

Cáncer en la región de Antofagasta, con especial referencia al cáncer vesical y al cáncer pulmonar

Cancer in the Antofagasta region of Chile, with special reference to cancer of the urinary bladder and to lung cancer.

Dr. Carlos Montoya-Aguilar¹

Resumen

Se presenta el perfil oncológico de la Región de Antofagasta. Mediante la comparación de la mortalidad regional por las distintas localizaciones de cáncer con la mortalidad nacional y de otras áreas se deduce que persiste un exceso de mortalidad por cáncer vesical (2002-2004) y broncopulmonar (2001-2004), en hombres y en mujeres; y que hay un exceso de cáncer renal y hepático en varones y un exceso de cáncer pancreático en mujeres. Se descarta el papel del envejecimiento poblacional en lo que respecta a los cánceres de vejiga y de pulmón.

Se discuten las características de estos cánceres en Chile y en otros países: mortalidad, incidencia, tendencias, relación con el sexo y con otros factores posibles. Se citan las investigaciones nacionales relativas a la presencia y papel del arsénico en el aire, agua, alimentos y procesos laborales en la región.

Las diferencias por sexo sugieren que: el cáncer vesical se relaciona con el ambiente general más que con el ambiente laboral (los excesos son similares en ambos sexos); el cáncer pulmonar, con el ambiente general y con el ambiente laboral (proceso metalúrgico); el cáncer renal y el del hígado, con circunstancias atíngentes al género masculino pero probablemente no con el arsénico en el caso del cáncer hepático; y el cáncer de páncreas, posiblemente con el ambiente general.

En Antofagasta y regiones vecinas hay menos mortalidad por cánceres digestivos y de próstata y ovario. Esta extensión en el espacio contrasta con la especificidad regional de los excesos.

Se recomienda continuar e intensificar la investigación, monitoreo y control multisectorial de aquellos cánceres cuyo exceso persiste desde hace varias décadas en la Región de Antofagasta.

Palabras clave: epidemiología regional; Antofagasta; cáncer vesical; cáncer pulmonar; cáncer de páncreas; cáncer del riñón; cáncer del hígado; cánceres del aparato digestivo

Recibido el 22 de junio, 2007. aceptado el 10 de septiembre de 2007

1 Profesor titular de Salud Pública, Universidad de Chile. <cmontoya@minsal.cl>

Abstract

We present the oncological profile of Antofagasta Region, within a general regional approach to the state of health of the population.

Through the comparison of regional mortality for the different cancer localizations with mortality in the country and in other regions, we show a persistent excess of bladder and lung cancer in men and women; an excess in kidney and liver cancer in men, and an excess of pancreatic cancer in women. The role of age structure is discarded, at least as far as bladder and lung cancer are concerned.

The characteristics of these cancers in Chile and other countries are discussed: mortality, incidence, trends, relationships with gender, and to other possible factors. The previous national investigations related to the presence and the role of arsenic in the air, in drinking water, in food and in occupational processes in the region are cited.

Gender associations suggest that: bladder cancer is related to the general environment more than to occupation (the excess is similar for both sexes); lung cancer is related both with the general and the occupational (copper smelting) environment; kidney and liver cancer, with men-related circumstances but probably not with arsenic, in the case of hepatic cancer; and pancreatic cancer, possibly with the general environment.

In both Antofagasta and neighboring regions there is less mortality than in the country as a whole from cancers of the digestive tract and of prostate and ovary. This spatial extension does not apply to the cancers found to be in excess in Antofagasta.

We conclude that research, monitoring and multisector control must continue and be intensified regarding the types of cancer for which a regional excess has persisted over several decades.

Key words: regional epidemiology; Antofagasta; bladder cancer; lung cancer; kidney cancer; pancreas cancer; liver cancer; cancers of the digestive system

INTRODUCCIÓN

El perfil oncológico de la Región de Antofagasta ha llamado la atención desde hace mucho tiempo, por el exceso de cáncer traqueobroncopulmonar. (1, 3, 4, 5) el cual ha sido atribuido principalmente al arsénico presente en el ambiente de la región. Un examen detallado de las estadísticas de mortalidad permite completar aquel perfil, precisando el comportamiento local de tumores de otras localizaciones y la situación en regiones colindantes. Este artículo tiene por objeto exponer estas características. Se enmarca en un enfoque regional de los estados de salud de la población.

Material y método

Utilizando las estadísticas oficiales de población y defunciones publicadas por el Departamento de Estadística e Información en Salud (DEIS) del Ministerio de Salud correspondientes a los años 2001, 2002, 2003 y 2004 (6), se calcularon las tasas de mortalidad por sexo y Servicio de Salud para once localizaciones de cáncer. No se dispuso de las cifras de muertes clasificadas por sexo y edad que hubieran permitido ajustar las tasas según estas variables. Para compensar esta falta y poder sacar conclusiones de la comparación de las tasas entre los Servicios, estos fueron clasificados de acuerdo al porcentaje de

población de adultos mayores de cada sexo, lo cual permitió descartar la influencia del distinto grado de envejecimiento de las poblaciones sobre la frecuencia extrema de ciertos cánceres.

Resultados

En el cuadro 1 se presentan las tasas de mortalidad masculina por aquellas localizaciones de cáncer cuya frecuencia relativa en Antofagasta excede el nivel nacional; y también las de los tipos de cáncer que se dan ahí con menor frecuencia que en el resto de Chile.

CUADRO 1:
COMPARACIÓN DE TASAS DE MORTALIDAD DE CHILE Y DE LA REGIÓN DE ANTOFAGASTA PARA DETERMINADAS LOCALIZACIONES DE CÁNCER, AÑOS 2001 A 2004. SEXO MASCULINO

| Localizaciones | Antofagasta. Tasas por 100 000 | | | | Chile. Tasas por 100 000 | | | |
|------------------|--------------------------------|--------|--------|-------|--------------------------|--------|--------|--------|
| | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
| Vejiga urinaria | .. | 8.20 | 9.48 | 10.79 | .. | 2.63 | 2.41 | 2.62 |
| Tr, Br y Pulmón | 49.81 | 48.78 | 40.83 | 46.76 | 17.43 | 17.47 | 16.63 | 18.33 |
| Riñón y pelvis | .. | 4.92 | 6.56 | 10.79 | .. | 3.63 | 3.81 | 4.23 |
| Hígado y vbih. | .. | 6.56 | 8.02 | 5.04 | .. | 4.95 | 5.61 | 5.00 |
| Páncreas | 3.32 | 4.51 | 5.83 | 5.75 | 4.18 | 4.91 | 5.13 | 4.88 |
| Colon | 5.81 | 6.56 | 3.65 | 3.96 | 5.18 | 4.65 | 5.36 | 5.27 |
| Estómago | 19.09 | 12.30 | 16.40 | 16.55 | 25.77 | 27.02 | 26.14 | 25.45 |
| Esófago | 5.81 | 4.10 | 4.01 | 3.96 | 5.80 | 5.98 | 5.85 | 5.32 |
| Vesícula y vbeh. | 4.98 | 3.28 | 2.55 | 2.88 | 6.06 | 6.18 | 6.50 | 6.36 |
| Próstata | 15.36 | 13.94 | 15.67 | 11.85 | 16.85 | 17.45 | 18.68 | 18.35 |
| Leucemia y LNH | .. | 5.33 | 4.37 | 2.88 | .. | 7.42 | 7.40 | 7.17 |
| Total tumores | 170.59 | 151.25 | 153.83 | 149.9 | 128.17 | 131.81 | 133.67 | 134.11 |

Se observa un exceso moderado del gran grupo de causas de muerte que corresponde a Tumores (C00-D48 de la CIE 10). Las localizaciones con exceso consistente en los tres años 2002 a 2004 son: tráquea, bronquios y pulmones (C33-C34), vejiga urinaria (C67), hígado y vías biliares intrahepáticas (C22) y riñón y pelvis urinaria (C64.X y C65.X).

Los tipos con baja frecuencia son: cáncer de esófago (C15), de estómago (C16), de vesícula y vías biliares extrahepáticas (C23-C24), de próstata (C61.X) y leucemia sumada a linfoma no Hodgkin (C82-C85, C91-C95).

En el cuadro 2 se muestra lo que ocurre en el sexo femenino. El gran grupo de tumores tiene una frecuencia moderadamente inferior al nivel nacional. Los excesos corresponden a: tráquea, bronquios y pulmones; páncreas (C25), y vejiga urinaria. En cambio, presentan tasas inferiores a las correspondientes de Chile, las siguientes localizaciones: esófago, estómago, colon (C18), vesícula y vías biliares extrahepáticas, hígado y vías biliares intrahepáticas, y ovario (C56.X).

CUADRO 2:
COMPARACIÓN DE TASAS DE MORTALIDAD DE CHILE Y DE LA REGIÓN DE ANTOFAGASTA PARA DETERMINADAS LOCALIZACIONES DE CANCER, AÑOS 2001 A 2004. SEXO FEMENINO

| Localizaciones | Antofagasta. Tasas por 100 000 | | | | Chile. Tasas por 100 000 | | | |
|-----------------|--------------------------------|--------|--------|--------|--------------------------|--------|--------|--------|
| | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
| Vejiga urinaria | .. | 8.03 | 3.96 | 5.47 | .. | 1.37 | 1.42 | 1.56 |
| Tr.Br. Pulmón | 20.55 | 8.18 | 15.83 | 19.14 | 8.66 | 8.92 | 8.78 | 9.38 |
| Pancreas | 4.28 | 7.19 | 6.73 | 7.03 | 5.07 | 5.60 | 6.12 | 6.25 |
| Riñón y pelvis | .. | 3.38 | 1.58 | 3.52 | .. | 2.10 | 1.72 | 2.17 |
| Estómago | 5.99 | 10.99 | 9.10 | 7.03 | 12.44 | 13.38 | 13.12 | 12.61 |
| Esófago | 2.14 | 1.69 | 1.98 | 1.95 | 3.50 | 3.48 | 3.63 | 3.58 |
| Vesícula y vbeh | 14.56 | 13.11 | 12.67 | 7.03 | 16.35 | 17.80 | 17.61 | 15.69 |
| Colon | 5.57 | 1.69 | 3.56 | 5.08 | 6.19 | 6.37 | 6.89 | 7.12 |
| Hígado y vbih | .. | 3.81 | 2.77 | 3.12 | .. | 4.14 | 4.19 | 4.49 |
| Ovario | .. | 2.96 | 3.17 | 2.34 | .. | 3.85 | 4.07 | 4.05 |
| Total tumores | 130.58 | 129.82 | 112.41 | 112.88 | 120.88 | 123.81 | 124.24 | 124.15 |

El cáncer de la vejiga urinaria en Antofagasta

Aparte del cáncer pulmonar, cuya excepcional frecuencia en la región es bien conocida, llama la atención el lugar que ocupa el tumor maligno de la vejiga. La **mortalidad** por esta causa, en Antofagasta, es mucho mayor que la observada en cualquier otro de los 28 Servicios de Salud. En los hombres tiene el cuarto lugar entre los cánceres, cediendo sólo ante los de pulmón, próstata y estómago, en tanto que en el país tiene el lugar décimo tercero. En las mujeres de Antofagasta tiene una posición relativa que fluctúa entre la sexta y la octava, en tanto que a nivel nacional

tiene la posición décimo octava (año 2003). La tasa para ambos sexos en Antofagasta – 8,24 – contrasta con la tasa en el resto del país – 1,87 - (año 2004).

En el Cuadro 3 están las tasas de mortalidad por cáncer vesical en cada Servicio de Salud. Estos han sido ordenados según el porcentaje de adultos mayores en su población, con el objetivo de que quede a la vista la falta de influencia del envejecimiento poblacional sobre las diferencias de tasas entre Servicios.

CUADRO 3:
MORTALIDAD DE HOMBRES
POR CANCER VESICAL (por 100 000) EN SERVICIOS
DE SALUD DE CHILE (SS), AÑOS 2002 A 2004

RELACIÓN CON LOS PORCENTAJES
DE ADULTOS MAYORES (65 AÑOS Y MÁS)
EN LA POBLACIÓN DE LOS SERVICIOS.

| Los 28 SSdel país, ordenados según los porcentajes de adultos mayores en su población | % de adultos mayores (2003) | Tasas de mortalidad por cancer vesical | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|------|-------|
| | | 2002 | 2003 | 2004 |
| Iquique | 4,45 | 2,80 | 2,18 | 2,13 |
| Antofagasta | 4,52 | 8,20 | 9,48 | 10,79 |
| Metropolitano Sur Oriente | 5,04 | 1,53 | 1,00 | 2,11 |
| Metropolitano Central | 5,10 | 3,68 | 2,13 | 2,28 |
| Aysen | 5,22 | 1,96 | 0,00 | 0,00 |
| Concepción | 5,69 | 5,69 | 2,08 | 3,43 |
| Metropolitano Norte | 5,71 | 3,06 | 2,54 | 1,39 |
| Metropolitano Occidente | 5,75 | 1,30 | 2,03 | 1,28 |
| Llanquihue, Chiloé, Palena | 6,10 | 2,38 | 0,37 | 1,44 |
| Atacama | 6,12 | 4,13 | 3,68 | 3,66 |
| Magallanes | 6,26 | 2,37 | 2,46 | 2,45 |
| Arauco | 6,43 | 1,13 | 3,66 | 1,21 |
| Metropolitano Sur | 6,49 | 2,41 | 3,65 | 3,26 |
| Arica | 6,51 | 2,93 | 2,10 | 3,16 |
| O'Higgins | 6,93 | 2,19 | 0,96 | 0,95 |
| Bío Bío | 6,96 | 2,17 | 1,08 | 1,60 |
| Araucanía Sur | 7,10 | 2,98 | 1,71 | 2,24 |
| Maule | 7,12 | 1,28 | 1,26 | 1,04 |
| Aconcagua | 7,15 | 2,63 | 2,52 | 0,83 |
| Coquimbo | 7,25 | 3,73 | 0,63 | 4,62 |
| Osorno | 7,27 | 2,63 | 2,63 | 1,75 |
| Valdivia | 7,39 | 1,66 | 2,17 | 1,08 |
| Ñuble | 7,44 | 0,87 | 1,35 | 1,79 |
| Talcahuano | 7,64 | 1,03 | 3,34 | 3,90 |
| Valparaíso-San Antonio | 7,71 | 3,10 | 1,77 | 3,51 |
| Metropolitano Oriente | 7,79 | 4,59 | 5,10 | 3,78 |
| Viña del Mar-Quillota | 7,92 | 2,94 | 3,09 | 3,27 |
| Araucanía Norte | 8,53 | 1,77 | 1,98 | 1,99 |

Nota: La población femenina de Antofagasta es también una de las más jóvenes de Chile; su proporción de mayores de 64 años es la cuarta menor entre los SS del país.

En cuanto a niveles de mortalidad por cáncer vesical anteriores a los del período estudiado, disponemos de las tasas ajustadas de 1993 (5) y 1998 (25) para ambos sexos y de la razón hombres/mujeres en este año, cifras que podemos comparar con las de los años 2002 a 2004:

| Año | Mortalidad de ambos sexos | Razón hombres/ mujeres |
|------|----------------------------|---------------------------|
| 1993 | 1,7 por 100 000 | |
| 1998 | 1,6 por 100 000 (ajustada) | 1,5 |
| 2002 | 1,99 por 100 000 | 1,9 |
| 2003 | 1,91 por 100 000 | 1,7 |
| 2004 | 2,08 por 100 000 | 1,6 |

Además está documentado el hecho de que la mortalidad por cáncer vesical en el país se duplicó entre 1950-54 y 1990-92, en tanto que en Antofagasta aumentó 6,6 veces en el mismo período. La tendencia en la Región "tiene un punto de quiebre (al alza) alrededor de los años 80" (5, 30).

En 2004 la tasa de egresos hospitalarios por cáncer vesical en Chile fue 9,89 (ambos sexos). La **incidencia** aproximada del cáncer vesical en la Región y Servicio de Antofagasta debería ser conocida gracias al Registro de Cáncer que existe ahí. En 1998-1999 dicha tasa (anual), según el Registro, fue de 19 para ambos sexos; 26 para hombres y 11 por 100 000 para mujeres. El cáncer vesical ocupó el tercer lugar en incidencia entre los cánceres masculinos y el cuarto lugar entre los tumores femeninos diagnosticados en la región.. El otro registro regional de cáncer que existe en Chile es el de Valdivia; aquí la incidencia de cáncer vesical en ambos sexos (años 1993 a 1997) fue igual a 3 por 100 000 y no figuró entre los diez más frecuentes en ninguno de los dos sexos (7).

El cáncer de tráquea, bronquios y pulmones en Antofagasta:

Si bien la importancia de esta localización de cáncer en Antofagasta es bien conocida, es útil presentar, como se ha hecho para el cáncer vesical, las tasas de mortalidad por sexo en los años 2002 a 2004 en los Servicios de Salud del país, clasificados según el porcentaje de población de 65 y más años. En el Cuadro 4 se ratifica la observación de que este cáncer tiene en la región mencionada una mortalidad mucho más elevada, en ambos sexos, que en cualquier otro de los Servicios de Salud; y que esta posición no se debe a la estructura por edad de la población. Si hubiera que identificar otra característica que resalta en el Cuadro 4, ésta es la distribución geográfica de las mayores tasas, las cuales se dan en las latitudes

bajas, desde Arica hasta Aconcagua y Santiago (Gráfico 1). También aparecen tasas medianamente altas en Talcahuano, Osorno y Magallanes.

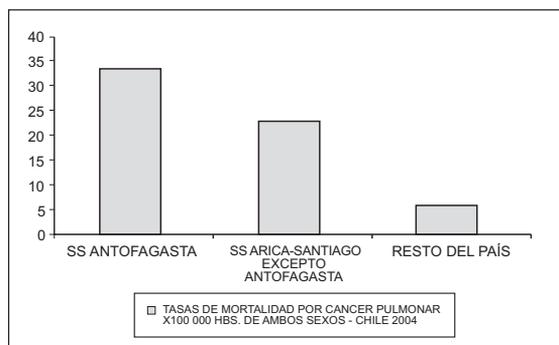
**CUADRO 4:
MORTALIDAD DE HOMBRES
POR CANCER SE TRÁQUEA, BRONQUIOS
Y PULMONES (por 100 000) EN SERVICIOS DE
SALUD DE CHILE (SS), AÑOS 2002 A 2004**

**RELACIÓN CON LOS PORCENTAJES
DE ADULTOS MAYORES (65 AÑOS Y MÁS) EN LA
POBLACIÓN DE LOS SERVICIOS**

| Los 28 SS del país, ordenados según los porcentajes de adultos mayores en su población | % de adultos mayores (2003) | Tasas de mortalidad por cáncer de tráquea, bronquios y pulmones | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------|-------|
| | | 2002 | 2003 | 2004 |
| Iquique | 4,45 | 30,79 | 13,11 | 25,55 |
| Antofagasta | 4,52 | 48,78 | 40,83 | 46,76 |
| Metropolitano Sur Oriente | 5,04 | 12,84 | 15,17 | 14,36 |
| Metropolitano Central | 5,10 | 21,62 | 13,60 | 18,21 |
| Aysen | 5,22 | 7,85 | 9,77 | 3,86 |
| Concepción | 5,69 | 12,16 | 9,38 | 13,05 |
| Metropolitano Norte | 5,71 | 18,69 | 18,63 | 20,64 |
| Metropolitano Occidente | 5,75 | 17,85 | 17,14 | 20,56 |
| Llanquihue, Chiloé, Palena | 6,10 | 8,33 | 8,44 | 10,81 |
| Atacama | 6,12 | 22,03 | 15,47 | 21,20 |
| Magallanes | 6,26 | 14,21 | 15,98 | 18,37 |
| Arauco | 6,43 | 5,65 | 8,53 | 9,70 |
| Metropolitano Sur | 6,49 | 20,01 | 19,19 | 20,68 |
| Arica | 6,51 | 18,55 | 20,98 | 28,48 |
| O'Higgins | 6,93 | 10,48 | 11,57 | 12,88 |
| Bío Bío | 6,96 | 12,49 | 6,49 | 9,07 |
| Araucanía Sur | 7,10 | 9,85 | 9,66 | 7,29 |
| Maule | 7,12 | 14,08 | 11,37 | 11,69 |
| Aconcagua | 7,15 | 15,79 | 16,79 | 22,32 |
| Coquimbo | 7,25 | 19,31 | 19,40 | 17,24 |
| Osorno | 7,27 | 20,18 | 14,92 | 14,86 |
| Valdivia | 7,39 | 11,04 | 14,62 | 12,94 |
| Ñuble | 7,44 | 5,21 | 8,08 | 9,83 |
| Talcahuano | 7,64 | 15,47 | 13,91 | 19,52 |
| Valparaíso-San Antonio | 7,71 | 23,47 | 24,36 | 28,11 |
| Metropolitano Oriente | 7,79 | 27,37 | 28,93 | 25,50 |
| Viña del Mar-Quilota | 7,92 | 20,59 | 22,30 | 25,69 |
| Araucanía Norte | 8,53 | 10,64 | 8,92 | 8,96 |

Nota: La población femenina de Antofagasta es también una de las más jóvenes de Chile: su proporción de mayores de 64 años es la cuarta menor entre los SS del país.

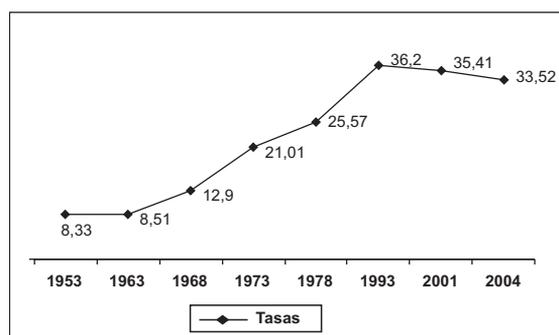
**GRÁFICO 1:
TASAS DE MORTALIDAD POR CANCER PULMONAR
X 100 000 HBS. DE AMBOS SEXOS. - CHILE 2004**



| SERVICIOS | TASAS |
|---------------------------------------|-------|
| SS ANTOFAGASTA | 33,52 |
| SS ARICA-SANTIAGO EXCEPTO ANTOFAGASTA | 22,87 |
| RESTO DEL PAÍS | 5,95 |

En la literatura nacional se encuentran datos acerca de la mortalidad de ambos sexos por cáncer pulmonar en Antofagasta, correspondientes a años anteriores (9). Estos se consignan en el siguiente gráfico:

**GRÁFICO 2:
TENDENCIA DE LA MORTALIDAD POR CANCER PULMONAR POR 100 000 HBS., AMBOS SEXOS, REGIÓN DE ANTOFAGASTA, 1953-2004**



| Año: | 1953 | 1963 | 1968 | 1973 | 1978 | 1993 | 2001 | 2004 |
|--------------------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
| Tasas por 100 000: | 8,33 | 8,51 | 12,90 | 21,01 | 25,57 | 36,2 | 35,41 | 33,52 |

Se aprecia un punto de quiebre a comienzos de la década del 70 (9). Mientras en Chile la mortalidad por este cáncer aumentó dos veces y media entre 1950-54 y 1990-92, en la Región de Antofagasta el aumento fue de 5,4 veces (30).

De acuerdo al registro de cáncer de Antofagasta, la incidencia en la Región (1998 a 1999) fue de 38 casos nuevos anuales por 100 000 en varones y de 9 casos en mujeres, ocupando el segundo y el cuarto lugar, respectivamente, entre todas las localizaciones de cáncer. Ello contrasta con la incidencia registrada en Valdivia en 1993 a 1997: 8,4 por 100 000 en hombres y menos de 5,2 en mujeres, con posiciones relativas tercera y menos de décima respectivamente, entre todos los tumores (7).

El cáncer de páncreas en Antofagasta:

Como se ve en el Cuadro 2, el cáncer de páncreas presenta una **mortalidad** moderadamente superior a la nacional en el sexo femenino, en los años 2002, 2003 y 2004. Hubo exceso en el sexo masculino, sólo en los años 2003 y 2004, en que las tasas fueron: 5,83 y 5,75 por 100 000.

En ninguno de los dos sexos se observó exceso en el año 2001.

El cáncer de riñón en Antofagasta:

La mortalidad por tumores de esta localización fue mayor a la nacional en los hombres, en los años 2002 a 2004 (Cuadro 1). Hubo exceso en el sexo femenino sólo en los años 2002 y 2004, en que las tasas fueron 3,38 y 3,52 por 100 000 (Cuadro 2). La tasa masculina ocupó el quinto lugar en el 2002, el cuarto lugar en el 2003 y el primer lugar en el 2004, entre las tasas de los 28 Servicios del país.

La tasa de mortalidad de ambos sexos aumentó 3,6 veces en Chile en el período 1950-54 a 1990-92. En la Región de Antofagasta, en cambio, aumentó 12,3 veces en el mismo período (30).

El cáncer de hígado y vías biliares intrahepáticas en Antofagasta:

En los hombres, esta localización de cáncer alcanzó un nivel de mortalidad superior al nacional en los años 2002 a 2004. En las mujeres, la mortalidad fue inferior a la nacional en los tres años mencionados. La mortalidad masculina por esta causa en Antofagasta ocupó el cuarto y el tercer lugar entre los 28 Servicios de Salud en los años 2002 y 2003; bajó al 11° lugar en el año 2004.

DISCUSIÓN

En torno al cáncer vesical.

En la región de Antofagasta, llama fuertemente la atención la mortalidad y morbilidad elevada por **cáncer vesical**, dentro del contexto nacional. En el plano internacional se sabe que esta enfermedad se presenta con intensidad en áreas industriales. En los Estados Unidos, país altamente industrializado, la **mortalidad** proyectada en 2007 alcanza a 6,73 por 100 000 en hombres y a 2,79 por cien mil en mujeres (10), cifras que son mucho mayores que las tasas nacionales de Chile: 2,55 en hombres y 1,45 en mujeres (2002 a 2004). En España las tasas de mortalidad del período 1975 a 1986 estuvieron en un rango que va desde 6,42 en la provincia de Cuenca hasta 21,91 en la provincia de Cádiz para los hombres, y desde 1,09 en Zamora hasta 2,69 en Alava, para las mujeres (13); más aún, en un área industrial de Cataluña, Vallés Occidental, se informan tasas de 52,2 en varones y de 5,4 en el sexo femenino, para el período 1992-1994 (14).

Para Chile, está documentada una alza de la mortalidad de dos veces entre 1950-54 y 1990-92

En cuanto a la **incidencia**, las tasas estadounidenses en los años 1999 a 2003 fueron de 38,2 casos en hombres y de 9,8 por cien mil en mujeres. La tasa masculina de este país fue aún superior a la elevada tasa registrada en los hombres de Antofagasta (v.s.) (10).

En Chile, año 2004, la relación entre muertes y egresos hospitalarios por cáncer vesical (ambos sexos), fue igual a 336 / 1592, es decir, 0,211. En EE UU se estimó, para el año 2007, cifras de 13750 muertes y de 67160 casos (ambos sexos), con una relación muertes/casos igual a 0,205 (10). Estos cuocientes pueden considerarse como una aproximación a la letalidad de este tumor. La misma relación aparece mucho mayor en la Región de Antofagasta: 39 muertes de ambos sexos en el año 2002 sobre 83 casos anuales registrados en 1998-1999; ello puede deberse, más que a una letalidad especialmente alta, a una omisión en el registro (v.i.)

Diversas publicaciones comunican estudios de casos y controles en los cuales se identifica como condicionantes del cáncer vesical al tabaco y a la exposición ocupacional a sustancias químicas, incluso el arsénico, tinturas, solventes, aceites y grasas industriales, carbón y óxidos metálicos, y al trabajo en las industrias del caucho y de fármacos. La asociación con ciertas ocupaciones como la carpintería y la crianza de animales puede deberse al uso de compuestos con arsénico en la preservación de la madera y como estimulantes del crecimiento, respectivamente. También se le ha asociado con el consumo de grasas en la dieta (15, 16, 17, 18). Diversos autores nacionales estudiaron el metabolismo del arsénico y su relación con los síntomas y signos del arsenicismo crónico y la presencia de este elemento en la región de Antofagasta y sus localidades, así como la relación cronológica con las variaciones en la metalurgia del cobre y con las medidas para reducir el arsénico en el agua potable (2, 3, 4, 9, 15, 16, 19, 20, 21, 22). El arsénico había aumentado en el agua a partir del quinquenio 1960-1964 y fue reducido fuertemente desde el quinquenio 1970-74; sin embargo, el contenido de arsénico en el aire continuó elevado, con sólo un moderado descenso en 1985-1992 (30).

El exceso de cáncer vesical en las mujeres de la región apunta a la presencia de un cáncérigeno –arsénico– en el ambiente general: aire, agua de bebida, hortalizas, mariscos, algas. La razón de mortalidad hombres / mujeres, igual a 1,79 en el trienio 2002-2004, es similar a la razón de 1,76 en el país,

lo cual sugiere que ambos sexos están afectados principalmente por la exposición en el ambiente general y que la diferencia entre los sexos se debe probablemente a una vulnerabilidad asociada al género masculino e independiente de la ocupación.. En cuanto a la presencia de arsénico en el aire que respira la población general, es sugerente su hallazgo en el material particulado asociado al embarque de concentrados de mineral en polvo por el puerto de Antofagasta (23).

En torno al cáncer broncopulmonar

Chile tiene todavía (año 2004) niveles moderados de mortalidad por esta causa, de 18,32, de 9,37 y de 13,90 por cien mil, en hombres y en mujeres y en ambos sexos, respectivamente; en Antofagasta estas tasas son: 46,76, 19,14 y 33,52 por cien mil. Para comparación, en EE.UU. se ha estimado para el año 2007 una tasa de mortalidad de ambos sexos de 55,15 por cien mil (10); y en España, para el año 2004, una tasa de 44,32 (24).

La magnitud de este problema en Chile no muestra variaciones importantes, entre 1985 y 2004 (25), a diferencia de la situación en los países industrializados. Sin embargo, en 1959-1961 las tasas de mortalidad eran de sólo 13,4 en hombres y 4,7 en mujeres (26). En 1978-1979 la tasa masculina había alcanzado su nivel actual – 19,2 – en tanto que en la mujeres la tasa permanecía en una cifra de 5,2 (27). En EE.UU. la tendencia de la mortalidad fue ascendente hasta alrededor de 1990, año en que comienza un descenso, pero limitado al sexo masculino. En Antofagasta la mortalidad subió marcadamente a comienzos de los años 70, alcanzó un máximo registrado en 1993 y ha tenido un comportamiento estable después (9). Esta variación corresponde a las fluctuaciones observadas en la contaminación ambiental por arsénico.

El arsénico ha existido desde siempre en las rocas del norte de Chile y regiones vecinas, y en las aguas que manan de ellas, en una elevada concentración que está descrita en la literatura médica nacional desde 1919 (8). La intensidad de su contacto con las poblaciones humanas y la percepción de sus consecuencias han dependido de actos antropogénicos. En 1962

empezaron a llegar a Santiago niños con alteraciones cutáneas, bronquiectasias y patologías vasculares y neurológicas. Hasta 1980, las publicaciones epidemiológicas se refieren a estas manifestaciones, sin mención de ningún tipo de cáncer (1, 2, 3). Rivara y Corey consignan que en 1952 se iniciaron en la planta de Chuquicamata (vecina a la ciudad de Calama), procesos metalúrgicos que aumentaron la contaminación del aire con As, con un máximo en 1979-88 (9). Veinte años después de 1952 aumenta la mortalidad por cáncer pulmonar en la región y a fines de los 80 el fenómeno es objeto de estudio, adoptándose en 1989 medidas de descontaminación en aquellos procesos y deteniéndose dos hornos de reverbero en 1991 (30). Por Ferreccio y Sancha sabemos que el contenido de As en el agua de bebida de la ciudad de Antofagasta subió bruscamente en 1958, al cambiarse la fuente; algo similar ocurrió con el agua de Tocopilla y Calama en 1971. La corrección comenzó en 1970 con la instalación de una planta de depuración para Antofagasta y se mejoró con una segunda planta para Calama, en 1979. En el año 2004 la concentración de As en el agua potable de la mayor parte de la región alcanzó un nivel acorde con la norma de la OMS (31). Un estudio de casos y controles de cáncer pulmonar, efectuado en 1994-96, mostró una asociación directa con el nivel de exposición al As hídrico, y especialmente con el nivel experimentado en el período 1958-70, cuando la concentración fue máxima (32). Los casos presentaron también un exceso de tabaquismo y del antecedente de haber trabajado en fundición de cobre. Otro estudio reveló que los excesos relativos de mortalidad por cáncer pulmonar y por bronquiectasia en 1989-2000 fueron mayores para la población nacida en 1950-70, cohorte que había estado expuesta a altas concentraciones de As en el agua durante su vida intrauterina o infantil temprana (33).

El mecanismo del efecto carcinogénico del As no está claro (34, 35) y algo similar ocurriría con el metabolismo y la detoxicación de este elemento (36). La localización de los cánceres y otras patologías asociadas coincide con los órganos en que se almacena en el cuerpo y con la principal vía de eliminación, que es la orina. Es de interés tener presente que hay compuestos orgánicos del

metaloide que se utilizan para mejorar la producción de huevos y carne de aves y la de carne de cerdo (37, 38); hay otros que se utilizan en el tratamiento de la tripanosomiasis africana y, en forma experimental, en el de algunos tipos de leucemia (39, 40).

La relación entre las 2222 muertes por cáncer broncopulmonar y los 3429 egresos por esta causa observados en Chile (2004) permite estimar una letalidad aproximada de 0,65. En EE UU el cociente entre las 160 390 muertes y los 213 380 casos nuevos estimados para el 2007 arroja una letalidad de alrededor de 0,75. Es posible que el denominador usado para la estimación chilena esté exagerado por algunos ingresos repetidos de ciertos pacientes. Tal como ocurre con el cáncer vesical, en la región de Antofagasta el cociente entre las muertes y los casos captados en el registro indicaría una letalidad tal que obliga a aceptar que existió omisión en dicho registro.

Los hombres fallecen por cáncer broncopulmonar (Chile, 2002-2004) en una proporción de 1,93 por cada mujer. En Antofagasta esta razón es 2,57, en los mismos años. Ambos sexos tienen un exceso de riesgo, atribuible al ambiente general; pero en los varones este exceso es mayor y se produjo antes, lo cual se debe probablemente a la exposición adicional en el ambiente de trabajo (28, 29). No debe olvidarse que, en otros países, el cáncer pulmonar, una vez ajustadas sus tasas por el consumo de tabaco, se asocia a los trabajadores textiles y portuarios y a los carpinteros y cocineros (17).

En torno al cáncer del páncreas

Esta localización presenta un moderado exceso de **mortalidad** en la región, el cual debe ser considerado a la luz de la tasa nacional, que es baja.. En EE UU, por ejemplo, la tasa del 2007 ha sido estimada en 11,48 por cien mil, con una relación muertes / casos nuevos igual a 0,898 y una tendencia ascendente que ha llevado a esta localización a ocupar el cuarto lugar entre todos los cánceres (10). La tendencia en Chile, hasta 1998, era estable, con una tasa de 4,5 en ese año (25). Sin embargo, en el año 2004 alcanza una tasa de 6 por cien mil. La variación ha sido similar

en Antofagasta (9). Los egresos hospitalarios por esta causa fueron 1191 en el 2004 y la muertes, 897, generando una relación muertes/egresos igual a 0,75. Los posibles factores identificados a nivel internacional incluyen: el tabaco, la dieta de tipo "occidental", el alcohol, la pancreatitis, la coleditiasis, la cirrosis y la diabetes (10). Dada la prevalencia selectiva de la coleditiasis y el cáncer vesicular en ciertas regiones de Chile, se examinó la posibilidad de una correlación positiva a través de los 28 Servicios de Salud, sin encontrarla.

En torno al cáncer del riñón y pelvis renal

Esta es otra localización tumoral a examinar en virtud de su exceso relativo en Antofagasta. En Chile (2002-2004) su **mortalidad** tiene una intensidad similar a la de España (2004) (41): 2.9 y 3.2 por cien mil, respectivamente, para ambos sexos; 3.9 y 4.8 en hombres; 2.0 y 1.7 en mujeres. En EE UU la mortalidad de ambos sexos esperada para el 2004 era 4.4 por cien mil (10, 42). En nuestro país la tendencia fue moderadamente ascendente desde 1985 hasta 1998, año en que llegó a ser de 3,1 (22). Entre 1950 y 1992 el ascenso anual para Chile (sin Antofagasta) fue de 5,6% anual (9). Como se desprende de las cifras citadas para el trienio 2002-2004, el ascenso parece haberse detenido. En EE UU la mortalidad aumentó hasta 1991, en hombres, y hasta 1992, en mujeres, y desde entonces permanecen estables. En cuanto a la **incidencia** del cáncer renal, en EE UU ella ha sido ascendente, llegando a 12,3 por cien mil en el 2004 (10, 28); en Chile tuvimos 874 egresos hospitalarios por esta causa en el 2004, lo que arroja una tasa de 5.43. Se deduce que la letalidad en EE UU se sitúa en torno a 0.36 y en Chile, a 0.53; la diferencia puede atribuirse en parte a un mayor empeño diagnóstico y terapéutico en aquel país (28). Tal como en España y EE UU, la mortalidad masculina es en Chile superior a la femenina, con una razón de masculinidad igual a 2.

Contra este telón de fondo nacional e internacional, Antofagasta se destaca por un nivel de mortalidad para ambos sexos de 5.3 por cien mil, que es 1.8 veces superior al nacional (2002-2004). El exceso es mayor en el sexo masculino – 1.97 veces – que en

el femenino -1.42 veces - y por lo tanto la razón H/M es igual a 2.7, mayor que la del país. La tendencia regional, como la nacional, podría estar en descenso, ya que la mortalidad registrada en 1995 era de 6.5. En el período 1950-1992 la mortalidad había aumentado a un ritmo más acelerado que el observado en el país: 7.9% anual (9).

En la literatura se menciona la asociación de este cáncer con el arsénico (9), lo cual es consistente con la importante presencia de este elemento en Antofagasta (v.s.). También se le relaciona con la obesidad, el tabaco, el asbesto, solventes orgánicos, herbicidas, cadmio, hipertensión arterial y un factor familiar (10).

En torno al cáncer primario de hígado y vías biliares intra hepáticas

El exceso de esta patología en hombres y su nivel inferior en mujeres de Antofagasta, respecto al nivel nacional (2002-2004) justifica considerarlo en el contexto nacional. En Chile la tasa de **mortalidad** de ambos sexos en ese período fue de 4.7; España presentó la misma tasa en el 2004 (21). Sin embargo, esta igualdad oculta el hecho de que la diferencia sexual es mucho mayor en ese país, con tasas de 7.49 en hombres, de 1.90 en mujeres y una razón H/M de 3.9. En Chile esas tasas son de 5.19 y 4.28, respectivamente, con una razón H/M igual a 1.2. También en EE UU la diferencia de mortalidad es alta entre los sexos. En Chile la tendencia de la mortalidad es estable (25). La razón entre muertes y egresos, 763 y 836, respectivamente, en 2004, fue de 0,91.

En la región de Antofagasta la mortalidad en 2002-2004 fue de 4.9 por cien mil, habiendo llegado a 6.2 en 1993. En hombres el exceso de la región sobre el país en el último período fue de 1.26; en mujeres, el país tuvo una tasa 1.33 veces la de la región. La razón H/M de Antofagasta es igual a 2.

Por lo tanto, si hay en Antofagasta uno o varios agentes que favorecen la carcinogénesis en el hígado, ello afecta a los hombres y no a las mujeres. Según la literatura, un factor podría ser el arsénico (43); pero este elemento se difunde en el ambiente general y

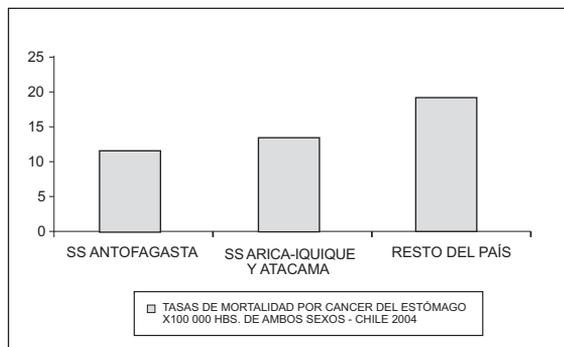
debería por ello afectar a las mujeres (v.s.). Otros factores que se mencionan son: las hepatitis B y C; la cirrosis hepática, condiciones que no muestran un comportamiento especial en la región con respecto al país. También se cita como condicionantes posibles al cloruro de vinilo y a las aflatoxinas. Queda la pregunta: ¿qué podría estar protegiendo contra este tumor a las mujeres de Antofagasta?

En torno a los cánceres que presentan en Antofagasta una mortalidad marcadamente inferior a las del país.

Como se ve en los Cuadros 1 y 2, ellos son los de estómago, esófago, vesícula, próstata, ovario y –en mujeres– colon. Se trata de patologías para las cuales se encuentran, entre los factores condicionantes invocados, los siguientes: el tipo de alimentación, asociado a obesidad y sedentarismo; determinados genes, que originan variaciones étnicas de la incidencia; hormonas; inflamación local ligada a irritantes (alcohol, tabaco) o a infecciones (*Helicobacter*). Puede contribuir, pero sólo en parte, el hecho de que Antofagasta tiene una población relativamente joven. La baja presencia de estas localizaciones explica el que Antofagasta no presente un exceso global del gran grupo de tumores. La relativa protección de que disfruta la población de Antofagasta respecto a estos tumores merece ser investigada, especialmente en el campo de las comidas, de las bebidas (sustancias en el agua), de la actividad física, del clima (radiación solar) y de los patrones genéticos. En 1990 se publicó una comparación de la incidencia de cáncer mamario y del grado de irradiación solar (calorías por cm² y por día) en distintas localidades de la Unión Soviética, haciendo notar que se trataba de un patrón mundial en que hacía excepción sólo el Japón, país con poco cáncer mamario y poca luz solar, pero con muy alta ingesta de vitamina D en una dieta abundante en pescado. Un factor confundente para esta relación es la asociación directa entre latitud y nivel socioeconómico; pero los autores sostenían que este último factor no explica toda la variación geográfica del cáncer en cuestión (44). Esta asociación con el déficit de vitamina D ha sido ratificada en una revisión reciente, y no sólo para el cáncer mamario, sino también para los de próstata y colon (45).

Para la ulterior investigación de los factores a que se ha aludido es necesario tener en cuenta la presencia de los cánceres en las regiones vecinas, abarcando así con la mirada la gran zona que llamamos Norte Grande, en que se comparte el clima desértico, una cultura y determinados componentes étnicos originarios y agregados. ¿Y qué encontramos? Encontramos que el Servicio de Salud ubicado inmediatamente al norte de Antofagasta, que es el de Iquique, comparte el patrón de mortalidad baja por cáncer del estómago de hombres y de mujeres; el de cáncer del esófago y cáncer de vesícula de mujeres, y el de cáncer de próstata, en cada uno de los cuatro años del período 2001-2004. La región directamente colindante por el sur, Atacama, tiene el mismo patrón de mortalidad baja por cáncer del estómago de hombres y de mujeres, de cáncer de vesícula y de colon de mujeres, y de cáncer de próstata, en cada uno de los años 2001 a 2004 (salvo que las tasas de mortalidad por cáncer de colon no están publicadas para el año 2001). El Servicio de Arica, al norte del de Iquique, comparte, de nuevo para todo el cuatrienio, el patrón de mortalidad baja por cáncer del estómago en las mujeres y por cáncer del esófago en hombres y en mujeres. (Gráfico 2). El Servicio de Salud de Coquimbo, que sigue al sur de Atacama y que inicia otra faja climática y cultural-económica, muestra un comportamiento enteramente diferente de este grupo de alteraciones: los niveles de mortalidad en el período estudiado – con muy pocas excepciones – son altos en relación a los del país o similares a ellos.

GRÁFICO 2:
TASAS DE MORTALIDAD POR CÁNCER DEL
ESTÓMAGO POR 100 000 HBS.
DE AMBOS SEXOS. CHILE, 2004



| SERVICIOS | TASAS |
|-----------------------------|-------|
| SS ANTOFAGASTA | 11,98 |
| SS ARICA, IQUIQUE Y ATACAMA | 12,43 |
| RESTO DEL PAÍS | 19,54 |

En torno a la situación en regiones vecinas de aquellos cánceres que se encuentran en exceso en la región de Antofagasta.

Sorprende encontrar que esta vez el fenómeno no se repite en aquéllas. Sólo en Atacama hay tasas altas (en comparación con las del país) en cada año del trienio 2002-2004, y sólo para el cáncer vesical. Se deduce que el efecto especial de los inductores de estos cánceres está circunscrito preferentemente a la región de Antofagasta. Sin embargo, y como se mencionó antes (Gráfico 1), se observa que en todo el territorio que va desde Arica hasta Valparaíso y Santiago, la mortalidad por cáncer pulmonar es más alta que en el resto del país (2001-2004), aunque sin alcanzar niveles comparables a los de Antofagasta.

Las conclusiones que apuntan al hidroarsenicismo como factor predominante en comparación con el riesgo ocupacional de exposición al arsénico (19), contrastan con las diferencias de mortalidad por sexos y subrayan la importancia de incorporar esta variable en el perfil a trazar.

CONCLUSIONES

Si bien es probable que haya un largo período de latencia entre la exposición a un agente cancerígeno y la aparición del cuadro clínico, es preocupante que la mortalidad por cáncer vesical y broncopulmonar en Antofagasta se mantenga en niveles muy altos en relación a la situación del resto del país. Ello hace necesario mantener medidas eficaces de control ambiental en la región, continuar monitoreando los posibles agentes en el aire, el agua, los alimentos y las personas, y cumplir con las normas de protección de los trabajadores y demás población expuesta.

La revisión continua del perfil oncológico de la Región y Servicio de Salud de Antofagasta debería servir como instrumento para revisar y dinamizar las actividades pertinentes. Entre los programas involucrados en el sector de la salud se encuentran: el de control de cáncer, el de salud ambiental y el programa de salud ocupacional, a nivel de la Seremi, del Servicio y de las Municipalidades. Las características epidemiológicas del problema- distribución geográfica, por sexo y en el tiempo - ofrecen claros elementos para la formulación de nuevos proyectos de investigación. En esto y en el control corresponde un importante papel a las empresas mineras, a las mutuales de salud ocupacional, a la Comisión del Medio Ambiente, al Servicio Nacional de Geología y Mineralogía, a las empresas de agua potable y a las Universidades regionales.

Referencias

1. Greiber R, et al, *Publicaciones del Servicio Nacional de Salud*, 1969
2. Borgoño J M, Greiber R, *Estudio epidemiológico del arsenicismo en la ciudad de Antofagasta*, *Rev Med Chile* 1971; 99/9: 702-07
3. Borgoño, J M, Venturino H, Vicent P, *Estudio clínico-epidemiológico de hidroarsenicismo en la segunda región*, *Rev med Chile*, 1980; 108: 1039-48
4. Sandoval H, Venturino H, *contaminación ambiental por arsénico en Chile*, *Cuad Med Soc* 1987; 28/1: 30-37
5. Rivara M I, *Evaluación del riesgo de morir por cáncer asociado a la exposición crónica a arsénico en la II*

- Región de Chile 1950-1990, *Presentación al Segundo Congreso Chileno de Epidemiología*, Santiago, 1993
6. Departamento de Estadística e Información en Salud del Ministerio de Salud de Chile, *Estadísticas de Natalidad y Mortalidad de los años 2000 a 2004; Egresos Hospitalarios según causa y edad*, 2004
 7. Vallebuona C, *Registros poblacionales de cáncer. Avances en Chile*, Presentación en: <http://epi.minsal.cl>
 8. Ministerio de Planificación, *Encuesta CASEN*, 1990
 9. Rívara M I, Corey G, *Tendencia del riesgo de morir por cánceres asociados a la exposición crónica al arsénico. Región de Antofagasta 1950-1993*, *Cuad Med Soc* 1995;36/4: 39-51
 10. National Cancer Institute, *Gobierno de EE UU, publicaciones en Internet*, 2007
 11. www.2.UCA.ES/hospital/atlas/veji_h.html
 12. Urrutia G et al, *Incidencia del cáncer de vejiga en Vallés Occidental, Cataluña, 1992-94*, *Centro Cochrane Iberoamericano*, 2001, publicación en Internet
 13. Cordier S, Clavel J, Limasset J C, et al. *Occupational risks of bladder cancer in France: a multicentre case-control study* *Int J Epid* 1993; 22/3: 403-11
 14. Stucker I, Bowyer J, Mandereau L, Hémon D, *Retrospective evaluation of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons*, *Int J Epid* 1993; 22/6 (Suppl 2): S 106-112
 15. Ferreccio C, González C, Mijlozavlevic V, Marshall G, Sancha A M, *Riesgo poblacional de cáncer por exposición a arsénico, Chile 1985-1992*, *Presentación al Tercer Congreso Chileno de Epidemiología*, 1997
 16. Venturino H, *Determinación de concentración de arsénico urinario en diferentes regiones de Chile*, *Cuad Med Soc* 1987; 28/1: 38-40
 17. Notani P M, Shah P, Jayant K, Balakrishnan V, *Occupation and cancers of the lung and bladder: a case-control study in Bombay*, *Int J Epid* 1993; 22/2: 185-91
 18. Tchernitchin A N, Tchernitchin N, *Posibles efectos en la salud de la contaminación de aire, agua y alimentos con arsénico en Chile*, *Rev Chil Nutr* 1991; 19/3: 149-63
 19. *Departamento de Programa sobre el Ambiente y Servicio de Salud de Antofagasta, Ministerio de Salud de Chile*, 1990, *Primera Jornada sobre arsenicismo laboral y ambiental II Región, Antofagasta*
 20. Santolaya B. R, Salazar L, Sandoval M, Santolaya C. R, Alfaro R, 1995, *Arsénico. Impacto sobre el hombre y su entorno II Región de Chile*, *Centro de Investigaciones Médicas y Ecobiológicas de Altura, Chuquicamata*
 21. Oyarzún J, *Algunos metales y metaloides con propiedades tóxicas o carcinogénicas: distribución natural y riesgos de contaminación en Chile*, *Rev Chil Salud Pública* 2001; 5/2-3: 96-101
 22. Santander M, Jamett A, Peña L, Gras N, Muñoz L, *Concentración de cobre y arsénico en niños en Chuquicamata*, *Ponencias Tercer Encuentro Científico sobre el Medio Ambiente*, Concepción 1989, pp.385-94
 23. Vallejo L R, Fuentesca J W, *Elementos traza tóxicos en particulado inhalable asociado a actividades de embarque de concentrado en polvo por el puerto de Antofagasta*, *Ponencias Tercer Encuentro Científico sobre el Medio Ambiente*, Concepción 1989, pp. 362-74
 24. CNE. ISCI.ES/htdocs/cáncer, publicación en Internet, 2007
 25. *Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile*, 2002, *Objetivos sanitarios para la década 2000-2010*, Santiago
 26. Boffetta P et al., *Mortality patterns and trends for lung cancer and other tobacco-related cancers in the Americas 1955-89*, *Int J Epid* 1993; 22/3: 374-84
 27. Matos E L, Parkin D M, Loria D I, Vilensky M, *Geographical patterns of cancer mortality in Argentina*, *Int J Epid* 1990; 19/4: 860-70
 28. Ferreccio C, González C, Solari J, Noder C, *Cáncer brocopulmonar en trabajadores expuestos a arsénico*, *Rev Med Chile* 1995; 124: 119-123
 29. Ferreccio C, González C, Mijlozavlevic V, Marshall G, Sancha AM, *Estudio de casos y controles de cánceres de pulmón y de vejiga y exposición a arsénico: Norte de Chile, 1994-1996*, *Presentación al Tercer congreso Chileno de Epidemiología*, Santiago, 1997
 30. Rívara, M I, Cebrián M, Corey G, Hernández M, Romieu I, *Cáncer risk in an arsenic contaminated area of Chile*, *Toxicology and Industrial Health* 1997; 13/2-3: 321-39
 31. Ferreccio C, Sancha A M, *Arsenic exposure and its impact on health in Chile*, *J Health Popul Nutr* 2006; 24(2): 164-75
 32. Ferreccio C, González C, Milosavlevic V, Marshall G, Sancha A M, Smith A H, *Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile*, *Epidemiology* 2000; 11 (6): 673-80
 33. Smith A H, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Liaw J, Ehrenstein O, Steinmaus C, Bates M N, Selvin S, *Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to arsenic in utero and in early childhood*, *Environmental health perspectives*, 2006; 114(8): 1293-96

34. Moore L E, Smith A H, Eng C, Kalman D, DeVries S, Bhargava V, Chew K, Moore II D, Ferreccio C, Rey O A, Waldman F M, *Arsenic-related chromosomal alterations in bladder cancer*, *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94 (22):1688-96
35. Martínez V, Creus A, Venergas WW, Arroyo A, Beck J P, Gebel T W, Surrallés J, Marcos R, *Evaluation of micronucleus induction in a Chilean population environmentally exposed to arsenic*, *Mutat Res* 2004; 564: 65-74
36. Vahter M, Concha G, Nermell B, Nilsson R, Dulout F, Natarajan A T, *A unique metabolism of inorganic arsenic in native Andean women*, *Eur J Pharmacol* 1995; 293: 455-62
37. [www.wspa-international.org/public files](http://www.wspa-international.org/public_files)
38. <http://www.alpharma.com.br>
39. Goodman y Gilman, *The pharmacological basis of therapeutics*, 9th ed. McGraw Hill
40. Hernández P, *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, 2000;16 (1): 67-69
41. CSIC. *Es/hispano, publicación en Internet*, 2007
42. Center for Disease Control, Atlanta, Gobierno de EE UU, *publicaciones en Internet*, 2007
43. American Cancer Society, *publicaciones en Internet*, 2007
44. Graham E D, Garland F C, Garland C F, *Sunlight and breast cancer incidence in the USSR*, *Int J Epid* 1990; 19/4: 820-24
45. Holick M F, *Vitamin D deficiency*, *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81