. Incluso cuando se trata de estudiar una enfermedad, el estudio no se limita a la población enferma sino al conjunto de la población, tratando de ver en qué difieren sanos y enfermos. Uno de los elementos básicos en epidemiología es la comparación.

Epidemiología del cáncer

La epidemiología del cáncer es la epidemiología aplicada al estudio de los tumores malignos. Los estudios epidemiológicos tienen como principales objetivos: a) describir la distribución y la magnitud del cáncer en la población, b) identificar factores etiológicos en la patogénesis de la enfermedad y c) facilitar los datos esenciales para la gestión, evaluación y planificación de los servicios de prevención, control y tratamiento del cáncer (Alderson, 1983).

Seguindo una clasificación tradicional, dependiendo de los objetivos, los problemas se pueden abordar a través de:

- **Estudios descriptivos**, que permiten conocer la magnitud del cáncer, su distribución en la población y sus tendencias temporales. Estos estudios ponen de manifiesto diferencias de riesgo entre poblaciones, de las que derivarán hipótesis que podrán contrastarse con posteriores estudios analíticos.

Estudios analíticos, en los que se trata de explicar el porqué de las diferencias de riesgo observadas en estudios descriptivos. Se parte de hipótesis sobre algún factor de riesgo y la aparición de un cáncer. Se pueden utilizar dos tipos de estrategias:

- **Estudios observacionales o no experimentales**, en los que se comparan grupos de sujetos que se caracterizan por la presencia o ausencia de una enfermedad (estudios de casos y controles) o por la presencia o ausencia de los factores de riesgo (estudios de cohortes).

- **Estudios experimentales o de intervención**, semejantes en su diseño a los experimentos desarrollados en el laboratorio con animales. En los estudios etiológicos se trata de ratificar el efecto de un factor considerado de riesgo (por ejemplo, el tabaco para el cáncer de pulmón), según la información obtenida por estudios previos. Para ello los sujetos se asignarán a grupos controlados por el investigador, a los que se someterá o no a un determinado tipo de intervención. Evidentemente, por motivos éticos este tipo de estudios en escasas ocasiones se pueden realizar y están prácticamente restringidos a los factores considerados protectores y que, por tanto, están vinculados a la prevención y no al aumento de riesgo de la enfermedad.

Historia de la epidemiología del cáncer

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Aunque el cáncer era ya conocido en el antiguo Egipto como una enfermedad maligna, no se conocían sus causas ni su distribución geográfica. El cáncer se menciona por primera vez como causa de muerte en el año 1662 en el informe de Graunt, *Natural and Political Observations upon the Bills and Mortality*, editado en Londres. En esta época los informes referentes al cáncer eran fundamentalmente clínicos y, en raras ocasiones, se hacía referencia a la posible etiología de la enfermedad.

Una de las observaciones clínicas que marcaron un hito en el estudio de la etiología del cáncer fue la realizada por Pott en 1775, describiendo la elevada frecuencia del cáncer de escroto en los deshollinadores a una edad inusualmente precoz, lo que indujo a establecer su relación con el hollín; en 1916 por pincelación con alquitrán en la piel de la oreja de la rata se produjo el primer cáncer experimental y posteriormente, al aislamiento de la primera sustancia pura en el ambiente, identificada como un cancerígeno (3:4-benzopireno). Otro ejemplo de cáncer relacionado con la ocupación fue la descripción de la enfermedad pulmonar maligna de los mineros de Schneeberg, descrita en el siglo XIX y que, posteriormente, se atribuyó al contenido en uranio de las minas. En 1895, Rhen describió la frecuencia del cáncer de vejiga en los trabajadores de las industrias del tinte, expuestos a aminas aromáticas. En etapas más recientes, ya en siglo XX, también se describió el cáncer de piel desarrollado en la mano de los radiólogos, asociado a las radiaciones ionizantes. Hasta el momento actual, son numerosas las sustancias identificadas como cancerígenas, relacionadas con el medio laboral (Cole and Goldman, 1975; Monson, 1996).

Si las observaciones previas se referían al ámbito de la ocupación, otras se han relacionado con aspectos sociales o estilos de vida. En 1713, Ramazzini observó la frecuente aparición de cáncer de mama entre las monjas, atribuyéndolo al celibato. Los primeros intentos de determinar la distribución geográfica del cáncer y sus causas no se producen hasta el siglo XIX. En 1844, Rigoni-Stern publicó un informe sobre el cáncer de mama y de útero en la ciudad de Verona, en el que comparaba la incidencia de estos cánceres en mujeres solteras y casadas, y mostraba su relación con el estado civil, sin conocer todavía su significado.

Por su trascendencia también hay que mencionar los primeros estudios que contribuyeron a establecer la asociación entre el consumo de tabaco y el cáncer pulmón. En 1939, Muller realizó un primer estudio de casos y controles, con escasa repercusión en el mundo científico. En 1950, informes del Reino Unido (Doll and Hill, 1950) y de EE.UU. (Wynder and Graham, 1950) mostraron un elevado riesgo de cáncer de pulmón entre los fumadores. Posteriormente, el estudio de seguimiento con 220.000 voluntarios en EE.UU. (*US Department of Health and Human Services*, 1989) y el estudio sobre mortalidad de los médicos británicos con relación al consumo de tabaco, desarrollado por Doll y Hill, permitieron establecer la asociación causal entre el factor (tabaco) y la enfermedad (cáncer de pulmón), poniendo de manifiesto un aumento de este riesgo con la duración del hábito, el contenido en alquitrán y el grado de inhalación (Doll and Hill, 1964; Doll and Peto, 1976) y también la relación entre el cese del hábito de fumar y la disminución del riesgo (Doll y col., 1994). Posteriores estudios han permitido establecer la asociación entre el tabaco y los "fumadores pasivos" (Fontham y col., 1993).

Ante la importancia creciente del cáncer y los múltiples interrogantes que la enfermedad planteaba, surgió la necesidad de crear una estructura que proporcionara un marco a las actividades desarrolladas en el ámbito internacional. Como consecuencia, en 1965 se estableció en Lyon (Francia) la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), creada como una organización con financiación independiente dentro de la estructura de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En la actualidad, coordina y desarrolla investigación epidemiológica y básica sobre el cáncer, y tiene entre sus objetivos: contribuir al mejor conocimiento de la incidencia, mortalidad y supervivencia del cáncer, identificar las causas del cáncer y los mecanismos de la carcinogénesis y desarrollar estrategias para el control del cáncer.

Una de las grandes aportaciones de la IARC han sido sus publicaciones, entre las que se pueden resaltar, por el interés en el tema en que está centrado este curso, las series: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, y las *IARC Scientific Publications*, y entre estas últimas habría que mencionar *Cancer Incidence in Five Continents*, como publicación de referencia para la comparación de la incidencia de cáncer entre países de todo el mundo ([http:// www.iarc.fr](http://www.iarc.fr)).

6.2. Causalidad

La epidemiología ha hecho grandes contribuciones al conocimiento de las causas del cáncer pero los estudios epidemiológicos por sí mismos, en general, son insuficientes para establecer relaciones de causalidad. Las observaciones y estudios realizados a lo largo de la historia han ido progresivamente aportando conocimientos, pero todavía son muchos los interrogantes sobre la etiología del cáncer. El hecho de tratarse de una enfermedad de desarrollo multietápico, la multiplicidad de los agentes causales y los largos periodos de inducción y latencia dificultan los estudios de causalidad, pero a estas dificultades hay que añadir las derivadas de la propia definición del cáncer como enfermedad.

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

El cáncer no es una única enfermedad. Bajo esta denominación se engloba un conjunto de enfermedades que, aunque con características biológicas comunes en cuanto a origen, pérdida de los mecanismos de control del crecimiento y diseminación, tienen diferentes patrones de distribución por edad y género, y también presentan diferencias con relación a las medidas de detección, tratamiento, pronóstico y factores de riesgo. Por este motivo no se puede hacer referencia a las causas del cáncer sino a las causas de los cánceres.

Se entiende por **causa de una enfermedad** todo acontecimiento, condición o característica que precede a la enfermedad y sin la cual ésta nunca se hubiera producido o, al menos, no se hubiera producido en el momento en el que se produjo. Desde este punto de vista, habría que considerar el concepto de causa suficiente y componentes de una causa suficiente (Rothman and Greenland, 1998).

La **causa suficiente** es la que inevitablemente inicia o produce el efecto, es decir, determina inexorablemente la aparición de la enfermedad. Una causa suficiente para la aparición de una enfermedad es el conjunto de condiciones y acontecimientos (**causas componentes**), sin cada uno de los cuales la enfermedad no habría aparecido. La presencia de un componente de una causa suficiente implica, únicamente, una probabilidad de que se produzca la enfermedad. De tal manera que, la aparición de la enfermedad estará condicionada a la presencia de las causas componentes complementarias, que son necesarias para completar la causa suficiente. Las condiciones o acontecimientos que en los estudios epidemiológicos se conocen como **exposiciones o factores de riesgo** son hipotéticas causas componentes.

Cuando se bloquea la acción de una causa componente, la causa suficiente se hace insuficiente, y se previene el efecto, al menos a través de un mecanismo. Es posible, sin embargo, que el efecto se produzca (por ejemplo, a través de una causa suficiente que no incluya como causa componente el factor que ha sido bloqueado). Un ejemplo sería el consumo de tabaco como causa del cáncer de pulmón. Basándose en estudios epidemiológicos se considera que la mayor parte de los cánceres de pulmón (90%) son atribuibles a causas suficientes en las que una de las causas componentes es el consumo de tabaco. Por lo que eliminando el tabaco se podrían prevenir el 90% de los casos de cáncer de pulmón. Los casos de cáncer de pulmón que se produjeran serían debidos a otras causas suficientes para el cáncer de pulmón, entre cuyas causas componentes no estaría el tabaco.

Otro aspecto importante es la consideración de que, cuando dos condiciones o acontecimientos son componentes de la misma causa suficiente, actúan sinérgicamente produciendo un efecto multiplicativo, por ejemplo, el consumo de tabaco y alcohol en cáncer de esófago (Castellsagué y col., 1999).

Algunos componentes de una causa suficiente pueden ser considerados como **componentes "pasivos"** por contribuir a crear las condiciones para la actuación de otros componentes. Los factores de riesgo genéticos pertenecen a esta categoría. Un gran número de causas tienen algún componente genético y estos componentes son los **factores de susceptibilidad**.

Otros componentes de una causa suficiente son considerados **componentes activos**, que son los **cancerígenos**. Estos componentes activos producen transiciones entre estados creados por los componentes pasivos. Sin embargo, cuando se considera el modelo de causa suficiente no es importante la distinción entre componentes activos y pasivos, puesto que un componente puede ser una condición (pasivo) o bien un acontecimiento (activo) (Rothman and Poole, 1996).

Del mismo modo que existen factores, como los mencionados, que aumentan el riesgo de aparición de la enfermedad (por ejemplo, tabaco en cáncer de cavidad oral), existen otros que pueden actuar en un sentido protector o modulador (por ejemplo, frutas en cáncer de cavidad oral) (Garrote y col., 2001).

Conocer las causas de una enfermedad es importante, no solamente para poder interpretar los resultados de los estudios epidemiológicos, sino también para contribuir al desarrollo de estrategias de prevención y control de la enfermedad.

Cuando los resultados de un estudio establecen una relación entre una exposición y una enfermedad, hay que diferenciar entre lo que es una simple asociación y una asociación causal; cuando se trata de enfermedades no transmisibles, la mayoría de las asociaciones son "no causales".

El auge de las enfermedades crónicas hizo necesario replantear los postulados de Koch formulados como criterios de causalidad para las enfermedades infecciosas. En 1965, **Bradford Hill** formuló sus **criterios de causalidad (A 1)** en nueve puntos: fuerza de la asociación, consistencia, especificidad, relación temporal, gradiente biológico, plausibilidad biológica, coherencia de la evidencia, evidencia experimental y analogía. A pesar de ser ampliamente utilizados para establecer relaciones de causalidad, en su consideración, ninguno de ellos era incuestionable para aceptar o rechazar la hipótesis de causalidad (Hill and Hill, 1991).

6.3. Epidemiología descriptiva

Los estudios descriptivos tratan de medir la importancia del cáncer en la población a través de **indicadores**, que aportan información sobre diferentes aspectos y que contestan a preguntas tales como ¿cuál es la magnitud de la enfermedad?, ¿cuántos casos nuevos se diagnostican anualmente o cuántos mueren?, ¿en qué medida afecta a los diferentes grupos, según la edad o el género?, ¿cuál es riesgo en una población de padecer o morir por la enfermedad?, o ¿cuál es la supervivencia de los casos diagnosticados?. Estos datos se expresan mediante diferentes **medidas de frecuencia (A 2)** que facilitan la comprensión global del problema y permiten realizar comparaciones entre poblaciones o entre subgrupos de poblaciones. Pero cuando la comparación se hace entre poblaciones con diferente estructura de edad (más o menos envejecidas) habrá que utilizar tasas estandarizadas que eliminen este efecto.

El **impacto del cáncer (A 3)** en una población se podrá valorar, fundamentalmente, a través de: a) la **mortalidad** (defunciones), que traduce la letalidad de la enfermedad; b) la **incidencia** (casos nuevos), que indica el riesgo de presentar una enfermedad; c) la **prevalencia** (casos nuevos y antiguos), que se refiere especialmente a la carga asistencial que produce la enfermedad, y d) la **supervivencia**, que refleja la historia natural de la enfermedad y la efectividad del tratamiento.

Las estadísticas de mortalidad están basadas en los certificados de defunción; para conocer la incidencia es necesario que exista un registro de cáncer de población. Durante la primera mitad del siglo XX, con escasas excepciones, las únicas estadísticas existentes sobre cáncer en la población eran las de mortalidad; progresivamente se han ido creando registros de cáncer de población que han facilitado información sobre la incidencia de cáncer en áreas de diferentes países de todo el mundo (Parkin y col., 1997).

El cáncer presenta una importante letalidad, es decir, un elevado porcentaje de los casos diagnosticados de cáncer fallece como consecuencia de esta enfermedad. Las estadísticas de mortalidad se producen rutinariamente en la mayor parte de los países y reflejan el peso que el cáncer tiene en la población, por lo que la mortalidad se ha considerado como una aproximación a la incidencia. Sin embargo, algunos cánceres de baja letalidad, como el de piel, aún teniendo una elevada frecuencia, difícilmente podrán ver reflejada su magnitud a través de las estadísticas de mortalidad. Por el contrario, otros cánceres como el de pulmón o páncreas tienen una elevada letalidad, por lo que su frecuencia será muy similar en las estadísticas de mortalidad y de incidencia. Por este motivo, la información que proporcionan estos dos tipos de estadísticas es complementaria, dando a conocer distintos aspectos de la importancia del cáncer en la población: el riesgo de aparición de un cáncer o el riesgo de morir de un cáncer.

La relación entre la incidencia y la mortalidad de cada tipo de cáncer es orientativa de la supervivencia de este cáncer. De tal manera que, en un área geográfica, para cánceres de baja supervivencia, como el de páncreas o de pulmón, la razón entre el número de casos incidentes y el número de fallecidos será próxima a 1; para otros cánceres con supervivencia más elevada, como el de mama o de cuerpo de útero, esta razón se aproximará a 3, mientras que para otros cánceres como el de testículo, tiroides o piel, cuya supervivencia es de un 90-100%, la razón no será valorable. Debido a que la supervivencia de ciertos cánceres (leucemias, cáncer de testículo, cáncer de mama,...) ha aumentado durante los últimos años, esta razón se ha ido modificando con el paso del tiempo.

1. Mortalidad

Las estadísticas de mortalidad tienen una larga tradición. La información procede de los certificados de defunción que, generalmente, están firmados por médicos, si bien, no es así en algunos países en desarrollo, motivo por el que en estos últimos tendrán menor validez.

En general, en los países en los que existen estadísticas de mortalidad, la exactitud de la información sobre la causa de la muerte es cada vez mayor, ya que su certificación no se considera un mero trámite administrativo, sino un acto médico. En algunos estudios realizados en países occidentales se ha analizado la exactitud del diagnóstico de la causa de muerte en el certificado de defunción, comparándolo con información clínica, encontrándose que alrededor del 80% de los casos en los que se mencionaba el cáncer en el certificado de defunción, realmente se trataba de un cáncer. Este porcentaje es variable dependiendo de la localización anatómica del cáncer y la edad, de modo que, la exactitud de la certificación de la causa de muerte es menor a medida que aumenta la edad; en cuanto a la localización del cáncer, la exactitud es muy elevada, por ejemplo, para el cáncer de mama y muy baja para el cáncer de hígado (Percy y col., 1981; Parkin y col., 1995; Martínez García y col., 2000).

En una gran parte de los países, las estadísticas de mortalidad se han desarrollado a partir de principios-mediados del siglo XX. La OMS ha promovido la aplicación universal de normas homogéneas para la certificación de la causa de muerte y la utilización de la Clasificación Internacional de Enfermedades para su codificación, lo que ha permitido la comparación

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

de estadísticas entre los diferentes países y también conocer cuál ha sido la tendencia temporal de la mortalidad por diferentes tipos de cáncer en el siglo pasado. Una importante fuente de información ha sido y es la publicación *World Health Statistics Annual* que contiene datos de mortalidad por causas en diferentes países de todo el mundo, además de otros indicadores de salud, y que actualmente está disponible en la página electrónica de la OMS <http://www.who.int/whosis>.

El análisis de la mortalidad proporciona, fundamentalmente, el conocimiento del número de casos que fallecen, la contribución del cáncer al total de la mortalidad de la población, el rango que ocupa entre otras causas de muerte y los años potenciales de vida perdidos.

Mortalidad mundial por cáncer

En un contexto internacional, el cáncer se encuentra entre las dos o tres primeras causas de muerte en los países desarrollados, aunque también es una importante causa de muerte en una gran parte de los países en desarrollo. La Unidad de Epidemiología Descriptiva de la IARC ha publicado estimaciones de la mortalidad por cáncer para el año 1990, agrupando los países de todo el mundo en 23 áreas geográficas (Pisani y col., 1999). Recientemente, también ha realizado estimaciones de la mortalidad por cáncer para el año 2000, para todos los países del mundo (Ferlay y col., 2001).

Muy sintéticamente se puede resaltar que se ha estimado que en el año 2000:

- § se produjeron 6,2 millones de muertes por cáncer en todo el mundo,
- § el 57% correspondían a países en desarrollo,
- § la razón entre el número de muertes por cáncer en hombres y mujeres fue de 1,3, debido al mejor pronóstico del cáncer en la mujer,
- § el mayor número de muertes por cáncer correspondió, en orden decreciente, a los cánceres de pulmón, estómago, colon-recto, hígado y mama.

Mortalidad por cáncer en España

Las últimas estadísticas de mortalidad disponibles en España, referidas al año 1999, muestran como datos más relevantes (INE, 2002):

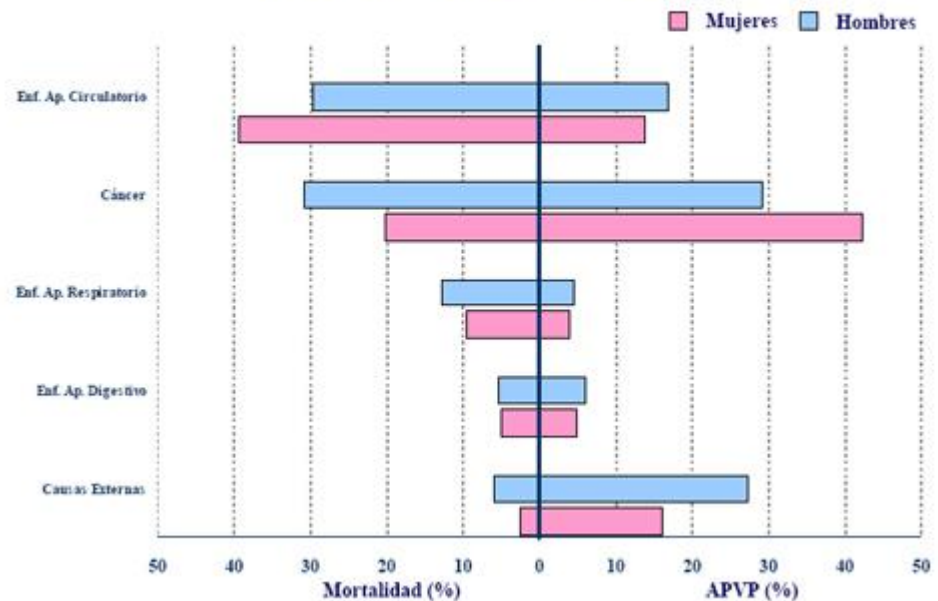
- § el número de defunciones por cáncer fue de 91.145,
- § el cáncer fue la segunda causa de muerte en la población, tanto en hombres como en mujeres,
- § el 25% de la mortalidad por todas las causas correspondió al cáncer,
- § la tasa bruta de mortalidad por cáncer fue de 227 por 100.000 habitantes,
- § del total de años potenciales de vida perdidos (APVP) por todas las causas (lo que supone la enfermedad en términos de muerte prematura, entre 1 y 70 años), en los hombres, el 28% eran debidos al cáncer, porcentaje similar al de la mortalidad proporcional por cáncer (29%), mientras en las mujeres esta enfermedad fue responsable del 41% de los APVP por todas las causas, siendo este porcentaje muy superior al de la

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

mortalidad proporcional por cáncer (19%). El cáncer fue la segunda causa de **APVP (G 1)** en los hombres y la

Gráfico 1

Mortalidad y años potenciales de vida perdidos (APVP) en España, 2002



Fuente: Defunciones según la Causa de Muerte, 2002. (INE, 2004)

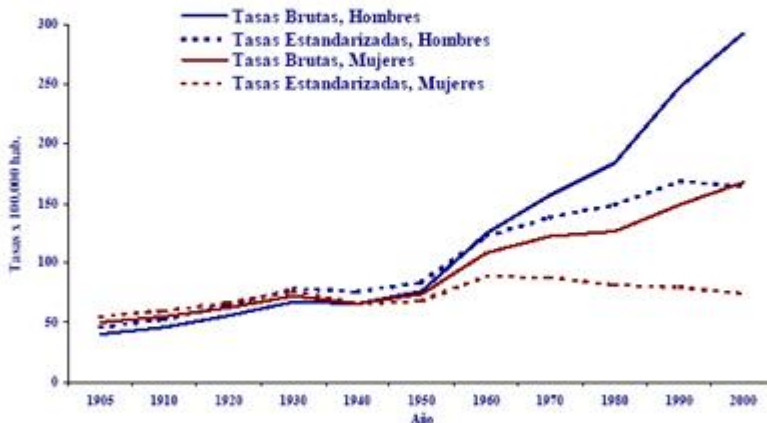
primera en las mujeres.

Las **tendencias temporales (G 2)** de la mortalidad por cáncer en España durante el siglo XX han mostrado un progresivo aumento, que fue más lento durante las primeras décadas y más rápido a partir de 1950. A mediados del siglo XX se producían aproximadamente 20.000 defunciones por cáncer, lo que representaba un 7% de la mortalidad por todas las causas; y a finales del siglo el número de defunciones por cáncer fue próximo a 90.000, lo que representaba un 25% del total de las defunciones. Si bien el número de muertes se ha cuadruplicado, las tasas brutas se han triplicado, pasando de 75 por 100.000 habitantes en 1950 a 227 por 100.000 habitantes en 1999. El número de habitantes, la estructura de edad de la población, que tiende al envejecimiento, las nuevas técnicas diagnósticas, pero también el

aumento real de la incidencia de algunos cánceres, son los fundamentales responsables de estas tendencias.

Gráfico 2

Tendencias de la Mortalidad por Cáncer
España, 1905-2000. Hombres y Mujeres



Fuente: WHO DATABANK
Movimiento de la Población de España (INE, publicación anual)

Mortalidad por cáncer en España, según género. Años 1905, 1950 y 1999

Nº de casos, tasas brutas y estandarizadas por 100.000 hab. y mortalidad proporcional por cáncer

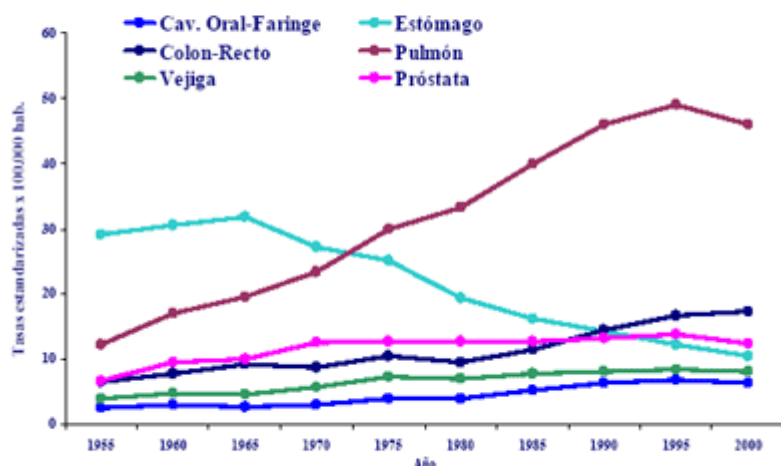
	1905		1950		1999	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Nº casos	3.766	4.953	10.281	10.638	57.393	33.748
Tasa Bruta	40,2	50,3	76,6	73,6	291,8	164,4
Tasa Estand*	46,3	54,7	84,1	67,8	164,7	73,5
% Total cáncer	1,5	2,0	6,7	7,2	29,4	19,2

* Tasas estandarizadas por la población mundial

El incremento observado en las tasas brutas, también se refleja en las tasas estandarizadas. A principios del siglo XX estas tasas eran más elevadas en las mujeres que en los hombres, disminuyendo progresivamente esta diferencia hasta el año 1950, y a partir de ese momento, si bien en el hombre la mortalidad continúa una clara tendencia ascendente (que tiende a aminorarse en la última década), en la mujer, se inicia una fase de estabilización, que durante las dos últimas décadas se continúa con un ligero descenso. Estas tendencias globales son el resultado de las tendencias temporales de la mortalidad de los distintos cánceres. La **tendencia en los hombres (G 3)** evidencia un aumento básicamente a expensas del cáncer de pulmón, y en menor medida del cáncer de colon-recto y cavidad oral y faringe. El descenso de la mortalidad por cáncer de estómago, aún siendo muy pronunciado, no llega a compensar el incremento debido a los anteriores. La **tendencia en las mujeres (G 4)** refleja el incremento, sobre todo del cáncer de mama, colon-recto y ovario, que se compensa con el descenso del cáncer de estómago y de útero.

Gráfico 3

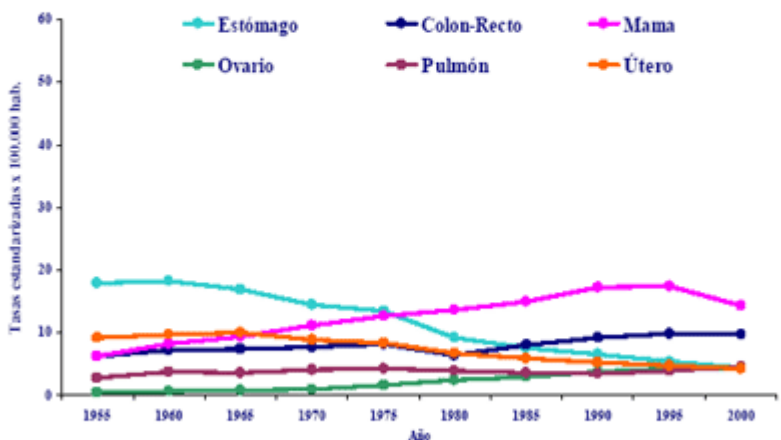
Tendencias de la Mortalidad por Cáncer España, 1955-2000. Hombres



Fuente: WHO DATABANK

Gráfico 4

Tendencias de la Mortalidad por Cáncer España, 1955-2000. Mujeres



Fuente: WHO DATABANK

Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por Cáncer, 2000 (<http://cne.isciii.es>)

2. Morbilidad

Para conocer la incidencia de cáncer en un ámbito definido es necesaria la existencia de un **registro de cáncer de población**, que recoja información de todos los casos nuevos diagnosticados de cáncer residentes en su área. En aquellos países en los que no sea posible disponer de datos fiables de mortalidad ni tampoco existan registros de cáncer de población, la única fuente de información sobre el cáncer serán las estadísticas hospitalarias, a través de las cuales se podrá tener, al menos, una orientación de los cánceres diagnosticados con mayor frecuencia.

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

El registro de cáncer se ha definido clásicamente como "la entidad encargada de recoger, almacenar, analizar e interpretar los datos sobre las personas con cáncer" (Muir y col., 1978).

Los registros de cáncer responden a cuestiones tales como cuál es la distribución del cáncer en la población, cuál es la frecuentación hospitalaria de pacientes con cáncer, qué tipo de atención se presta a los enfermos con cáncer o cuál es su supervivencia; pero la información que pueden proporcionar está limitada por su ámbito, de modo que, existe una clara distinción entre dos tipos de registros: los hospitalarios y los de población.

El **registro hospitalario de cáncer** facilita el conocimiento de las características de los enfermos de cáncer que acuden al hospital y el tipo de asistencia recibida y sus resultados, lo que permite hacer un análisis interno de la actividad del centro, compararla con la de otros centros de similares características y, de ese modo, poder establecer medidas que contribuyan a mejorar la asistencia. Aunque su función y ámbito son claramente hospitalarios, pueden ser una importante fuente de información para los registros de cáncer de población.

El **registro de cáncer de población (A 4)** proporciona una visión de la magnitud del cáncer en el área geográfica que abarca, expresada en términos de incidencia. La tasa de incidencia expresa el riesgo o la probabilidad media de que un individuo desarrolle un cáncer en esa población durante un período de tiempo. Esta información será el punto de partida para estudios etiológicos y proporcionará un marco para la planificación y control del impacto del cáncer en la comunidad (Austin, 1983). Estos registros son instrumentos esenciales para la investigación epidemiológica (Jensen and Storm, 1995).

Actualmente existen en todo el mundo aproximadamente 200 registros de cáncer de población, que utilizan métodos de trabajo homogéneos, cumplen los criterios de calidad básicos establecidos y están acreditados por la IARC. En ocasiones, los registros de cáncer de población abarcan todo la extensión del país, por ejemplo, los registros de Noruega, Finlandia, Estonia, Costa Rica o Cuba; en otros casos se limitan a áreas definidas geográfica y administrativamente. El tamaño de la población cubierta por los registros de cáncer, en general, está estrechamente relacionado con el sistema de recogida de información (activo o pasivo), que a su vez está condicionado por la calidad de los sistemas de información del ámbito sanitario en el que está ubicado el registro de cáncer. Por este motivo, en el sur de Europa los registros abarcan áreas relativamente pequeñas, en torno a un millón de habitantes (Parkin y col., 1997).

Incidencia mundial del cáncer

Partiendo de la incidencia observada en los registros de cáncer de población existentes en todo el mundo y de la información sobre mortalidad, se han realizado estimaciones del número de casos de cáncer en países de todo el mundo para el año 2000 (Ferlay y col., 2001). La incidencia se presenta para cada uno de los países y también agrupada por áreas que comparten una proximidad geográfica, así como factores sociodemográficos. Igualmente, los datos se agrupan para dos grandes bloques: países desarrollados y países en desarrollo, donde se puede observar, por un lado la gran magnitud del cáncer en estos países y, por otro las diferencias en la incidencia y en el rango que ocupa cada tipo de cáncer en los países desarrollados y en desarrollo.

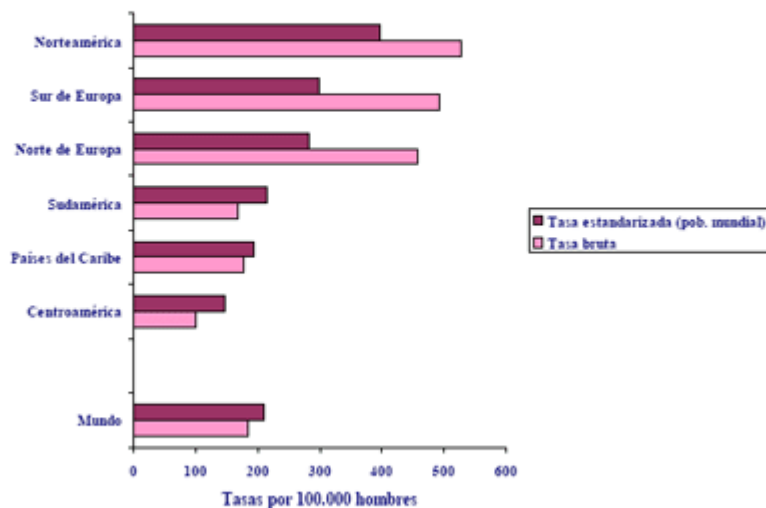
Las **estimaciones de la incidencia de cáncer (T 1,2)** indican que en el año 2000 se diagnosticaron 10 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo, de los cuales algo más de la mitad (53%) pertenecían a países en desarrollo. En ambos grupos de población el cáncer de pulmón en el hombre y el de mama en la mujer ocupan el primer lugar en frecuencia, sin embargo, otros cánceres como el de hígado o esófago en los hombres, y muy especialmente el cáncer de cuello de útero en las mujeres, se encuentran entre los primeros lugares en los países en desarrollo y no en los países desarrollados.

También cuando se compara la **incidencia de cáncer (G 5,6)** por grupos más específicos de países, en los hombres, el grupo de los más desarrollados (Norteamérica y Europa) presenta tasas brutas de incidencia mucho más elevadas que los países de Sudamérica, Centroamérica y el Caribe; las tasas estandarizadas continúan siendo más elevadas, si bien, las diferencias disminuyen, ya que se deben en parte al mayor envejecimiento de la población de Norteamérica y Europa y, esto se corrige con la estandarización de las tasas. En las mujeres las diferencias en la incidencia son mucho menores,

fundamentalmente debido a las elevadas tasas de cáncer de cuello de útero en los países en desarrollo (Ferlay y col.,

Gráfico 5

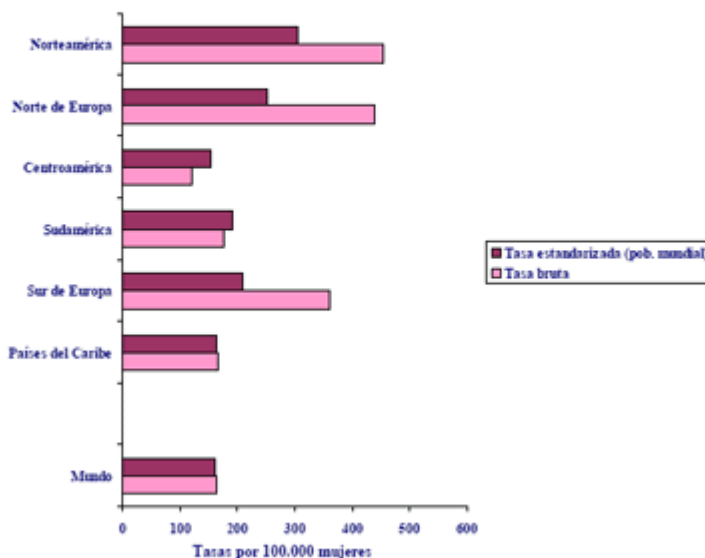
Estimaciones de la incidencia del total del cáncer (excepto cáncer de piel) para el año 2000. Hombres



2001). *Fuente: GLOBOCAN 2002 (Ferlay y col., 2004)*

Gráfico 6

Estimaciones de la incidencia del total del cáncer (excepto cáncer de piel) para el año 2002. Mujeres



Fuente: GLOBOCAN 2002 (Ferlay y col., 2004)

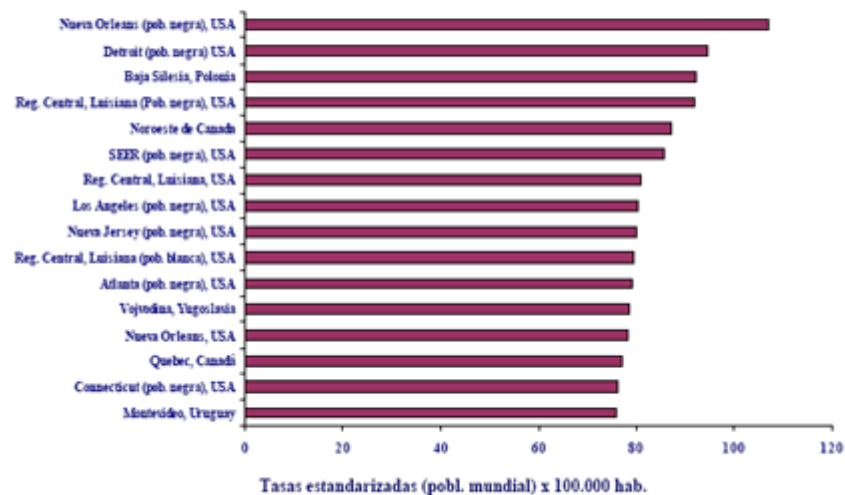
La **comparación de la incidencia (G 7,8,9,10,11,12,13,14)** de algunos cánceres en áreas en las que existen registros de cáncer de población, evidencia que no siempre son los mismos países los que presentan la incidencia más elevada para todos los cánceres. Por ejemplo, las tasas más elevadas para cáncer de pulmón corresponden a la población

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

negra de Norteamérica; las de cáncer de mama son especialmente altas también en Norteamérica, pero en la población blanca. Las tasas más altas de cáncer de estómago corresponden a Japón y algunas áreas o países sudamericanos, Costa Rica, Brasil, Perú, Ecuador; también para el cáncer de cuello de útero y el de vesícula biliar los registros de Perú, Ecuador, Brasil y Colombia están en los primeros lugares. El cáncer de laringe presenta tasas especialmente elevadas en España e Italia y el de labio en Australia, España y Canadá (Parkin y col., 1997).

Gráfico 7

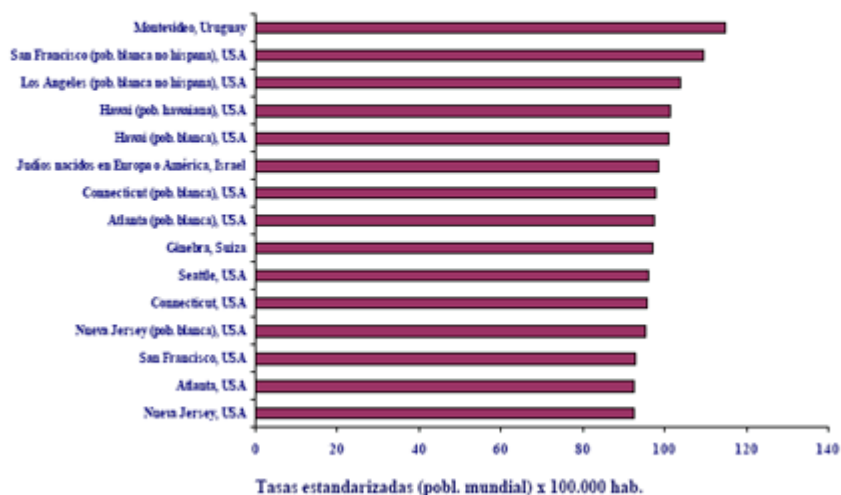
Incidenia de Cáncer de Pulmón. Hombres 15 registros de cáncer de población con los valores máximos mundiales, 1993-1997



Fuente: *Cancer Incidence in Five Continents, Vol VIII (Parkin y col., 2002)*

Gráfico 8

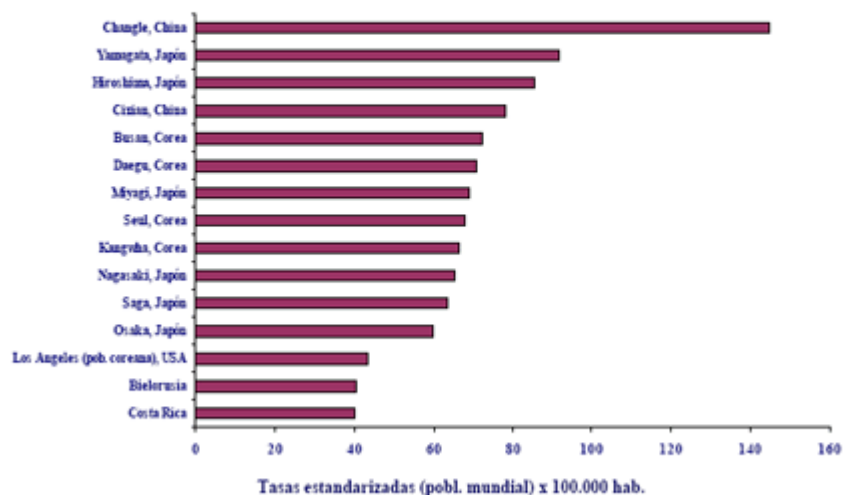
Incidenia de Cáncer de Mama. Mujeres 15 registros de cáncer de población con los valores máximos mundiales, 1993-1997



Fuente: *Cancer Incidence in Five Continents, Vol VIII (Parkin y col., 2002)*

Gráfico 9

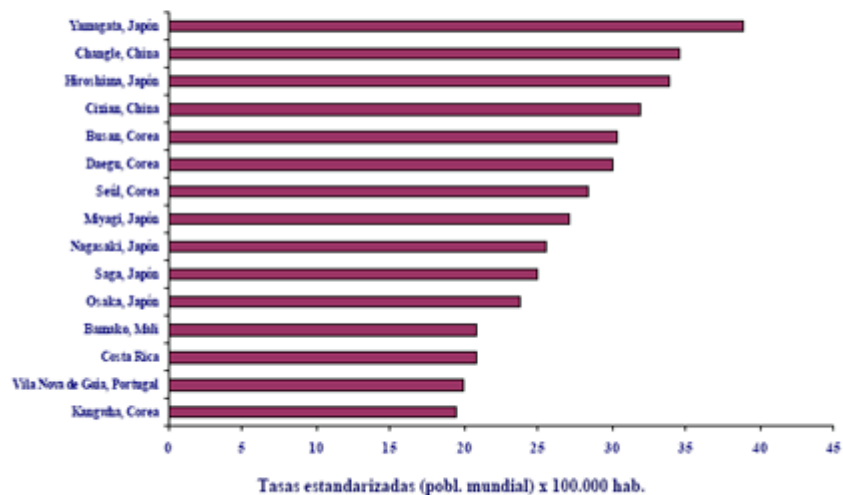
Incidencia de Cáncer de Estómago. Hombres
15 registros de cáncer de población con los valores máximos mundiales, 1993-1997



Fuente: *Cancer Incidence in Five Continents, Vol VIII (Parkin y col., 2002)*

Gráfico 10

Incidencia de Cáncer de Estómago. Mujeres
15 registros de cáncer de población con los valores máximos mundiales, 1993-1997

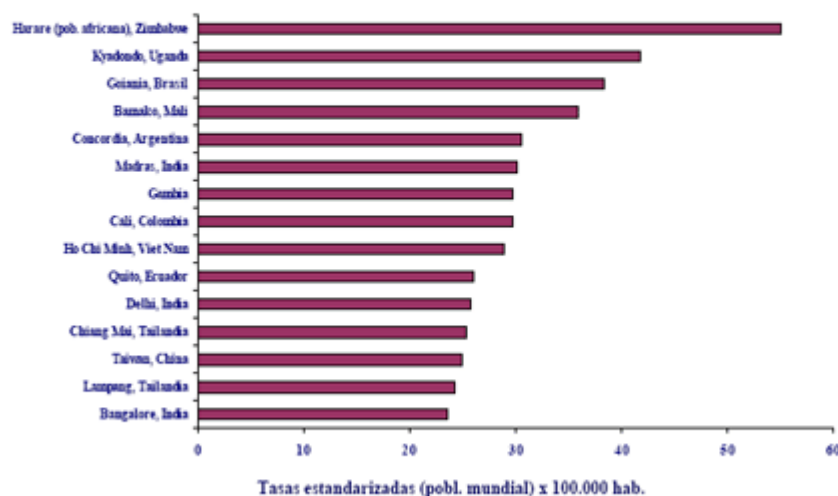


Fuente: *Cancer Incidence in Five Continents, Vol VIII (Parkin y col., 2002)*

Gráfico 11

Incidencia de Cáncer de Cuello de Útero. Mujeres

15 registros de cáncer de población con los valores máximos mundiales, 1993-1997

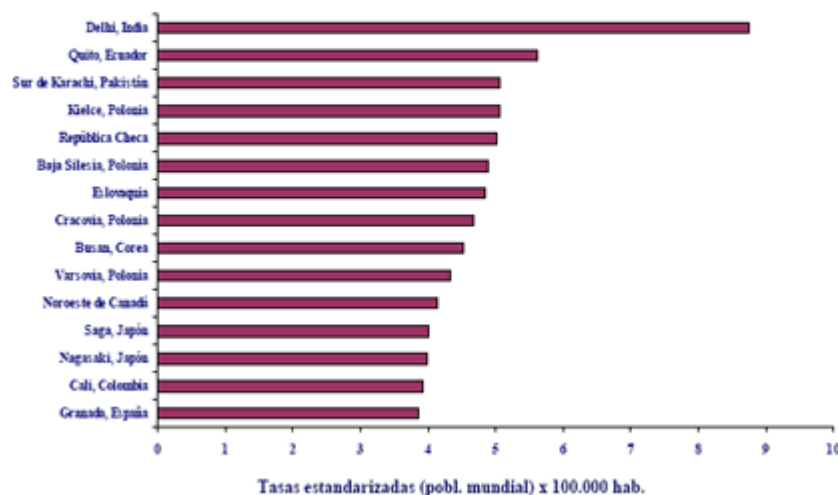


Fuente: *Cancer Incidence in Five Continents, Vol VIII (Parkin y col., 2002)*

Gráfico 12

Incidencia de Cáncer de Vesícula biliar. Mujeres

15 registros de cáncer de población con los valores máximos mundiales, 1993-1997

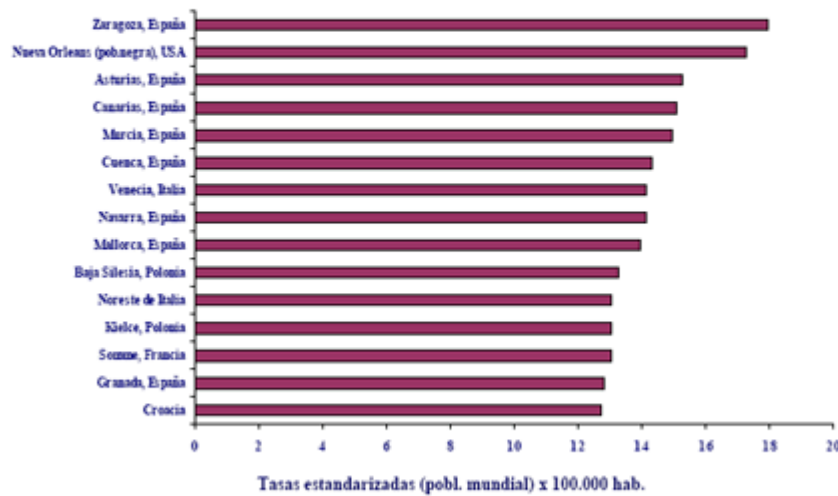


Fuente: *Cancer Incidence in Five Continents, Vol VIII (Parkin y col., 2002)*

Gráfico 13

Incidencia de Cáncer de Laringe. Hombres

15 registros de cáncer de población con los valores máximos mundiales, 1993-1997

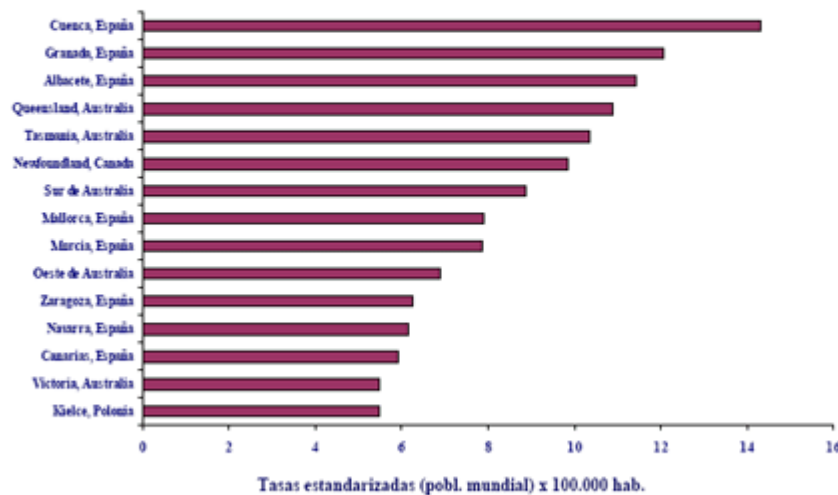


Fuente: *Cancer Incidence in Five Continents, Vol VIII (Parkin y col., 2002)*

Gráfico 14

Incidencia de Cáncer de Labio. Hombres

15 registros de cáncer de población con los valores máximos mundiales, 1993-1997



Fuente: *Cancer Incidence in Five Continents, Vol VIII (Parkin y col., 2002)*

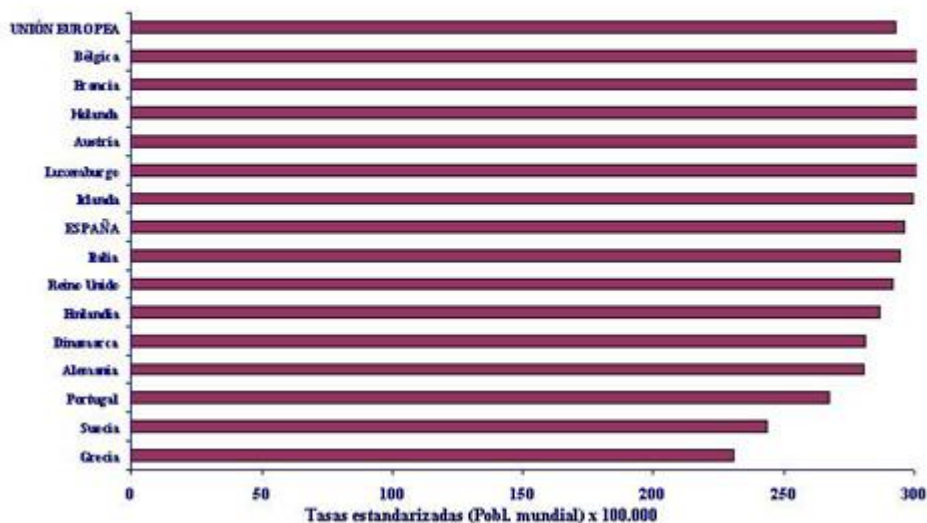
Incidencia del cáncer en España

Los registros de cáncer de población en España cubren aproximadamente un 30% de la población (Ferlay y col., 2001), por lo que no existen datos de incidencia de todo el país, pero la IARC recientemente ha realizado **estimaciones de**

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

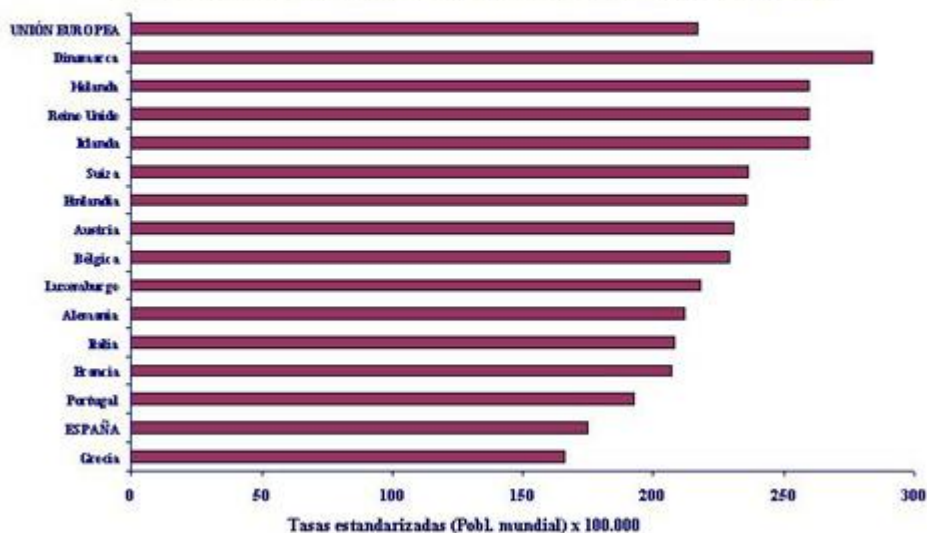
cáncer para los países de la Unión Europea (G 15, 16) para el año 1997, en las que España se sitúa, junto con Portugal y Grecia, entre los países con tasas de incidencia más bajas en las mujeres. En los hombres, España ocupa el séptimo lugar (Ferlay y col., 1999).

Gráfico 15
Estimaciones de la Incidencia de Cáncer en la Unión Europea, 1997
Tasas estandarizadas (Pobl. Mundial). Hombres



Fuente: EUCAN (Ferlay y col., 1999)

Gráfico 16
Estimaciones de la Incidencia de Cáncer en la Unión Europea, 1997
Tasas estandarizadas (Pobl. mundial). Mujeres



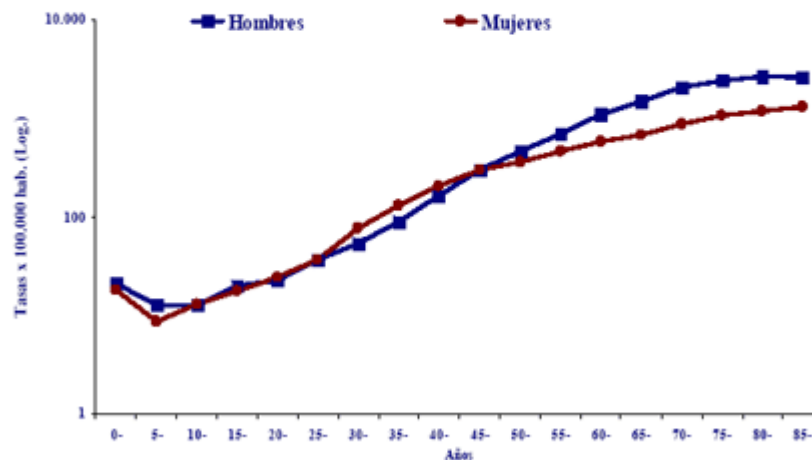
Fuente: EUCAN (Ferlay y col., 1999)

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Por otro lado, la información contenida en otras publicaciones de referencia (Parkin y col., 1997) permite conocer la incidencia en 9 de las áreas españolas en las que existen registros de cáncer de población. En todos ellos, el **patrón por edad (G 17)** es muy similar: las tasas de incidencia aumentan con la edad y, con la excepción de las cuatro primeras décadas de la vida, son más elevadas en hombres que en mujeres.

Gráfico 17

Incidenia de Cáncer en 11 Registros de Cáncer de Población Españoles, 1993-1997 Total del Cáncer (excepto piel no melanoma) Tasas específicas por edad y género



Fuente: *Cancer Incidence in Five Continents, vol. VIII (Parkin y col., 2002)*

En los **registros de cáncer españoles (T 3)**, las tasas de incidencia estandarizadas son más bajas en el sur de España. En los hombres, las tasas más elevadas son las del País Vasco, que son 1,5 veces más altas que las de Albacete. En las mujeres, las más elevadas, las de Navarra, son 1,3 veces más altas que las de Granada. Las tasas brutas extremas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, oscilan, en hombres, entre 453 en Asturias y 307 en Granada y en mujeres entre 302 en Asturias y 206 en Granada.

El riesgo de presentar un cáncer a lo largo de la vida (tasa acumulativa de 0 a 74 años) es más elevado en los hombres. En los diferentes registros de cáncer españoles estas tasas oscilan, en hombres, entre 23% de Albacete y 34% del País Vasco, y en mujeres, entre 15% de Granada y 20% de Navarra. Es decir, si las tendencias no se modifican y en ausencia de otra causa de muerte, el riesgo de presentar un cáncer antes de los 75 años se cifra en 1 de cada 3 ó 4 hombres y en 1 de cada 5 ó 7 mujeres, según los diferentes registros de cáncer españoles (Parkin y col., 1997).

Excluyendo el cáncer de piel no-melanoma, los cánceres de mama, intestino grueso, cuerpo de útero y estómago en las mujeres y los de pulmón, intestino grueso, vejiga y próstata en los hombres son los que presentan las tasas de incidencia más elevadas en todos los registros de cáncer españoles. Cabe destacar la elevada incidencia en algunos de los registros de cáncer españoles, en comparación con registros de cáncer de todo el mundo de los cánceres de labio, laringe y vejiga, todos ellos relacionados con el consumo de tabaco.

3. Supervivencia

El estudio *EUROCORE: European Cancer Registry-based Study of Survival and Care of Cancer Patients* (Berrino y col., 1999) aporta una importante información para el conocimiento de la supervivencia del cáncer en la población.

Los datos proceden de 47 registros de cáncer de población de 17 países europeos, lo que constituye una base de datos de 1.300.000 casos diagnosticados de cáncer entre 1978 y 1989.

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

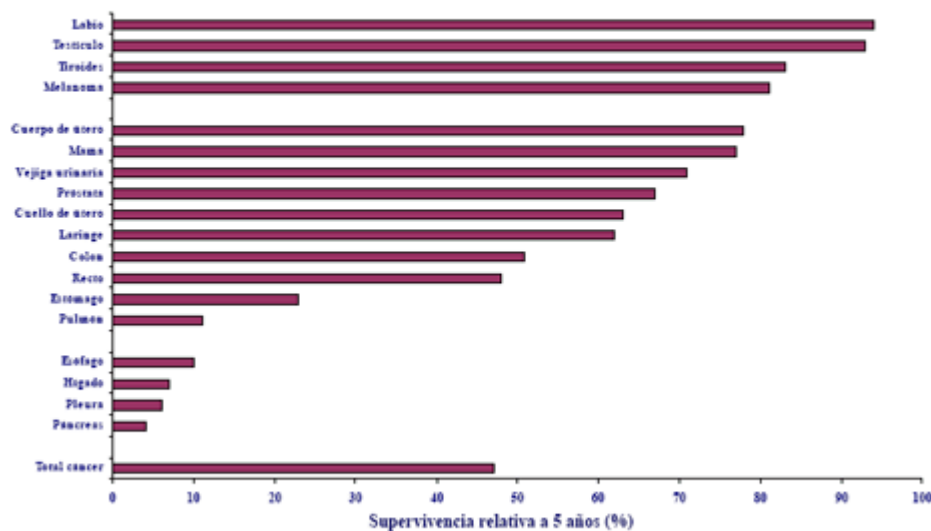
La comparación de la supervivencia entre diferentes países o áreas dentro de un mismo país también tiene gran interés, sin embargo, la interpretación de estas diferencias no es fácil y para ello es necesario considerar en primer lugar la homogeneidad en las definiciones y métodos de trabajo utilizados en los diferentes registros de cáncer. Una vez controlados estos aspectos, la supervivencia será el reflejo de elementos tan variados como las condiciones generales de salud de la población, factores genéticos, comorbilidad, estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, dotación de servicios sanitarios del área o posibilidades de acceso de la población a la asistencia sanitaria. Todo ello traduce en parte la historia natural del cáncer, pero también la eficacia del tratamiento, por lo que en la interpretación de los datos de supervivencia habrá que considerar tanto los aspectos sanitarios como los socioeconómicos (Berrino y col., 1997).

Los resultados del estudio EUROCARE mostraban para el total del cáncer una supervivencia relativa estimada para Europa de un 41% a los 5 años. Islandia, Suecia y Suiza presentaban la supervivencia más elevada para los cánceres más frecuentes (Coerbergh y col., 1998).

Por localizaciones anatómicas, también se observaron importantes diferencias en la **supervivencia (G 18)**, el cáncer de testículo y de labio presentaron una supervivencia relativa próxima al 90%, el melanoma y el cáncer de tiroides alrededor del 75% y, en el extremo opuesto, los cánceres de pulmón, esófago, pleura, hígado y páncreas, con supervivencia inferior al 10% a los 5 años.

Gráfico 18

Supervivencia relativa estimada para Europa de los cánceres* incidentes de 1990-94. Ambos géneros



* 4 cánceres con tasas de supervivencia más altas y bajas, y otros seleccionados por su interés

Fuente: EUROCARE-3 Study (Berrino y col., 2003)

El análisis de la supervivencia durante el período 1978 a 1989 mostraba un aumento significativo, pasando de un 45% a un 51% en la mujer y de un 30 a un 35% en el hombre.

Otra importante fuente de información sobre incidencia y supervivencia de cáncer en EE.UU. es el *SEER Program (Surveillance Epidemiology and End Results)*, que incluye datos de 14 registros de cáncer de población, con una cobertura del 14% de EE.UU. Esta base de datos contiene información sobre estadio, tratamiento y supervivencia. La supervivencia relativa para el total del cáncer en EE.UU. en el período 1986-88 fue de un 55% a los 5 años (Ries y col., 2001).

4. Aportaciones de la epidemiología descriptiva al control del cáncer

Aunque el capítulo está orientado básicamente a la aportación de la epidemiología a los aspectos etiológicos, es importante resaltar también, brevemente, su contribución a la gestión de los servicios sanitarios. La incidencia total del cáncer, en número de casos o en tasas brutas dará una clara idea de la magnitud de la enfermedad, pero también será

© Curso de Experto Internacional en Toxicología 2012. Cítese como "de la Peña y cols. "Mutagénesis y carcinogénesis química"; En M. Repetto (ed.)

Postgrado en Toxicología. Ilustre Colegio Oficial de Químicos. Sevilla. CD-ROM. 2012". ISBN:13: 978-84-695-3142-6. Depósito Legal: SE-1047-08

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

importante conocer cuáles son los cánceres más frecuentes, por localización anatómica o por grupo de edad (especialmente el cáncer en la infancia y en los ancianos), por estadio y tratamiento recibido, así como la supervivencia del cáncer como expresión de los resultados de la actividad asistencial. Esta información permitirá hacer una planificación de los servicios sociosanitarios acorde a las necesidades de los enfermos con cáncer en esa población.

La aportación de la epidemiología descriptiva a los estudios etiológicos está basada en comparaciones de la incidencia o la mortalidad entre poblaciones. El factor más importante para la aparición de un cáncer es la edad, por lo que en una población en la que haya más personas de edad avanzada habrá mayor probabilidad de que se diagnostiquen más casos de cáncer, independientemente de la existencia de otros factores de riesgo en la población. Por otro lado, cada tipo de cáncer tiene un patrón específico de edad. Por este motivo, la comparación entre poblaciones con diferente estructura de edad (más o menos envejecidas) precisa la utilización de tasas estandarizadas: se trata de comparar el riesgo de esas poblaciones de presentar un cáncer. Este criterio afecta, no solamente a la comparación entre áreas geográficas, sino también a la comparación entre géneros (la población femenina es habitualmente una población más envejecida), y también es aplicable a distintos periodos en el tiempo, por ejemplo en España, a mediados del siglo XX el porcentaje de la población mayor de 65 años era de un 8% siendo esta proporción de un 16% a finales del siglo; simplemente por ello, habrá una mayor probabilidad de que en esta población aparezcan más casos de cáncer, independientemente de que se hayan modificado o no los factores de riesgo.

El estudio de las diferencias en mortalidad o incidencia entre grupos presupone que la exposición a factores ambientales no es la misma en todas las poblaciones (variaciones geográficas), ni en todos los grupos dentro de una misma población (género, edad, grupo social, ocupación), ni en los diferentes periodos de tiempo (tendencias temporales). El análisis de las diferencias en la incidencia o en la mortalidad del cáncer entre distintos grupos de población ha servido para formular hipótesis sobre posibles factores de riesgo.

Género

Las tasas de incidencia en la mayoría de los cánceres son más elevadas en el hombre que en la mujer, con excepción del cáncer de vesícula biliar, de tiroides y, en algunos países, el melanoma cutáneo. Una gran parte de las diferencias entre géneros está justificada por las diferencias en hábitos, por ejemplo, el mayor consumo de tabaco y de alcohol en los hombres y las tasas más elevadas de los cánceres de cavidad oral, de esófago o de pulmón; para otros cánceres, las diferencias habría que justificarlas por factores hormonales, ocupación, estilos de vida o susceptibilidad.

Edad

Es el factor de riesgo más importante para desarrollar un cáncer. Para la totalidad del cáncer, tanto en hombres como en mujeres, las tasas de **incidencia aumentan con la edad (G 17)**. Sin embargo, cánceres de distintas localizaciones anatómicas tienen patrones diferenciales que, a su vez, tienen un significado en cuanto a su etiología: los cánceres cuya incidencia presenta un pico en una determinada edad centran la atención hacia aquellos factores a los que los sujetos han estado expuestos en etapas previas de la vida, o hacia etapas de mayor susceptibilidad de los tejidos. Por otro lado, la pendiente que presentan las tasas de incidencia por edad puede ayudar a definir los mecanismos de producción de la enfermedad (Doll, 1973).

Por ejemplo, los cánceres cuyas tasas específicas por edad presentan un pico durante los primeros años de la vida, posiblemente tendrán entre sus determinantes factores de susceptibilidad genética o factores que han actuado durante la vida intrauterina; a este grupo pertenece el retinoblastoma o el tumor de Wilms. Otros cánceres, por el contrario, presentan un aumento progresivo de las tasas con la edad, con un crecimiento exponencial; este patrón es el más frecuente en los cánceres epiteliales, y se ha interpretado como el efecto acumulativo de la exposición a cancerígenos a lo largo de toda la vida. Dentro de este patrón, el cáncer de estómago y el de próstata tienen una pendiente similar, pero las tasas de cáncer de estómago inician esta tendencia años antes que las del cáncer de próstata, lo que se interpreta como una exposición que tiene lugar en periodos más precoces de la vida. Algunos cánceres no presentan un patrón de edad definido y en otros el patrón está definido, no sólo por la localización anatómica, sino también por el tipo histológico; por ejemplo tres tipos histológicos de cáncer de piel (melanoma, basocelular y epidermoide) presentan tres patrones muy diferenciados, de los que únicamente el epidermoide responde al patrón que se asimila con la exposición acumulativa a algún factor a lo largo de toda la vida.

Variaciones geográficas

Las variaciones en las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer entre regiones de todo el mundo son importantes. Este fenómeno es diferencial para cada tipo de cáncer y para cada localización anatómica.

© Curso de Experto Internacional en Toxicología 2012. Cítese como "de la Peña y cols." *"Mutagénesis y carcinogénesis química"*; En M. Repetto (ed.)

Postgrado en Toxicología. Ilustre Colegio Oficial de Químicos. Sevilla. CD-ROM. 2012". ISBN:13: 978-84-695-3142-6. Depósito Legal: SE-1047-08

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

La IARC desde 1966 edita periódicamente la publicación *Cancer Incidence in Five Continents* que contiene información sobre incidencia de cáncer en períodos de 5 años, procedente de registros de cáncer de población de diferentes países de todo el mundo que trabajan con normas homogéneas y cumplen con unos requisitos básicos de calidad. En el volumen VII editado en 1997, los datos corresponden al periodo 1988-92 y están representados 183 registros de cáncer, alguno de los cuales presenta la incidencia no sólo para el área del registro sino diferenciada por grupos étnicos, lo que permite comparar el riesgo no solamente con un criterio geográfico, sino también teniendo en cuenta las características étnicas de sus poblaciones. La información que proporciona es esencial para la comparación de la incidencia entre áreas (Parkin y col., 1997).

Partiendo de esta publicación, se han comparando registros de cáncer con tasas de incidencia altas y bajas para distintos cánceres, por ejemplo las tasas estandarizadas de incidencia del cáncer de:

- § laringe son 11,4 veces más elevadas en Murcia (España) que en Quito (Ecuador)
- § labio son 9,2 veces más elevadas en Granada (España) que en Varese (Italia)
- § cuello de útero son 11,4 más elevadas en Trujillo (Perú) que en Navarra (España)
- § estómago son 2,1 veces más elevadas en Navarra (España) que en Mallorca (España)
- § cuello de útero son 6,5 veces más elevadas en la población negra de Harare (Zimbabwe) que en la población blanca del mismo registro.

Esto muestra que las variaciones en la incidencia de cáncer no solamente se observan entre países, sino también entre áreas dentro de un mismo país o entre grupos étnicos dentro de las mismas áreas.

Ante las importantes variaciones geográficas encontradas en la mortalidad y la incidencia por cáncer en diferentes áreas geográficas, Doll y Higginson sugirieron que las tasas más bajas corresponderían a un nivel "basal o natural" y que las tasas por encima de ese nivel serían atribuibles a factores ambientales, y por tanto, prevenibles (Wynder and Gori, 1977).

Estudios de emigrantes

La observación de diferencias en la incidencia entre áreas geográficas plantea la cuestión de si estas diferencias son debidas a la susceptibilidad genética, a cancerígenos ambientales o a diferencias en estilos de vida entre los grupos de población. Puesto que, generalmente, los hábitos también están estrechamente ligados a grupos étnicos, se trata de estudiar grupos de población que emigran a otros países y comparar el riesgo de cáncer con el de los habitantes del país de adopción que pertenecen a la misma etnia o a etnias diferentes, y también comparar el riesgo de presentar un cáncer (incidencia) de los emigrantes en las sucesivas generaciones.

Se pueden tomar como ejemplo los estudios sobre cáncer gástrico de emigrantes japoneses a EE.UU. Japón es uno de los países con tasas de incidencia de cáncer gástrico más elevadas de todo el mundo, mientras que en EE.UU la incidencia de este cáncer es baja. La incidencia del cáncer gástrico en los emigrantes que habían nacido en Japón era inicialmente semejante a la de su país de procedencia, pero superior a la de los japoneses nacidos en EE.UU. Sin embargo, las tasas de la población blanca de los EE.UU. eran inferiores a las de ambos grupos de japoneses. Esta y otras observaciones han puesto de manifiesto el mayor peso de los factores ambientales con relación a la susceptibilidad de grupo étnico.

La interpretación de estos hallazgos, a veces, presenta grandes dificultades. La primera generación de emigrantes frecuentemente mantiene los hábitos de su país de origen, especialmente los alimentarios, por lo que, cuando se trata de un cáncer asociado a la dieta, estas variaciones en el riesgo de presentar un cáncer pueden no observarse hasta pasados muchos años, es decir, varias generaciones.

Tendencias temporales

Una gran parte de los países occidentales tienen estadísticas de mortalidad desde principios o mediados de siglo, lo que permite conocer las **tendencias temporales (G 2,3,4)** de cánceres de diferentes localizaciones. En España, por ejemplo, se ha observado un aumento de las tasas brutas de mortalidad para ambos géneros desde principios de siglo. Sin embargo, si las tasas se estandarizan para controlar el efecto del envejecimiento de la población a lo largo del siglo, se produce un cambio en la pendiente de estas tendencias: en los hombres, el incremento es más moderado y en las mujeres se aprecia una tendencia a la estabilización o descenso de las tasas durante los últimos veinte años. Esto muestra en qué medida el envejecimiento de la población es el responsable del incremento.

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

En la mayor parte de los países occidentales, durante los últimos 50 años se han producido tendencias similares: aumento de las tasas de cáncer de mama, colon o pulmón y descenso de las tasas de cáncer de estómago y útero. Estos cambios en las tasas de mortalidad a lo largo del tiempo favorecen la formulación de hipótesis sobre factores de riesgo, que pueden ser desde cambios de hábitos (dieta, consumo de tabaco,...) a modificaciones en el medio ambiente. Por ejemplo, el descenso del cáncer de estómago, atribuido a cambios en la dieta y a otros factores socioeconómicos o el incremento del cáncer de pulmón, debido al aumento del consumo de tabaco en las sucesivas generaciones desde principios del siglo XX, sin embargo, durante las últimas décadas también se está apreciando en muchos países un descenso de la mortalidad por cáncer de pulmón, atribuible a la disminución del consumo de tabaco en algunas generaciones. Las tendencias observadas en la mortalidad también se han podido observar en la incidencia en algunas áreas geográficas que cuentan con registros de cáncer con suficiente antigüedad (Coleman y col., 1993).

Para la interpretación de las tendencias temporales es importante valorar las mejoras en las técnicas que permiten una mayor exactitud diagnóstica y también el acceso de la población a los servicios sanitarios, especialmente en los grupos de edad más avanzada. Igualmente habrá que tener en cuenta la exactitud de la certificación de las causas de muerte y los cambios en las clasificaciones utilizadas para su codificación. La disminución de la mortalidad de algunos cánceres durante las últimas décadas también puede atribuirse al aumento de la supervivencia de algunos tipos de cáncer.

Estudios de cohorte de nacimiento

Las tendencias temporales también se pueden interpretar desde la perspectiva de las sucesivas cohortes de nacimiento, considerando el riesgo de presentar un cáncer por pertenecer a una determinada generación. Si las sucesivas cohortes han estado expuestas a los mismos factores de riesgo no habrá diferencias en las tasas específicas por edad a lo largo del tiempo.

Por ejemplo, en el cáncer de mama, para un mismo grupo de edad se aprecia un incremento de las tasas de mortalidad en las sucesivas cohortes de nacimiento. Sin embargo, para el cáncer de útero el efecto es el contrario.

Estudios ecológicos o de correlación

Existe un gran número de cánceres para los cuales no se han definido claramente grupos de alto riesgo, y para los que, sin embargo, existen marcadas variaciones geográficas de la incidencia. Se trata de conocer en qué medida estas variaciones están asociadas con factores ambientales.

Los estudios ecológicos no utilizan la información de cada uno de los individuos de la población sino datos agregados, y establecen correlaciones entre la enfermedad en estudio y el hipotético factor de riesgo. Un ejemplo es la correlación observada en 20 países entre la mortalidad por cáncer de ovario y el tamaño medio de la familia, estimado a partir de varios estudios demográficos, concluyéndose que el embarazo protegía del cáncer de ovario (Beral y col., 1978). Estos estudios requieren una cuantificación del posible factor de riesgo en diferentes grupos de población, en el ejemplo anterior era necesario conocer el tamaño medio de la familia en 20 países, así como la mortalidad por cáncer de ovario en esos mismos países.

Otro ejemplo es la correlación observada entre las tasas de mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 1961-1986 y el consumo total de grasas per cápita en 30 países. Se observó una asociación positiva entre el consumo de grasas y las tasas de mortalidad por cáncer de mama (Sasaki y col., 1993).

Son estudios fáciles de realizar ya que la información sobre los posibles factores de riesgo suele proceder de fuentes estadísticas nacionales o internacionales (por ejemplo, consumo de alimentos, renta per cápita,...).

6.4. Epidemiología analítica

Si bien los estudios descriptivos proporcionan información, fundamentalmente, sobre la frecuencia y la distribución de la enfermedad, en los **estudios analíticos** se trata de investigar las causas o factores de riesgo asociados a la enfermedad, partiendo de una hipótesis. En este tipo de estudios será especialmente importante la clara formulación de hipótesis, el adecuado diseño del estudio, la realización de un trabajo de campo riguroso y una estrategia de análisis bien definida.

En los estudios analíticos se podrá partir de: a) sujetos que ya han desarrollado el cáncer (estudios de casos y controles), y b) sujetos en los que no existe ninguna evidencia de padecer un cáncer (estudios de cohortes). Ambos tipos de estudios tienen **ventajas y desventajas (A 5)**.

1. Estudios de cohorte

En un estudio de cohorte o de seguimiento se selecciona una población (cohorte) y se obtiene información sobre sus características personales (por ejemplo, la obesidad) y la exposición a posibles agentes etiológicos (por ejemplo, la dieta rica en grasas) en relación con el desarrollo del cáncer investigado (por ejemplo, el cáncer de mama). Al comienzo del estudio, todos los sujetos están libres de enfermedad. La cohorte se sigue durante un período de tiempo determinado para conocer cuántos sujetos desarrollan el cáncer. Al final del seguimiento, se compara la incidencia del cáncer en los individuos expuestos y en los no expuestos a determinados factores; si la incidencia del cáncer es mayor en la cohorte expuesta, se podrá decir que existe una asociación entre ese factor de exposición y la enfermedad.

La fuerza de la asociación se puede expresar como una razón entre la incidencia del cáncer en los expuestos al factor (I_e) y la incidencia en los no expuestos (I_o). Esta razón se conoce como **Riesgo Relativo (RR)**:

$$RR = \frac{I_e \text{ (Incidencia de cáncer en expuestos)}}{I_o \text{ (Incidencia de cáncer en no expuestos)}}$$

Un ejemplo de estudio de cohortes es el *European Prospective Study into Nutrition and Cancer* (EPIC), iniciado en 1993, que trata de investigar la relación entre la nutrición, los factores relacionados con el estilo de vida y la etiología del cáncer y otras enfermedades crónicas. Se recogió información individual en 500000 sujetos de 10 países europeos, sobre dieta habitual, consumo de tabaco, alcohol, actividad física, medidas antropométricas, historia de enfermedades previas y otros aspectos, posiblemente relacionados con el riesgo de desarrollar un cáncer. A los 3 años se realizó un contacto telefónico de los sujetos de la cohorte y posteriormente se está realizando un seguimiento a través, fundamentalmente, de los registros de cáncer de población, para conocer qué sujetos han desarrollado un cáncer. El posterior análisis permitirá establecer asociaciones entre determinados tipos de cánceres y las exposiciones en el pasado de los sujetos de la cohorte (Riboli, 2000).

La aparición de un cáncer no es un suceso frecuente por lo que se necesita un gran número de sujetos al comienzo del estudio. Por otro lado, el período de latencia entre la exposición al factor y la aparición de la enfermedad es largo, y se precisará un seguimiento prolongado en el tiempo. Algunos estudios de cohorte ocupacionales presentan menos problemas para su realización, por poder utilizarse la información existente en las empresas sobre la vida laboral del sujeto, una vez que se ha detectado la enfermedad.

2. Estudios de casos y controles

En los estudios de casos y controles, los casos son pacientes diagnosticados de una determinada enfermedad y los controles son sujetos que no presentan esa enfermedad.

Se trata de saber si en el pasado los casos y controles han tenido diferentes niveles de exposición a un determinado factor. Por ejemplo, si se pretende estudiar la relación entre el tabaco y el cáncer de pulmón, los casos serán enfermos de cáncer de pulmón y los controles serán sujetos sin diagnóstico de cáncer de pulmón. A través de una entrevista, se investigará el consumo de tabaco en el pasado en ambos grupos (casos y controles); ya que el supuesto factor de riesgo es el tabaco, se esperaría encontrar más fumadores entre los casos que entre los controles, lo que indicaría la existencia de una asociación entre el tabaco y el cáncer de pulmón.

En los estudios de casos y controles los sujetos se clasifican en: casos expuestos (a), casos no expuestos (c), controles expuestos (b) y controles no expuestos (d). Se compara la frecuencia de la exposición al factor entre los casos (a/c) con

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

la frecuencia de la exposición entre los controles (b/d). Si la frecuencia de la exposición al factor es mayor en los casos que en los controles, se puede decir que hay una asociación entre el factor de exposición y la enfermedad en estudio. La medida de asociación que permite cuantificar esta asociación es la **Odds Ratio (OR) o razón de productos cruzados**.

$$OR = \frac{a \times d \text{ (Odds de exposición en los casos)}}{b \times c \text{ (Odds de exposición en los controles)}}$$

La *Odds Ratio* (término cuya traducción no está consensuada) indica cuántas veces es mayor (o menor, si la exposición está asociada a una reducción del riesgo) la probabilidad de que los casos hayan estado expuestos al factor en estudio, en comparación con los controles.

Existen **errores sistemáticos o sesgos (A 6)**, que se caracterizan por producir una estimación incorrecta de la asociación entre la exposición y la enfermedad, y que pueden ser especialmente importantes en los estudios de casos y controles: **sesgo de selección, de información y de confusión**.

3. Estudios experimentales o de intervención

Se caracterizan por el control directo del investigador sobre la asignación de los sujetos a los grupos de estudio que se quieren comparar: a) grupo experimental o de intervención, en el que los sujetos son sometidos a la acción de un agente o procedimiento para evaluar si éste aumenta o reduce el riesgo de desarrollar la enfermedad en personas teóricamente sanas; b) grupo de control, sobre el que no se realiza la intervención. Este tipo de diseño es el utilizado también en los ensayos clínicos, en los que el grupo control es tratado generalmente con un placebo. En estudios etiológicos, por motivos éticos, no se podría someter a una población a una exposición que aumente el riesgo de desarrollar un cáncer. Sin embargo, se podrá tratar de hacer una intervención con la que se pretenda ratificar la hipótesis de reducción de riesgo de desarrollar un cáncer. Por ejemplo, el estudio CARET desarrollado en EE.UU. partía de la observación de que las personas que consumían más frutas y verduras (ricas en β -carotenos y retinol) y las que tenían concentraciones más elevadas de β -carotenos en suero tenían un menor riesgo de cáncer de pulmón. El estudio se realizó sobre 18.000 personas con alto riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón, a un grupo se le administraba diariamente β -carotenos y vitamina A y a otro grupo un placebo. La aparición en el grupo de la intervención de un número superior de cánceres de pulmón durante el seguimiento, hizo que a los 21 meses se interrumpiera el estudio (Omenn y col., 1996). Una de las grandes ventajas de los estudios experimentales, por su diseño, es que permiten establecer asociaciones causales.

6.5. Cáncer y factores de riesgo

La investigación desarrollada a lo largo del siglo XX, si bien no ha concluido en el conocimiento de las "causas del cáncer", si ha logrado establecer asociaciones, en algunos casos causales, entre factores de riesgo y algunos cánceres, llegando a considerar como un hecho la **evitabilidad del cáncer**, y a cuantificar en qué proporción, diferentes factores de riesgo contribuyen a la mortalidad por cáncer en una población, o en qué proporción un cáncer sería evitable si se eliminara un determinado factor de riesgo. Por ejemplo, se podría decir que el 30% de la mortalidad por cáncer es debida al tabaco, o bien que el 90% del cáncer de pulmón está causado por el tabaco (Colditz y col., 1996).

En algunos casos, el conocimiento de un factor de riesgo permite establecer medidas preventivas individuales o colectivas, por ejemplo, la eliminación en el medio laboral de una sustancia considerada cancerígena para un determinado órgano. En otros casos, aun conociendo el factor de riesgo, será difícil establecer estas medidas, bien porque haya varios factores de riesgo conocidos implicados o bien porque la eliminación del hipotético factor no sea posible.

En 1964, la OMS publicó un informe en el que se admitía que en los seres humanos la mayoría de los cánceres estaban relacionados con factores extrínsecos y que, por tanto, eran potencialmente evitables. Posteriores trabajos en EE.UU. (Wynder and Gory, 1977) y en Inglaterra (Higginson and Muir, 1979) cuantificaron la proporción de cánceres que eran atribuidos a diferentes factores. En 1989, Doll y Peto cuantificaron la contribución de los distintos factores a la mortalidad por cáncer en EE.UU, basándose en: a) las diferencias de incidencia de cáncer entre distintas comunidades estables, b) las diferencias de incidencia de cáncer entre los emigrantes de una comunidad y los que permanecen en ella, c) las variaciones temporales de la incidencia, y d) la identificación de causas específicas o de factores protectores. Entre los factores ambientales se incluían las sustancias cancerígenas en el medio ambiente, las infecciones virales, los déficits o excesos nutricionales, las actividades reproductoras y otros muchos factores relacionados con los estilos de vida personales. El concepto de evitabilidad del cáncer incorpora la consideración de que los medios necesarios para evitar la enfermedad tienen que ser socialmente aceptables (Doll and Peto, 1989).

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

A pesar de las diferencias en los porcentajes atribuidos a los distintos factores, un denominador común a todos estos estudios es el hecho de que el tabaco y la dieta aparecen siempre como los dos principales factores de riesgo para el cáncer.

Ante la gran proliferación de informes publicados durante los últimos años sobre las posibles asociaciones entre el cáncer y múltiples factores, y la correspondiente confusión en la sociedad, el *Harvard Center for Cancer Prevention*, respondiendo a la demanda de diversos organismos y sectores sociales, elaboró un informe tratando de aclarar la relevancia de los diferentes factores de riesgo, del que pudieran derivarse recomendaciones para la prevención del cáncer.

La primera parte del *Harvard Report on Cancer Prevention* (<http://www.hsph.harvard.edu>.) denominado *Causes and Human Cancer*, se editó en 1996 y en él se trataba de sintetizar los conocimientos existentes hasta ese momento, tanto sobre factores que aumentan el riesgo de desarrollar un cáncer como sobre factores protectores. Se hizo una estimación de la proporción de cánceres atribuibles a los diferentes factores, tomando como referencia la mortalidad en EE.UU.

Causas de cáncer en EE.UU.

Porcentaje estimado del total de las muertes por
cáncer atribuible a factores de riesgo conocidos

Factor de riesgo	Porcentaje
Tabaco	30%
Dieta - Obesidad	30%
Vida sedentaria	5%
Actividad laboral	5%
Historia familiar de cáncer	5%
Virus y otros agentes biológicos	5%
Factores perinatales	5%
Historia reproductora	3%
Alcohol	3%
Factores socioeconómicos	3%
Factores del medio ambiente	2%
Radiaciones ionizantes y ultravioletas	2%
Fármacos y procedimientos médicos	1%
Sal y otros aditivos alimentarios	1%

Fuente: *Harvard Report on Cancer Prevention* (Colditz y col., 1996)

Entre las principales conclusiones cabe destacar la consideración de que el cáncer es una enfermedad que en una importante proporción se podría prevenir ya que, aproximadamente las 2/3 partes de las muertes por cáncer están asociadas al consumo de tabaco, la dieta y la falta de ejercicio físico, factores que podrían modificarse a través de acciones, en el ámbito individual o colectivo. Únicamente en un 5% de los cánceres existirían alteraciones genéticas de tipo familiar (Colditz y col., 1996). Las conclusiones sirvieron para formular posteriormente posibles medidas de prevención (Colditz y col., 1997). Evidentemente todos los factores de riesgo previamente mencionados no afectan por igual a todos los cánceres, sino que tienen su especificidad. Por ejemplo, los cánceres del tracto aero-digestivo superior están asociados con el consumo de tabaco y alcohol, el cáncer de cuello de útero con agentes infecciosos (virus del papiloma humano) y el cáncer de mama con la historia familiar de cáncer y factores dietéticos y hormonales. Pero siempre hay que tener presente que el cáncer es, en general, una enfermedad en la que pueden intervenir múltiples factores en distintas etapas de su desarrollo, actuando de forma independiente o sinérgicamente. Hay que resaltar que todo intento de síntesis, reduciendo el conocimiento actual a un esquema, tiene la ventaja de facilitar la transmisión de información, pero también la desventaja de la simplificación al eliminar cualquier tipo de matiz. Por otro lado, el desarrollo del conocimiento es continuo y constantemente nuevos estudios están aportando nueva información, que con el paso del tiempo se consolida o se rechaza en virtud de nuevas investigaciones.

Siempre basándose en un mismo concepto, la evitabilidad del cáncer, la Unión Europea en el año 1987, dictó el **Código Europeo contra el Cáncer (A 7)**, revisado en 1995 a la luz de la experiencia y de nuevos conocimientos. Contiene 10 recomendaciones que "tienen por objeto reducir la incidencia del cáncer y el número de muertes que provoca, al tiempo que preconizan una mejora general de la salud mediante la adopción de unos hábitos más saludables" (Comisión

© Curso de Experto Internacional en Toxicología 2012. Cítese como "de la Peña y cols. "Mutagénesis y carcinogénesis química"; En M. Repetto (ed.)

Postgrado en Toxicología. Ilustre Colegio Oficial de Químicos. Sevilla. CD-ROM. 2012". ISBN:13: 978-84-695-3142-6. Depósito Legal: SE-1047-08

Europea, 1995). Durante la última década ha tenido una amplia difusión y ha contribuido a un mejor conocimiento de la población de las medidas a adoptar para la prevención del cáncer.

Autores: Carmen Martínez García, María José Sánchez Pérez

Registro de Cáncer de Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública Granada

Epidemiología del Cancer

Anexo 1

CRITERIOS DE CAUSALIDAD

En 1965 Bradford Hill, para explicar la asociación entre la enfermedad y los factores ambientales, estableció criterios de causalidad, expresados en nueve puntos. Con ellos trataba de contribuir a la interpretación de los resultados de la investigación, para diferenciar (cuando se encontraba una asociación entre una causa y un efecto) entre una simple asociación y una asociación causal. Aunque son criterios universalmente utilizados, como Hill señaló, ninguno de ellos es incuestionable para aceptar o rechazar la hipótesis de causalidad:

1. **Fuerza de la asociación:** cuanto mayor sea la fuerza de la asociación entre el factor de riesgo (causa) y la enfermedad (efecto), es más probable que dicha asociación sea causal. La fuerza de una asociación se puede medir por la magnitud del Riesgo Relativo.
2. **Consistencia:** una asociación es consistente cuando las investigaciones realizadas en diferentes poblaciones, circunstancias y momentos en el tiempo, producen resultados similares.
3. **Especificidad:** una sola causa debe llevar a un solo efecto. Sin embargo, un gran número de las enfermedades pueden tener múltiples causas y algunos factores ocasionan múltiples enfermedades.
4. **Relación temporal:** la causa debe preceder siempre al efecto.
5. **Gradiente biológico:** se refiere a la presencia de una dosis-respuesta, es decir, un mayor riesgo o gravedad de la enfermedad al aumentar la dosis o la exposición a un factor.
6. **Plausibilidad biológica:** los resultados son compatibles con los conocimientos biológicos existentes en el momento en que se realiza la investigación.
7. **Coherencia de la evidencia:** el hallazgo debe ser consistente con la historia natural y la biología de la enfermedad.
8. **Evidencia experimental:** la reducción de la exposición a la causa se asocia a una disminución del riesgo de la enfermedad. El experimento no siempre es posible en poblaciones humanas.
9. **Analogía:** asociaciones causales similares podrían producir enfermedades similares. Es decir la relación es análoga a alguna otra ya establecida.

Anexo 2
MEDIDAS DE FRECUENCIA DE LA ENFERMEDAD

En epidemiología, es importante expresar la frecuencia de la enfermedad en términos que permitan efectuar comparaciones entre poblaciones o entre subgrupos de una población (Jensen y col., 1995; Burgos Rodríguez, 1998; dos Santos Silva, 1999).

Los datos sobre mortalidad o incidencia habitualmente se expresan en forma de:

§ **Número de casos**, proporciona una medida de la magnitud de la enfermedad en términos absolutos.

§ **Razón (ratio)**, es el cociente de dos frecuencias absolutas, en el que el numerador no está incluido en el denominador. Por ejemplo, en una población en la que cada año mueran por cáncer de pulmón 20 mujeres y 200 hombres, la razón de mortalidad hombre/mujer para este cáncer será de 1/10.

§ **Frecuencia relativa (relative frequency)**, es el número de casos de un cáncer específico con relación al número total de casos de cáncer. Se expresa en porcentaje. Por ejemplo, si en una población se diagnostican cada año 2.500 casos de cáncer, de los que 250 son cáncer de mama, en esa población el cáncer de mama representa el 10% del total del cáncer diagnosticado.

§ **Tasa (rate)**, es una medida de la frecuencia de una enfermedad o característica en una población y en un tiempo determinado. Se expresa por unidad de tamaño de la población (por ejemplo, por 100.000 habitantes) y en un tiempo (por ejemplo, en un año). La utilización de tasas, en lugar de número absoluto de casos, permite comparar la situación entre diferentes poblaciones.

§ **Tasa bruta o cruda (crude rate)**, es un cociente en el que el numerador incluye el número total de casos incidentes o fallecidos en una población definida y en un período de tiempo determinado. El denominador es la población a riesgo. Para cáncer, generalmente, estas tasas se expresan por año y por 100.000 habitantes.

$$\text{Tasa bruta de incidencia} = \frac{\text{N}^\circ \text{ total de casos incidentes del período}}{\text{Población a riesgo}} \times 100.000 \text{ habitantes}$$

$$\text{Tasa bruta de mortalidad} = \frac{\text{N}^\circ \text{ total de defunciones en el período}}{\text{Población a riesgo}} \times 100.000 \text{ habitantes}$$

Por ejemplo, si en una ciudad en la que en el año 1999 estaban empadronados 400.000 habitantes se produjeron 600 defunciones, la tasa bruta de mortalidad para el año 1999 sería de 150 por 100.000 habitantes.

§ **Tasas específicas por edad**, son semejantes a las tasas brutas, pero referidas a un determinado grupo de edad en la población. También se expresan por año y por 100.000 habitantes.

§ **Tasas estandarizadas por edad (Age-Standardised Rates, ASR)**, su utilización es obligada cuando se trata de comparar el riesgo o probabilidad de presentar un cáncer entre poblaciones con diferente estructura de edad (más o menos envejecida).

El factor más importante para la aparición de un cáncer es la edad, por lo que en una población en la que haya más personas de edad avanzada habrá una mayor probabilidad de que se diagnostiquen más casos de cáncer, independientemente de la existencia de otros factores de riesgo en la población. Por otro lado, cada tipo de cáncer tiene un patrón específico de edad. Con la estandarización de tasas se trata de eliminar las diferencias debidas únicamente a la distinta estructura de edad de las poblaciones comparadas.

Se pueden utilizar dos métodos de estandarización: directo e indirecto. Para la comparación de tasas de incidencia se utiliza el método directo. La tasa estandarizada por el método directo es la tasa que se hubiera observado en la población estudiada si ésta hubiera tenido la misma distribución por edad que una población de referencia que se elige

arbitrariamente. Hay dos poblaciones estándar habitualmente empleadas para las comparaciones internacionales: la Población Mundial y la Población Europea.

Las tasas estandarizadas no tienen un valor real y su magnitud depende de la población de referencia utilizada, por lo que únicamente se pueden usar para comparaciones.

§ **Tasas acumulativas** (*cumulative rate*), son una medida próxima al riesgo o probabilidad de morir o padecer la enfermedad, que tendría un individuo a lo largo de su vida hasta una edad que se determina arbitrariamente (en general, los 64 ó 74 años) si no actuaran otras causas de muerte. Las tasas hasta los 74 años se calculan sumando las tasas de incidencia específicas por edad desde el nacimiento hasta los 74. Es equivalente a una tasa estandarizada, por lo que se puede utilizar para comparaciones. Dada su magnitud, suele expresarse como un porcentaje.

Anexo 3

MEDIDAS DE IMPACTO DEL CÁNCER EN LA POBLACIÓN

A) Mortalidad

Es la expresión de las defunciones que se producen en una población definida durante un período determinado de tiempo. El análisis de la mortalidad por cáncer, fundamentalmente, proporciona el conocimiento del número de casos que fallecen, la contribución del cáncer al total de la mortalidad de la población (mortalidad proporcional), el rango que ocupa entre otras causas de muerte, la gravedad de la enfermedad (letalidad) y los años potenciales de vida perdidos.

§ **Mortalidad proporcional**, es una proporción en la que el numerador es el número de defunciones por cáncer con relación al total de defunciones por todas las causas. Mide el peso que el cáncer globalmente tiene en la mortalidad general de la población. Por ejemplo, el 25% de las muertes en España son debidas a un cáncer.

§ **Tasa de letalidad** (*fatality*), es una proporción en la que el numerador es el número de defunciones por cáncer en un período de tiempo determinado y el denominador es el número de cánceres diagnosticados durante ese período. Es una estimación de la probabilidad de morir como consecuencia de la enfermedad.

§ **Años potenciales de vida perdidos (APVP)** (*Years of Potential Life Lost, YPLL*), son un indicador de muerte prematura en la población por una causa específica, en este caso el cáncer. Expresan el número de años que una persona deja de vivir si fallece a una edad anterior a la fijada teóricamente para esa población. Para su cálculo se tienen en cuenta sólo las muertes que se producen hasta una determinada edad, que en general son los 70 ó 75 años, y puesto que no siempre es la misma, es importante conocer el límite de edad considerado. En ocasiones se expresan en números absolutos o en tasas, pero también se pueden expresar como frecuencia relativa del número de años que se han dejado de vivir por haber fallecido de un cáncer.

Por ejemplo, en España, en el año 2002 en las mujeres, el 42% del total de los APVP fueron debidos a las muertes por cáncer.

B) Incidencia

Expresa el **riesgo o probabilidad media** de que un individuo desarrolle un cáncer en esa población, durante un periodo de tiempo definido.

§ **Tasa de incidencia de cáncer** (*incidence rate*), es el número de casos nuevos de cáncer que aparecen en una población definida durante un período determinado de tiempo. Se expresa en forma de tasas anuales por 100.000 habitantes.

$$\text{Tasa de incidencia anual} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de casos nuevos de cáncer durante un año}}{\text{Población a riesgo}} \times 100.000 \text{ hab.}$$

Tanto el numerador como el denominador incluyen sólo aquellos individuos que, al inicio del

periodo, no tienen la enfermedad y por tanto están a riesgo de desarrollarla.

En los registros de cáncer, para el cálculo de la incidencia se utiliza habitualmente la población residente en el área, facilitada por los Institutos de Estadística, sin tener en cuenta aquellos sujetos que han tenido previamente un cáncer, dadas las dificultades que ello implicaría.

§ **Densidad de Incidencia (DI)**, es una medida dinámica de la incidencia que tiene en cuenta, además de la población que enferma, el tiempo de observación hasta que aparece la enfermedad.

$$DI = \frac{\text{N}^\circ \text{ de casos nuevos de cáncer en una población definida en un período de tiempo determinado}}{\text{Persona-tiempo a riesgo total durante este período}}$$

El numerador es el número de casos de cáncer diagnosticados por primera vez durante un período de tiempo determinado, y residentes en la población de referencia. El denominador es el sumatorio de los períodos de tiempo de observación de cada uno de los individuos de la población que está siendo seguida. Por tanto, el número de personas-tiempo dependerá, tanto del tamaño de la población, como de la duración del seguimiento.

§ **Riesgo acumulativo** (*cumulative risk*), es el riesgo de un individuo de desarrollar un cáncer a lo largo de la vida hasta una edad que se determina arbitrariamente (generalmente, hasta los 64 ó 74 años), si no actuaran otras causas de muerte. Se calcula a partir de la tasa acumulativa.

Riesgo acumulativo = $1 - \exp(-\text{tasa acumulativa})$

Cuando la tasa acumulativa de 0 a 74 años es menor de un 10% puede considerarse muy próxima al riesgo acumulativo. Por ejemplo, la tasa acumulativa a los 74 años para el cáncer de mama en Granada es de un 5%, lo que significa, que si las tendencias no se modifican y en ausencia de otra causa de muerte, 1 de cada 20 mujeres residentes en la provincia de Granada desarrollará un cáncer de mama antes de los 74 años de edad.

C) Prevalencia

Se define como el número de casos de cáncer existentes en una población en un momento determinado del tiempo, incluyendo tanto los casos nuevos (incidentes) del período como los diagnosticados en períodos anteriores (prevalentes). Proporciona una estimación del número de pacientes con cáncer que están vivos, independientemente de cuando hayan sido diagnosticados. Cuando se refiere a todos los casos que han sido diagnosticados sin establecer un límite en el tiempo, esta medida tiene un escaso interés desde el punto de vista de la planificación, ya que los recursos necesarios para tratar nuevos casos son muy diferentes de los que se necesitarían para la atención de los supervivientes a largo plazo, generalmente libres de enfermedad. Por este motivo hay que distinguir dos formas de medir la prevalencia:

§ **Prevalencia puntual** es la proporción de casos existentes en una población definida en un único punto en el tiempo.

§ **Prevalencia de período** es el número total de casos de una enfermedad durante un periodo de tiempo especificado. Es la suma de la prevalencia puntual (número de casos existentes al inicio del período) y la incidencia (número de casos nuevos que han aparecido durante el período).

Existe una evidente interrelación entre la incidencia y la prevalencia. La prevalencia de cáncer depende, por un lado, de la mayor o menor incidencia (aparición de nuevos casos de cáncer) en esa población y, por otro lado, de su duración media (en cáncer dependerá de la supervivencia). Uno de los métodos más simples para la estimación de la prevalencia es el siguiente:

Prevalencia = incidencia x duración media de la enfermedad

La prevalencia es de gran importancia para la planificación sanitaria, cuando permite conocer el número de casos que están bajo tratamiento o en seguimiento en un momento determinado.

Sin embargo, tiene menos interés para la investigación etiológica debido a que la prevalencia de una enfermedad está relacionada con su supervivencia, por lo que en los estudios basados en casos prevalentes la información procede de los

casos que han tenido una mayor supervivencia, por lo que las asociaciones encontradas pueden reflejar no solamente las causas de la enfermedad sino también los determinantes de la supervivencia.

D) Supervivencia

La supervivencia se expresa como el porcentaje de los casos con los que se inicia un estudio y siguen vivos al final de un intervalo de tiempo determinado (días, meses o años). El intervalo se elige arbitrariamente y depende del tipo de estudio. Tradicionalmente, los resultados se han expresado como supervivencia a 5 años, por considerarse para muchos cánceres como equivalente a curación. Sin embargo, también será de interés estudiar la supervivencia a 6 meses ó 1 año especialmente para los cánceres de mal pronóstico o bien a 10 años para cánceres en los que la supervivencia todavía se pueda modificar a partir de los 5 años por ser cánceres en los que los pacientes continúan viviendo, pero en ocasiones la enfermedad se mantiene clínicamente activa, por ejemplo el cáncer de mama, los linfomas o leucemias. (Parkin and Hakulinen, 1995; Berrino y col., 1999).

Habitualmente se expresa en forma de **supervivencia observada** (*observe survival*), que indica la proporción de personas que todavía están vivas en un punto determinado en el tiempo. Esta tasa tiene en cuenta todas las muertes, independientemente de su causa; constituye el reflejo verdadero de la mortalidad total en el grupo de los casos estudiados, pero no de la mortalidad atribuible exclusivamente al cáncer. Para ello sería necesario eliminar todas las muertes debidas a causas diferentes a un cáncer, pero difícilmente se dispone de información fiable sobre la causa inmediata de la muerte para todos los casos.

La **supervivencia relativa** (*relative survival*), corrige las tasas observadas teniendo en cuenta el riesgo de la población en estudio de morir por causas diferentes al cáncer. La tasa de supervivencia relativa es la razón entre la tasa de supervivencia observada y la esperada para un grupo de la población general semejante en sus características al grupo de pacientes estudiados, en cuanto a género, edad y período de tiempo de observación. Las probabilidades de supervivencia esperadas pueden obtenerse a partir de las tablas de vida de la población general.

$$\text{Tasa de Supervivencia relativa} = \frac{\text{Tasa de supervivencia observada}}{\text{Tasa de supervivencia esperada}} \times 100$$

Anexo 4

REGISTROS DE CÁNCER DE POBLACIÓN

El primer registro de cáncer de población se creó en Hamburgo en 1929, cesando su actividad entre 1939 y 1954. En América, los dos primeros registros se establecieron en Saskatchewan (Canadá) en 1932 y Connecticut (EE.UU.) en 1935. El primer registro de cáncer europeo que ha mantenido su continuidad hasta el momento actual, se creó en 1942 en Dinamarca, con cobertura nacional (Wagner, 1995).

En España, los dos registros de cáncer de población más antiguos son el Registro de Cáncer de Zaragoza y el de Navarra, creados en el año 1960 y 1970, respectivamente. A partir de dicho año, fundamentalmente en la década de los años 80, se establecen nuevos registros de cáncer (Miñarro y col., 2000). Son actualmente 13 los registros existentes, que abarcan aproximadamente el 30% de la población española (Ferlay y col., 2001).

El **objetivo básico** de un registro de cáncer de población es conocer el número de nuevos casos de cáncer diagnosticados en un período definido de tiempo y residentes en el área geográfica que abarca el registro. Es decir, determinar la incidencia de cáncer, que habitualmente se expresa por año y por 100.000 habitantes.

Un requisito esencial para la determinación de la incidencia es la exhaustividad del registro, es decir, que todos los casos diagnosticados de cáncer y residentes en el ámbito del registro se incluyan como casos incidentes. Por este motivo los registros de cáncer de población obtienen sus datos en los centros sanitarios públicos y privados a los que acuden los

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

pacientes para diagnóstico y tratamiento de un cáncer. Dentro de los hospitales son fundamentales los Registro Hospitalarios de Tumores, en caso de existir, los Servicios de Documentación, Anatomía Patológica, Hematología, Oncología y Radioterapia. El interés de otras fuentes de datos dependerá de la organización de los sistemas de información del área en la que está ubicado el registro de cáncer. La información de morbilidad debe completarse con la procedente de los certificados de defunción.

En algunos países los registros reciben notificaciones de todos los centros y de cada uno de los casos diagnosticados o tratados de un cáncer; en otros países es el personal del registro el que acude a recoger la información a los centros sanitarios, y por este motivo suelen abarcar poblaciones de menores dimensiones, como es el caso de los registros de cáncer españoles.

La utilidad de los registros de cáncer de población para el control del cáncer abarca múltiples áreas, desde la investigación etiológica, la prevención primaria y secundaria, la planificación sanitaria y la atención al paciente (Jensen and Storm, 1995; dos Santos Silva, 1999).

§ **Investigación epidemiológica:**

Son instrumentos esenciales en epidemiología descriptiva. El conocimiento de la incidencia permite realizar comparaciones con otras poblaciones y facilita la formulación de hipótesis etiológicas, basadas en las diferencias de las características de las poblaciones o de los factores de riesgo a los que estas poblaciones están sometidas. También proporcionan información sobre tendencias temporales.

En los estudios de casos y controles pueden aportar información útil para el diseño y la evaluación de la representatividad de los casos incluidos. Pero donde juegan un papel esencial, es en los estudios de cohortes, por la posibilidad de realizar el enlace entre la base de datos del registro de cáncer y la de los sujetos de la cohorte en estudio, lo que permite valorar el riesgo de los sujetos con una característica definida (exposición ocupacional, tabaco, dieta,...) de desarrollar un determinado tipo de cáncer a lo largo del tiempo de seguimiento (Riboli, 2000).

§ **Planificación y seguimiento de la asistencia sanitaria:**

La información sobre el número de casos de cáncer y sus características (edad, género, tipo de cáncer,...) es importante para planificar y establecer los recursos necesarios para una adecuada asistencia sanitaria.

El conocimiento más detallado de aspectos clínicos, tales como el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico o el tratamiento recibido, pueden poner de manifiesto diferencias en el acceso de los pacientes a los servicios sanitarios, basadas en edad, género, grupo social o área de residencia.

Conocer la supervivencia de los pacientes con cáncer residentes en el área del registro contribuye indirectamente a hacer una valoración de la calidad de la asistencia y plantea interrogantes del porqué de las diferencias de la supervivencia observada entre distintos países o entre regiones del mismo país (Berrino y col., 1999).

Igualmente, los registros pueden jugar un papel importante en la evaluación de los programas de cribado de cáncer. En las primeras fases, pueden contribuir a la gestión del programa, aportando información sobre las personas que ya han desarrollado un cáncer. A lo largo del programa, pueden proporcionar datos sobre cánceres de intervalo, cambios en los estadios en que se diagnostican los casos y en las tendencias temporales de la incidencia y mortalidad (Sankila y col., 2000).

Se puede decir, por tanto, que los registros de cáncer de población tienen una función básica, que es la de determinar la incidencia de cáncer, no obstante, su utilidad potencial es mucho mayor, tanto desde el punto de vista de la investigación epidemiológica como de la planificación y evaluación de la asistencia sanitaria.

Anexo 5

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS ESTUDIOS DE COHORTE Y DE CASOS Y CONTROLES

Los estudios de cohorte tienen la ventaja de:

- facilitar una estimación directa del riesgo de desarrollar la enfermedad (Riesgo Relativo), en presencia de la característica estudiada, mientras que en los estudios de casos y controles esta estimación es indirecta (*Odds Ratio*),
- proporcionar información sobre la relación entre los factores estudiados y múltiples enfermedades, puesto que al final del seguimiento se tendrá un amplio espectro de enfermedades en la cohorte estudiada. En cambio, los estudios de casos y controles, generalmente, están focalizados sobre una única enfermedad,
- presentar, en general, un menor sesgo de información ya que la exposición se mide antes de la aparición de la enfermedad, mientras en los estudios de casos y controles, uno de los grupos ya presenta la enfermedad,
- permitir el estudio de exposiciones poco frecuentes, mediante la selección apropiada de las cohortes de estudio,

Sin embargo los estudios de cohortes:

- pueden presentar problemas debido a los posibles cambios en la exposición durante el período de seguimiento, lo que puede modificar el efecto,
- requieren más tiempo y un mayor número de sujetos, por lo que generalmente son estudios muy caros.

Anexo 6

ERRORES SISTEMÁTICOS O SESGOS

En los estudios epidemiológicos, cuando se trata de identificar exposiciones que pueden afectar al riesgo de desarrollar una determinada enfermedad es especialmente importante la clara formulación de hipótesis, el adecuado diseño del estudio, la realización de un trabajo de campo riguroso y una estrategia de análisis bien definida. A pesar de ello en ocasiones se producen errores sistemáticos y, por tanto, al interpretar los resultados hay que valorar en qué medida éstos pueden estar afectados por errores o sesgos en el diseño, la realización o el análisis del estudio.

La existencia de un sesgo tiende a proporcionar una estimación incorrecta del efecto de una exposición y el desarrollo de una enfermedad. El efecto observado puede estar por encima o por debajo del valor real, dependiendo de la naturaleza del error.

La presencia de errores sistemáticos afecta a la validez interna del diseño, es decir, la credibilidad de las conclusiones respecto a los individuos estudiados.

Los sesgos pueden originarse en cualquier fase de la investigación: la revisión bibliográfica, la selección de participantes, la obtención de datos, los procesos de medición, análisis e interpretación de los resultados y en la fase de publicación.

La mayoría de los sesgos se pueden clasificar en tres grupos fundamentales: los sesgos de selección, los sesgos de clasificación y los sesgos de confusión.

1) Sesgo de selección

El sesgo de selección aparece cuando las personas incluidas en el estudio difieren en alguna característica relevante de la población a la que se pretende aplicar las conclusiones. Si esa característica está relacionada con el factor de exposición y con el efecto de interés, entonces los hallazgos no son totalmente extrapolables a esa población, y pueden además repercutir en los resultados del estudio. Es el caso, por ejemplo, de las negativas a participar, o los abandonos durante el seguimiento.

2) Sesgo de clasificación o de información

© Curso de Experto Internacional en Toxicología 2012. Cítese como "de la Peña y cols. "Mutagénesis y carcinogénesis química"; En M. Repetto (ed.) Postgrado en Toxicología. Ilustre Colegio Oficial de Químicos. Sevilla. CD-ROM. 2012". ISBN:13: 978-84-695-3142-6. Depósito Legal: SE-1047-08

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

También llamado **sesgo de observación**. Se define como la incorrecta clasificación de los participantes de un estudio con respecto a las variables dependientes (efecto) o independientes (variables predictoras, exposición, factores de riesgo, tratamiento, etc) recogidas por el investigador.

Los sesgos de información son **no diferenciales** cuando el error en la clasificación es aleatoria (existe la misma proporción de personas mal clasificadas en los grupos comparados) o **diferenciales** cuando no existe la misma proporción de personas mal clasificadas en los grupos comparados.

El sesgo de clasificación puede afectar tanto a la exposición como al efecto, si bien suele ser más frecuente la mala clasificación de la exposición.

El sesgo de información no diferencial suele distorsionar la medida de asociación hacia el valor nulo, subestimando el efecto de la exposición, mientras que el efecto del sesgo de información diferencial es más grave porque, al ser más impredecible, puede llegar a invalidar los resultados de un estudio.

3) Confusión

Se trata de una distorsión en las estimaciones del estudio, producida por la distribución desigual, en los grupos de comparación, de otra variable (**variable confundente**).

Una variable tiene que cumplir tres condiciones para ser considerada variable de confusión:

1) Debe ser predictora del efecto, aún entre las personas no expuestas al factor en estudio, 2) Debe estar asociada con la exposición en estudio, aún entre quienes no desarrollan el efecto, y 3) No supone un eslabón intermedio en la ruta causal entre la exposición y el efecto.

Es el único sesgo que se puede controlar en la fase de análisis y no sólo en la fase de diseño.

Por ejemplo, en un estudio cuyo objetivo sea conocer la relación entre el consumo de tabaco y el cáncer de cavidad oral, el alcohol es una variable de confusión. Por un lado, el alcohol por sí mismo es un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de cavidad oral y por otro, en algunos estudios se ha evidenciado que los sujetos que consumen más alcohol también fuman más. Si en el análisis no se controla el efecto del alcohol, es posible que los resultados del estudio magnifiquen la asociación entre el tabaco y el cáncer de cavidad oral, simplemente porque los fumadores probablemente también consumen más alcohol.

CÓDIGO EUROPEO CONTRA EL CÁNCER

Adoptando un estilo de vida sano mejorará su estado general de salud y evitará algunos tipos de cáncer

- 1.- No fume; si fuma, déjelo lo antes posible. Si no puede dejar de fumar, nunca fume en presencia de no fumadores.
- 2.- Evite la obesidad.
- 3.- Realice alguna actividad física de intensidad moderada todos los días (1/2 hora diaria al menos tres veces por semana).
- 4.- Aumente el consumo de frutas, verduras y hortalizas variadas: "Cinco al día" (2 raciones de fruta y 3 de verduras al día). Limite el consumo de alimentos que contienen grasas de origen animal.
- 5.- Si bebe alcohol, ya sea vino, cerveza o bebidas de alta graduación, modere el consumo a un máximo de 2 consumiciones o unidades diarias (20 gr. alcohol/día), si es hombre, o a 1 (10 gr. alcohol/día), si es mujer.
- 6.- Evite la exposición excesiva al sol. Es especialmente importante proteger a niños y adolescentes. Las personas que tienen tendencia a sufrir quemaduras deben protegerse del sol durante toda la vida.
- 7.- Aplique estrictamente la legislación destinada a prevenir cualquier exposición a sustancias carcinogénicas. Siga los consejos de salud y de seguridad sobre el uso de estas sustancias. Respete las normas de protección radiológica.
- 8.- Las mujeres a partir de los 25 años deberán someterse a pruebas de detección precoz del cáncer de cuello de útero.
- 9.- Las mujeres a partir de los 50 años deberían someterse a una mamografía para la detección precoz del cáncer de mama.
- 10.- Los hombres y las mujeres a partir de los 50 años deberían someterse a pruebas de detección precoz de cáncer de colon.
- 11.- Participe en programas de vacunación contra la hepatitis B (15% de los cánceres son atribuibles a infecciones)

"Existen programas de Salud Pública que pueden prevenir el cáncer o aumentar la posibilidad de curar un cáncer que ya ha aparecido"

Consulte con el médico en el caso de que la persona note:

- Un bulto
- Un dolor persistente en el tiempo
- Una herida o úlcera que no cicatriza (incluso las úlceras de la boca)
- Una mancha o un lunar que cambia de forma, tamaño y/o color
- Una lesión en la piel que ha aparecido recientemente y sigue creciendo
- Signos de sangrado o hemorragias anormales
- Tos y/o ronquera persistente
- Cambios en los hábitos urinarios o intestinales.
- Pérdida de peso no justificada

Autores: Carmen Martínez García, María José Sánchez Pérez

Registro de Cáncer de Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública Granada

6. Evaluación del Riesgo Cancerígeno y Mutagénico de los Productos Químicos

Autores:

Carmen Barrueco Fernández-Cuervo.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

INTRODUCCIÓN

La evaluación del riesgo cancerígeno y mutagénico de los productos químicos va a ser abordada como parte integrante de la normativa europea en materia de productos químicos.

Dicha normativa se basa en los siguientes principios:

- Unificación de criterios de clasificación, envasado y etiquetado.
- Protección de la salud humana y del medio ambiente.
- Evaluación del riesgo de las sustancias y preparados en todo su ciclo de vida.
- Sistema armonizado de información al ciudadano (etiquetado, fichas de datos de seguridad).
- Limitación o prohibición de sustancias y preparados en el mercado.

Los instrumentos jurídicos principales por los que se han venido aplicando estos principios en la Comunidad, hasta la entrada en vigor del Reglamento (CE) 1907/2006, son:

- La Directiva 67/548/CEE (DSD), relativa a la notificación de sustancias nuevas y a la clasificación, embalaje y etiquetado de las sustancias peligrosas.
- La Directiva 1999/45/CE (DPD), relativa a la clasificación, envasado y etiquetado de los preparados peligrosos.
- Los Reglamentos (CEE) 793/93 y (CE) 1488/94, relativos a la evaluación del riesgo de las sustancias existentes (comercializadas con anterioridad al 18 de septiembre de 1981).
- La Directiva 93/67/CEE, relativa a la evaluación del riesgo de las sustancias nuevas.
- La Directiva 76/769/CEE, relativa a la limitación de la comercialización y uso de determinadas sustancias y preparados peligrosos.

El objetivo principal de la evaluación del riesgo de los productos químicos consiste en proporcionar un fundamento fiable para decidir qué medidas de seguridad procede tomar cuando se utilicen. Toda evaluación del riesgo consta de dos elementos: 1) una evaluación de las propiedades intrínsecas (evaluación del peligro) y 2) una evaluación de la exposición. En la evaluación del peligro se determinan las propiedades peligrosas (carcinogénesis, mutagénesis, etc.) y la potencia de las mismas. En la evaluación de la exposición se identifican las fuentes y se calcula la dosis que recibe un organismo expuesto o que se libera en un compartimento determinado del medio ambiente. La relación entre ambos elementos permitirá caracterizar el riesgo o la probabilidad de que se produzca un daño y actuar en consecuencia (gestión del riesgo).

El primer paso para realizar la evaluación del riesgo es disponer de información fidedigna sobre las propiedades peligrosas intrínsecas, pues éstas constituyen la base de la clasificación de los productos químicos que, a su vez está relacionada, con las medidas de seguridad a aplicar.

La información requerida para la notificación de sustancias nuevas fue fijada en función de la cantidad de sustancia comercializada por año o en total, quedando establecida en la Directiva 92/32/CEE (7ª enmienda de la Directiva 67/548/CEE). En la tabla 1 se especifican los requisitos de ensayos para Mutagenicidad y Carcinogenicidad. Merece destacar que las pruebas mutagénicas se exigían en un nivel anterior al básico mientras que los estudios de carcinogenicidad sólo eran requeridos en el nivel 2.

Tabla 1: Ensayos de Mutagenicidad y Carcinogenicidad requeridos por la Directiva 92/32/CEE

100 kg por año y fabricante	Mutagénesis: - Ensayo bacteriológico (mutación inversa)
Nivel básico (1 Tm por año y fabricante o un total de 5 Tm por fabricante)	Mutagénesis: - Ensayo bacteriológico (mutación inversa) - Ensayo <i>in vitro</i> de aberraciones cromosómicas Ambos ensayos deberán realizarse con y sin activación metabólica
Nivel 1 (100 Tm por año y fabricante o un total de 500 Tm por fabricante)	Estudios adicionales de mutagénesis y/o estudios de detección de carcinogénesis: - Cuando los dos ensayos del informe de base den resultados negativos, deberán realizarse ensayos suplementarios en función de las propiedades específicas y de la utilización prevista de la sustancia. - Cuando uno o los dos ensayos del informe de base den resultados positivos, el estudio suplementario debería incluir las mismas o diferentes alteraciones finales en otros métodos de ensayo <i>in vivo</i> .
Nivel 2 (1000 Tm por año y fabricante o un total de 5000 Tm por fabricante)	Estudio de carcinogénesis

Las sustancias existentes representan más del 99% de la cantidad total de sustancias comercializadas y, a diferencia de las nuevas, nunca han estado sujetas a un régimen de ensayos sistemático.

En 1981, las sustancias existentes declaradas ascendían a 100.106 y el número de sustancias comercializadas a partir de una tonelada fue calculado en unas 30.000. De éstas, 141 se consideraron prioritarias y fueron sometidas a un procedimiento exhaustivo de evaluación del riesgo, que recaía en las Autoridades Competentes de los Estados miembros.

El proceso de evaluación del riesgo resultó ser muy lento, requería numerosos recursos e impedía que el sistema funcionase de manera efectiva y eficaz.

A la vista de esto, la Comisión Europea publicó, en febrero de 2001, el Libro Blanco, relativo a la "Estrategia para la futura política en materia de sustancias y preparados químicos" en el que se propuso la creación de un único régimen reglamentario aplicable tanto a las sustancias nuevas como a las existentes.

Esta propuesta quedó plasmada en la publicación, el 30 de diciembre de 2006, del Reglamento (CE) 1907/2006 relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de sustancias y preparados químicos (REACH).

Este Reglamento, reemplaza aproximadamente a cuarenta normas. Entre ellas, quedan derogados:

- el Reglamento (CEE) 793/93, el Reglamento (CE) 1488/94 y la Directiva 93/67/CEE, relativos a la evaluación del riesgo;
- la Directiva 76/769/CEE, relativa a la limitación de la comercialización y uso de determinadas sustancias y preparados peligrosos;
- la Directiva 91/155/CEE y las disposiciones establecidas en el artículo 14 de la Directiva 1999/45/CE, relativas a la elaboración de la ficha de datos de seguridad;

- las disposiciones establecidas en la Directiva 67/548/CEE (DSD), relativas a la notificación de sustancias nuevas.

REGLAMENTO REACH

Este Reglamento tiene como objetivo fundamental asegurar un elevado nivel de protección de la salud humana y el medio ambiente, a la vez que se refuerza la libre circulación de sustancias en el mercado interno, se aumenta la competitividad de la industria química europea, se fomenta la innovación y se promueve el uso de métodos alternativos para valorar las propiedades peligrosas de las sustancias químicas. Además, crea la Agencia Europea de sustancias y preparados químicos en Helsinki, para gestionar los aspectos técnicos, científicos y administrativos, y coordinar todo el sistema.

Establece que los fabricantes e importadores de sustancias son los responsables de evaluar los riesgos y peligros de las mismas, de determinar y aplicar las medidas de gestión apropiadas y de transmitir la información, mediante la ficha de datos de seguridad (FDS) a otros profesionales, como los usuarios intermedios y los distribuidores. Los usuarios intermedios, también, deben responsabilizarse de evaluar los riesgos que planteen los usos que hagan de la sustancia cuando dichos usos no figuren en la FDS que han recibido de sus proveedores.

Esencialmente, comprende cuatro procesos:

- Registro de sustancias químicas, a partir de 1 Tm/año.
- Evaluación de algunas sustancias por parte de la Agencia y de los Estados miembros.
- Autorización de sustancias extremadamente preocupantes.
- Restricción de la fabricación, comercialización y uso de determinadas sustancias y preparados peligrosos.

El Registro obliga a los fabricantes e importadores a obtener datos sobre sus sustancias y a utilizarlos para valorar los riesgos y recomendar las medidas de gestión adecuadas. La Agencia comprobará las solicitudes de registro y evaluará las propuestas de ensayo con el fin de evitar ensayos innecesarios en animales. Las Autoridades Competentes de los Estados miembros, por su parte, seleccionarán sustancias preocupantes, de una lista elaborada por la Agencia, para evaluarlas con más profundidad. Además, el Reglamento REACH prevé un sistema de Autorización con el objetivo de que las sustancias extremadamente preocupantes estén adecuadamente controladas y sean sustituidas, progresivamente, por otras sustancias o tecnologías más seguras. Por otra parte, las Autoridades comunitarias podrán imponer restricciones a sustancias que planteen un riesgo inaceptable para la salud humana o el medio ambiente y deba afrontarse a escala comunitaria.

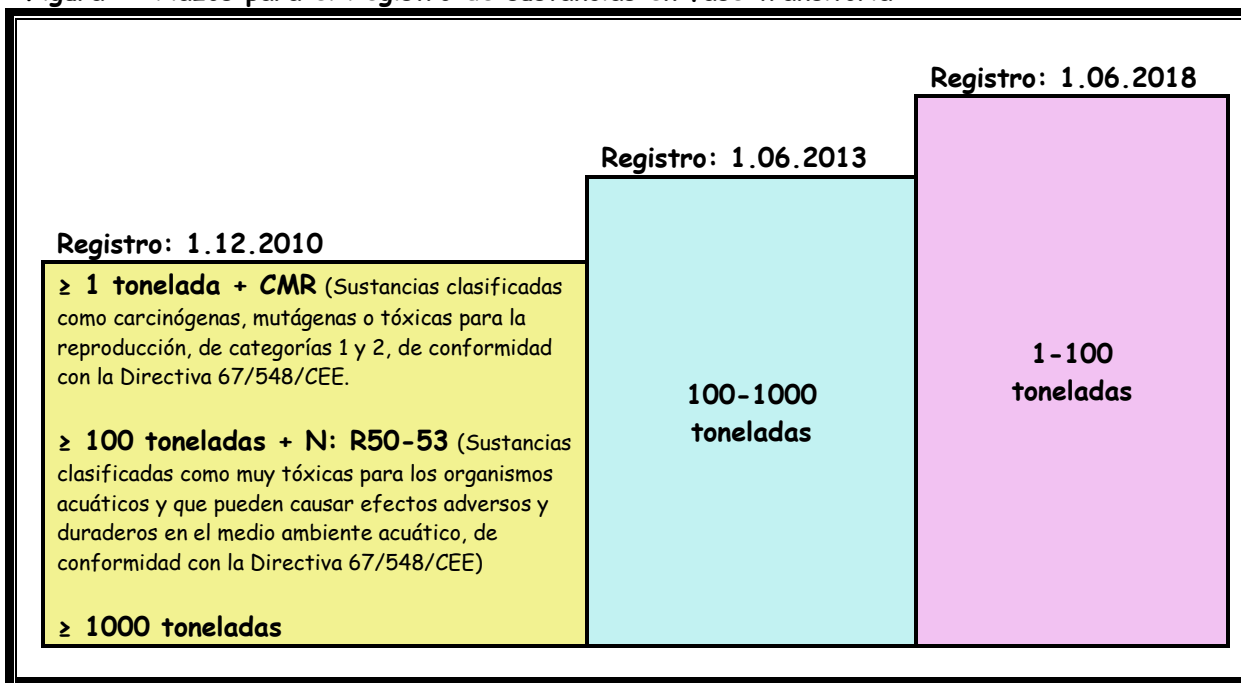
REGISTRO

El registro de sustancias, como requisito previo a su comercialización, es obligatorio desde el 1 de junio de 2008.

Las sustancias notificadas de conformidad con la Directiva 67/548/CEE se consideran registradas.

En el caso de las sustancias denominadas "en fase transitoria" se establecieron disposiciones específicas, incluido el prerregistro obligatorio entre el 1 de junio y el 1 de diciembre de 2008, para que el registro pudiera hacerse de forma gradual, en función de las cantidades y la peligrosidad. Las sustancias en fase transitoria son: a) las que figuran en el Inventario europeo de sustancias comercializadas (EINECS); b) las que han sido fabricadas en los 15 años anteriores a la entrada en vigor de REACH pero no se han comercializado; o c) las comercializadas antes de la entrada en vigor de REACH y notificadas como polímeros, de conformidad con la Directiva 67/548/CEE, sin que correspondan a la definición de polímero según REACH. En la figura 1 quedan reflejados los plazos establecidos para registrar las sustancias en fase transitoria.

Figura 1: Plazos para el Registro de sustancias en fase transitoria



La solicitud de registro debe ir acompañada de:

a) un expediente técnico que incluya los siguientes datos:

- *Identidad del fabricante/importador*
- *Identidad de la sustancia*
- *Información sobre fabricación y uso*
- *Clasificación y etiquetado*
- *Orientaciones para el uso seguro*
- *Resúmenes estudios (Anexos VII a XI)*
- *Propuestas de ensayos (Anexos IX y X)*
- *Información sobre exposición (1-10 toneladas)*

b) un informe sobre la seguridad química, en el formato especificado en el anexo I, cuando la cantidad de sustancia producida o importada alcance las 10 Tm/año.

El informe sobre la seguridad química conlleva la valoración de los peligros fisicoquímicos, para la salud humana y para el medio ambiente así como la valoración de las propiedades persistentes, bioacumulables y tóxicas (PBT) o muy persistentes y muy bioacumulables (mPmB). Si la sustancia reúne los criterios para ser clasificada como peligrosa o de su valoración se desprende que es PBT o mPmB deberá llevarse a cabo una evaluación de la exposición, que incluya la elaboración del o de los escenarios de exposición y la estimación de la exposición, y una caracterización del riesgo. En los escenarios de exposición, en la evaluación de la exposición y en la caracterización del riesgo se deberán abordar todos los usos identificados del solicitante de registro. Además, todo solicitante de registro deberá determinar y aplicar las medidas apropiadas para controlar de forma adecuada

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

los riesgos detectados y, cuando proceda, hará las correspondientes recomendaciones en las fichas de datos de seguridad.

La información sobre las propiedades intrínsecas de las sustancias, en lo que a toxicidad humana se refiere, se obtendrá, en la medida de lo posible, por medios distintos de los ensayos con animales vertebrados, tal como los especificados en el Anexo XI, por ejemplo métodos *in vitro*, o modelos de relación estructura-actividad cualitativa o cuantitativa o mediante información sobre sustancias estructuralmente relacionadas (agrupación o extrapolación).

Cuando sea necesario realizar ensayos con las sustancias, éstos se llevarán a cabo según los métodos establecidos en el Reglamento (CE) 440/2008 «Reglamento de métodos de ensayo».

En la tabla 2 se enumeran los métodos de ensayo, validados en la UE e incluidos en el Reglamento (CE) 440/2008, para determinar la mutagenicidad y la carcinogenicidad de las sustancias.

En la tabla 3 se especifican los requisitos de información estándar sobre Mutagenicidad y Carcinogenicidad para las sustancias, establecidos en los Anexos VII, VIII, IX y X de REACH, en función del volumen de producción o importación.

Si se comparan los requisitos de información sobre mutagenicidad y carcinogenicidad establecidos en la legislación anterior con los actuales (Tablas 1 y 2) se observa que la principal diferencia radica en la obligatoriedad de llevar a cabo ensayos con animales. Además, se ha elevado el límite fijado para la realización de ensayos de mutagenicidad *in vitro*, pasando de los 100 kg que establecía la legislación anterior a una tonelada.

En resumen, queda reflejado que uno de los objetivos prioritarios de REACH es minimizar la experimentación animal, siempre que sea posible, sobre la base de la información disponible y la adaptación específica de ensayos, fomentando las tres erres (reducción, refinamiento, y reemplazo) (de la Peña, 2001 y 2002; y Red Española de Métodos Alternativos a la Experimentación Animal, REMA) [<http://www.remanet.net/>].

TABLA 2: ENSAYOS PARA DETERMINAR LA MUTAGENICIDAD Y CARCINOGENICIDAD

- B.10. MUTAGENICIDAD — ENSAYO DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS *IN VITRO* EN MAMÍFEROS**
- B.11. MUTAGENICIDAD — ENSAYO DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS *IN VIVO* EN MÉDULA ÓSEA DE MAMÍFEROS**
- B.12. MUTAGENICIDAD — ENSAYO DE MICRONÚCLEOS EN ERITROCITOS DE MAMÍFERO *IN VIVO***
- B.13/14. MUTAGENICIDAD — ENSAYO DE MUTACIÓN INVERSA EN BACTERIAS**
- B.15. ENSAYOS DE MUTAGÉNESIS Y DETECCIÓN DE CARCINOGENESIS -MUTACIÓN GÉNICA — *SACCHAROMYCES CEREVISIAE***
- B.16. RECOMBINACIÓN MITÓTICA — *SACCHAROMYCES CEREVISIAE***
- B.17. MUTAGENICIDAD — ENSAYO DE MUTACIÓN GÉNICA DE CÉLULAS DE MAMÍFERO *IN VITRO***
- B.18. LESIÓN Y REPARACIÓN DE DNA — SÍNTESIS DE DNA NO PROGRAMADA — CÉLULAS DE MAMÍFEROS *IN VITRO***
- B.19. ENSAYO *IN VITRO* DE INTERCAMBIO DE CROMÁTIDAS HERMANAS**
- B.20. ENSAYO DE LETALIDAD RECESIVA LIGADA AL SEXO EN *DROSOPHILA MELANOGASTER***
- B.21. ENSAYO DE TRANSFORMACIÓN DE CÉLULAS DE MAMÍFERO *IN VITRO***
- B.22. ENSAYO DE LETALIDAD DOMINANTE EN ROEDORES**
- B.23. ENSAYO DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS EN ESPERMATOGONIAS DE MAMÍFERO**
- B.24. ENSAYO DE LA MANCHA EN EL RATÓN**
- B.25. TRANSLOCACIÓN HEREDITARIA EN EL RATÓN**
- B.32. ENSAYO DE CARCINOGENESIS**
- B.33. ENSAYO COMBINADO DE TOXICIDAD CRÓNICA Y CARCINOGENESIS**
- B.39. ENSAYO DE SÍNTESIS DE ADN NO PROGRAMADA (UDS) EN HEPATOCITOS DE MAMÍFERO *IN VIVO***

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Tabla 3: Requisitos de información estándar sobre Mutagenicidad y Carcinogenicidad

Anexo VII* (≥ 1 Tm)	<p>8.4.1 Estudio <i>in vitro</i> de mutación génica en bacterias Cuando se obtenga un resultado positivo, se tendrán en cuenta nuevos estudios de mutagenicidad.</p>
Anexo VIII (≥ 10 Tm)	<p>8.4.2. Estudio <i>in vitro</i> de citogenicidad en células de mamífero o ensayo de micronúcleos <i>in vitro</i>. No necesario si hay datos adecuados de un estudio de citogenicidad <i>in vivo</i>, o se sabe que la sustancia es carcinógena cat. 1 ó 2 o mutágena cat. 1, 2 ó 3, de conformidad con la Directiva 67/548/CEE)</p> <p>8.4.3 Estudio <i>in vitro</i> de mutación génica en células de mamífero, cuando se obtenga un resultado negativo en los puntos 8.4.1 y 8.4.2. No necesario si hay datos adecuados de un estudio de mutación génica en mamíferos <i>in vivo</i>.</p> <p>8.4 Cuando se obtengan resultados positivos en cualquiera de los estudios de genotoxicidad de los anexos VII u VIII, se tendrán en cuenta los estudios adecuados de mutagenicidad <i>in vivo</i>.</p>
Anexo IX (≥ 100 Tm)	<p>8.4 Si se obtiene un resultado positivo en cualquiera de los estudios de genotoxicidad <i>in vitro</i> del anexo VII u VIII y no hay resultados de un estudio <i>in vivo</i>, el solicitante de registro propondrá la realización de un estudio apropiado de genotoxicidad <i>in vivo</i> en células somáticas.</p> <p>Si existe un resultado positivo de un estudio <i>in vivo</i> en células somáticas, debería estudiarse la posibilidad de mutagenicidad en células germinales sobre la base de todos los datos disponibles, incluidas las pruebas toxicocinéticas. Si no se puede llegar a conclusiones claras sobre la mutagenicidad en células germinales, se debería estudiar la posibilidad de realizar otras investigaciones.</p>
Anexo X (≥ 1000 Tm)	<p>8.4 Cuando se obtenga un resultado positivo en alguno de los estudios de genotoxicidad <i>in vitro</i> de los anexos VII u VIII, podrá ser necesario un segundo ensayo <i>in vivo</i> sobre células somáticas, según la calidad y la pertinencia de los datos disponibles.</p> <p>Si existe un resultado positivo de un estudio <i>in vivo</i> en células somáticas, debería estudiarse la posibilidad de mutagenicidad en células germinales sobre la base de todos los datos disponibles, incluidos los ensayos toxicocinéticos. Si no se puede llegar a conclusiones claras sobre la mutagenicidad en células germinales, se deberían plantear otras investigaciones</p> <p>8.9.1 Estudio de carcinogenicidad El solicitante de registro podrá proponer un estudio de carcinogenicidad o la Agencia podrá exigirlo cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la sustancia esté destinada a un uso ampliamente dispersivo o exista evidencia de que la exposición es frecuente o duradera en el caso de las personas, y - la sustancia esté clasificada como mutágena, cat. 3, o existan pruebas procedentes de estudios de dosis repetidas de que la sustancia puede provocar hiperplasia o lesiones preneoplásticas. <p>Cuando la sustancia esté clasificada como mutágena, cat. 1 o 2, se presupondrá por defecto que es probable que exista un mecanismo genotóxico de carcinogenicidad. En esos casos normalmente no se tendrá que hacer un ensayo de carcinogenicidad.</p>

* La información del anexo VII no se requerirá para las sustancias en fase transitoria excepto cuando se trate de: a) sustancias de las que se predice [mediante la aplicación de cálculos (Q)SAR o de otro tipo] que, probablemente, cumplirán los criterios de clasificación como CMR de cat. 1 ó 2, de conformidad con la Directiva 67/548/CEE, o los criterios del anexo XIII (PBT o mPmB); b) sustancias con uso o usos dispersivos o difusos, en particular en caso de que se utilicen en preparados destinados a los consumidores o se incorporen a artículos destinados a los consumidores, y de las que se predice [mediante la aplicación de cálculos (Q)SAR o de otro tipo] que, probablemente, cumplirán los criterios de clasificación de los efectos en materia de salud humana o ambiental previstos en la Directiva 67/548/CEE.

EVALUACIÓN

La finalidad de la evaluación es asegurar el seguimiento del registro, al permitir controlar si los expedientes presentados cumplen o no los requisitos de REACH y, si es necesario, al permitir que se obtenga más información sobre las propiedades de las sustancias.

La Agencia evaluará los expedientes y examinará toda propuesta de ensayos que, con el fin de presentar la información indicada en los anexos IX y X, se haga en las solicitudes de registro, y elaborará una de las siguientes decisiones:

- a) requerir los ensayos propuestos;
- b) requerir que se lleven a cabo los ensayos propuestos pero con modificaciones;
- c) requerir uno o más ensayos adicionales; o
- d) desestimar la propuesta de ensayos.

Deberá darse prioridad, entre otras, a las solicitudes de registro de las sustancias que tengan o puedan tener propiedades mutágenas o carcinógenas.

Si la Agencia, en colaboración con los Estados miembros, estima que hay fundamentos para considerar que una sustancia constituye un riesgo para la salud humana o el medio ambiente, deberá incluirla en el plan de acción móvil comunitario de evaluación de sustancias y asegurarse de que dicha sustancia es evaluada por la Autoridad Competente designada para ello.

Este plan permite dar prioridad a determinadas sustancias para proseguir con su evaluación.

Los criterios a considerar para incluir una sustancia en el plan de acción móvil comunitario son:

- información sobre los peligros;
- información sobre la exposición;
- el tonelaje (acumulado).

Este proceso proporciona, a las Autoridades Competentes de los Estados miembros, un mecanismo para poder requerir, directamente al solicitante de registro, información adicional, incluyendo, si procede información no exigida en los anexos VII a X.

Las sustancias notificadas de conformidad con la Directiva 67/548/CEE se considerarán incluidas en el plan de acción móvil comunitario si la Autoridad Competente responsable de su evaluación, antes de la entrada en vigor de REACH, hubiera solicitado información adicional para evaluar el riesgo y el notificante aún no la hubiera remitido.

Tras la evaluación de la sustancia, la Autoridad Competente puede llegar a la conclusión de que es necesario emprender una acción con arreglo a los procedimientos de autorización o restricción, en cuyo caso, informará a las autoridades legislativas responsables, o concluir que no se precisan más acciones.

La Agencia presentará a los Estados miembros el primer proyecto de plan trienal de acción móvil comunitario a más tardar el 1 de diciembre de 2011, indicando las sustancias que se evaluarán cada año.

CLASIFICACIÓN Y ETIQUETADO

Una vez obtenida la información sobre las propiedades intrínsecas de las sustancias, el segundo paso en la evaluación del riesgo es determinar su clasificación y comunicarla mediante la etiqueta o la ficha de datos de seguridad (FDS).

Los criterios de clasificación y los requisitos de etiquetado para sustancias y preparados peligrosos fueron establecidos en las Directivas 67/548/CEE (DSD) y 1999/45/CE (DPD) respectivamente, e incorporados a la legislación española a través de sendos Reglamentos, aprobados por los Reales Decretos 363/1995 y 255/2003.

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Sin embargo, el comercio de productos químicos no es solo una cuestión del mercado interno, sino también del mercado mundial. Así, con el objeto de facilitar el comercio mundial y proteger al mismo tiempo la salud humana y el medio ambiente, se han venido desarrollando cuidadosamente, durante doce años, criterios armonizados de clasificación y etiquetado en la estructura de las Naciones Unidas, lo que ha dado lugar al Sistema Globalmente Armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (SGA) cuya 1ª edición revisada fue aprobada en diciembre de 2004 y publicada en 2005.

La necesidad de incorporar los criterios del SGA acordados internacionalmente, a la legislación comunitaria, tuvo como resultado la publicación, el 31 de diciembre de 2008, del Reglamento (CE) 1272/2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas (CLP). El término "mezcla" según se define en este Reglamento tiene el mismo significado que el término "preparado", utilizado en la anterior legislación comunitaria.

El CLP se basa, actualmente, en la 2ª revisión del SGA e incorpora elementos y procedimientos básicos de las Directivas DSD y DPD. Por lo tanto, el CLP será parecido pero no necesariamente idéntico al SGA que se incorpore en el marco jurídico de los países que no forman parte de la UE.

El Reglamento CLP entró en vigor el 20 de enero de 2009 y se va a ir aplicando de forma escalonada a fin de que todas las partes implicadas, autoridades, empresas e interesados puedan, en su momento, concentrar los recursos en la preparación para cumplir las nuevas obligaciones. Los títulos II, III y IV relativos a la clasificación del peligro, la comunicación del peligro mediante el etiquetado, y el envasado serán de aplicación para las sustancias a partir del 1 de diciembre de 2010, y para las mezclas a partir del 1 de junio de 2015.

Este Reglamento establece, también, las siguientes disposiciones transitorias:



- Hasta el 1 de diciembre de 2010, las sustancias se clasificarán, etiquetarán y envasarán según la Directiva DSD.
- Hasta el 1 de junio de 2015, las mezclas se clasificarán, etiquetarán y envasarán según la Directiva DPD.
- Las sustancias y mezclas pueden clasificarse, etiquetarse y envasarse según el Reglamento CLP antes de las fechas marcadas, en cuyo caso no serán de aplicación las disposiciones sobre etiquetado y envasado de las Directivas.
- Entre el 1 de diciembre de 2010 y el 1 de junio de 2015, las sustancias se clasificarán de conformidad con ambos, la Directiva DSD y el Reglamento CLP. Se etiquetarán y envasarán según el Reglamento.
- Las sustancias clasificadas, envasadas y etiquetadas de conformidad con la Directiva DSD y comercializadas antes del 1 de diciembre de 2010, no tendrán que volver a ser etiquetadas y envasadas según el Reglamento hasta el 1 de diciembre de 2012.
- Las mezclas clasificadas, envasadas y etiquetadas de conformidad con la Directiva DPD y comercializadas antes del 1 de junio de 2015, no tendrán que volver a ser etiquetadas y envasadas según el Reglamento hasta el 1 de junio de 2017.

De todo lo expuesto, se deduce la imposibilidad de abordar el tema de la clasificación y el etiquetado tomando como única base los criterios establecidos en el Reglamento CLP. Durante un tiempo, convivirán el citado Reglamento y las Directivas DSD y DPD y, aunque similares en esencia, hay diferencias que merecen reseñarse.

Los términos utilizados en CLP son muy parecidos a los que se utilizan en las Directivas DSD y DPD pero no idénticos. La tabla 4 presenta los principales términos de las Directivas DSD y DPD junto a su equivalente en el Reglamento CLP.

La clasificación y etiquetado para las clases de peligro que nos ocupan, es decir Mutagenicidad en células germinales y Carcinogenicidad, van a ser desarrollados en bloques separados, tomando como referencia los criterios establecidos en las secciones 3.5 y 3.6 del Anexo I del CLP y comparándolos con los fijados en las Directivas DSD (anexo VI) y DPD (anexo II).

Tabla 4: Principales términos de las Directivas DSD y DPD y su equivalente en el Reglamento CLP

Términos DSD y DPD	Definición	Términos CLP	Definición
Preparado	Mezcla o solución compuesta por dos o más sustancias	Mezcla	Mezcla o solución compuesta por dos o más sustancias
Categoría de peligro	La naturaleza del peligro que conlleva una sustancia o preparado	Clase de peligro y categoría de peligro	La naturaleza del peligro físico, para la salud humana o para el medio ambiente, y la especificación de su gravedad
Indicaciones o distintivos de los peligros "T" de tóxico	Breve descripción del peligro que conlleva una sustancia.	No existe equivalente	
Símbolo de peligro  Símbolo de "T" que se aplica a una sustancia o mezcla mutagénica de cat. 1	Representación pictórica del peligro que presentan las sustancias y mezclas peligrosas.	Pictograma  Pictograma GHS08 que se aplica a una sustancia o mezcla mutagénica de cat. 1A	Composición gráfica que contiene un símbolo y otros elementos como un contorno, motivo o un color de fondo, y que sirve para transmitir una información específica sobre el peligro en cuestión.
No existe equivalente		Palabra de advertencia	Las palabras "peligro" y "atención" se utilizan para indicar la gravedad del peligro
Frases de riesgo (frases R) R45: Puede causar cáncer	Indicaciones de peligros intrínsecos	Indicaciones de peligro H350: Puede provocar cáncer (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que el peligro no se produce por ninguna otra vía)	Describen la naturaleza de los peligros incluyendo, cuando proceda, el grado de peligro
Frases de seguridad (frases S) S1: Consérvese bajo llave	Frases relacionadas con la utilización segura de la sustancia o mezcla.	Consejos de prudencia P405: Guardar bajo llave	Describen las medidas recomendadas para minimizar o evitar los efectos adversos causados por la exposición a una sustancia o mezcla peligrosa durante su uso.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN Y ETIQUETADO PARA MUTAGENICIDAD EN CÉLULAS GERMINALES

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, también, pueden considerarse los resultados de ensayos destinados a determinar efectos mutagénicos o genotóxicos en células germinales o somáticas de animales expuestos, y los resultados de ensayos *in vitro*. Una lista exhaustiva de los ensayos de mutagenicidad/genotoxicidad existentes se muestra en el trabajo de Barrueco *et al.* (1999).

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

En los siguientes apartados se indican cuáles son los ensayos que deben realizarse y, si están incluidos en el Reglamento de métodos de ensayo, su referencia.

1. Ensayos de mutagenicidad hereditaria en células germinales *in vivo* tales como:
 - ensayo de letalidad dominante en roedores (B.22)
 - ensayo de translocación hereditaria en el ratón (B.25)
2. Ensayos de mutagenicidad en células somáticas *in vivo* tales como:
 - ensayo de aberraciones cromosómicas en médula ósea de mamífero (B.11)
 - ensayo de la mancha en el ratón (B.24)
 - ensayo de micronúcleos en eritrocitos de mamífero (B.12)
3. Ensayos de mutagenicidad o genotoxicidad en células germinales *in vivo* tales como:
 - (a) Ensayos de mutagenicidad:
 - ensayo de aberraciones cromosómicas en espermatogonias de mamífero (B.23)
 - ensayo de micronúcleos en espermátidas
 - (b) Ensayos de genotoxicidad:
 - ensayo de intercambio de cromátidas hermanas en espermatogonias
 - ensayo de síntesis de ADN no programada en células testiculares
4. Ensayos de genotoxicidad en células somáticas *in vivo* tales como:
 - ensayo de síntesis de ADN no programada en hepatocitos de mamífero *in vivo* (B.39)
 - ensayo de intercambio de cromátidas hermanas en médula ósea de mamífero
5. Ensayos de mutagenicidad *in vitro* tales como:
 - ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* en mamíferos (B.10)
 - ensayo de mutación génica de células de mamífero *in vitro* (B.17)
 - ensayo de mutación inversa en bacterias (B.13/14)

La clasificación deberá basarse 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. Además, 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.

En el CLP se consideran dos categorías de peligro:

- Categoría 1: Sustancias de las que se sabe (1A) o se considera (1B) que inducen mutaciones hereditarias en las células germinales humanas.
- Categoría 2: Sustancias que son motivo de preocupación porque pueden inducir mutaciones hereditarias en las células germinales humanas.

Los criterios de clasificación de sustancias para esta clase de peligro y sus categorías quedan reflejados en la tabla 5 (Directiva DSD versus Reglamento CLP).

Tabla 5: Criterios DSD versus CLP - Clasificación de sustancias para Mutagenicidad en células germinales

DSD	Cat. 1 T R46	Cat. 2 T R46	Cat. 3 Xn R68
Criterios	Datos positivos de estudios epidemiológicos en humanos.	Datos positivos de ensayos con animales que demuestren la existencia de: 1. Mutaciones germinales hereditarias. 2. Interacción con el DNA de las células germinales. 3. Mutaciones somáticas si, también, se demuestra, que la sustancia o un metabolito es capaz de alcanzar las células germinales.	Datos positivos de ensayos con animales que demuestren la existencia de: 1. Mutaciones somáticas. 2. Interacción con el DNA de las células somáticas.
CLP	Categoría 1A H340	Categoría 1 B H340	Categoría 2 H341
Criterios	Datos positivos de estudios epidemiológicos en humanos.	Datos positivos de ensayos con animales que demuestren la existencia de: 1. Mutaciones germinales hereditarias. 2. Mutaciones somáticas si, también, se demuestra la capacidad mutágena/genotóxica de la sustancia para las células germinales o la capacidad de la sustancia o un metabolito de interaccionar con el DNA de las células germinales. Datos positivos en humanos: Efectos mutagénicos en células germinales no transmisibles a los descendientes (aneuploidía en los espermatozoides de varones expuestos).	Datos positivos de ensayos con animales que demuestren la existencia de: 1. Mutaciones somáticas. 2. Efectos genotóxicos en las células somáticas si existen datos positivos de ensayos de mutagenicidad <i>in vitro</i> . Datos positivos de ensayos <i>in vitro</i> en células de mamífero y analogía en cuanto a la relación estructura-actividad con mutágenos conocidos de células germinales.

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 mutágenos en células germinales. 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 mutagenicidad en células germinales. 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.

Así, la mezcla se clasificará como mutágena cuando al menos un componente haya sido clasificado como mutágeno de las categorías 1A, 1B ó 2 (CLP) o como mutágeno de las categorías 1, 2 ó 3 (DPD) y esté presente en una concentración igual o superior a la del límite de concentración genérico indicado en la tabla 6 para las categorías 1A, 1B y 2, respectivamente (CLP) o para las categorías 1, 2 y 3, respectivamente (DPD).

Tabla 6: Límites de concentración genéricos que hacen necesaria la clasificación de la mezcla

Componente clasificado como:	Límites de concentración que hacen necesaria la clasificación de una mezcla como:		
	Mutágena cat. 1A (CLP) o cat. 1 (DPD)	Mutágena de cat. 1B (CLP) o cat. 2 (DPD)	Mutágena cat. 2 (CLP) o cat. 3 (DPD)
Mutágeno cat. 1A (CLP) o cat. 1 (DPD)	≥ 0,1%		
Mutágeno cat. 1B (CLP) o cat. 2 (DPD)		≥ 0,1%	
Mutágeno cat. 2 o cat. 3 (DPD)			≥ 1%

En la etiqueta de las sustancias o mezclas que cumplan los criterios de clasificación en esta clase de peligro figurarán los elementos presentados en la tabla 7 (de conformidad con el Reglamento CLP) o en la tabla 8 (de conformidad con la Directiva DSD)

Tabla 7: Elementos que deben figurar en la etiqueta para mutagenicidad en células germinales (CLP).





Clasificación	Categoría 1A o 1B	Categoría 2
Pictogramas del SGA	GHS08 	GHS08 
Palabra de advertencia	Peligro	Atención
Indicación de peligro	H340: Puede provocar defectos genéticos (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que el peligro no se produce por ninguna otra vía)	H341: Se sospecha que provoca defectos genéticos (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que el peligro no se produce por ninguna otra vía)
Consejos de prudencia Prevención	P201: Recabar instrucciones especiales antes del uso P202: No manipular la sustancia antes de haber leído y comprendido todas las instrucciones de seguridad P281: Utilizar el equipo de protección individual obligatorio.	
Consejos de prudencia Intervención	P308 + P313: EN CASO DE exposición o sospecha de exposición: consultar a un médico	
Consejos de prudencia Almacenamiento	P405: Guardar bajo llave	
Consejos de prudencia Eliminación	P501: Eliminar el contenido/ recipiente.. de conformidad con la normativa local/ regional/ nacional/ internacional (especifíquese)	

Tabla 8: Elementos que deben figurar en la etiqueta para mutagenicidad en células germinales (DSD)

Clasificación	Categoría 1 o 2	Categoría 3
Distintivo de peligro	T: Tóxico	Xn: Nocivo
Símbolo de peligro		
Frases de riesgo	R46: Puede causar alteraciones genéticas hereditarias	R68: Posibilidad de efectos irreversibles
Frases de seguridad	S45: En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico y si es posible, muéstrela la etiqueta. S53: Evítese la exposición; recábense instrucciones especiales antes del uso.	S36/37: Úsese indumentaria y guantes de protección adecuados.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN Y ETIQUETADO PARA CARCINOGENICIDAD

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

Las sustancias se clasificarán según su posibilidad de causar cáncer en el hombre. En algunas ocasiones, habrá pruebas directas procedentes de los estudios epidemiológicos en humanos. No obstante, en la mayoría de los casos, la información disponible sobre carcinogenicidad procederá de estudios en animales.

En el CLP se consideran dos categorías de peligro, 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.

Las categorías de peligro son:

- Categoría 1: Carcinógenos (1A) o supuestos carcinógenos (1B) para el hombre.
- Categoría 2: Sospechosos de ser carcinógeno para el hombre.

Evaluar la solidez de las pruebas implica contabilizar el número de tumores observados en los estudios con humanos 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, sobre la base de estudios en los que cabe confiar razonablemente en que se hayan descartado totalmente las casualidades, los sesgos y los factores de confusión.

Pruebas limitadas en humanos son las que permiten establecer una asociación positiva entre exposición y cáncer pero no una relación causal, porque no cabe confiar razonablemente en que se hayan descartado totalmente las casualidades, los sesgos o los factores de confusión.

Pruebas suficientes en animales son las que muestran una relación causal entre la sustancia y el aumento en la incidencia de tumores. Las pruebas suficientes se basan en la observación de una mayor incidencia de neoplasmas malignos o de una combinación apropiada de neoplasmas benignos y malignos en (a) dos o más especies animales ó (b) dos o más estudios independientes en una especie llevados a cabo en distintos periodos o en distintos laboratorios o con

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

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.

Se consideran pruebas limitadas en animales cuando los datos, aunque no sean suficientes, sugieren un efecto carcinógeno. Por ejemplo, cuando (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; ó (d) las pruebas de carcinogenicidad se restringen a estudios que demuestran sólo actividad promotora en un grupo reducido de tejidos u órganos.

Los términos «suficiente» y «limitado» se utilizan aquí tal como han sido definidos por el Centro Internacional de Investigación sobre el Cáncer (CIIC) (IARC, 1971-2010).

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, pero aquí se señalan algunos de los más importantes:

- (a) el tipo de tumor y su incidencia de base;
- (b) la presencia de focos múltiples;
- (c) la evolución de las lesiones a la malignización;
- (d) la reducción de la latencia tumoral;
- (e) que las respuestas aparezcan en un solo sexo o en ambos;
- (f) que las respuestas afecten a una sola especie o a varias;
- (g) que la sustancia presente una estructura análoga a la de una o varias sustancias consideradas como carcinógenas;
- (h) las vías de exposición;
- (i) la comparación de la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción entre los animales de experimentación y el hombre;
- (j) la posibilidad de que una toxicidad excesiva de las dosis utilizadas en los ensayos pueda conducir a una interpretación errónea de los resultados;
- (k) el modo de acción y su relevancia para el hombre (mutagenicidad, citotoxicidad con estimulación de la proliferación, mitogénesis, inmunodepresión); 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 podrá clasificarse, en ciertos casos, como carcinógeno categoría 1A, 1B o 2 cuando existan 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 deberá también tener 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.

Es importante que 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 se tomen en consideración al hacer la clasificación.

Los criterios de clasificación de sustancias para esta clase de peligro y sus categorías quedan reflejados en la tabla 9 (Directiva DSD versus Reglamento CLP).

Tabla 9: Criterios DSD versus CLP - Clasificación de sustancias para Carcinogenicidad

DSD	Cat. 1 T R45 y R49	Cat. 2 T R45 y R49	Cat. 3 Xn R40
Criterios	Datos de estudios epidemiológicos en humanos que apoyan una relación causal.	<ol style="list-style-type: none"> Datos positivos en dos especies animales. Datos positivos en una especie animal, junto con pruebas complementarias (datos de genotoxicidad, estudios metabólicos o bioquímicos, inducción de tumores benignos, relación estructural con otras sustancias carcinogénicas conocidas). Datos de estudios epidemiológicos que sugieran una relación. 	Datos positivos, procedentes de ensayos con animales, que son insuficientes para incluir la sustancia en la categoría 2.
R49 se aplica a las sustancias que pueden causar cáncer por inhalación			
CLP	Categoría 1A H350	Categoría 1B H350 y 350i	Categoría 2 H351
Criterios	Datos de estudios epidemiológicos en humanos que apoyan una relación causal.	<ol style="list-style-type: none"> Datos positivos en dos especies animales. Datos positivos en dos estudios con una especie animal realizados en distintos tiempos, distintos laboratorios o bajo protocolos distintos. Datos positivos en un estudio con una especie animal, en ambos sexos o en uno. Datos limitados, para el hombre y los animales, y factores adicionales (caso por caso). 	<ol style="list-style-type: none"> Datos limitados, para el hombre o para los animales, y otros factores. Datos positivos de mutagenicidad <i>in vivo</i>.
H350i se aplica a las sustancias que pueden causar cáncer por inhalación			
Datos positivos para una sustancia de estructura análoga, apoyados por otras consideraciones (formación de metabolitos comunes en cantidades significativas)			

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.

Así, la mezcla se clasificará como carcinógena cuando al menos un componente haya sido clasificado como carcinógeno de las categorías 1A, 1B o 2 (CLP) o como carcinógeno de las categorías 1, 2 o 3 (DPD) y esté presente en una concentración igual o superior a la del límite de concentración genérico indicado en la tabla 10 para las categorías 1A, 1B y 2, respectivamente (CLP) o para las categorías 1, 2 y 3, respectivamente (DPD).

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Tabla 10: Límites de concentración genéricos que hacen necesaria la clasificación de la mezcla

Componente clasificado como:	Límites de concentración que hacen necesaria la clasificación de una mezcla como:		
	Carcinógena cat. 1A (CLP) o cat. 1 (DPD)	Carcinógena de cat. 1B (CLP) o cat. 2 (DPD)	Carcinógena cat. 2 (CLP) o cat. 3 (DPD)
Carcinógeno cat. 1A (CLP) o cat. 1 (DPD)	≥ 0,1%		
Carcinógeno cat. 1B (CLP) o cat. 2 (DPD)		≥ 0,1%	
Carcinógeno cat. 2 o cat. 3 (DPD)			≥ 1% (Nota)

Nota: Si uno de los componentes de la mezcla es un carcinógeno de cat. 2 y está presente en una concentración ≥ 0,1 %, se dispondrá de una FDS de la mezcla por si se solicita.

En la etiqueta de las sustancias o mezclas que cumplan los criterios de clasificación en esta clase de peligro figurarán los elementos presentados en la tabla 11 (de conformidad con el Reglamento CLP) o en la tabla 12 (de conformidad con la Directiva DSD)

Tabla 11: Elementos que deben figurar en la etiqueta para carcinogenicidad (CLP),





Clasificación	Categoría 1A o 1B	Categoría 2
Pictogramas del SGA	GHS08 	GHS08 
Palabra de advertencia	Peligro	Atención
Indicación de peligro	H350: Puede provocar cáncer (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que el peligro no se produce por ninguna otra vía) H350i: Puede provocar cáncer por inhalación	H351: Se sospecha que provoca cáncer (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que el peligro no se produce por ninguna otra vía)
Consejos de prudencia Prevención	P201: Recabar instrucciones especiales antes del uso P202: No manipular la sustancia antes de haber leído y comprendido todas las instrucciones de seguridad P281: Utilizar el equipo de protección individual obligatorio.	
Consejos de prudencia Intervención	P308 + P313: EN CASO DE exposición o sospecha de exposición: consultar a un médico	
Consejos de prudencia Almacenamiento	P405: Guardar bajo llave	
Consejos de prudencia Eliminación	P501: Eliminar el contenido/ recipiente.. de conformidad con la normativa local/ regional/ nacional/ internacional (especifíquese)	

Tabla 12: Elementos que deben figurar en la etiqueta para carcinogenicidad (DSD)

Clasificación	Categoría 1 o 2	Categoría 3
Distintivo de peligro	T: Tóxico	Xn: Nocivo
Símbolo de peligro		
Frases de riesgo	R45: Puede causar cáncer; o R49: Puede causar cáncer por inhalación.	R40: Posibles efectos cancerígenos.
Frases de seguridad	S45: En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico y si es posible, muéstrele la etiqueta. S53: Evítese la exposición; recábense instrucciones especiales antes del uso.	S36/37: Úsese indumentaria y guantes de protección adecuados.

OBLIGACIONES DE CLASIFICACIÓN

La responsabilidad de identificar los peligros de las sustancias y las mezclas y decidir su clasificación recae, principalmente, en sus fabricantes, importadores y usuarios intermedios, independientemente de que entren en el ámbito de aplicación del Reglamento REACH.

Si bien el fabricante, importador o usuario intermedio no está obligado a generar nuevos datos toxicológicos a efectos de clasificación, sí que debe identificar toda la información pertinente sobre los peligros de dicha sustancia o mezcla de la que disponga y evaluar su calidad, en particular la siguiente:

- los datos generados siguiendo los métodos del “Reglamento de métodos de ensayo” u otros internacionalmente validados;
- los datos epidemiológicos y la experiencia sobre efectos en humanos;
- cualquier otra información generada conforme a lo dispuesto en el anexo XI de REACH, sección I);
- cualquier nueva información científica;
- cualquier otra información generada en el marco de programas químicos reconocidos internacionalmente.

Posteriormente, debe cotejar si esta información cumple con los criterios correspondientes a las diferentes clases y diferenciaciones de peligro, para poder concluir si la sustancia o mezcla debe clasificarse como peligrosa o no. Cuando los criterios no puedan aplicarse directamente a la información identificada disponible, los fabricantes, importadores y usuarios intermedios realizarán una evaluación recurriendo a la determinación del peso de las pruebas y utilizando la opinión de expertos. En relación a los peligros para la salud humana sólo estará justificada la realización de nuevos ensayos cuando se hayan agotado todos los demás medios de generar información.

Si las sustancias deben registrarse de conformidad con el Reglamento REACH, o cumplen los criterios para ser clasificadas como peligrosas y se comercialicen como tales o en una mezcla, de forma que dé lugar a la clasificación de la mezcla como peligrosa, sus fabricante o importadores deberán notificar la Agencia la siguiente información, para incluirla en el catálogo de clasificación y etiquetado:

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

- identidad de las sustancias;
- clasificación de las sustancias;
- cuando no se han clasificado en todas las clases de peligro, indicar si se debe a la ausencia de datos, o a datos no concluyentes o a datos insuficientes;
- los límites de concentración específicos o factores M, junto con una justificación para su uso;
- los elementos de la etiqueta junto con las indicaciones de peligro suplementarias, si las hubiera.

Esta información no se presentará si ya se ha efectuado el registro según REACH.

El 1 de enero de 2011 se fijó como la fecha tope para notificar las sustancias comercializadas antes del 1 de diciembre de 2010. Las sustancias comercializadas después del 1 de diciembre de 2010 se notificarán en el plazo de un mes desde su puesta en el mercado.

Por regla general, toda sustancia que cumpla los criterios de clasificación para mutagenicidad en células germinales o carcinogenicidad será sometida al procedimiento de clasificación y etiquetado armonizados, establecido en el artículo 37 de CLP y, cuando proceda, la Comisión adoptará la decisión de incluirla en las tablas 3.1 y 3.2 de la parte 3 del anexo VI del citado Reglamento.

AUTORIZACIÓN Y RESTRICCIÓN

En REACH, las sustancias clasificadas como mutágenas o carcinógenas ocupan un lugar preferente debido a la preocupación que suscitan las categorías de peligro más graves.

Hasta ahora, en el anexo XVII sólo figuran las restricciones que fueron adoptadas en el marco de la Directiva 76/769/CEE.

La única restricción para las sustancias mutágenas o carcinógenas (puntos 28 y 29) es:

Las sustancias que figuran en la parte 3 del Reglamento CLP clasificadas como carcinógenas o mutágenas de las categorías 1A ó 1B (tabla 3.1) o como carcinógenas o mutágenas de las categorías 1 ó 2 (tabla 3.2) no se admitirán en las sustancias y mezclas comercializadas para su venta al público en general, cuando su concentración específica sea igual o superior:

- bien al límite de concentración específico pertinente establecido en la parte 3 del anexo VI del CLP (tablas 3.1 y 3.2)
- bien a la concentración pertinente fijada en la Directiva DPD.

El envase de tales sustancias y mezclas deberá llevar, de forma legible e indeleble, la mención siguiente: «Reservado exclusivamente a usuarios profesionales»

En relación al uso profesional, si se utiliza una sustancia clasificada como mutágena o carcinógena de categoría 1 ó 2 de conformidad con la DSD, o de categoría 1A ó 1B de conformidad con el CLP (a partir del 1 de diciembre de 2010), respectivamente, su uso estará sujeto a autorización en la medida en que se haya identificado como sustancia extremadamente preocupante, aparezca en la lista de candidatas a ser incluidas en el anexo XIV de REACH, se considere prioritaria su inclusión y finalmente, se incluya en el anexo XIV, con independencia de las toneladas producidas o importadas.

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

La solicitud de autorización de una sustancia extremadamente preocupante sólo se concederá:

- a) si el riesgo que representa, para la salud humana o el medio ambiente, el uso de la sustancia, debido a sus propiedades intrínsecas, se controla adecuadamente y está documentado en el informe sobre la seguridad química del solicitante; o
- b) si las ventajas socioeconómicas compensan el riesgo y no hay sustancias o tecnologías alternativas adecuadas.

En el caso de las sustancias clasificadas como mutágenas o carcinógenas de categoría 1 ó 2 de conformidad con la DSD, o de categoría 1A ó 1B de conformidad con el CLP (a partir del 1 de diciembre de 2010), para las cuales no sea posible determinar un umbral, sólo será de aplicación el apartado b).

CONCLUSIÓN

De todo lo expuesto se deduce la importancia que los datos de mutagenicidad y carcinogenicidad tienen al evaluar el riesgo de los productos químicos para la salud humana.

El impacto que suscitan las sustancias clasificadas como carcinógenas o mutágenas queda reflejado no solamente en la legislación mencionada a lo largo del texto sino también en la legislación comunitaria relativa al lugar de trabajo, mereciendo destacar la Directiva 2004/37/CE, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos y mutágenos durante el trabajo, y la Directiva 98/24/CE, relativa a la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo, por la cual se obliga a las empresas a eliminar, siempre que sea técnicamente posible, las sustancias peligrosas o a sustituirlas por otras sustancias menos peligrosas.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Para facilitar la comprensión de los términos utilizados en el texto, recomendamos que recurran a las definiciones establecidas en el Reglamento (CE) 1907/2006 (art. 3) y en el Reglamento (CE) 1272/2008 (art.2).

Para ampliar información sobre el tema, recomendamos que consulten la página web de la Agencia.: <http://echa.europa.eu/> donde encontrarán todo lo relacionado con REACH y CLP.

La principal información sobre REACH se encuentra en:

- http://echa.europa.eu/legislation/reach_legislation_en.asp (texto legal de REACH)
- http://guidance.echa.europa.eu/guidance_en.htm (guías técnicas para los diferentes procesos y métodos en REACH)

La principal información sobre CLP se encuentra en:

- http://echa.europa.eu/legislation/classification_legislation_en.asp (texto legal de CLP)
- http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/clp_introduutory_es.pdf (guía de introducción al CLP)
- http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/clp_en.pdf (guía para la aplicación de los criterios del CLP)

Autor:

Carmen Barrueco Fernández-Cuervo

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Nivel 3. Para Saber Más

Resumen General

Bibliografía recomendada

1. Ames B.N., McCann J. and Yamasaki E. (1975) Methods for detecting carcinogens and mutagens with the *Salmonella*/mammalian-microsome. *Mutat. Res.*, 31, 347-364.
2. Auerbach C. and Robson J.M (1947) The production of mutations by chemicals substances. *Proc. Roy. Soc. Edin.*, 62, 271-283.
4. Duckrey, H. (1973) Specific carcinogenic and teratogenic effects of indirect alkylating methyl and ethyl compounds, and their dependency on stages of ontogenic developments, *Xenobiotica*, 3, 271-3003.
5. Hollaender A. (1982) A history of attempts to quantify environmental mutagenesis. In: *Environmental Mutagens and Carcinogens*. T. Sugimura, S. Kondo and H. Takebe (eds). Tokyo.21-36.
6. Müller, H.J. (1927) Artificial transmutation of the gene. *Science*, 66 (1699), 84-87.
10. Pott P. (1775) *Chirurgical observations relative to the cataract, the polypus of the nose, the cancer of the scrotum, the different kinds of ruptures, and the mortification of the toes and feet*. Havwes, Clarke and Collins (eds). London.
11. Yamagiwa K. and Ichikawa K. (1918) Experimental study of the pathogenesis of carcinoma. *J. Cancer Res.*, 3, 1-21. Artículo publicado en japonés en 1915.
12. Rusell W.M.S. and Burch R. L. (1959) *The Principles of Human Experimental Technique*. Methuen Press. London,

Mutagénesis química

Bibliografía recomendada

- Barrueco C., Guadaño A., Caballo C., Herrera A., Valcarce E. y de la Peña E. Evaluación Mutagénica y Genotóxica de los Productos Químicos. En: de la Peña E., Burguete I. y Guadaño A. (eds.) *Evaluación Mutagénica y Genotóxica*, Sociedad Española de Mutagénesis Ambiental, Madrid, 1999: 271-288.
- Cunny H. y Hodgson E. Chapter 21. Toxicity Testing. En: Hodgson E. (ed.) *A Textbook of Modern Toxicology*, 3a Edición, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, New Jersey, 2004: 353-397.
- Guadaño A. Mutagénesis Química. En: Repetto M. (ed.) *Toxicología de Postgrado, Área de Toxicología*, Universidad de Sevilla, CD-ROM, 2004.
- López de Cerain A., Pérez C., Jiménez A., Ezpeleta O., Bello J. Y Monge A. Evaluación Mutagénica de Medicamentos. En: de la Peña E., Burguete I. y Guadaño A. (eds.) *Evaluación Mutagénica y Genotóxica*, Sociedad Española de Mutagénesis Ambiental, Madrid, 1999: 271-288.
- Mitchell A.D. Chapter 10. Genetic toxicology. En: Zinder C. y Stacey N. (eds.) *Occupational Toxicology*, 2a Edición, CRC Press, Boca Raton, Florida, 2004: 234-269.
- Smart R.C. Chapter 12. Chemical Carcinogenesis. En: Hodgson E. (ed.) *A Textbook of Modern Toxicology*, 3a Edición, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, New Jersey, 2004: 225-250.
- Vettorazzi G. (ed.) *The ITIC International Dictionary Of Toxicology*, 1a Edición, ITIC Press, Navarra, 2001.

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Waters M.D., Stack H.F., Brady A.L., Lohman P.H.M., Haround L. y Vainio H. Appendix 1: Activity profiles for genetic and related tests. En: IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Genetic and related effects: An updating of selected IARC Monographs from Volumes 1 to 42, Supplement 6, IARC, Lyon, 1987: 687-696.

PARA SABER MÁS

Toxicología:

Asociación Española de Toxicología:
<http://www.aetox.com>

Red Iberoamericana de Toxicología y Seguridad Química
<http://ritsq.or>

Society of Environmental Toxicology and Chemistry:
<http://www.setac.org/>

The National Toxicology Program (Department of Health and Human Services):
<http://ntp.niehs.nih.gov/ntpweb/index.cfm>

Mutagénesis:

European Environmental Mutagen Society:
<http://193.51.164.11/eems/index.htm>

Environmental Mutagen Society (US):
<http://www.ems-us.org/>

Productos Químicos:

WHO International Programme on Chemical Safety:
<http://www.who.int/ipcs/en/>

OCDE Chemical Safety:
http://www.oecd.org/departament/0,2688,en_2649_34365_1_1_1_1_1,00.html

US EPA Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances:
<http://www.epa.gov/oppts/>

Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades:
http://www.atsdr.cdc.gov/es/es_index.html

Legislación:

Legislación Ambiental del Ministerio de Medio Ambiente de España:
<http://www.mma.es/normativa/legis/index.htm>

Legislación europea sobre Protección del medio ambiente, del consumidor y de la salud:
http://europa.eu.int/eur-lex/lex/es/repert/index_15.htm

Bases de Datos y Buscadores:

Genetic Toxicology (Mutagenicity):
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?GENETOX>

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

BUSCATOX:

<http://busca-tox.com/>

Environmental, Chemistry & Hazardous Materials News, Information & Resources:

<http://environmentalchemistry.com/yogi/chemicals/>

National Center for Biotechnology Information:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

PAN Pesticides Database:

http://www.pesticideinfo.org/Search_Chemicals.jsp#ChemSearch

Carcinogénesis química

Bibliografía recomendada

1. Hodgson E. (2004) A textbook of Modern Toxicology Third Edition A John Wiley & Sons, Inc., Publication.
2. IARC (1972-2009) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volumes 1-84. IARC.
3. Klaassen C.D. (1995) Cassarett and Doulu ´s Toxicology. The basic science of poisons Fifth Edition. McGraw-Hill.
6. de la Peña E. (2002) Futura política en materia de sustancias químicas en la Unión Europea En: Desarrollo Sostenible y Protección del Medio Ambiente (Edt. JL. Piñar et al.) CIVITAS (2002). 97-104 pp.
7. de la Peña E. y Francia J. M. (1978) Programa de carcinogénesis química dentro de una prevención primaria de cáncer en España. Rev. Sanid. Hig. Pública, 52: 1023-1035

Páginas de Internet

BUSCATOX

<http://busca-tox.com/>

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans

<http://monographs.iarc.fr>

Natinal Librery of Medicine

<http://toxnet.nlm.nih.gov/>

Carcinogénesis experimental

Bibliografía Fundamental

- Altman NH, Goodman DG. Neoplastic diseases. En: Baker HL, Lindsey JR, Weisbroth SH. The laboratory rat. Volume 1. Biology and diseases. New York: Academic Press, 1979: 333-376.
- Benirschke K, Garner FM, Jones TC. Pathology of laboratory animals. 3 vol. New-York: Springer-Verlag, 1978.
- Corpet DE. Expérimentation animale en nutrition et cancérogénèse. Rev Méd Vét 1996; 147 (3): 175-180.
- Crispens CG. Handbook on the laboratory mouse. Springfield: Charles C Thomas, 1975.
- Delisle F. La cancérologie des autres animaux de compagnie. 1. Les mammifères. Point Vét 1996; 28 (177): 80.
- Donehower LA, Harvey M, Stagle BL, McArthur MJ, Montgomery CA, Butel JS, Bradley A. Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. Nature 1992; 356: 215-221.
- Huici A, Regidor L, Solans X. Clasificación de sustancias químicas cancerígenas. Rev Toxicol 1993; 10: 3-29.
- Kennaway EL. On the cancer-producing factor in tar. Int Med J 1924; 1: 564.
- Magnol JP, Achache S. Cancérologie vétérinaire et comparée générale et appliquée. Paris: Maloine, 1983.
- Manning P. Neoplastic diseases. En: Wagner JE, Manning PJ. The biology of the guinea pig. New York: Academic Press, 1976: 211-225.
- Misdorp W. General considerations. En: Moulton JE. Tumors in domestic animals. 3ª ed. Berkeley: University of California Press, 1990: 1-22.
- Mitruka BM, Rawnsley HM, Vadehra DV. Animal models for cancer research. En: Animals for medical research. Models for the study of human disease. New York: John Wiley & Sons, 1976: 377-424.
- Morrison WB. Cancer in dog and cat. Medical and surgical management. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
- Ocio Trueba E. Directrices de ICLAS sobre la alimentación y formulación de dietas para los animales utilizados en investigación biomédica. Madrid: Comité Español ICLAS-CSIC, 1990.
- Pantelouris EM. Absence of thymus in a mouse mutant. Nature 1968; 217: 370-371.
- Peckham JC. Experimental oncology. En: Baker HL, Lindsey JR, Weisbroth SH. The laboratory rat. Volume 2. Research applications. New York: Academic Press, 1980: 119-147.
- Pérez García CC, Díez Prieto MI, García Partida P. Introducción a la experimentación y protección animal. León: Secret Public Univ León, 1999.
- Pott P. Chirurgical observations relative to the cataract, the polypus of the nose, the cancer of the scrotum, the different kinds of ruptures, and mortification of the toes and feet. London: Hawes, Clarke and Collins, 1775 (reprinted in Natl Cancer Inst Monograph 1963; 10: 7).
- Povlsen CO, Jacobsen GK, Rygaard J. The mouse mutant nude as a model for testing of anticancer agents. En: Spiegel A. The laboratory animal in drug testing. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1973: 63-72.
- Roder JC. The beige mutation in the mouse. I. A stem cell predetermined impairment in natural killer cell function. J Immunol 1979; 123 (5): 2168-2173.

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Rubin E, Farber JL. Neoplasia. En: Patología. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1990: 131-179.

Rygaard J. Animal models in cancer research. En: Svendsen P, Hau J. Handbook of laboratory animal science. Vol 2. Boca Raton: CRC Press, 1994: 199-208.

Theilen GH, Madewell BR. Veterinary cancer medicine. Philadelphia: Lea & Febiger, 1979.

Tomatis L, Montesano R. La contribution de la cancérogenèse expérimentale à la prévention du cancer humain. En: AAVV. L'Animal de Laboratoire au Service de l'Homme. Lyon: Fondation Marcel Merieux, 1978; 385-390.

Turusov VS. Pathology of tumours in laboratory animals. Volume I. Tumours of the rat. Part 1. Lyon: International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publications nº 5), 1973.

Turusov VS. Pathology of tumours in laboratory animals. Volume I. Tumours of the rat. Part 2. Lyon: International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publications nº 6), 1976.

Turusov VS. Pathology of tumours in laboratory animals. Volume II. Tumours of the mouse. Lyon: International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publications nº 23), 1979.

Turusov VS. Pathology of tumours in laboratory animals. Volume III. Tumours of the hamster. Lyon: International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publications nº 34), 1982.

Turusov VS, Mohr U. Pathology of tumours in laboratory animals. Volume I. Tumours of the rat. 2ª ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publications nº 99), 1990.

Turusov VS, Mohr U. Pathology of tumours in laboratory animals. Volume II. Tumours of the mouse. 2ª ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, (IARC Scientific Publications nº 111), 1993.

US FDA. International Conference on Harmonization: Draft guideline on dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals. Fed Reg 1994; 59: 9752-9760.

WHO. International histological classification of tumours of domestic animals. Bull WHO 1974; 50 (1-2): 1-142.

WHO. International histological classification of tumours of domestic animals. Bull WHO 1976; 53 (2-3): 137-304.

Williams GM, Iatropoulos MJ. Principles of testing for carcinogenic activity. En: Hayes AW. Principles and methods of toxicology. 4ª ed. Philadelphia: Taylor & Francis, 2001: 959-1000.

Yamagiwa K, Ichikawa K. Über die atypische epithelwucherung. Gann 1914, 11. (Citado en Rygaard J. Animal models in cancer research. En: Svendsen P, Hau J. Handbook of laboratory animal science. Vol 2. Boca Raton: CRC Press, 1994: 199-208).

Para Saber Más

Legislación (aplicable en España) sobre animales de experimentación:

Decisión del Consejo de 23 de marzo de 1998 relativa a la celebración por la Comunidad del Convenio Europeo sobre la protección de los animales vertebrados utilizados para experimentación y otros fines científicos. DOCE nº L 222 de 24/08/99: 29-37.

Directiva del Consejo 86/609/CEE de 24 de noviembre de 1986 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. DOCE nº L 358 de 18/12/86: 1-28.

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Instrumento de Ratificación del Convenio Europeo sobre protección de los animales vertebrados utilizados con fines experimentales y otros fines científicos, hecho en Estrasburgo el 18 de marzo de 1986. BOE nº 256 de 25/10/1993: 31348-31362.

Orden de 13 de octubre de 1989 por la que se establecen las normas de registro de los establecimientos de cría, suministradores y usuarios de animales de experimentación de titularidad estatal, así como las de autorización para el empleo de animales en experimentos, en desarrollo del Real Decreto 223/1988, de 14 de marzo. BOE nº 250 de 18/10/1989: 32682-32683.

Real Decreto 223/1988, de 14 de marzo, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. BOE nº 67 de 18/03/1988: 8509-8512.

Direcciones de Internet con información de interés

Organismo internacional de referencia en el ámbito de la oncología (incluyendo la carcinogénesis química)

International Agency for Research on Cancer (IARC). www.iarc.fr

Organismos internacionales relacionados con la experimentación animal:

International Council for Laboratory Animal Science (ICLAS). www.iclas.org

Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR). www4.nas.edu/cls/ilarhome.nsf

Información de interés para los protocolos experimentales en oncología experimental:

Información sobre las características de las cepas de ratones y ratas consanguíneas: www.informatics.jax.org/external/festing/search_form.cgi

Recomendaciones para el sacrificio humanitario de los animales: The 2000 Report of the AVMA Panel on Euthanasia. www.avma.org/resources/euthanasia.pdf

Recomendaciones para la toma de decisiones acerca de la elección del momento de finalización de un protocolo experimental con animales: CCAC guidelines on: choosing an appropriate endpoint in experiments using animals for research, teaching and testing. www.ccac.ca/guides/english/gdlines/endpoints/appopen.htm

Texto completo de algunas publicaciones sobre animales de experimentación, sus características, condiciones de alojamiento, mantenimiento, utilización, etc:

Institute of Laboratory Animal Resources (ILAR), National Research Council, USA. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. www.nas.edu/readingroom//books/labrats

Canadian Council on Animal Care (CCAC). Guide to the Care and Use of Experimental Animals Volume 1, 2ª ed, 1993. www.ccac.ca/guides/english/toc-v1.htm

Canadian Council on Animal Care (CCAC). Guide to the Care and Use of Experimental Animals Volume 2, 1984. www.ccac.ca/guides/english/toc-v2.htm

Clasificación Clínica y Patológica de las Neoplasias

Referencias bibliográficas

1. Yuspa SH, Shields PG. Etiology of cancer: Chemical factors. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. (ed.). Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005, 7ª edición. Pp: 185-191.
2. Berman JJ. Tumor taxonomy for the developmental lineage classification of neoplasms. BMC Cancer 2004; 4: 88.
Un artículo de acceso libre en el que se recoge una taxonomía de las neoplasias humanas de acuerdo a la clasificación de

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Berman. La clasificación completa, recogida en una base de datos que se adjunta al artículo, contiene un total de 5376 conceptos o términos canónicos (correspondientes a 122.362 términos).

3. Berman JJ. Tumor classification: molecular analysis meets Aristotle. *BMC Cancer* 2004; 4: 10.

Una nueva clasificación que intenta esquematizar de forma exhaustiva y de acuerdo a un número limitado de descriptores o clases (39) todas las neoplasias humanas, de manera que no haya solapamientos en la clasificación y que los términos neoplásicos puedan ser interpretados informativamente.

4. Costa J, Cordon-Cardo C. *Cancer Diagnosis: Molecular Pathology*. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. (ed.). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001, 6ª edición. Pp: 641-657. Un capítulo breve del manual más utilizado por los oncólogos médicos, que traza las líneas del desarrollo futuro de la Patología molecular y discute las bases de las clasificaciones actuales de las neoplasias.

5. Weiss SW, Goldblum JR. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. St Louis: Mosby, 2001, 4ª edición.

Última edición de un libro de referencia sobre el diagnóstico, clasificación y correlación clínica de la amplia variedad de sarcomas de partes blandas.

6. Teixiera da Costa LF. Return of de-differentiation: why cancer is a developmental disease? *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 58-62.

Un artículo de interés teórico que replantea el paradigma actual del cáncer como enfermedad genética y lo define como una enfermedad del desarrollo.

7. Sternberg SS (ed.). *Diagnostic Surgical Pathology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 3ª edición.

Un texto clásico de Anatomía Patológica general, que incluye una revisión detallada de los criterios diagnósticos y las clasificaciones habituales de la patología neoplásica.

8. Young RH, Clement PB (ed.). *Atlas of tumor pathology, 3rd series (1991-2003)*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology.

Fuente indispensable de referencia para el diagnóstico y la clasificación de la patología neoplásica. La 3ª serie de publicaciones, en forma de fascículos, publicados a lo largo de los años 90 y hasta el 2003, cubre la mayoría de neoplasias. Se ha iniciado ya la publicación de la 4ª serie con el volumen correspondiente a los tumores renales y de la vía urinaria.

9. Ishak KG, Anthony PP, Sobón LH. *Histological typing of tumours of the liver. WHO International Histological Classification of Tumours*. Berlin: Springer Verlag, 1994.

10. Fletcher CDM, Uni KK, Mertens F (ed). *Pathology and Genetics of tumours of soft tissue and bone. WHO Classification of Tumours, volume 3*. Lyon: IARC Press, 2002.

La última versión de la clasificación de la OMS de los sarcomas óseos y de partes blandas, que incluye gran cantidad de nuevos datos anatomopatológicos y genéticos sobre estas neoplasias, no contemplados en la clasificación previa de Weiss (1994).

11. Hogendoorn PCW, Collin F, Daugaard S, Tos APD, Fisher C, Schneider U, Sciot R, on behalf of the Pathology and Biology Subcommittee of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Changing concepts in the pathological basis of soft tissue and bone sarcoma treatment. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1644-1654.

Un artículo de revisión acerca de la nueva clasificación de la OMS de los sarcomas y de sus consecuencias para el diagnóstico y el tratamiento.

12. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 620-625.

La clasificación FAB de las leucemias agudas, que ha sido hasta hace pocos años la más usada y que, de hecho, ha sido integrada en la nueva clasificación de la OMS de las leucemias.

13. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Manual de diagnóstico de extensión del cáncer*. Barcelona: Ed. Mayo, 2004, 6ª edición.

Traducción española de la 6ª y última versión de la clasificación TNM y de la definición de los estadios según la AJCC (igual a la de la UICC). Tiene interés clínico y pronóstico fundamentalmente.

14. Schnitt SJ, Guidi AJ. *Pathology of invasive breast cancer*. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (ed.). *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. Pp: 425-470.

Revisión detallada de las variantes anatomopatológicas del cáncer infiltrante de mama, con la correspondiente correlación anatomoclínica.

15. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.

La versión inicial de la clasificación actualmente aceptada de los linfomas (REAL). Ha sido incorporada casi por completo, con algunas modificaciones, a la última clasificación de la OMS de las neoplasias hematológicas (año 1999). Es una clasificación modélica que intenta integrar tanto los aspectos morfológicos como los datos fenotípicos (inmunohistoquímica o citometría de flujo), citogenéticos y moleculares, definiendo entidades nosológicas concretas.

16. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology and Genetics: Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. WHO Classification of Tumours, volume 3*. Lyon: IARC Press, 2004.

La última clasificación de la OMS del cáncer de pulmón (la primera causa de mortalidad por cáncer en los países occidentales). y otros tumores torácicos.

17. Shimasato Y. *Pathology: Revised classification of epithelial tumors of the lung (WHO/IASLC)*. En: Hansen HH (ed.). *Textbook of Lung Cancer*. London: Martin Dunitz, 2000. Pp. 125-140.

© Curso de Experto Internacional en Toxicología 2012. Cítese como "de la Peña y cols." *Mutagénesis y carcinogénesis química*"; En M. Repetto (ed.) *Postgrado en Toxicología. Ilustre Colegio Oficial de Químicos. Sevilla. CD-ROM. 2012*". ISBN:13: 978-84-695-3142-6. Depósito Legal: SE-1047-08

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Una versión moderna de la clasificación de las neoplasias de pulmón. Integra la clasificación de la OMS con la de la IASLC (International Agency for Study of Lung Cancer), que introduce algunas modificaciones con relevancia clínica.

18. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-3849.

La clasificación actualizada de las neoplasias hematológicas por la OMS. Incluye también los linfomas (clasificación REAL modificada) y ha establecido nuevos criterios de diagnóstico de las leucemias agudas y de los síndromes mielodisplásicos.

19. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (ed). *Pathology and Genetics of Tumours of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours, volume 3.* Lyon: IARC Press, 2001.

20. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768-3785.

Nueva clasificación de los linfomas cutáneos acordada entre la OMS y la EORTC.

21. World Health Organization: *International Histological Classification of Tumours, Second Edition.* Berlín-Heidelberg-Nueva York: Springer-Verlag, 1988-1997.

Última edición completa de la clasificación internacional histológica de la OMS, publicada en varios libros que corresponde a cada localización. Posteriormente se ha iniciado la publicación de la tercera edición de esta clasificación de la que ya han aparecido los volúmenes correspondientes a las neoplasias de la piel (2004), órganos endocrinos (2004), tórax (pulmón, pleura, timo, corazón; 2004), vía urinaria y aparato genital masculino (2004), mama y aparato genital femenino (2003), hueso y partes blandas (2002), tejidos linfoides y hematopoyéticos (2001), sistema digestivo (2000) y sistema nervioso (2000). Está en prensa el correspondiente a tumores de cabeza y cuello (2005). Se pueden conseguir en la página web de la OMS (www.who.int).

22. Percy C, Fritz A, Jack A, Shanmugarathan S, Sobin L, Parkin DM, Parkin DM, Whelan S. World Health Organization: *International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). Third Edition.* Geneva, 2000.

Clasificación internacional de enfermedades neoplásicas de la OMS, que es la más usada en Epidemiología. La descripción de la clasificación y otros temas relacionados con ella pueden encontrarse en la siguiente página web:

http://training.seer.cancer.gov/module_icdo3/icdo3_home.html

23. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours, volume 3.* Lyon: IARC Press, 2004.

Clasificación de la OMS y exposición detallada de las neoplasias endocrinas.

24. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. *Pathology and Genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. WHO Classification of Tumours, volume 3.* Lyon: IARC Press, 2004.

Última edición de la clasificación de la OMS de las neoplasias urinarias y genitales del varón.

25. Tavassoli FA, Devilee P (ed.). *Pathology and Genetics of tumours of the breast and female genital organs. WHO Classification of Tumours, volume 3.* Lyon: IARC Press, 2003.

Última edición de la clasificación de la OMS de las neoplasias mamarias y ginecológicas.

26. Kleihues P, Cavenee WK (eds.). *Pathology and Genetics of tumours of nervous system. WHO Classification of Tumours, volume 3.* Lyon: IARC Press, 2000.

27. van de Vijver, Yudong DH, Van't Veer L, Hongyue D, Hart AAM et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999-2009.

28. Lam JS, Belldegrun AS, Figlin RA. Tissue array-based predictions of pathobiology, prognosis and response to treatment for renal cell carcinoma therapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6304s-6309s.

29. Hamilton SR, Aaltonen LA (eds.). *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. WHO Classification of Tumours, volume 3.* Lyon: IARC Press, 2000.

Clasificación patológica y genética de las neoplasias digestivas de la OMS.

30. Sarbia M, Becker KF, Höfler H. Pathology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004; 31: 465-475.

Una revisión amplia sobre la anatomía patológica de los carcinomas de estómago, esófago y de la unión esofagogástrica, incluyendo las alteraciones moleculares más frecuentes en cada neoplasia.

31. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503.

Un ejemplo de las posibles aplicaciones a la clasificación de las neoplasias de las nuevas técnicas de microchips genéticos.

Enlaces de Internet

Enlaces de Internet

1. www.cancernet.nci.nih.gov

Enlace para CancerNet (del Instituto Nacional de la Salud de EE.UU.), que ofrece información sobre las neoplasias más

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

importantes (desde el diagnóstico precoz hasta las posibilidades de tratamiento) y múltiples enlaces con otras páginas de contenido oncológico.

2. www.nlm.nih.gov/research/umls/

Enlace al Unified Medical Language (UMLS) Metathesaurus, que incluye prácticamente la totalidad de los términos relacionados con neoplasias

3. www.nlm.nih.gov/mesh/filelist.html

Enlace a Medical Subject Headings (MESH), un listado jerarquizado de términos médicos, que incluye nomenclatura tumoral. Al igual que el anterior, proporcionado por la National Library of Medicine de EE.UU.

4. <ftp://ftp1.nci.nih.gov/pub/cacore/EVS/>

Enlace al thesaurus de palabras relacionadas con el cáncer del National Cancer Institute de EE.UU.

5. <http://seer.cancer.gov/icd-o-3/>

Una versión gratuita y actualizada de la clasificación ICD-O-3 en formato PDF, dentro de la página web del NCI-Surveillance, Epidemiology and End Results.

Epidemiología del Cancer

Bibliografía

- Alderson M. An Introduction to Epidemiology. Second Edition. London: MacMillan Press, 1983.
- Austin DF. Cancer Registries: A tool in Epidemiology. In: Lilienfeld AM (ed). Reviews in Cancer Epidemiology Vol. 2. New York: Elsevier, 1983.
- Beral V, Chilvers C, Fraser P. Does pregnancy protect against ovarian cancer? Lancet 1978; 1: 1083-1087.
- Berrino F, Micheli A, Sant M, Capocaccia R. Interpreting survival differences and trends. Tumori 1997; 83: 9-16.
- Berrino F, Capocaccia R, Estève J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Verdecchia A (eds). Survival of Cancer in Patients in Europe: The EURO CARE-2 Study. IARC Scientific Publ. No. 151. Lyon: IARC, 1999.
- Burgos Rodríguez R (ed). Metodología de Investigación y Escritura Científica en Clínica. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública, 1998.
- Castellsagué X, Muñoz N, De Stefani E, Victora CG, Castelletto R, Rolon PA, y col. Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women. Int J Cancer 1999; 5: 657-664.
- Coebergh JWW, Sant M, Berrino F, Verdecchia A (eds). Survival of Adult Cancer Patients in Europe Diagnosed from 1978-1989: The EURO CARE II Study. Special Issue. European Journal of Cancer 1998; 14 (34): 2137-2277.
- Colditz G, DeJong W, Hunter D, Trichopoulos D, Willet W (eds). Harvard Report on Cancer Prevention. Volume 1: Causes of Human Cancer. Cancer Causes and Control, 1996; 7 (Supl. 1): 3-39.
- Colditz G, DeJong W, Emmons K, Hunter DJ, Mueller N, Sorensen G (eds). Harvard Report on Cancer Prevention. Volume 2: Prevention of Human Cancer. Cancer Causes and Control, 1997; 8 (Supl. 1): 1-47.
- Cole P, Goldman MB. Occupation. In: Fraumeni JF Jr (ed). Persons at high risk of cancer. An Approach to Cancer Etiology and Control. London: Academic Press, Inc., 1975.
- Coleman MP, Estève J, Damiacki P, Arslan A, Renard H (eds). Trends in Cancer Incidence and Mortality. IARC Scientific Publ. No. 121. Lyon: IARC, 1993.
- Comisión Europea. Programa Europa Contra el Cáncer. Código Europeo Contra el Cáncer. Luxemburgo: Oficina de las Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 1995.
- Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. BMJ 1950; ii: 739-748.
- Doll R, Hill AB. Mortality in relation to smoking: Ten years' observations of British doctors. Br Med J 1964; 1: 1399-1410.
- Doll R. Age. In: Doll and Vodopija (eds). Host Environment Interactions in the Etiology of Cancer in Man. IARC Scientific Publ. No. 7. Lyon: IARC, 1973.
- Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations of male British doctors. Br Med J 1976; 2: 1525-1536.
- Doll R, Peto R. Las Causas del Cáncer. Barcelona: Salvat, 1989.
- Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observation on male British doctors. Br Med J 1994; 309: 901-911.
- dos Santos Silva I. El papel de los registros de cáncer. En: dos Santos Silva I (ed). Epidemiología del cáncer: Principios

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

y métodos. Lyon: IARC, 1999. p. 409-429.

- Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union 1997, version 3.1. IARC CancerBase No.4. Lyon, IARC Press; 1999. Limited version available from: <http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon, IARC Press; 2001. Limited version available from: <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.htm>.
- Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. EUROCIM, Version 4.0. Lyon: European Network of Cancer Registries (ENCR), 2001.
- Fontham ET, Correa P, Chen VW. Passive smoking and lung cancer. J La State Med Soc 1993; 4: 132-136.
- Garrote LF, Herrero R, Reyes RM, Vaccarella S, Anta JL, Ferbeyre L, y col. Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. Br J Cancer 2001; 1: 64-54.
- Harvard Center for Cancer Prevention. Harvard Report on Cancer Prevention. <http://www.hsph.harvard.edu>.
- Higginson J, Muir CS. Environmental carcinogenesis: Misconceptions and limitations to cancer control. J Nat Cancer Inst 1979; 63: 1291-1298.
- Hill AB, Hill ID. Bradford Hill's Principles of Medical Statistics. Twelfth edition. London: Edward Arnold, 1991. p. 270-279.
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte, 1999. Madrid: INE, 2002.
- Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG (eds). Registros de Cáncer. Principios y Métodos. IARC Publicaciones Científicas No. 95. Lyon: IARC, 1995.
- Jensen OM, Storm HH. Objetivos y usos de los registros de cáncer. En: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG (eds). Registros de Cáncer. Principios y Métodos. IARC Publicaciones Científicas No. 95. Lyon: IARC, 1995. p. 7-23.
- Last JM. Diccionario de Epidemiología. Barcelona: Salvat, 1989.
- MacMahon B, Pugh TF. Principios y métodos de Epidemiología. Segunda edición. México: La Prensa Médica Mexicana, 1983.
- Martínez García C, Sánchez Pérez MJ, Rodríguez Sánchez M, Alaminos Romero FJ, Medina Domínguez MJ. Exactitud del diagnóstico de cáncer en los Certificados de Defunción de la provincia de Granada. Rev Oncología 2000; 2: 117-125.
- Miñarro R, Black RJ, Martínez C, Navarro C, Garau I, Izarzugaza, y col. Cancer Incidence and Mortality in Spain: Patterns and Trends. Incidencia y Mortalidad del cáncer en España: Patrones y Tendencias. IARC Technical Report No. 36. Lyon: IARC, 2000.
- Monson RR. Occupation. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (eds). Cancer Epidemiology and Prevention, Second Edition. New York: Oxford University Press, 1996. p. 373-405.
- Muir CS, Demaret E, Boyle P. The cancer registry in cancer control: an overview. In: Parkin DM, Wagner G, Muir C (eds). The role of the registry in cancer control. IARC Scientific Publ. No. 66. Lyon: IARC, 1978. p. 13-26.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, y col. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-carotene and Retinol Efficacy Trial. J Natl Cancer Inst 1996; 21: 1550-1559.
- Parkin DM, Chen V, Ferlay J, Galcerán J, Storm H, Whelan S. Comparabilidad y Control de Calidad en los Registros de Cáncer. Informe Técnico No. 19. Lyon: IARC, 1995.
- Parkin DM, Hakulinen T. Análisis de supervivencia. En: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG (eds). Registros de Cáncer. Principios y Métodos. IARC Publicaciones Científicas No. 95. Lyon: IARC, 1995. p. 153-172.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J (eds). Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VII. IARC Scientific Publ. No. 143. Lyon: IARC, 1997.
- Percy C, Stanek E III, Gloeckler L. Accuracy of cancer death certificates and its effect on cancer mortality statistics. Am J Public Health 1981; 71: 242-250.
- Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. Int J Cancer 1999; 83: 18-29.
- Riboli E. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: Perspectives for cancer prevention. In: JB Mason, G Nitenberg (eds). Cancer & Nutrition: Prevention and Treatment. Nestlé Nutrition Workshop Series Clinical & Performance Program. Basel, 2000. p. 117-133.
- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, y col. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1973-1998, National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2001.
- Rothman KJ, Greenland S. Causation and Causal Inference. In: Rothman KJ, Greenland S (eds). Modern Epidemiology. Second Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998. p. 7-28.
- Rothman KJ, Poole Ch. Causation and causal inference. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (eds). Cancer Epidemiology and Prevention, Second Edition. New York: Oxford University Press, 1996. p. 3-11.
- Sankila R, Démaret E, Hakama M, Lynge E, Schouten LJ, Parkin DM (eds). Evaluation and monitoring of screening programmes. European Commission. Europe Against Cancer Programme. Brussels-Luxembourg, 2000.
- Sasaki S, Horacek M, Kesteloot H. An ecological study of the relationship between dietary fat intake and breast cancer mortality. Prev Med 1993; 2: 187-202.
- US Department of Health and Human Services. Reducing the Health Consequences of smoking: 25 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Washington DC: Office on Smoking and Health, 1989; DHHS publication (CDC) 89-8411.

© Curso de Experto Internacional en Toxicología 2012. Cítese como "de la Peña y cols. *Mutagénesis y carcinogénesis química*"; En M. Repetto (ed.) Postgrado en Toxicología. Ilustre Colegio Oficial de Químicos. Sevilla. CD-ROM. 2012". ISBN:13: 978-84-695-3142-6. Depósito Legal: SE-1047-08

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

- Wagner G. Historia de los registros de cáncer. En: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG (eds). Registros de Cáncer. Principios y Métodos. IARC Publicaciones Científicas No. 95. Lyon: IARC, 1995. p. 3-6.
- WHO. WHO Mortality Database. <http://www.who.int/whosis>
- Wynder EL, Gori GB. Contribution of the environment to cancer incidence: An epidemiologic exercise. J Natl Cancer Inst 1977; 58: 825-832.
- Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma. JAMA 1950; 143: 329-336.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

- Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen, Estève J (eds). Survival of Cancer Patients in Europe. The EURO CARE Study. IARC Scientific Publ. No 132. Lyon: IARC, 1995.
- Berrino F, Capocaccia R, Estève J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Verdecchia A (eds). Survival of Cancer in Patients in Europe: The EURO CARE-2 Study. IARC Scientific Publ. No. 151. Lyon: IARC, 1999.
- Burgos Rodríguez R (ed). Metodología de Investigación y Escritura Científica en Clínica. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública, 1998.
- Coleman MP, Estève J, Damiacki P, Arslan A, Renard H (eds). Trends in Cancer Incidence and Mortality. IARC Scientific Publ. No. 121. Lyon: IARC, 1993.
- Doll R, Peto R. Las Causas del Cáncer. Barcelona: Salvat, 1989.
- dos Santos Silva I (ed). Epidemiología del cáncer: Principios y métodos. Lyon: IARC, 1999.
- Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG (eds). Registros de Cáncer. Principios y Métodos. IARC Publicaciones Científicas No. 95. Lyon: IARC, 1995: p. 153-172.
- Last JM. Diccionario de Epidemiología. Barcelona: Salvat, 1989.
- MacMahon B, Pugh TF. Principios y métodos de Epidemiología. Segunda edición. México: La Prensa Médica Mexicana, 1983.
- Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. 10ª Revisión. OPS Publicación Científica No. 554. Washington, DC: OPS, 1995.
- Parkin DM, Wagner G, Muir C (eds). The role of the registry in cancer control. IARC Scientific Publ. No. 66. Lyon: IARC, 1978.
- Parkin DM, Chen V, Ferlay J, Galcerán J, Storm H, Whelan S. Comparabilidad y Control de Calidad en los Registros de Cáncer. Informe Técnico No. 19. Lyon: IARC, 1995.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J (eds). Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VII. IARC Scientific Publ. No. 143. Lyon: IARC, 1997.
- Parkin DM, Kramàrovà E, Draper GJ, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J, Qureshi S, Stiller CA (eds). International Incidence of Childhood Cancer, Vol. II. IARC Scientific Publ. No. 144. Lyon: IARC, 1998.
- Rothman KJ, Greenland S (eds). Modern Epidemiology, Second Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998.
- Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (eds). Cancer Epidemiology and Prevention, Second Edition. New York: Oxford University Press, 1996.

ENLACES RELACIONADOS CON EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER

Instituciones/Asociaciones Internacionales:

- International Agency for Research on Cancer (IARC) <http://www.iarc.fr/>
- European Network of Cancer Registries (ENCR) <http://www.enrc.com.fr/>
- International Association of Cancer Registries (IACR) <http://www.iacr.com.fr/>
- National Cancer Institute (NCI) <http://www.cancer.gov/espanol/>
- Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) <http://seer.cancer.gov>
- International Union Against Cancer (UICC) <http://www.uicc.org/>
- Guide to Internet resources for Cancer (NewCastle University). CancerIndex: <http://www.cancerindex.org/>

Instituciones/Asociaciones Españolas:

- Asociación Española contra el Cáncer <http://www.aecc.es/>
- Centro Nacional de Epidemiología. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer <http://193.146.50.130/cancer/cancer1.htm>
- Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas <http://www.cnio.es/>
- Instituto Canario de Investigación del Cáncer <http://www.onco.net/icic/>

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

Proyectos de Investigación en Cáncer:

- European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) <http://www.iarc.fr/epic>
- Survival of Cancer Patients in Europe: The EURO CARE-3 Study <http://www.eurocare.it>
- European Health Indicators for Monitoring Cancer (EUROCHIP)
<http://www.istitutotumori.mi.it/project/eurochip/HomePage.htm>
- Red Temática de Investigación Cooperativa de Centros de Cáncer
<http://www.rticc.org/>

Registros de Cáncer de Población en Europa <http://www.iacr.com.fr/europeweb.htm>
Supercourse, Epidemiology, the Internet and Global Health <http://www.pitt.edu/~super1/>

Evaluación del Riesgo Cancerígeno y Mutagénico de los Productos Químicos

Bibliografía

1. Barrueco C., Guadaño A., Caballo C., Herrera A., Valcarce E. y de la Peña E. (1999) Evaluación mutagénica y genotóxica de los productos químicos. En: *Evaluación Mutagénica y Genotóxica*. (E. de la Peña, I. Burguete y A. Guadaño, eds). Dirección General de Enseñanza Superior e Investigación Científica, Sociedad Española de Mutagénesis Ambiental y MRCIA98. Murcia. 271-288.
 2. IARC (1972-2010) *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Human*. IARC Lyon. Vols. 1-92 (<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/>).
 3. de la Peña E. (2001) Futura política en materia de sustancias químicas en la Unión Europea. En: *Protección del Medio Ambiente y el Desarrollo Sostenible* (Edts. J.L. Piñar et al.) Editorial Civitas.
 4. de la Peña E. (2002). Evaluación del riesgo para la salud y el Medioambiente en sistemas agropecuarios. En: *Ciencia Medio Ambiente*. F. Valladares. (editor). Centro de Ciencias Medioambientales. CSIC. 236-240
-

Nivel 4. Autoevaluación

Mutagénesis química

1.- Definir mutación. ¿Son todas las alteraciones genéticas transmisibles a posteriores generaciones de células u organismos? Justificar la respuesta

Las mutaciones se pueden definir como cambios en la información contenida en el material genético que son propagados a generaciones posteriores de células o individuos.

No. La célula puede reparar el daño y restaurar la molécula de ADN a su estado original, en cuyo caso no existe mutación o la célula puede morir, por ejemplo si la lesión en el ADN impide su replicación, en cuyo caso la posibilidad de que la mutación ocurra queda eliminada.

2.- Describir las consecuencias celulares que puede tener la adición o deleción de pares de bases en la cadena de ADN.

La adición o deleción de pares de bases en la cadena del ADN produce una modificación de la información genética desde el punto donde se produce la alteración como resultado de un cambio en el marco de lectura del ADN. Normalmente las consecuencias de este tipo de mutaciones son mucho más drásticas que las producidas por las sustituciones de pares de bases al afectarse seriamente los niveles o la actividad de las proteínas codificadas por los codones afectados por la mutación.

3.- ¿Porque es necesario añadir a los ensayos de mutagenicidad una fracción subcelular de hígado de mamífero?

En mamíferos, incluyendo el hombre, los xenobióticos son sometidos a una serie de reacciones de detoxificación tanto enzimáticas como no-enzimáticas con el fin de incrementar su polaridad y facilitar su eliminación. Sin embargo, en determinados casos, estas reacciones pueden dar lugar a metabolitos secundarios capaces de reaccionar con el material genético. Estos sistemas enzimáticos pueden ser parcial o totalmente inactivos o estar ausentes en bacterias, levaduras y líneas celulares. Por ello, y con el fin de mimetizar en lo posible las condiciones que se dan in vivo, son habitualmente incorporados en los ensayos in vitro en la forma de una fracción subcelular de hígado de mamífero.

Carcinogénesis Química:

1. Define carcinogénesis química
(capacidad de producir una neoplasia por un agente químico)

2. Etapas de la carcinogénesis química
(iniciación, promoción y progresión)

3. Tipos de carcinógenos
(genotóxicos: endógenos y exógenos, y no genotóxicos o epigenéticos)

4. Características de los cancerígenos epigenéticos
(especificidad, existencia de un umbral, reversibilidad y citotoxicidad)

Carcinogénesis Experimental:

1. ¿Cuál es la razón más importante que justifica la utilización de animales en la evaluación de la carcinogenicidad de una sustancia química?

2. Para asegurar que una sustancia química es probablemente cancerígena para el hombre, las pruebas realizadas en animales deben ser:

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

- a) Limitadas
- b) Suficientes
3. ¿Qué se entiende por oncología experimental?
4. ¿En cuántos estadios puede ser clasificada la evolución espontánea de un cáncer?
5. Señale al menos dos lesiones precancerosas en los animales.
6. La primera descripción de carcinogénesis química en animales data de:
 - a) 1894
 - b) 1904
 - c) 1914
 - d) 1924
7. Además de los roedores ¿son útiles otras especies de animales? Si es así, cite algunas y comente su utilidad.
8. ¿Qué vía de administración se debe utilizar en una prueba de carcinogenicidad de una sustancia química en la rata?
9. ¿Cuál es la dosis máxima a probar en un ensayo de carcinogenicidad en animales?
10. ¿Cuál es la edad apropiada para el inicio de una prueba de carcinogénesis experimental?
11. Si se utiliza el ratón en un estudio de carcinogénesis experimental ¿cuánto tiempo debe durar la prueba?
12. En el caso de un ensayo realizado en rata ¿cuántas hembras en total deben ser utilizadas para una evaluación carcinogénica?

Clasificación Clínica y Patológica de las Neoplasias

1. Señale la importancia del conocimiento de la clasificación de las neoplasias para un toxicólogo.
2. ¿En qué datos se basa el diagnóstico de tumor maligno? ¿Qué técnicas, además de la microscopía óptica, se utilizan para su diagnóstico y clasificación?
3. ¿Cuáles son las principales ventajas de las clasificaciones internacionales de consenso de las neoplasias?
4. Señale las clasificaciones histopatológicas más utilizadas.
5. ¿Qué utilidad tiene la clasificación ICD-O de la OMS?
6. Indique los cuatro grandes grupos en los que pueden clasificarse las neoplasias y sus características generales.
7. Señale los tipos más frecuentes de carcinoma y su epitelio de origen.
8. ¿Qué cambio clínico-biológico fundamental supone la ruptura de la membrana basal por un carcinoma?
9. ¿En qué grupo se encuadran las neoplasias malignas más frecuentes?
10. Indique los dos grupos en los que se suelen clasificar los sarcomas y algunos de los tipos de neoplasia de cada grupo.

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

11. Señale los dos factores más importantes que determinan el comportamiento biológico de los sarcomas de partes blandas.
12. Describa de forma general la clasificación de la OMS de los linfomas y los criterios utilizados para definirlos.
13. ¿Qué son las leucemias y cuáles son las bases de su clasificación en el sistema de la OMS?
14. Señale las características generales de los melanomas.
15. ¿Cuál es el origen embriológico de los sarcomas?
16. Señale las clasificaciones más usadas para agrupar desde el punto de vista pronóstico las neoplasias.
17. ¿Cuáles son los criterios para establecer el estadio de una neoplasia según la clasificación TNM?
18. Señale las posibles ventajas de una clasificación molecular y genética de las neoplasias

Epidemiología del cáncer

PREGUNTAS

- 1.- ¿Cómo se puede medir el impacto del cáncer en una población?

(2º párrafo Epidemiología Descriptiva)

El impacto del cáncer en una población se podrá valorar, fundamentalmente, a través de: a) la mortalidad (defunciones), que traduce la letalidad de la enfermedad; b) la incidencia (casos nuevos), que indica el riesgo de presentar una enfermedad; c) la prevalencia (casos nuevos y antiguos), que se refiere especialmente a la carga asistencial que produce la enfermedad, y d) la supervivencia, que refleja la historia natural de la enfermedad y la efectividad del tratamiento.

- 2.- Habitualmente las tasas de incidencia o mortalidad de cáncer se presentan como tasas brutas o como tasas estandarizadas por edad, ¿qué utilidad tiene una tasa estandarizada por edad?

(2º párrafo de las Aportaciones de la Epidemiología Descriptiva al Control del Cáncer)

Se utilizan cuando se trata de comparar el riesgo o probabilidad de presentar un cáncer entre poblaciones con diferente estructura de edad (más o menos envejecidas). Con la estandarización de tasas se trata de eliminar las diferencias debidas únicamente a la distinta estructura de edad de las poblaciones comparadas.

Se utilizan para comparar la incidencia o mortalidad por cáncer entre áreas geográficas diferentes o entre períodos de tiempo diferentes.

- 3.- ¿En qué se basa el concepto de que el cáncer es evitable?

(1º párrafo Cáncer y Factores de Riesgo)

La mayoría de los cánceres están relacionados con factores extrínsecos, y por tanto, potencialmente evitables. La investigación desarrollada a lo largo del siglo XX, si bien no ha concluido en el conocimiento de las "causas del cáncer", ha logrado establecer asociaciones, en algunos casos causales, entre factores de riesgo y algunos cánceres, llegando a considerar como un hecho la evitabilidad del cáncer, y a cuantificar en qué proporción, diferentes factores de riesgo contribuyen a la mortalidad por cáncer en una población, o en qué proporción un cáncer sería evitable si se eliminara

Evaluación del riesgo cancerígeno y mutagénico de los productos químicos

Preguntas

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

1. ¿Cuál es la principal diferencia que se observa en los requisitos de información estándar sobre mutagenicidad y carcinogenicidad establecidos en REACH con respecto a los fijados en la normativa anterior?
2. ¿Qué ensayos de mutagenicidad hereditaria en células germinales *in vivo* están incluidos en el Reglamento de métodos de ensayo?
3. ¿Es obligatorio llevar a cabo un estudio de carcinogenicidad para sustancias, clasificadas como mutágenas en células germinales, con un volumen de producción superior las 1000 toneladas?
4. En la Unión Europea ¿podrá clasificarse, en el año 2011, una sustancia como mutagénica en células germinales sobre la base de resultados positivos en ensayos *in vitro*?
5. ¿Cuál sería, antes y después del 1 de diciembre de 2010, la clasificación para carcinogenicidad de una sustancia que induce mutaciones en células de mamíferos *in vivo* pero los datos procedentes de ensayos de carcinogenicidad en animales son inadecuados?
6. ¿Puede basarse la clasificación de una mezcla, para carcinogenicidad o mutagenicidad en células germinales, en los datos procedentes de ensayos realizados con la propia mezcla?
7. En la nueva normativa europea sobre productos químicos, ¿quiénes son los responsables de identificar los peligros de las sustancias y mezclas y decidir su clasificación?
8. ¿Quién, según el Reglamento REACH, es responsable de la evaluación del riesgo de las sustancias?
9. En la Unión Europea, ¿existe alguna restricción para las sustancias clasificadas como cancerígenas o mutagénicas?
10. Si una sustancia se cataloga como extremadamente preocupante y se incluye en el anexo XIV de REACH, su uso estará sujeto a autorización. ¿En qué casos se concederá la autorización si la sustancia está clasificada como mutágena categoría 1B y no se ha podido determinar un umbral?

Respuestas:

1. La principal diferencia radica en la obligatoriedad de llevar a cabo ensayos con animales.
2. El ensayo de letalidad dominante en roedores (B.22) y el ensayo de translocación hereditaria en el ratón (B.25)
3. No. Se presupondrá por defecto que es probable que exista un mecanismo genotóxico de carcinogenicidad y no tendrá que realizarse el ensayo.
4. Sí, siempre que la sustancia presente además una estructura-actividad análoga a la de mutágenos conocidos de células germinales. La sustancia se clasificará en la categoría 2.
5. Antes del 1 de diciembre de 2010, los criterios de clasificación que deben aplicarse son los establecidos en la Directiva DSD y, por lo tanto, la sustancia no se clasificará como cancerígena. Después del 1 de diciembre de 2010, serán de aplicación los criterios de clasificación del CLP y la sustancia podrá considerarse como un cancerígeno potencial y clasificarse en la categoría 2.
6. No. La clasificación de las mezclas se basará en los datos de ensayos disponibles para los componentes individuales de la mezcla. Siguiendo el criterio del "caso por caso", sólo 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.
7. La responsabilidad recae, principalmente, en sus fabricantes, importadores y usuarios intermedios, independientemente de que entren en el ámbito de aplicación del Reglamento REACH.
8. En principio, todo solicitante de registro deberá presentar un informe sobre la seguridad química, cuando la cantidad de sustancia que produce o importa alcance las 10 Tm/año. Los usuarios intermedios, también, deberán responsabilizarse de evaluar los riesgos que planteen los usos que hagan de la sustancia cuando dichos usos no figuren en la FDS que han recibido de sus proveedores. Además, si la Agencia, en colaboración con los Estados miembros, estima que hay fundamentos para considerar que una sustancia constituye un riesgo para la salud humana o el medio ambiente, deberá incluirla en el plan de acción móvil comunitario de evaluación de sustancias y asegurarse de que dicha sustancia es evaluada por la Autoridad Competente designada para ello.
9. Actualmente sólo existe una restricción para las sustancias cancerígenas o mutagénicas clasificadas en las categorías de peligro más grave, cat. 1 y 2 (Directiva DSD) o cat. 1A y 1B (Reglamento CLP). Estas sustancias no se admitirán en las sustancias y mezclas comercializadas para su venta al público en general cuando su concentración sea igual o

MODULO 9. Mutagénesis y Carcinogénesis Química

supere el límite de concentración específico establecido en el anexo VI del Reglamento CLP o la concentración pertinente fijada en la Directiva DPD.

10. Sólo se autorizará si las ventajas socioeconómicas compensan el riesgo y no hay sustancias o tecnologías alternativas adecuadas.
-

Autores :

1. **Mutagénesis química**
Oscar Herrero Felipe. Universidad Nacional de Educación a Distancia
 2. **Carcinogénesis química**
Eduardo de la Peña de Torres. Investigador.
Consejo Superior de Investigaciones Científicas
 3. **Carcinogénesis experimental**
Paulino García Partida. Catedrático de la Universidad Complutense, Madrid.
Carlos César Pérez García, Profesor y Director del Animalario de la Universidad de León
Cándido Gutiérrez Panizo. Catedrático de la Universidad de Murcia.
 4. **Clasificación clínica y patológica de las neoplasias**
Francisco Ayala de la Peña. Médico Adjunto Oncología.
Hospital Morales Meseguer. Murcia
 5. **Epidemiología del cáncer**
Carmen Martínez García. María José Sánchez Pérez.
Registro de Cáncer de Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública
 7. **Evaluación del riesgo cancerígeno y mutagénico de los productos químicos**
Carmen Barrueco Fernández-Cuervo. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
-

Expertox

Programa Internacional de Postgrado a Distancia
Postgrado en Toxicología - 12

Postgrado en Toxicología



Edita: Ilustre Colegio Oficial de Químicos. Sevilla. España
Repetto M (Ed), Cd-ROM 2012
www.mastertox.es

ISBN: 84-695-3142-6
Depósito Legal: SE-1047-08