

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Cáncer basocelular en poblaciones expuestas y no expuestas a arsénico

*Drs. OSVALDO IRIBARREN B, CARLOS BARRÍA M, EDUARDO HERMOSILLA G,
LUIS MONTES M, JAIME HERNÁNDEZ N, JOSÉ SAN MARTÍN M*

*Servicio de Cirugía, Patología y Dermatología, Hospital Coquimbo, Servicio de Cirugía, Anatomía Patológica,
Hospital RH Glover, Chuquicamata*

RESUMEN

Se presenta un estudio de incidencia de CBC por exposición a arsénico, entre enero de 1990 y diciembre de 1999. El grupo expuesto está constituido por residentes en Chuquicamata y Calama (provincia de El Loa), operados de CBC en el Hospital de Chuquicamata y el grupo de no expuestos comprende a los residentes en los valles interiores de la IV Región (Vicuña, Limarí y Choapa). Hubo 247 pacientes en el primer grupo y 205 en el segundo. La radiación UVB en la IV Región fue de 1382 erg/cm²/año y de 1556 erg/cm²/año en Calama (12,2% mayor en ésta). La localización más frecuente del tumor en ambas áreas fue en la cara. En El Loa, el tumor fue más frecuente en áreas no expuestas del cuerpo a UVB en relación a la IV Región $p=0,0001$. La edad media de aparición del tumor fue similar en ambas áreas, $p=0,24$ y no hay diferencia de incidencia por sexo entre las regiones, $p=0,566$. La tasa de incidencia en la IV Región fluctuó entre 9,1 y 28,9 x 100.000 en los diez años y en la provincia El Loa fluctúa entre 49,1 y 119,2 x 100.000. El RR para el desarrollo de CBC fue en los diferentes años, entre 3 y 8 veces mayor en la provincia de El Loa. En conclusión, este estudio muestra que existe una fuerte asociación y una probable relación causal entre la exposición a arsénico en suspensión aérea y la aparición de CBC en el área de Chuquicamata y Calama.

PALABRAS CLAVES: *Cáncer basocelular, exposición al arsénico*

SUMMARY

We report the incidence of basal cell carcinoma (BCC) in relation to arsenic exposure among 247 residents of Chuquicamata and Calama (Loa province), who underwent surgical resection for BCC at the Chuquicamata hospital between January 1990 and December 1999. The group is compared to 205 non-exposed subjects from the inner valleys of the Fourth Region of Chile (Vicuña, Limarí and Choapa). The UVB in the fourth region is 1382 erg/sq cm/yr and 1556 erg/sq cm/yr in Calama (12.2% higher in the latter). In both regions, the most common tumor location was the face. In anatomical areas without sun exposure the tumor was more frequent in residents of the Loa province ($p=0.0001$). The tumor appeared at similar ages in both geographical locations ($p=0.24$), and there is no difference in the incidence by gender ($p=0.566$). BCC incidence in the fourth region ranged from 9.1 to 28.9 per 100.000 ha during this study period, whereas the incidence in Loa province ranged from 49.1 to 119.2 per 100.000 ha. Relative risk (RR) for BCC was 3 to 8 times higher in the Loa province compared to the group in the fourth region. In conclusion, this study shows a strong association and a probable causal relationship between airborne arsenic exposure and the development of BCC in people living in the cities of Chuquicamata and Calama.

KEY WORDS: *Basal cell carcinoma, arsenic exposure*

INTRODUCCIÓN

Se considera a la radiación ultravioleta como el mayor factor de riesgo para el desarrollo de cáncer basocelular de la piel (CBC).¹⁻⁵ Por otra parte, hay abundante información sobre carcinogénesis cutánea experimental en animales inducida por arsénico^{6,7} y numerosos estudios epidemiológicos muestran que el arsénico ingerido, como As⁺³, puede producir cáncer de piel en el hombre.⁶⁻⁹ Sin embargo, no hay información sobre el efecto del arsénico en suspensión en el aire como factor de riesgo para el desarrollo de CBC.

La IV Región de Coquimbo, ubicada entre la latitud 29° y 32° Sur, está tipificada como semiárida por la presencia del anticiclón del Pacífico. Presenta hacia el oriente un área de valles interiores, con elevación entre 1.000 y 2.800 m snm, con clima de estepa templada, soleado todo el año y una radiación UVB (fracción beta del espectro UV) de 330 watts/m²/mes en el verano. En esta zona vive el 52% de la población regional.¹⁰ Por su configuración geológica, sin volcanismo y, por la baja densidad de faenas mineras de cobre, tiene en las corrientes superficiales de agua una concentración de As inorgánico menor de 0,017 mg/l.¹¹ La norma OMS establece que el agua de consumo humano debe tener una concentración de As menor de 0,05 mg/l.¹²

En consecuencia, este metal no representa un factor de riesgo concurrente para el desarrollo del CBS en la IV Región.

La provincia de El Loa, II Región, ubicada entre la latitud 22 y 23 sur, está tipificada como zona árida de desierto. En el borde oriental del desierto de Atacama, con una elevación entre 2.200 y 2.600 m snm, se ubican las localidades de Calama y Chuquicamata que reúnen el 80% de la población de la provincia (123.863 personas, Censo 1992).

Esta provincia tiene una media de 350 días sol/año y no hay mediciones publicadas de UVB, aunque algunos informes señalan una radiación UV total de 537 cal/m²/día.¹³ La presencia de actividad volcánica genera altas concentraciones de As en las aguas. En esas localidades se realiza abatimiento del As en el agua de consumo humano desde 1977 y 1964, respectivamente. Sin embargo, como consecuencia de las faenas mineras de cobre, se han detectado concentraciones de As en suspensión aérea sobre las concentraciones ambientales máximas permisibles (0,008 mg/m³),¹³ alcanzando en áreas industriales concentraciones de 0,116 mg/m³.¹⁴

La diferencia de 10 grados de latitud entre las regiones significa una mayor dosis anual de radia-

ción UVB en el paralelo 22. Aunque no hay información exacta disponible, la radiación UVB podría ser entre 12 y 24% mayor en El Loa si se asume un comportamiento de la UVB similar al descrito para el hemisferio norte a igual latitud.¹⁵

El objetivo del estudio es comparar las tasas de CBC en la provincia de El Loa (área expuesta a arsénico ambiental) con la tasa de los valles interiores de la IV Región, la cual constituye un área libre de arsénico, con clima semejante y con radiación UVB medida. Para evaluar las características climáticas se compara además, la cantidad de radiación UVB en ambas áreas.

MATERIAL Y MÉTODO

Esta investigación fue diseñada como estudio de cohorte abierta, entre enero de 1990 y diciembre de 1999. El grupo de expuestos (habitan un área con arsénico ambiental) incluye los beneficiarios del Servicio Médico CODELCO residentes en Chuquicamata y Calama que fueron operados de un CBC primario. El grupo no expuestos (habitan un área sin arsénico) comprende a los residentes en los valles interiores de la IV Región operados por la misma razón. Todos los casos de CBC fueron validados con estudio histológico confirmatorio. En el período, los hospitales de Chuquicamata y Coquimbo son los únicos que cuentan con Anatomía Patológica en las respectivas regiones por lo que los casos confirmados histológicos representan a todos los pacientes tratados. Se identificaron 247 casos de Chuquicamata y 205 pacientes entre los habitantes de Vicuña, Limarí y Choapa (IV Región).

Los datos de los pacientes se ingresaron a una base de datos Epi Info y se analizaron los casos según los atributos de sexo, edad, año de presentación, localización corporal, procedencia geográfica y seguimiento.

Para definir la radiación UVB de ambas áreas se consideró la serie de datos registrada en el observatorio astronómico El Tololo (latitud 30° 10' S, 2.200 m snm) en 1998 y 1999.⁴ Dado que no hay datos de la radiación UVB en El Loa, se construyó un modelo matemático para definir la cantidad de radiación UVB local; este modelo considera la latitud (inclinación zenital), el flujo de radiación solar, coeficiente de opacidad de la atmósfera, la declinación solar y, un factor de depleción por ozono con una humedad relativa constante.^{16,17} El modelo fue validado en un estudio previo⁴ que muestra la total correspondencia entre los valores teóricos del modelo y la radiación UVB medida en El Tololo.

Para definir la cantidad de arsénico en cada área, se consideraron las mediciones industriales y

residenciales realizadas en Chuquicamata entre 1990 y 1993 y de agua potable en el mismo período¹⁵ y las mediciones del Laboratorio del Ambiente del Servicio de Salud Coquimbo de 1999.¹¹

Las tasas se estandarizaron a número de casos por 100.000 habitantes a partir de los pacientes del estudio, de los datos de población del censo de 1992 del INE,¹⁸ y de beneficiarios del Servicio Médico CODELCO Chile Chuquicamata. La población considerada para los valles IV Región es de 120.730 personas. La población beneficiaria de CODELCO 1999 es de 28.502 personas.

Para el análisis estadístico de factores asociados se utilizó la dódima de Chi cuadrado y prueba exacta de Fischer según correspondiera. Para

comparar las medias en muestras independientes se utilizó el test de Student, con una significancia de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La radiación UVB incidente anual es de 1382,6 erg/cm² en los valles de IV Región (paralelo 30) y de 1556 erg/cm²/año en El Loa (paralelo 23); 12,2% mayor en esta zona (Figuras 1 y 2). Para destacar el efecto de la inclinación zenital se agrega la radiación UVB acumulada en el paralelo 53 (Punta Arenas).

La edad media de los pacientes de la IV Región es de 68,07 años, $s = 13,19$ (intervalo de con-

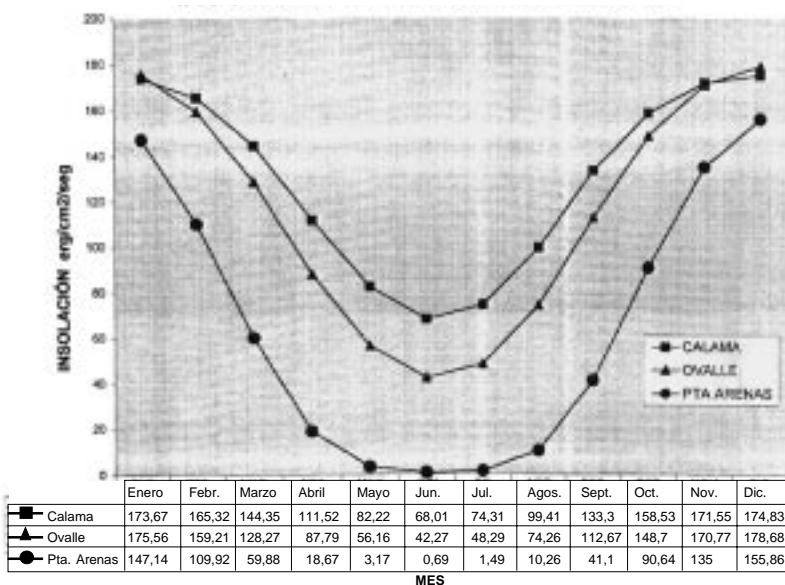


Figura 1. Insolación acumulada anual.

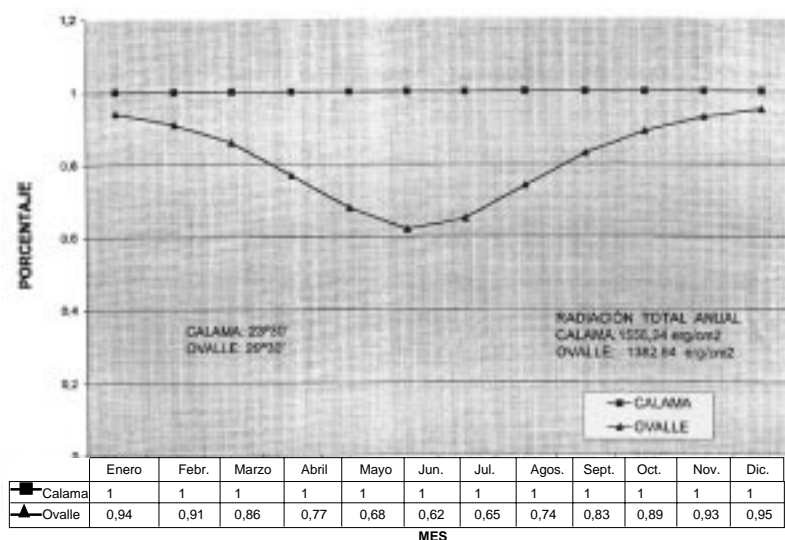


Figura 2. Diferencia porcentual de insolación entre Ovalle y Calama.

fianza 95% = 66,27; 69,87); la edad en El Loa es de 51,49 años, $s = 12,61$, intervalo de confianza 95% = 49,92; 53,06, $p = 0,24$.

La cara es la primera frecuencia de localización: 150/205 en IV Región y 127/247 en El Loa. Al comparar la frecuencia de CBC en áreas cutáneas no expuestas (tórax, abdomen, periné, muslos) se observan 31/205 en IV Región y 79/247 en El Loa, $p = 0,001$. Las diferencias de número de casos con la suma total de CBC corresponde a tumores ubicados en zonas corporales de exposición ocasional como cuello, brazos o muslos.

Las tasas de CBC x 100.000 personas, entre 1990 y 1999, en los valles interiores de la IV Región fluctúa entre 9,1 (valor menor, pesquisado en 1990) y 28,9 (valor mayor, en 1999). Las tasas en la provincia El Loa en el mismo período fluctúan entre 49,1 (correspondiente al año 1994) y 119,2 (valor más alto, en 1993).

La comparación de incidencia estratificada por sexo muestra 154 hombres y 92 mujeres en El Loa y 122 hombres y 83 mujeres en la IV Región. $RR = 1,05$ $p = 0,566$, intervalo de confianza 95% = 0,91; 1,92. No hay diferencia de la incidencia por sexo entre las áreas estudiadas.

El riesgo relativo (RR) para el desarrollo de CBC es entre 7 y 8 veces mayor para la provincia El Loa en los primeros 4 años del estudio, decrece a casi 5 veces en el bienio 1994 y 1995 y se estabiliza en alrededor de 3 veces mayor para los residentes en la provincia de El Loa desde 1996 en adelante (Tabla 1).

DISCUSIÓN

Este estudio tiene la limitación de presentar una variable confundente con la presencia de arsénico en el agua hasta 1964 en Chuqui y 1977 en Calama. El hidroarsenismo presente hasta esos años, y que se eliminó con el abatimiento, también puede desempeñar un rol de factor asociado que no pudo ser evaluado en este estudio.

El aumento de la radiación UVB determina un factor de amplificación del riesgo de CBC en piel

expuesta. Por cada 1% de aumento de la UVB se produce un aumento de $1,7 \pm 0,5$ de incidencia de la tasa de CBC.¹⁹ Si se considera la diferencia de 12% de la radiación UVB anual, entre ambas zonas, se puede esperar un RR de CBC 0,24 veces mayor en El Loa (teórico). Sin embargo, el riesgo relativo real es entre 3 y 9 veces superiores a lo largo del estudio.

Cuando se comparó la frecuencia de CBC en áreas cutáneas cubiertas y expuestas a radiación UVB se encontró que en El Loa hay una alta frecuencia en áreas no expuestas, con diferencia estadística significativa. Los hallazgos en conjunto, de RR sostenidamente mayor de 2 (alto significado epidemiológico) en El Loa y la alta incidencia de CBC en piel cubierta entre los habitantes de El Loa (diferencia clínica y estadística significativa), permiten plantear la presencia de un factor distinto a radiación UVB que induce la aparición de CBC, que puede atribuirse al arsénico en suspensión en el área El Loa.

Aunque la comparación de la edad muestra que los pacientes de El Loa debutan con CBC 17 años antes que en la IV Región, estadísticamente son grupos comparables ($p = 0,24$). Creemos que esta menor edad puede originarse en que la población en estudio de El Loa corresponde, de preferencia, a personas laboralmente activas y de menor edad, que trabajan en CODELCO Chuquicamata. En cambio, en los valles de la IV Región hay una pirámide de población ajustada a la realidad chilena.

En conclusión, este estudio epidemiológico confirma estudios chilenos y extranjeros sobre la relación entre exposición a radiación UVB y CBC.^{4,5} Cuanto mayor es la exposición a UVB mayor es la incidencia de CBC. Por otra parte, muestra un riesgo relativo de CBC para la provincia de El Loa que no corresponde sólo a la diferencia de radiación UVB que existe con el área de los valles interiores de la IV Región. Los datos del estudio muestran que existe una fuerte asociación y una probable relación causal entre la exposición a arsénico en suspensión y la aparición de CBC en la población

Tabla 1

CÁNCER BASOCELULAR. VALLES INTERIORES IV REGIÓN Y PROVINCIA EL LOA TASA X 100.000

Valles interiores	9,1	10,7	14,9	16,6	9,9	11,5	14,9	25,6	27,3	28,9
El Loa (tasa teórica)	11,2	13,2	18,4	20,5	12,2	14,2	18,4	31,7	33,3	35,8
El Loa (tasa real)	77,2	105,2	133,2	119,2	49,1	56,1	52,6	70	108,7	87,7
Riesgo Relativo	8,5	9,8	8,9	7,1	4,9	4,8	3,5	2,8	4	3
Año	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999

Tasa teórica: 12% de mayor UVB en El Loa aumenta teóricamente en 24% la tasa de CBC local.¹⁹

del área de Calama y Chuquicamata. Este es el primer informe de esta naturaleza en Chile y se requerirán nuevos estudios con mediciones directas de UVB en el área de Chuquicamata para confirmar la presente investigación y buscar otras causas que también pueden influir en el desarrollo de CBC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dahl E *et al*: Basal cell carcinoma. An epidemiologic study in a defined population. *Cancer* 1992; 70: 104-7.
2. Rosso S, Zanetti R, Martínez C *et al*: The multicentre south european study "Helios II". Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinoma of the skin. *Br J Cancer* 1996; 73: 1447-54.
3. Iribarren O, San Martín J, Alcázar A *et al*: Carcinoma basocelular. *Epidemiología y factores de riesgo. Rev Chil Cir* 1995; 47: 123-27.
4. Iribarren O, Montes L, Barría C *et al*: Cáncer basocelular en área costera y valles interiores, IV Región. *Rev Chil Cir* 2000; 52: 503-10.
5. Viajinac HD, Adanja BJ, Lazar ZF *et al*: Risk factors for basal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2000; 39: 611-6.
6. Safai B: Management of skin cancer. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*; 1997. Vincent De Vita. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincot & Co 1883; 903.
7. Bates M, Smith A, Hopenhay Rich C: Arsenic ingestion and internal cancer: a review. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 462-76.
8. Smith A, Hopenhayn - Rich C, Bates M, Goeden H *et al*: Cancer risks from arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect* 1992; 97: 259-67.
9. Boonchai W, Green A, Ng J *et al*: Basal cell carcinoma en chronic arsenicism occurring in Queensland, Australia, after ingestion of a asthma medication. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 664-9.
10. Klarián J, Ramírez M: Estudio de Red Asistencial IV Región. Informe geográfico 1998. Servicio de Salud Coquimbo. Ministerio de Salud, Chile.
11. Laboratorio del Ambiente. Departamento de Salud del Ambiente. Servicio de Salud Coquimbo. Comunicación personal, 1999.
12. Arman F, Tondel M, Chowdhury I *et al*: Relations between exposure to arsenic, skin lesions and glucosuria. *Occup Environ Med* 1999; 56: 277-81.
13. Reglamento sobre condiciones sanitarias y ambientales básicas en los lugares de trabajo. Ministerio de Salud, Chile. Diario Oficial de la República de Chile 29 de abril de 2000.
14. Santolaya R, Salazar L, Sandoval M *et al*: Arsénico. Impacto sobre el hombre y su entorno, II Región de Chile. CIEMA. División Chuquicamata, Codelco, Chile 1994; 39-56.
15. Madronich S, McKenzie L, Martyn M *et al*: Changes in ultraviolet radiation reaching the earth's surface. *Ambio* 1995; 24: 143-52.
16. Allen CW: Astrophysical quantities. 3rd ed. University of London 1973; 126.
17. Kunckel W: Observatorio Las Campanas - Carnegie Institution. La Serena 2001; Comunicación Personal.
18. Instituto Nacional de Estadísticas, Chile: Estimaciones de población por sexo, regiones, provincias y comunas 1996; Fascículo E/CHI 1.
19. Lonstreth J, De Grujil F, Kripke M *et al*: Effects of increased solar ultraviolet radiation on human body. *Ambio* 1995; 24: 159-65.