



Hacia la construcción de una Red latinoamericana  
en Salud Ambiental Infantil

- ★ XVI Congreso Argentino de Toxicología.
- ★ I Congreso Internacional de Toxicología de la Infancia y la Adolescencia
- ★ 30 Años de la Sociedad Argentina de Toxicología / Asociación Toxicológica Argentina
- ★ 10 Años de la Red Argentina de Toxicología - REDARTOX 1999-2009.
- ★ 10 Años de la Red de Toxicología de Latinoamérica y el Caribe - RETOXLAC 1999-2009

24 al 27 de junio del 2009 - Puerto Madryn - Chubut - República Argentina  
Sedes: Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco - Centro Nacional Patagónico Cenpat/Conicet) - Hotel Rayentray

# Factores etiológicos del cáncer infantil. Aspectos epidemiológicos. El caso de los campos electromagnéticos.

Conferencia: Dra. Elena Matos (Argentina)



Asociación  
Toxicológica  
Argentina

*30 años, construyendo el conocimiento  
de la toxicología para una mejor calidad de vida*

1979  
2009

# Defunciones por cáncer. Ambos sexos. Argentina. 2007<sup>1</sup>

	todas las causas		leucemias	
	Nº	tasa cruda*	Nº	tasa cruda*
todas las edades	57.651	146,5	1.834	4,6
menores 15 años	395	3,9	161	1,6

*\*por 100.000 individuos del mismo grupo de edad*

<sup>1</sup>Ministerio de Salud , Dirección de Estadística e Información de Salud,  
Información básica 2007

# Incidencia de cáncer infantil

**ROHA: Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino**

**FUNDACION KALEIDOS**      **Inicia en el 2000**

**Objetivo: recolectar datos de todos los casos de cáncer infantil**

- 1. aparecidos en una población definida**
- 2. en el que estén documentados**
  - **las características personales de los pacientes**
  - **detalles clínicos y anatomopatológicos de los tumores**
  - **recogidos en forma**
    - **continua y sistemática**
    - **a partir de distintas fuentes**
- **Actualmente recoge datos en todas las provincias cubriendo entre el 75 y el 100 % de los casos según la provincia**
- **Provee resultados nacionales y por provincia**

# Distribución de casos según la Clasificación Internacional de Cáncer Pediátrico (ICCC), período 2000-2005- por año, ROHA- Argentina

ICCC	Casos						Total	Promedio Anual	%	Tasa cruda*
	2000	2001	2002	2003	2004	2005				
I Leucemias	442	514	476	482	451	456	2821	470	37,0%	45,9
II Linfomas y Tumores Reticuloendoteliales	167	157	168	165	165	152	974	162	12,8%	15,8
III Tumores del Sistema Nervioso Central	221	238	250	234	248	238	1429	238	18,8%	23,2
IV Neuroblastoma y otros T. del Sistema Nervioso Periférico	79	69	71	52	64	91	426	71	5,6%	6,9
V Retinoblastoma	39	37	45	34	49	47	251	42	3,3%	4,1
VI Tumores Renales	60	60	59	65	67	67	378	63	5,0%	6,1
VII Tumores Hepáticos	17	14	22	21	14	19	107	18	1,4%	1,7
VIII Tumores Óseos	58	60	72	56	61	66	373	62	4,9%	6,1
IX Tumores de Partes Blandas	75	76	70	79	82	83	465	78	6,1%	7,6
X Tumores de Células Germinales	26	34	36	46	45	44	231	39	3,0%	3,8
XI Carcinomas y otros Tumores Epiteliales	18	20	19	20	28	17	122	20	1,6%	2,0
XII Tumores Varios e Inespecíficos	6	11	3	7	8	9	44	7	0,6%	0,7
Total	1208	1290	1291	1261	1282	1289	7621	1270	100%	123,9

\* Incidencia en niños menores de 15 años por 1.000.000.

# Mortalidad e Incidencia anual de cáncer infantil - Argentina

	MORTALIDAD 2007 (Estadísticas Vitales Nación)			INCIDENCIA 2000-05 (ROHA)		
	Nº casos	%	Tasa cruda*	Nº casos anuales	%	Tasa cruda*
todos los tumores	395	100	3,9	1270	100	12,4
leucemias	161	40,7	1,6	470	37,0	4,6

\*por 100.000 de niños < de 15 años

**Las leucemias infantiles son  
la forma más  
frecuente de cáncer infantil en la  
Argentina, al igual que en el  
resto del mundo**

# LEUCEMIA INFANTIL: FACTORES ETIOLÓGICOS

- **radiaciones ionizantes**
  - **bomba atómica en Japón, exposición postnatal**
  - **centrales nucleares, exposición paterna preconcepción**
- **radiaciones no ionizantes**
  - **CEM de extremadamente baja frecuencia**
- **contaminantes del aire volátiles carcinogénicos (benceno, tricloroetileno, dioxinas, 1,3-butadieno)**
- **pesticidas**
  - **uso hogareño y jardín**
  - **shampoo contra pediculosis (Menegaux et al. 2006)**
- **padres**
  - **exposición a solventes (benceno), pinturas, pigmentos**
  - **hábito de fumar**
  - **añosos a la concepción**
  - **madre**
    - **ingesta alcohol**
    - **uso marihuana**
    - **historia obstétrica (abortos, lactancia)**

# Leucemia infantil: factores etiológicos genéticos

- **Algunas enfermedades genéticas heredadas (Anemia Fanconi, síndromes de Down ,Bloom, Shwachman, Ataxia telangiectasia)**
  - Defectos en reparación de ADN
  - Aneuploidía
  - Anormalidades cromosómicas: translocaciones
- **Historia familiar de cáncer hematopoiético**
- **Niveles de folatos y polimorfismos en enzimas dependientes**

*Ref: Belson et al. Env Health Perspect 115/1:138-145 (2007)*

# Leucemia infantil: factores etiológicos genéticos

- **Polimorfismos genéticos que interfieren en el metabolismo y transporte de xenobióticos**
  - ej.: NQO1, gen que codifica enzima involucrada en detoxificación de quinonas \***
    - **quinonas: son compuestos aromáticos encontrados en plantas, metabolitos del benceno y quimioterápicos**
      - \* Guha et al. Am J Epidemiol 168:1221-32,2008*
- **Inhibidores de la Topoisomerasa II del ADN**
  - ej: algunos quimioterápicos**
  - Son enzimas que “desenredan” los problemas topológicos que surgen en el DNA de doble cadena durante la**
    - **transcripción**
    - **replicación de DNA**
    - **segregación cromosómica**

# Leucemia infantil: factores etiológicos infecciosos

- riesgo incrementado por retraso en la exposición a infecciones comunes (Greaves)
- introducción de infecciones nuevas debido a migraciones que produzcan mezcla de poblaciones alta e inusual (Kinlen)
  - en residentes con baja inmunidad colectiva
  - en áreas previamente aisladas
- exposición infecciosa *in útero* (Smith)

# Conclusiones

- Se piensa que las leucemias podrían originarse por una combinación de factores de susceptibilidad genética y exposiciones ambientales
- La causa de la mayoría de las leucemias es todavía desconocida

# CAUSALIDAD

**Cuáles son los criterios para evaluar si una sustancia, agente o proceso industrial está asociado con cáncer en el ser humano?**

# Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC), OMS [www.iarc.fr](http://www.iarc.fr)

## 1. Datos sobre exposición

- Información general sobre el agente
- Análisis y detección
- Producción y uso
- Ocurrencia y exposición

## 2. Estudios de cáncer en animales experimentales

## 3. Otros datos relevantes en humanos, animales y sistemas experimentales

- metabolismo
- toxicidad
- efectos reproductivos y de desarrollo
- efectos genéticos y relacionados
- mecanismos

# 4. ESTUDIOS DE CÁNCER EN HUMANOS

## Evaluación de

### 1. tipo de estudio

- **caso-control**
- **cohortes**

### 2. calidad de los estudios

- **diseño y análisis**
  - » **identificación de casos**
  - » **evaluación de exposición**
  - » **sesgos, factores de confusión, azar**
  - » **presentación de resultados**
  - » **métodos estadísticos**

### 3. inferencias sobre mecanismos de acción

### 4. criterios de causalidad

# Criterios de B. Hill para causalidad

- fuerza de la asociación (magnitud de RR/OR)
- consistencia de asociación en estudios diferentes (replicación de resultados)
- temporalidad (exposición antecede a enfermedad)
- gradiente biológico (dosis respuesta)
- plausibilidad biológica

# Medidas de asociación

En estudios de cohortes

$$RR = \frac{TI_e}{TI_{ne}} = \frac{\text{Tasa de Incidencia en expuestos}}{\text{Tasa de Incidencia en no expuestos}}$$

En estudios de casos y controles

$$OR = \frac{\text{relación expuestos/no expuestos entre los casos}}{\text{relación expuestos /no expuestos entre los controles}}$$

# el RR, y su aproximación, el OR

- *miden* en términos de probabilidad
- *Qué cosa?* la FUERZA DE LA ASOCIACIÓN
- *de quién?* de LA EXPOSICIÓN CON LA ENFERMEDAD

qué significa un OR o RR = 2 ?

*que los expuestos tienen un riesgo dos veces mayor que los no expuestos de tener la enfermedad*

## Intervalo de Confianza del 95% (IC)

- indica entre que valores posibles se encuentra el OR o el RR
- cuanto menor es el número de casos, mayor es el IC.
- si el IC incluye al 1, la diferencia no es estadísticamente significativa

**Clusters (agregaciones)**

# Clusters

- **QUE SON?**                    *agrupamientos de casos*
- **DONDE?**                    *en el tiempo y en el espacio*
- **CON QUÉ CARACTERÍSTICAS?**
  1. *número de casos **OBSERVADO** es **MAYOR** que el **ESPERADO***
  2. *la diferencia es estadísticamente significativa teniendo en cuenta*
    - *la historia natural de la enfermedad*
    - *las fluctuaciones al azar*

# CARACTERÍSTICAS DE LA INVESTIGACIÓN DE CLUSTERS

especificaciones muy claras de los casos en cuanto a

- *validación del diagnóstico*
- *agrupamiento en el tiempo*
- *contigüidad geográfica*

la enorme mayoría de estudios de este tipo corresponden a

- *leucemias*
- *linfomas*
- *cáncer infantil*

# Ejemplo de estudio de clustering (agregación)\*

## *Antecedentes*

- identificaron clustering de leucemias en UK
  - en el tiempo y el espacio
  - alrededor de residencia al diagnóstico

## *Nueva Hipótesis*

probar si hubo relación

- con el tiempo del nacimiento
- con el tiempo del diagnóstico
- reanálisis de 10.000 casos, 1969-1993

## *Resultados*

los datos sugieren

- que hubo exposiciones similares
- en tiempos similares
- antes del diagnóstico
- los hallazgos son consistentes con hipótesis infecciosas

**Hay una percepción popular de que  
el CÁNCER (en general)**

**y**

**las LEUCEMIAS INFANTILES**

**son**

**enfermedades ambientales centinela**

# Ejemplos de denuncias en la Argentina

## *“más” casos de leucemia infantil en la población*

- Pcia. de Chubut : fábrica de aluminio
- Pcia. de Santa Fe: curtiembres
- Gran Bs. As.: transformadores eléctricos (PCBs)

## *“más” casos de cáncer en*

- investigadores de laboratorios biológicos (FCEyN, Bs.As.)
- poblaciones vecinas a
  - ✓ industria de calcinación de carbón de petróleo (Gran Bs. As)
  - ✓ subestaciones eléctricas (Quilmes y Berazategui)
- trabajadores de central hidroeléctrica (CEM)

# evaluación CEM (IARC, OMS, 2001)\*

los CEM fueron evaluados como grupo 2B

que quiere decir GRUPO 2B?

El agente (mezcla) es posiblemente carcinogénico para el hombre.

Las circunstancias de exposición involucran exposiciones que son posiblemente carcinogénicas para el hombre

*\* IARC Monograph Vol 80, 2002 [www.iarc.fr](http://www.iarc.fr) monograph program*

# Grupo 2B, IARC (n=248)

## Polvos/fibras

- lana de vidrio
- fibras cerámica refractaria

## Metales y compuestos

- plomo
- cobalto y compuestos

## Combustibles y productos

- negro de carbón
- bitúmenes
- nafta (gasoline) y gases de combustión de nafta

## Otros

- acetaldehído
- auramina
- campos electromagnéticos (CEM)
- café

## Plaguicidas

- DDT

## Ocupaciones/industrias

- limpieza a seco
- imprenta procesos
- industria manufacturera textil

# asociación entre exposición a CEM y leucemias

- El efecto se limita a las leucemias infantiles
- los estudios epidemiológicos son consistentes en encontrar una asociación entre la exposición a campos magnéticos residenciales iguales o mayores de 0.4 microTeslas y una duplicación del riesgo de leucemia infantil
- No encontraron evidencias de asociación con dosis menores de 0.4 uT

# No se encontraron evidencias

- **que la exposición infantil a CEM esté asociada a**
  - **tumores de cerebro**
  - **cualquier otro tipo de tumores sólidos.**
- **que haya un riesgo incrementado de cualquier tipo de cáncer en adultos**

**HASTA AHORA NO SE PUDO  
ESTABLECER UNA  
EXPLICACIÓN CIENTÍFICA  
PARA LA ASOCIACIÓN OBSERVADA CON  
LEUCEMIAS INFANTILES**

WORLD HEALTH ORGANIZATION



International Agency for Research on Cancer



## WORLD CANCER REPORT



Edited by Bernard W. Stewart and Paul Kleihues

## Campos electromagnéticos

Algunos estudios han mostrado un riesgo de leucemia infantil ante la exposición residencial a altos niveles de campos electromagnéticos de frecuencia extremadamente baja, pero la causalidad no ha sido establecida.

(pág. 243)

2003, 351 pp.



Campos magnéticos de baja frecuencia y salud  
Buenos Aires, 2 de diciembre de 2005



# EVALUACIÓN DEL RIESGO SANITARIO

- **Aceptando** que la asociación observada entre los campos magnéticos y la leucemia infantil sea **causal** es posible evaluar el impacto sanitario
- Los cálculos más verosímiles indican que el porcentaje de leucemias infantiles atribuibles a los campos ELF es **bajo** (<1% - 5%)
- Teniendo en cuenta lo **raro de la enfermedad** y la **escasa ocurrencia de exposiciones elevadas**, el número de casos de leucemia infantil verdaderamente debido a los campos ELF representa un **pequeño impacto** sobre la salud pública



Campos magnéticos de baja frecuencia y salud  
Buenos Aires, 2 de diciembre de 2005



# ¿Qué tan grande es el riesgo?

En Italia se estimó que

- si los CEM-FEB fueran agentes cancerígenos
- y fuera cierto que determinarían un aumento del riesgo (x2) de producir leucemia en niños expuestos a más de 0,4  $\mu\text{T}$

se producirían en el país

- 1,3 casos por año asociados a la residencia cercana a electroductos (0,3% de los casos nuevos)
- 26,7 casos asociados a exposiciones domésticas (6,1% de los casos nuevos).

# Estimación del riesgo de leucemia en Europa

**En el caso de considerar que los CEM y las leucemias estuviesen asociados**

**los CEM serían responsables de 18 casos de leucemia anuales en toda la Unión Europea**

*\* Boffetta ( IARC), Mutation Research 608 (2006)  
157-162*

# Ejemplo de investigación de denuncia en la Argentina

**incidencia y mortalidad**

**por CÁNCER**

**en trabajadores**

**de una central hidroeléctrica,**

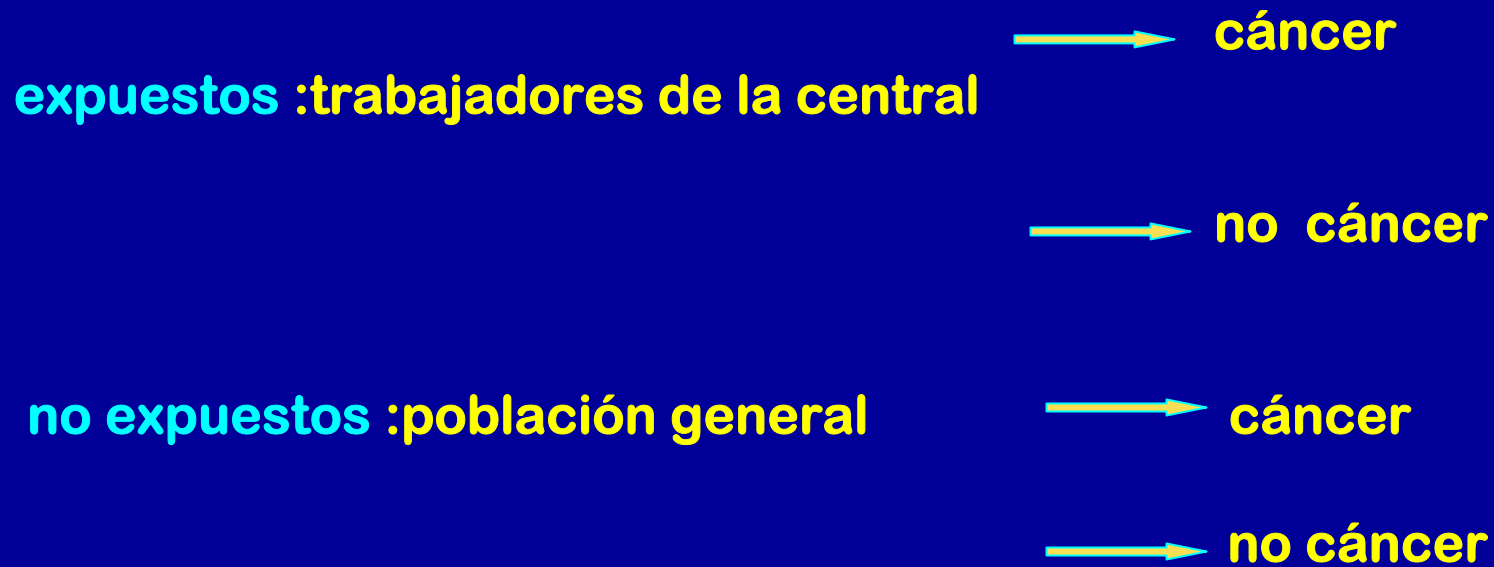
**expuestos a CEM**

# Hipótesis de trabajo

**La incidencia y/o la mortalidad por cáncer entre los empleados de la central hidroeléctrica**

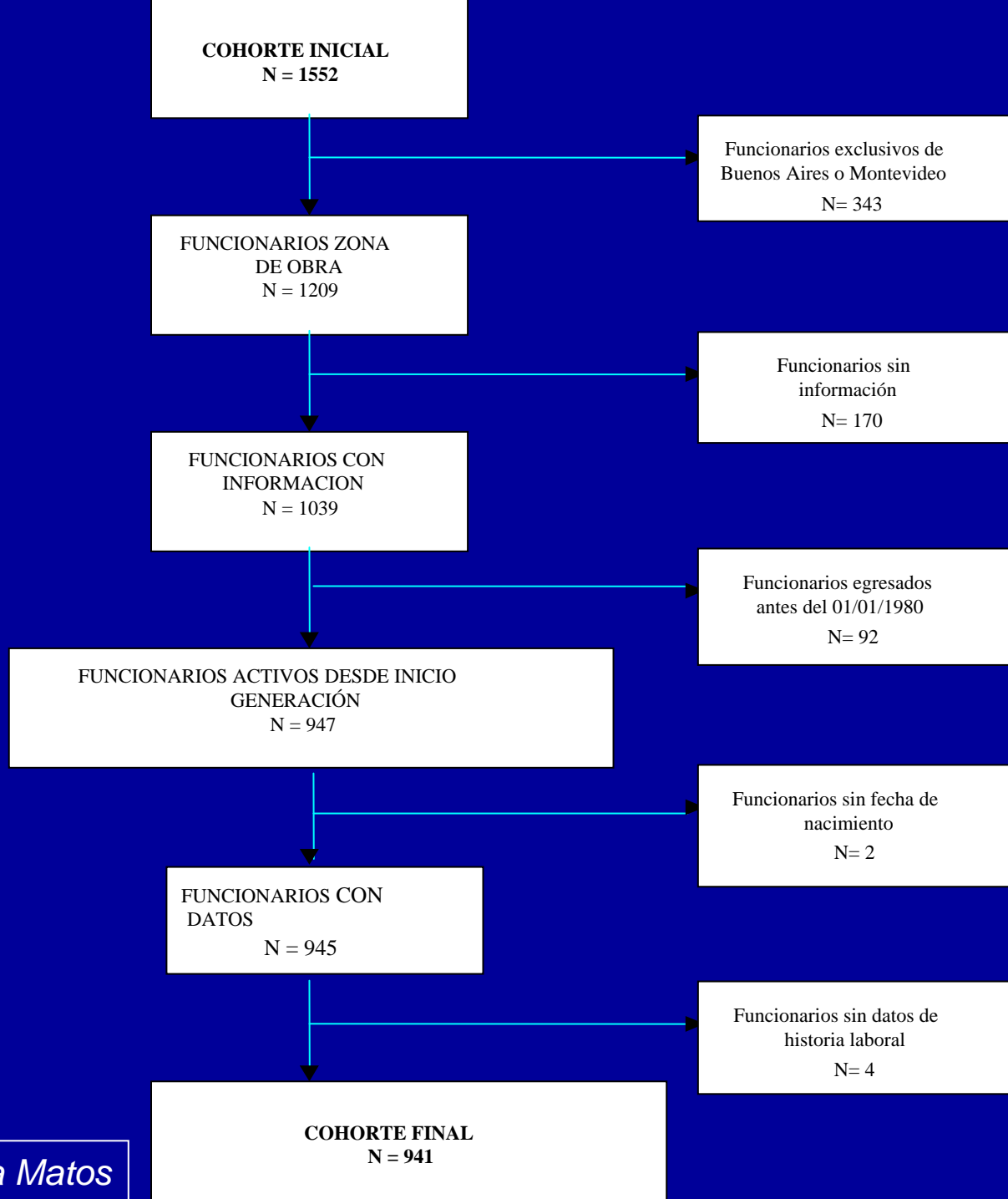
- 1. es mayor que la de la población general**
- 2. está asociada a la exposición a los campos electromagnéticos ( CEM) provenientes de las líneas de alta tensión que se inician en la central**

# ESTUDIO DE COHORTES



Los estudios de cohortes pueden ser

- **prospectivos** (europeo dieta y cáncer)
- **retrospectivos** (trabajadores de central hidroeléctrica)



# Datos de Personal provistos por la empresa

- Nombre
- Sexo
- Fecha de Nacimiento
- Nacionalidad
- Activo/Egresado
- Fecha de Alta
- Fecha de Baja
- Referencias de contacto (domicilio, teléfono)
- Sectores administrativos sucesivos de trabajo
  - Fecha de alta en cada sector
  - Fecha de baja en cada sector

# Cohorte estudiada

941 trabajadores

- 127 mujeres

- 814 varones

## *Exposición*

CEM en líneas de alta tensión en central hidroeléctrica

## *Período de seguimiento*

1/01/1980 a 01/05/2002

Perdidos al seguimiento: 6.5%

# fecha de finalización del seguimiento (follow-up)

para los casos de cáncer

**es la fecha de diagnóstico del tumor, o de fallecimiento en caso de no conocerse la primera**

para los fallecidos por otras causas

**es la fecha de muerte**

para los perdidos

**es la fecha de baja**

# estado vital para cada individuo

- **VIVO**
  - no cáncer
  - cáncer > validación diagnóstica
  
- **FALLECIDO**
  - causa de muerte
    - » cáncer > validación diagnóstica

# Medida de asociación utilizada

Razón de tasas de incidencia/mortalidad estandarizada (SIR/SMR)

$$\text{SIR}^* = \frac{\text{número OBSERVADO de casos}}{\text{número ESPERADO de casos}}$$

**SIR < 1 = incidencia inferior a la de la población de comparación**

**SIR > 1 = incidencia superior a la de la población de comparación**

**para que haya una diferencia estadísticamente significativa el**

**IC 95% no debe incluir el 1**

**\* Programa estadístico PAMCOMP**

# poblaciones de comparación

para el cálculo de los casos esperados

se utilizaron los datos de dos poblaciones

aledañas, que cuentan con Registro de

Tumores poblacional y proporcionaron

información

# Defunciones por cáncer

		Localidad A			Localidad B		
	O	E	SMR	IC	E	SMR	IC
V	21	26,4	0,8	0,5-1,2	33,8	0,6	0,4-0,9
M	2	2,1	1,0	0,1-3,5	2,3	0,8	0,1-3,1

**O:** observadas; **E:** esperadas, **SMR:** Razón de mortalidad estandarizada, **IC:** intervalo de confianza 95%

# Incidencia de Cáncer en la cohorte. Varones. 1/01/1980 a 01/05/2002.

VARONES	Registro de Tumores A				Registro de Tumores B			
	Sitio	Observados	Esperados	SIR	IC 95%	Esperados	SIR	IC 95%)
	<i>Todos</i>	46	49,1	0,9	0,7-1,2	59,1	0,8	0,6-1,0
	Próstata	7	3,5	2,0	0,8-4,1	4,0	1,7	0,7-3,6
	Colon	5	2,2	2,3	0,7-5,3	3,4	1,5	0,6-3,5
	Pulmón	5	8,1	0,6	0,2-1,4	13,2	0,4	0,1-0,9
	Piel	4	7,8	0,5	0,1-1,3	5,5	0,7	0,2-1,8

**n= 814    Personas-año de seguimiento: 13.579,6**

*Orden A: 1)pulmón 2)próstata 3)estómago 4)colon*

*Orden B: 1)pulmón 2)próstata 3)colon      4)estómago*

# Otros 25 tumores observados en varones (16 sitios)

- Estómago
- Gl. Salivales
- Hígado
- Linfoma H
- Linfoma NH
- Mieloma
- Recto
- Tiroides
- Vejiga
- Vías biliares
- Leucemia
- Orofaringe
- Páncreas
- 1<sup>ario</sup> desconocido
- Riñón
- SNC

# Incidencia de Cáncer en la cohorte. Mujeres. 1/01/1980 a 01/05/2002.

## MUJERES

### Registro de Tumores A

### Registro de Tumores B

Sitio	Obs	Esp	SIR	IC 95%	Esp	SIR	IC 95%
Todos	7	5,9	1,2	0,5-2,5	7,2	1,0	0,4-2,0
Mama	3	1,4	2,1	0,4-6,2	3,1	1,0	0,2-2,9
Cuello útero	1	1,3	0,8	0,0-4,5	0,8	1,3	0,0-6,9
Piel	1	0,7	1,5	0,0-8,6	0,4	2,5	0,1-13,9
Melanoma	1	0,2	6,5	0,2-36,1	0,8	1,3	0,0-6,9
Pulmón	1	0,1	7,0	0,2-38,8	0,2	4,9	0,1-27,3

**n= 127**

**Personas-año de seguimiento: 2.325,4**

# Medida de exposición

## 1. Mediciones de campo magnético en los distintos sectores de trabajo

- *expresadas en  $\mu T$ -año*

## 2. exposición acumulada para cada trabajador

*sumatoria del producto de la*

*exposición en cada sector de trabajo (máxima exposición medida)*

*por*

*el tiempo transcurrido en el mismo.*

# SIR por exposición acumulada a CEM .Varones.

percentilo	rango uT-año	Nº expuestos	edad (mediana)	Obs	Esp	SIR	95%IC
0	0,0	90	62	9	10,2	0,9	0,4-1,7
50	0,1-1,1	325	53	15	21,8	0,7	0,4-1,1
75	1,2-65,5	188	51	13	10,4	1,2	0,7-2,1
90	65,6-279,9	127	50	7	5,8	1,2	0,5-2,5
100	280,0-1311,2	84	46	2	2,0	0,9	0,1-3,3

# SIR por exposición acumulada a CEM. Mujeres

percentilo	Rango uT-año	N° expuestos	Edad (mediana)	Obs	Esp	SIR	CI 95%
0	0,0	7	54	0	0,6	--	--
50	0,1 -1,1	97	47	6	4,1	1,5	0,5-3,2
75	1,3-65,5	23	47	0	1,0	--	--
90	65,5 - 279,9	0	0	0	0,0	--	--
100	279,9- 1311,2	0	0	0	0,0	--	--

# CONCLUSIONES

**1- La incidencia y la mortalidad por cáncer en la cohorte de trabajadores fueron iguales a la incidencia y la mortalidad en las poblaciones generales de referencia para ambos sexos.**

**2- Para toda la cohorte la incidencia de cáncer no guardó ninguna relación con la exposición acumulada a campos magnéticos.**

- 1. No se detectó una relación entre la ocurrencia de cáncer y el tiempo trabajado.**
- 2. No se detectó una relación, para diferentes tipos de cáncer, con la exposición acumulada de los correspondientes funcionarios.**
- 3. Las exposiciones más altas se dieron en funcionarios que no presentaron cáncer**

**El estudio fué realizado por**

**Elena Matos - Argentina**

**Alvaro Ronco - Uruguay**

**Aldo Brandani - Argentina**

**Muchas Gracias**  
**por su atención**