

10

**EVALUACION EPIDEMIOLOGICA
DE RIESGOS CAUSADOS POR
AGENTES QUIMICOS
AMBIENTALES**

TOXICOLOGIA IV

CARCINOGENESIS QUIMICA

Sylvia Vega G.

1985



**CENTRO PANAMERICANO DE ECOLOGIA HUMANA Y SALUD
ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD**

EVALUACION EPIDEMIOLOGICA DE RIESGOS CAUSADOS POR AGENTES QUIMICOS AMBIENTALES

TOXICOLOGIA IV

CARCINOGENESIS QUIMICA

Sylvia Vega G.

1985



**CENTRO PANAMERICANO DE ECOLOGIA HUMANA Y SALUD
ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD**

TOXICOLOGIA IV
CONTENIDO

- Introducción	1
- Tipos de cáncer	2
- Cáncer y medio ambiente	3
- Carcinogénesis química	3
- Carcinogénesis experimental	4
- La carcinogénesis como un caso especial de toxicidad	5
- Cáncer humano por exposición a sustancias carcinogénicas	15
- Carcinogénesis transplacentaria	18
- Cánceres atribuibles a algunos productos específicos	19
- Distribución de los diferentes cánceres	24
- Ejercicio 1	26
- Ejercicio 2	40
- Ejercicio 3	53
- Ejercicio 4	55
- Referencias bibliográficas	56

1 INTRODUCCION:

El total de las células en los tejidos normales de un organismo adulto se mantiene constante, independiente de si el tejido no se multiplica (tejido nervioso) o si se multiplica activamente (piel, médula ósea). Cuando en un tejido las células empiezan a multiplicarse sin ningún control y de manera progresiva, se forma un tumor; si este tumor no invade los tejidos vecinos y queda circunscrito, generalmente es un tumor benigno. Sin embargo, si el tumor invade los tejidos vecinos y/o los tejidos que se encuentran a distancia (metástasis) entonces el tumor se considera maligno. A los tumores malignos también se les denomina cánceres. Las células de los cánceres presentan, además de su tendencia a multiplicarse, características bioquímicas e inmunológicas diferentes a las de las células normales. Entre estas diferencias están: la producción de hormonas ectópicas*, la presencia de grupos químicos específicos en las membranas de las células cancerosas, etc. Esta forma de expresión diferente denota que en las células cancerosas, genes que debieran estar inactivos se activan y viceversa; por lo tanto, la desorganización en la expresión génica, es característica de la célula cancerosa.

- * Hormonas ectópicas: hormonas sintetizadas por células cancerosas y que no son producidas por las células que les dieron origen, por ejemplo las hormonas placentarias producidas por carcinomas pulmonares.

2 TIPOS DE CANCER

Así como existen diferentes tipos de células, existen alrededor de 100 clases de cánceres diferentes con características especiales según el tejido y órgano afectados. En general se consideran tres tipos de cáncer:

- 1 Carcinomas.- Cáncer de las células epiteliales. Estas recubren las superficies externas de distintos órganos (piel, tracto respiratorio, tracto gastrointestinal, etc.) y las superficies internas de varias glándulas (glándula mamaria, páncreas, tiroides, etc.) Aproximadamente un 90% de los cánceres humanos pertenecen a este grupo.

El restante 10% de los cánceres humanos se distribuyen entre los dos siguientes grupos:

- 2 Sarcomas.- Cáncer de los tejidos conectivos o tejidos de soporte como son los cartílagos, los huesos, los músculos, etc.

- 3 Grupo heterogéneo, en donde se incluye los cánceres de los tejidos productores de las células sanguíneas:

A) Leucemias: Cáncer de los tejidos formadores de las células sanguíneas que se manifiestan como una sobreproducción del leucocitos (glóbulos blancos).

B) Linfomas: Cáncer del tejido linfático: nódulos linfáticos, bazo, médula ósea y timo.

3 CANCER Y MEDIO AMBIENTE

Ante sus enfermedades el hombre investiga cuáles son sus causas para así poder prevenirlas y curarlas.

En el caso de los cánceres, ya los clínicos del Siglo XVIII se refirieron a la relación que existía entre la frecuencia con que cierto tipo de cánceres se presentaba en un grupo especial de la población. John Hill, (1761) refirió la frecuencia de cánceres en los senos paranasales de los inhaladores de rapé y Percival Pott (1775), la frecuencia alta de cáncer del escroto entre la población adulta que en su niñez habían sido limpiadores de chimeneas; además se mostró la posibilidad de prevenir el cáncer, ya que, entre los limpiadores que seguían reglas de higiene personal y usaban ropa adecuada que protegiera la región escrotal la incidencia de cáncer era menor. A partir de entonces se han acumulado evidencias epidemiológicas que muestra que la mayoría de los cánceres están asociados a factores ambientales y estilos de vida, tales como radiaciones, procesos de trabajo, hábitos alimenticios, hábito de fumar, prácticas sexuales, etc.

4 CARCINOGENESIS QUIMICA

En 1918 Yamagiwa e Ichikawa lograron producir cáncer en la piel de animales de experimentación a los cuales se les aplicaba tópicamente y repetitivamente una mezcla de alquitranes de carbón; así se inició el campo de la investigación de sustancias con propiedades carcinogénicas (1).

La relación circunstancial que existió entre el desarrollo industrial de los países y el aumento de la frecuencia del cáncer entre su población promovió el estudio de la capacidad carcinogénica de las sustancias de mayor uso.

Se ha demostrado (2) que de 7 000 sustancias consideradas como posibles carcinógenos, el 17% tiene capacidad para desarrollar cáncer experimental; por otro lado la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) evalúa periódicamente las evidencias que existen sobre las sustancias carcinógenas para el hombre. De las 368 sustancias evaluadas hasta el momento, sólo para 26 existen evidencias concluyentes para considerarlas como carcinógenos humanos (Ver figura 1).

5 CARCINOGENESIS EXPERIMENTAL.

El aumento de la frecuencia de un tipo de cáncer en la población que está expuesta con mayor intensidad a una sustancia, promueve la sospecha de que ésta es un posible carcinógeno; así mismo, una sustancia, por sus características físico-químicas y/o su capacidad de inducir mutaciones, puede ser considerada como posible carcinógeno.

La hipótesis de la carcinogenicidad se confirma, o se rechaza, experimentalmente. Si la sustancia es carcinogénica en animales de experimentación, su potencia debe definirse en relación al sistema de prueba y a las condiciones experimentales utilizadas. En algunas ocasiones, se ha podido encontrar que la potencia carcinogénica de las sustancias depende de las especies animales estudiadas. Por ejemplo, basado en datos epidemiológicos, se acepta que el arsénico es un carcinógeno para el hombre, pero en sistemas animales no se ha podido probar la actividad carci-

nogénica del metaloide. Los factores que afectan la respuesta a una sustancia carcinogénica en las diferentes especies animales son múltiples; entre éstos tenemos: las diferentes rutas de exposición, la velocidad de absorción, los factores genéticos que dan como resultado diferencias en el metabolismo y en los sistemas inmunológicos; y la efectividad de los sistemas de reparación del daño genético.

Las pruebas en animales tienen un alto valor predictivo en cuanto al potencial carcinogénico de las sustancias sospechosas; sin embargo, en estas pruebas se utilizan dosis muy altas de los carcinógenos y durante períodos de exposición relativamente cortos; la pregunta es si de estos resultados se puede extrapolar el riesgo para los humanos expuestos a dosis relativamente más baja y durante períodos de exposición variables. Al respecto se tiene evidencia de que varias sustancias que provocaron el desarrollo de cáncer en grupos de la población expuesta a ellas, anteriormente habían dado muestras experimentales de ser carcinogénicas. Como ejemplo tenemos los casos del dietilestilbestrol, el cloruro de vinilo, el 4-aminobifenil, el cadmio y el gas mostaza (3).

6 LA CARCINOGENESIS COMO UN CASO ESPECIAL DE TOXICIDAD

La carcinogénesis se considera un caso de toxicidad crónica en la cual un agente extraño (carcinógeno) induce directa o indirectamente a que una célula pase a través de por lo menos uno de los estadios del proceso de la transformación maligna. El agente externo actúa a nivel del material genético o de los mecanismos que controlan la diferenciación celular.

FIGURA 1

AGENTES QUIMICOS O PROCESOS INDUSTRIALES ASOCIADOS CON LA INDUCCION DE CANCER EN HUMANOS

AGENTE QUIMICO O PROCESO INDUSTRIAL	TIPO PRINCIPAL DE EXPOSICION	ORGANO BLANCO	VIA PRINCIPAL DE EXPOSICION
1 Aflatoxina (toxina de hongos)	Ambiental Ocupacional	Hígado	Oral, Inhalación
2 4-Aminobifenil (antioxidante)	Ocupacional	Vejiga	Inhalación, piel, oral
3 Arsénico y compuestos arsenicales	Ambiental Ocupacional Medicinal	Piel Pulmón Hígado	Inhalación, oral, piel
4 Asbesto	Ocupacional	Pulmón Peritoneo Cavidad pleural Tracto gastroin- testinal	Inhalación, oral
5 Auramina (antisépticos y colorantes)	Ocupacional	Vejiga	Inhalación, piel, oral
6 Benceno (solventes)	Ocupacional	Sistema hematopoyético (médula)	Inhalación, piel
7 Bencidina (colorantes)	Ocupacional	Vejiga	Inhalación, piel, oral

FIGURA 1 (continuación)

AGENTE QUIMICO O PROCESO INDUSTRIAL	TIPO PRINCIPAL DE EXPOSICION	ORGANO BLANCO	VIA PRINCIPAL DE EXPOSICION.
8 Bisclorometileter (alquilante)	Ocupacional	Pulmón	Inhalación
9 Cadmio	Ocupacional	Próstata Pulmón	Inhalación, Oral
10 Cloranfenicol (antibiótico)	Medicinal	Sistema hematopoyético	Oral, Inyección
11 Clorometileter (posiblemente asociado con el bisclorometileter) (síntesis de compuestos clorometilados)	Ocupacional	Pulmón	Inhalación.
12 Cromo	Ocupacional	Pulmón	Inhalación
13 Ciclofosfamida (antineoplásico*)	Medicinal	Vejiga	Oral. Inyección
14 Dietilestilbestrol (hormona)	Medicinal	Utero Vagina	Oral
15 Minería de Hematita (hierro.)	Ocupacional	Pulmón	Inhalación

* Antineoplásico: Agente de carácter farmacológico que es antagonista al crecimiento de neoplasias.

FIGURA 1 (Continuación)

AGENTE QUIMICO O PROCESO INDUSTRIAL	TIPO PRINCIPAL DE EXPOSICION	ORGANO BLANCO	VIA PRINCIPAL DE EXPOSICION
16 Alcohol isopropílico (manufactura)	Ocupacional	Cavidad nasal Laringe	Inhalación
17 Melfalan (antineoplásico)	Medicinal	Sistema hematopeyético (médula ósea)	Oral, inyección
18 Gas mostaza (guerra química)	Ocupacional	pulmón larínge	Inhalación.
19 2-Naftilamina (colorantes y anti-oxidantes)	Ocupacional	Vejiga	Inhalación piel, oral
20 Níquel	Ocupacional	Cavidad nasal Pulmón	Inhalación
21 N, N-Bis (2-cloro-etil) 2-Naftilamina (antineoplásico)	Medicinal	Vejiga	Oral
22 Oximetolona (hormona)	Medicinal	Hígado	Oral
23 Fenacetina (analgésico y antipirético)	Medicinal	Riñón	Oral

FIGURA 1 (continuación)

AGENTE QUIMICO O PROCESO INDUSTRIAL	TIPO PRINCIPAL DE EXPOSICION	ORGANO BLANCO	VIA PRINCIPAL DE EXPOSICION
24 Fenitoina (antiepiléptico)	Medicinal	Tejido linforreticular	Oral, inyección
25 Hollín, alquitrán y aceites (hidrocarburos policíclicos)	Ocupacional Ambiental	Pulmón Piel (escroto)	Inhalación, piel
26 Cloruro de vinilo	Ocupacional	Hígado Cerebro Pulmón.	Inhalación, piel

FUENTE: Bridbord, K. y Col., Estimates of the fraction of cancer in the U.S. related to occupational factors, NCI, NIEH & NIOSH. Sept. 15, 1978

Tomatis, L. y Col., Evaluation of the carcinogenicity of chemicals a review of the Monograph Program of the International Agency for Research on Cancer, Cancer Research 38:877-85, 1978.

En base al modelo experimental de carcinogénesis de piel e hígado (4), así como a los datos de estudios epidemiológicos en relación al cáncer bronquial (5), se ha propuesto que:

- 1) El desarrollo de un cáncer tiene causas múltiples.
- 2) El cáncer es un proceso que ocurre en al menos 2 etapas: iniciación y promoción (Ver figura 2).

La iniciación de la respuesta a un cancerígeno probablemente tiene origen en una sola célula, o en focos limitados a unas cuantas células que pueden dar origen a una clona* de células transformadas. Células transformadas son aquellas células anormales con alteraciones bioquímicas, estructurales, de organización y con una capacidad indefinida de crecimiento.

En la "iniciación" no existe una dosis umbral y la respuesta depende de la "susceptibilidad" de las cepas y especies involucradas. La célula iniciada con una mutación o una transformación en su genoma, al replicarse fija esta alteración.

Recientemente se han obtenido evidencias que demuestran que en toda célula normal existen genes que contienen la información para que la célula desarrolle un clona de células cancerosas. A estos genes se les denomina oncogenes.

No se sabe cuál es la función de los oncogenes en las células normales, pero el hecho de que estos genes sean similares entre diferentes especies animales, manifiesta que se conservan selectivamente. Se supone que estos oncogenes que están totalmente inactivos en las células adultas tienen

* Clona: Familia de células que a través de divisiones mitóticas derivan de una sola célula.

FIGURA 2

ESQUEMA DE LA CARCINOGENESIS



INICIACION: proceso posiblemente mutacional, sin umbral e irreversible
PROMOCION: proceso de selección multifásico y lento

una función específica durante el desarrollo, la cual cesa en una determinada etapa del crecimiento celular.

Como todo gene estructural, la actividad de los oncogenes está controlada por otras regiones del ácido desoxiribonucleico llamadas promotores génicos*.

En la carcinogénesis viral (que no ha sido probada en humanos) los oncogenes se activan al quedar bajo el control de promotores de origen viral y fuera del control de sus promotores celulares.

En la carcinogénesis química, se supone que durante la fase de iniciación se activa un oncogene, bien porque se produce una mutación en el oncogene mismo o en su promotor génico correspondiente. En cada caso se produciría una nueva proteína o una proteína que normalmente no está presente en las células adultas. No existe una hipótesis bien fundamentada para explicar la manera en que las proteínas codificadas por los oncogenes transforman a las células en malignas. Ultimamente se ha demostrado que la proteína producto de los oncogenes, reproduce el efecto de los factores de crecimiento normales; por lo tanto, la actividad de un oncogene puede estimular la división celular al codificar una proteína componente de un factor de crecimiento celular o codificar un receptor anormal para los factores

* Promotores génicos: regiones del ADN que controlan la actividad de los genes estructurales.

Promotores carcinogénicos: sustancias promotoras o facilitadoras de la carcinogénesis.

de crecimiento (6 y 7). (Ver figura 3)

Al período comprendido entre la iniciación y el desarrollo del tumor se le conoce como promoción o progresión. Durante este período ocurren cambios multifásicos, lentos, en donde existe una selección y diferenciación celular progresiva.

Durante este período pueden actuar factores internos o externos que ejercen una acción a favor del desarrollo de las células transformadas (niveles hormonales, actividades enzimáticas, sustancias promotoras, etc.).

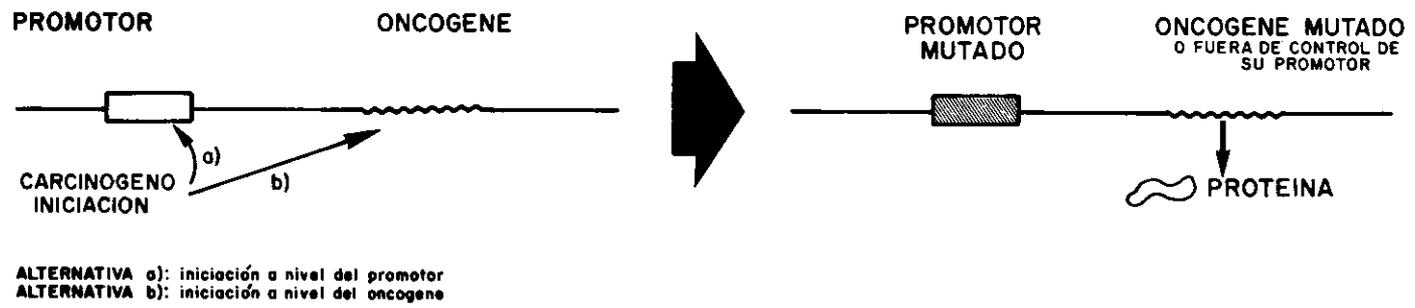
Durante la fase de promoción de la carcinogénesis química, se supone que ocurren cambios en las actividades que facilitan que los productos de los oncogenes activados puedan transformar el desarrollo celular normal.

La manifestación del daño causado por el carcinógeno se observa en la clona resultante de la proliferación de las transformadas y no como en las otras manifestaciones tóxicológicas en que el daño se observa en las células directamente afectadas. Después de la interacción inicial entre la célula susceptible y el carcinógeno transcurre un período de latencia muy largo antes de que se manifieste clínicamente el tumor. En el cáncer humano este período tiene una duración de 5 a 40 años.

La iniciación es una etapa irreversible y aumenta el riesgo para la célula afectada de sufrir una transformación maligna. De ahí el peligro de exponerse a factores con capacidad mutagénica. La irreversibilidad no implica que toda célula transformada irremediablemente desarrolle una

FIGURA 3

ESQUEMA DE LA INTERACCION DEL CARCINOGENO (INICIADOR)
DIRECTAMENTE EN EL ONCOGENE O SU PROMOTOR



línea cancerosa, sino que esta célula retiene en forma potencial sus características que se desarrollan dependiendo de las condiciones que se presentan durante lo que sería el período de promoción (Ver figura 4)

Probablemente los carcinógenos potentes son a la vez iniciadores y promotores. En el humo del cigarro se ha detectado la presencia tanto de sustancias iniciadoras como de sustancias facilitadoras de la promoción. A los carcinógenos no mutagénicos, como son los asbestos y algunas hormonas, se les considera como facilitadores de la promoción.

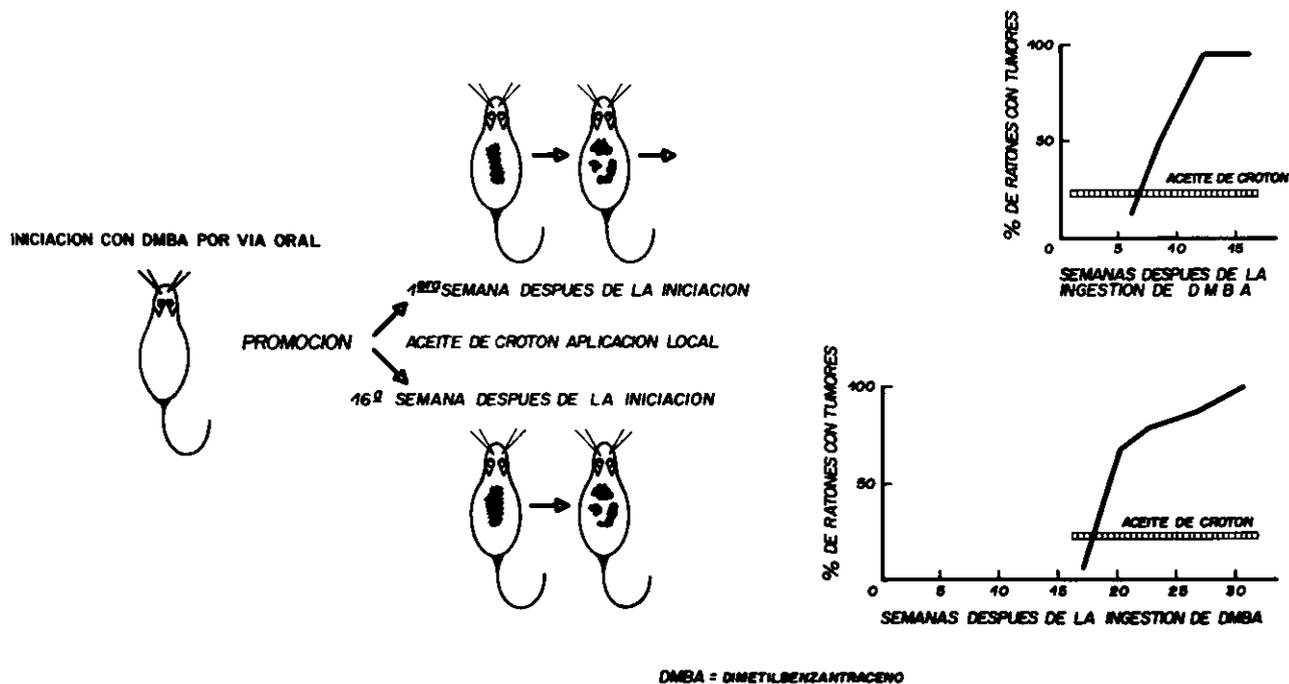
7 CANCER HUMANO POR EXPOSICION A SUSTANCIAS CARCINOGENICAS.

La elevada prevalencia de cánceres específicos entre la población trabajadora de ciertas industrias, así como el conocimiento de las propiedades carcinógenicas de numerosas sustancias a las cuales está expuesto el hombre, fundamentaron la hipótesis de la génesis química del cáncer humano.

Sin embargo, los datos epidemiológicos muestran que entre los factores ambientales determinantes del desarrollo de los cánceres, no sólo se debe incluir a factores físicos (radiaciones), químicos (sustancias carcinogénicas) y biológicos (virus), sino además a ciertos hábitos socio-culturales que se definen de manera poco precisa como "estilos de vida".

La relación entre estilo de vida y el desarrollo del cáncer se ejemplifica por la variedad en frecuencia y tipo de cánceres entre poblaciones de diferentes regiones de la Tierra (8), las variaciones temporales en la inciden-

FIGURA 4
 ESQUEMATIZACION DEL EXPERIMENTO EN EL CUAL SE OBSERVA LA DIFERENCIA
 EN LA RESPUESTA CARCINOGENICA DEPENDIENTE DE LA FASE DE PROMOCION



Modificado de Cairns, J., Cancer, Science and Society. W.H. Freeman and Co. 1978.

cia de un cáncer en una población; la relación con los hábitos alimenticios, consumo de carne y grasas animales, y la frecuencia de cáncer colo-rectal y de cáncer mamario, así como la relación entre la historia gineco-obstétrica y el cáncer mamario y el genital.

Si se considera la etiología multifactorial del cáncer no es posible establecer una relación unívoca entre un factor bien definido y el desarrollo carcinogénico; sin embargo, es indudable la correlación que existe entre el hábito de fumar y la frecuencia del cáncer pulmonar, así como entre las exposiciones en el ambiente laboral y el desarrollo de tipos específicos de cánceres en la población expuesta.

Para algunos autores existe relación entre los factores incluidos en los "estilos de vida" y el desarrollo de ciertos tipos de cáncer.

El porcentaje del total de los cánceres humanos que se relaciona con la exposición a agentes o a procesos industriales específicos es baja. Según unos autores es del 6% (9), en tanto que para otros es del 20% (10); el 94% o el 80% restante del total de cánceres estarían involucrados a factores dependientes del estilo de vida.

Epidemiológicamente se ha podido establecer que si existe exposición a un carcinógeno, aún por períodos cortos, el riesgo de desarrollar un cáncer permanece durante toda la vida. Si la exposición al carcinógeno se lleva a cabo en una etapa tardía de la vida, el riesgo relativo de un cáncer disminuye rápidamente después de cesar la exposición (tabaco); por el contrario si se afecta una

etapa temprana de la vida el riesgo relativo permanece elevado (asbesto y níquel). En los casos de exposición simultánea o secuencial a varios carcinógenos los riesgos de desarrollar cáncer se adicionan o se multiplican.

Tal es el caso de la exposición al asbesto, que puede causar cáncer gastrointestinal, mesoteliomas o cáncer bronquial. Si esta exposición se asocia al tabaco ocurre un incremento de tipo sinérgico en la incidencia del cáncer bronquial mas no ocurre así con la de los otros dos cánceres. El riesgo de desarrollar cáncer bronquial en el trabajador expuesto al asbesto y que además es fumador, es 8 veces mayor al de un fumador que no está en contacto con el asbesto y 92 veces superior al de la población general no fumadora (11).

8 CARCINOGENESIS TRASPLACENTARIA

Bajo este nombre se designa a la aparición de tumores malignos en la descendencia de mujeres expuestas a carcinógenos durante el embarazo (12). A la fecha, sólo existe evidencia epidemiológica convincente en relación a un carcinógeno trasplacentario para el humano, el dietilstilbestrol (DES) identificado por la ocurrencia repentina (a partir de 1966) de numerosos casos de adenocarcinoma de la vagina de jóvenes de 15 a 22 años, expuestas durante su gestación a esta hormona sintética (13)

A través de estudios experimentales realizados en animales de laboratorio, se han detectado aproximadamente 60 agentes capaces de inducir cáncer trasplacentario, que

incluyen carcinógenos químicos tales como: compuestos nitrosos, hidrocarburos aromáticos policíclicos y micotoxinas (12). En general, la susceptibilidad a estos carcinógenos es mayor en las etapas avanzadas de la organogénesis; siendo los sitios más vulnerables el sistema nervioso, el riñón y el pulmón. Se ha descrito que la tendencia a desarrollar cáncer permanece elevada aún en las generaciones subsecuentes, lo que sugiere que la transmisión ocurre a través de las células germinales de los individuos expuestos (14).

9 CANCERES ATRIBUIBLES A ALGUNOS PRODUCTOS ESPECIFICOS

9.1 Metales carcinogénicos. - Ya en 1935 se notificó un exceso en la incidencia de cáncer pulmonar y de cáncer de senos paranasales entre los trabajadores de la industria del cromado y de las refinerías de níquel (15). Asimismo se tiene la evidencia epidemiológica de un mayor riesgo de desarrollar cáncer pulmonar entre los trabajadores expuestos a compuestos inorgánicos de arsénico y en las poblaciones que ingieren arsénico crónicamente se observa un aumento en la frecuencia de cáncer de la piel no melanótico (16). Entre los trabajadores expuestos al óxido de cadmio, se ha informado de más muertes por cáncer de próstata que las esperadas (17). (Ver figura 5)

Además se han obtenido cánceres experimentales provocados por la exposición a berilio, cobalto, plomo, selenio, mercurio y zinc (18),

9.2 Plaguicidas carcinogénicos.- Existen numerosos experimentos y evaluaciones para definir la carcinogenicidad de los plaguicidas. A solicitud del departamento de Salud, Educación y Bienestar de los E U A en 1960 se realizó un trabajo en el que se encontró que de 104 plaguicidas probados, 11 eran carcinogénicos en ratones; los datos obtenidos con otros 18 plaguicidas fueron dudosos y los restantes dieron resultados negativos (19). En ese mismo año el Comité Asesor sobre Carcinogenicidad de la Comisión sobre Plaguicidas y su Relación con la Salud Ambiental, evaluó los informes sobre más de 100 plaguicidas, encontrando indicios de carcinogenicidad en 36 de ellos (20). De los plaguicidas organoclorados de mayor producción y uso en los E U A se ha encontrado que 18 de ellos son carcinogénicos para varios animales (21). En cuanto a los estudios epidemiológicos, no existe uno que llene los requisitos mínimos para ser considerado adecuado, además que sus resultados han sido negativos. (Ver figura 6).

9.3 Casos específicos de plaguicidas que han sido prohibidos en varios países. A continuación se enumeran:

DDT.- Es un potente agente carcinógeno para varios animales; sin embargo, de una extensa serie de trabajos experimentales (22), en sólo 11 de ellos se siguen los requisitos mínimos establecidos para esas investigaciones: en por lo menos dos especies animales, para los dos sexos y en más de seis generaciones, haber probado diferentes dosis, intervalos de administración de dosis y días de exposición.

FIGURA 5
METALES CARCINOGENICOS

METAL	FORMA QUIMICA	TIPO DE CANCER	ESPECIE ANIMAL
Níquel	Compuestos de níquel ligeramente solubles	Cáncer pulmonar Cáncer nasal	Humano Humano
	Subsulfuro de níquel	Cáncer pulmonar Sarcoma local	Rata, ratón, hamster
Arsénico	Arsenito (As III)	Cáncer pulmonar	Humano
	Arsenato (AS V)	Cáncer de piel	Humano
Cromo	Cromatos ligeramente solubles (Cr VI)	Cáncer pulmonar Cáncer nasal	Humano Humano
	Cromato de calcio	Cáncer pulmonar	Rata, ratón
Cadmio	Oxido de cadmio	Cáncer de próstata	Humano.
		Sarcoma local	Rata, ratón.

FUENTE: Tomatis, L.y Col., Evaluation of the carcinogenicity of chemicals a review of the Monograph Program of the Internatinal Agency for Research on Cancer, Cancer Research 38:877-85 1978.

FIGURA 6

PLAGUICIDAS ORGANOCLORADOS CON PROPIEDADES
CARCINOGENICAS DIVERSAS EN ESPECIES NO HUMANAS

NOMBRE DEL PLAGUICIDA	USO PRINCIPAL
Clorobencilato (Acaraben)	Acaricida
Dieldrin	Insecticida
Endrin	Insecticida
Clordecone ((Kepone)	Insecticida
Metoxicloro	Insecticida
Clorfenson (Ovex)	Acaricida
Hexacloruro de benceno (BHC)	Insecticida
DDT	Insecticida
Gamma BHC (Lindano)	Insecticida
Quintozene (Pentacloronitrobenceno)	Fungicida
Pertano	Insecticida
Aldrin	Insecticida
Clordano	Insecticida
Dicloruro de etileno (dicloroetano)	Fumigante.
Heptacloro	Insecticida
Mirex	Insecticida
Terpenos policlorados (Strobane)	Insecticida
Toxafeno	Insecticida

FUENTE: Epstein, S.S., "The Carcinogenicity of Organochlorine Pesticides" pp 243-265, in Origins of Human Cancer, Book A. ed: by H.H. Hiatt, J.D. Watson and J.A. Winsten, Cold Spring Harbor Laboratory, 1977.

En ratones la mayor frecuencia de tumores malignos se observó en el hígado, en el pulmón y en el sistema linfático. Los niveles de DDT encontrados en los tejidos fueron semejantes o más bajos que los encontrados entre obreros expuestos ocupacionalmente. En la rata el DDT induce tumores hepáticos de malignidad y en hamsters los resultados fueron negativos.

El trabajo clásico sobre la ausencia de efectos carcinogénicos del DDT en el hombre (23) se llevó a cabo en una industria con una población total de 1 048 empleados, de los cuales, sólo se estudiaron 35 trabajadores expuestos al DDT durante períodos que variaron entre 10 y 19 años, lo que equivale a una exposición 5 a 8 veces mayor que la exposición de la población general. Aunque se demostró la presencia de DDT en los tejidos, a todos estos individuos se les encontró clínicamente sanos.

ALDRIN/DIELDRIN.- La carcinogenicidad del Aldrin y del Dieldrin ha sido probada satisfactoriamente en más de 20 trabajos experimentales (24). En ratones se desarrollan tumores a dosis bajas, principalmente en el pulmón y en el hígado. Cuando se agregan concentraciones bajas de estos plaguicidas (0,1 - 3 ppm) a la dieta de ratas, los animales desarrollan tumores sin una localización específica. Al aumentar la concentración a 10 - 150 ppm, no se observan respuestas carcinogénicas.

En un estudio epidemiológico (25) realizado en 35 trabajadores con una exposición hasta 50 veces mayor que la de la población general, los resultados fueron

negativos.

CLORDANO.- Desde 1959 la carcinogenicidad de este compuesto fue observada en varias especies animales. Al respecto no existe ningún estudio epidemiológico.

10 DISTRIBUCION DE LOS DIFERENTES CANCERES

Se observa que los cánceres muestran fluctuaciones importantes de acuerdo a regiones geográficas, a razas, a religiones, a nivel socioeconómico, a movimientos migratorios y en el tiempo.

Habiéndose efectuado las correspondiente revisiones y los ajustes de la información mundial confiable de que se dispone, se observa que existen marcadas diferencias, tanto en la incidencia como en la mortalidad de numerosos cánceres entre diversos países y regiones del planeta. Las diferencias en incidencia varían para algunos casos de 6 a 300 veces. Así, por ejemplo, las tasas de incidencia de los siguientes cánceres son tantas veces más altas para los respectivos países: pulmonar, 35 veces mayor en Inglaterra que en Nigeria; de esófago, 300 veces mayor en Irán que en Nigeria; de cuello uterino, 15 veces mayor en Colombia que en Israel; de laringe, 10 veces mayor en Sao Paulo, Brasil, que en Japón; de estómago, 25 veces mayor en Japón que en Uganda; etc. (8).

Se estima que las grandes diferencias detectadas en la incidencia de diversos cánceres no se explicarían posiblemente por diferencias de factores genéticos. Esto se puede apreciar en los cambios observados en la incidencia de un mismo cáncer para poblaciones emigrantes, lo

cual ha implicado un cambio tanto del entorno físico como de hábitos y estilo de vida.

Globalmente en el mundo se ha observado que algunos tipos de cánceres han disminuido, así como otros han aumentado. En aproximadamente 25 años (1950-1975) ha habido en un grupo importante de países seleccionados, una disminución de la mortalidad por cáncer gástrico en una proporción de 50-60%; por otro lado, para el mismo periodo en los mismos países la mortalidad por cáncer pulmonar ha aumentado en rangos que fluctúan del 40 al 150% (8).

El cáncer de la piel es significativamente más alto en la raza blanca que en la raza negra (8). Además, la incidencia del cáncer de la piel aumenta a medida que las poblaciones se acercan al trópico. En los países industrializados los cánceres más frecuentes son los de piel, bronquios, estómago, próstata, mama, colon y recto, vejiga y útero, en tanto que en los países subdesarrollados es mayor la frecuencia de cáncer de cuello uterino, hígado, páncreas y laringofaringe (8).

Este patrón está variando en los países desarrollados; el cáncer de estómago y el de cuello uterino disminuye, en tanto que aumentan las leucemias y los cánceres de páncreas, del sistema nervioso y los mesoteliomas (8).

Habiéndose efectuado los ajustes correspondientes, se observa que la prevalencia del cáncer es tres veces mayor en los países desarrollados que en los países subdesarrollados (8).

Ejercicio N° 1

De acuerdo a lo estudiado en el Módulo de Toxicología IV y en el artículo del Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente "III Una enfermedad ambiental: el cáncer", que se anexa :

- 1 De acuerdo al desarrollo de conocimientos actual, ¿qué grado de factibilidad considera usted que existe, tanto a nivel individual como a nivel comunitario, de prevenir el cáncer que tiene reconocidamente una causa identificada en el ambiente?
- 2 ¿Qué explicaciones pueden tener los aumentos y las disminuciones de las mortalidades generales por cáncer en diferentes países?
- 3 ¿Qué explicaciones puede tener el aumento de la incidencia de algunos cánceres y la disminución de la incidencia de otros cánceres en un mismo país?
- 4 Dado que indiscutiblemente se tiende a aceptar que una proporción muy alta de los cánceres está directa o indirectamente relacionada con el ambiente; ¿qué importancia le atribuye a la epidemiología en el estudio de esta situación? Justifique su respuesta.

III. Una enfermedad ambiental: el cáncer*

- 33 Las relaciones entre el cáncer y el medio ambiente se conocen desde 1775, en que Pott observó una correlación entre el cáncer de la piel del escroto y la intensa exposición al hollín de los deshollinadores (1). Desde entonces se ha visto que muchos contaminantes ambientales producen cáncer en diversas partes del cuerpo: las aminas aromáticas producen cáncer de vejiga; el "amianto azul" (crocidolita) causa el mesotelioma que afecta el peritoneo y la pleura; el uranio produce cáncer de pulmón. En los últimos años, una colección creciente de testimonios de todo el mundo indica que el cáncer después de las enfermedades del corazón, es el mayor asesino de las sociedades industrializadas debido de forma abrumadora a factores ambientales. En 1958 se sugirió que del 70 al 80% de los cánceres estaban directa o indirectamente relacionados con el medio ambiente. Aunque entonces se discutió la idea, hoy se admite generalmente que del 60 al 90% de todos los cánceres están relacionados de alguna forma con factores ambientales, aunque es evidente que otros factores intervienen también.
- 34 Todos los cánceres se caracterizan por un crecimiento desenfrenado de las células. Las células crecen y se multiplican naturalmente, pero en un cuerpo sano este crecimiento está controlado por una serie compleja

* FUENTE: "EL ESTADO DEL MEDIO AMBIENTE, 1977
TEMAS SELECCIONADOS"
Del Programa de las Naciones Unidas para
el Medio Ambiente.

de mecanismos. Los cánceres se producen cuando ese control se descompone. En los tejidos conjuntivos (como hueso, cartílago, tendón, músculo), los cánceres se llaman sarcomas; en los tejidos epiteliales (como piel, vejiga, pulmón, mama), carcinomas; y en las células del sistema sanguíneo se llaman leucemias. En la mayoría de los casos de cáncer, el crecimiento desenfrenado produce la formación de tumores que se extienden por los tejidos normales y a menudo los matan. Si no son tratados esos tumores (llamados malignos) producen ordinariamente la muerte, pero puede transcurrir un largo período entre su iniciación y la aparición de síntomas claros.

- 35 Aunque el cáncer está extendido en los reinos animal y vegetal, se conoce mejor y es más importante en los seres humanos. La mortalidad debida al cáncer difiere grandemente según los lugares. En los países situados en la zona tropical, en donde las enfermedades transmisibles están todavía muy difundidas, el porcentaje de defunciones debidas al cáncer es mucho menor que en los países industrializados de climas templados, en donde la esperanza de vida se extiende a unos 70 años. Por ejemplo en 1972 sólo el 3,5% del total de defunciones de Filipinas se debieron al cáncer mientras que en el Canadá, en ese mismo año, la cifra correspondiente fue del 20% (2). Cuando se trata de formas específicas de cáncer, las variaciones internacionales son todavía más sorprendentes. Así (para personas de los mismos grupos de edad), el cáncer de hígado es casi cien veces más frecuente en Bulaway, Rhodesia, que en Bombay, India, mientras que los ciudadanos de Bombay padecen 50 veces más cáncer de la

boca y la faringe que la población de la Noruega rural. Ibadán, en Nigeria, tiene 12 veces menos cáncer de estómago que Miyagi, en el Japón, y más de 40 veces menos cáncer del recto que Saskatchewan, en el Canadá (3).

- 36 El cáncer puede ser causado por una amplia variedad de factores, que a menudo actúan combinadamente durante muchos años. Otras formas son causadas por factores hereditarios, por ejemplo el retinoblastoma, raro tumor del ojo que se produce en los niños. Apparently algunos cánceres, como el linfoma de Burkitt, el carcinoma nasofaríngeo y quizá el cáncer del cuello uterino, se asocian con infecciones de virus herpes. Sin embargo, la abrumadora mayoría de los factores causales que se han aislado eran de alguna forma ambientales; guardan relación con el aire que la población respira o con el agua que bebe, con el medio ambiente en que trabaja o vive, con su dieta personal o su forma de vida, o con hábitos como fumar tabaco o beber alcohol. En las sociedades industrializadas, esos agentes ambientales han demostrado ser responsables del 30 al 40% de los cánceres humanos, y una gran parte de las investigaciones de las causas del cáncer se basan ahora en la hipótesis de que todos los cánceres son de origen ambiental mientras no se demuestre lo contrario (4,5).

- 37 La importancia de los factores ambientales en la carcinogénesis se ha definido principalmente mediante estudios del origen, la naturaleza, la patología y la prevención de las enfermedades temporalmente generalizadas en una comunidad o en una gran zona. De esa

forma se ha reconocido un número elevado de carcinógenos ambientales, como muestra el cuadro I (6). El enfoque epidemiológico ha sido muy útil también para evaluar los efectos de una combinación de estímulos ambientales: por ejemplo, el fumar cigarrillos y vivir en zonas contaminadas por humos industriales.

- 38 Los conocimientos más amplios del cáncer ambiental se refieren a la relación entre los cigarrillos y el cáncer de pulmón. Del estudio de la exposición ocupacional se ha aprendido mucho sobre naturaleza de la carcinogénesis química. Esto se debe en parte a que es probable que los carcinógenos se encuentran en concentración más elevada en las fábricas, pero guarda mayor relación con la existencia de registros de empleo que a veces han sobrevivido al largo período de latencia - hasta 40 años o más en algunos casos- entre la exposición al carcinógeno y la aparición del cáncer. La relación de causalidad de muchos cánceres profesionales es hoy conocida: cáncer de pulmón entre los trabajadores de los aislamientos de amianto, cáncer de las vías respiratorias en los trabajadores expuestos al arsénico en fundiciones y viñedos, cáncer de hígado entre los que trabajan con cloruro de vinilo, leucemia entre los que fabrican calzado y otras personas expuestas a disolventes de benceno y cáncer nasal entre los trabajadores de níquel son sólo algunos ejemplos (7).
- 39 La divisoria entre la exposición estrictamente profesional a los carcinógenos y una contaminación más general del exterior ambiental es muy estrecha. Hoy se sabe que una forma rara de cáncer, el mesotelioma de

de la pleura y el peritoneo (8,9), se encuentran principalmente entre personas que han trabajado con "amianto azul" (crocidolita) hasta 40 años antes. Sin embargo, se conocen algunos casos en las familias de trabajadores del amianto, los cuales llevaron probablemente a sus hogares el polvo tóxico en sus ropas, y se dan otros casos también entre personas que vivieron alguna vez a uno o dos kilómetros de una fábrica de "amianto azul", pero nunca trabajaron en ella.

- 40 No se sabe de ningún aditivo alimentario que esté directa o indirectamente relacionado con efectos carcinogénicos, pero, en las carnes enlatadas, los nitratos, pueden desoxidarse convirtiéndose en nitritos y reaccionar entonces con componentes amínicos para formar componentes N-nitrosos, que figuran entre los más potentes carcinógenos animales conocidos. Millones de personas de Africa y de otras partes están expuestas a las aflatoxinas, causadas por la contaminación fungal de alimentos almacenados, las cuales pueden producir cáncer de hígado. En general, los cánceres del sistema digestivo -boca, esófago, estómago, recto, etc.- parecen estar menos relacionados con aditivos alimentarios concretos que con la dieta general. Indudablemente, en los Estados Unidos la tasa de cáncer de estómago varía principalmente por grupos étnicos, y probablemente guarda relación con sus diferentes hábitos de alimentación.
- 41 Hoy se sabe que algunos medicamentos normalmente utilizados con supervisión médica producen cáncer; una droga administrada anteriormente para evitar el aborto, el dietilestilbestrol (DES), se asocia con el

cáncer vaginal de los hijos por carcinogenesis transplacentaria, y al parecer el clornoftazino que se administra en casos de leucemia produce cáncer de vejiga (6,10). Los rayos X utilizados en medicina, lo mismo que las radiaciones de las plantas de energía nuclear, pueden aumentar de forma importante la tasa de cáncer, aunque sus efectos puedan minimizarse mediante un control apropiado de la radiación, Y, como se expuso en el capítulo anterior, la radiación ultravioleta del sol produce cáncer de piel.

- 42 El fumar mucho tabaco produce cáncer de pulmón y el beber alcohol con exceso cáncer del esófago y del hígado. Hoy se sabe con certeza que (en la población masculina de los Estados Unidos) una persona que fume de 10 a 19 cigarrillos diarios tiene ocho veces más probabilidades de morir de cáncer de pulmón, y una que fume más de 40 cigarrillos diarios casi 20 veces más probabilidades de morir de cáncer que una no fumadora (11).
- 43 En el caso del tabaco, el riesgo afecta sólo a la persona interesada, y puede aducirse que, como esa persona ha decidido por sí misma fumar, no se trata de un cáncer estrictamente ambiental. Sin embargo, lo mismos que en el caso de los carcinógenos relacionados con la profesión, la distinción es sutil. La investigación ha demostrado que los niños que no fuman, de familias en que hay alguien que fuma con exceso tienen muchas más probabilidades de contraer catarros, resfriados y otras infecciones respiratorias que los de familias que no fuman. En la práctica es posible, aplicando las modernas técnicas de estadística epidemio-

Cuadro 1. Resumen de los grupos de riesgo elevado, en el que se indican la naturaleza de la exposición, el riesgo potencial y los órganos interesados (abreviado según (6))

Producto químico	Formas de exposición*	Riesgo relativo	Ubicación del neoplasma
Aflatoxina	Población en general (elevada en Africa) 0,12 a 0,35 µg/kg en los alimentos y 0,05 a 0,17 µg/l en la cerveza, en Kenia.	Reducido	Hígado.
Amianto	Ind.: Viñedos, mineros, fundidores mientos y guarniciones de frenos (no se conoce el número total de personas expuestas)	Muy elevado	Pulmón y pleura.
Arsénico	Inc.: Viñedos, mineros fundidores de cobre (8047) Med.: Solución Fowler Amb.: Agua (no se conoce el número total de personas expuestas)	Elevado	Tracto respiratorio.
Auramina	Ind.: Exposición durante la fabricación (no se conoce el número total de trabajadores expuestos)	Alto	Vejiga
Benceno	Ind.: Fabricación de calzado, disolventes (no se conoce el número total de trabajadores expuestos, pero se eleva a millares.)	Moderado	Leucemia
Diétilstilbestrol (DES)	Med.: En un estudio, 49 de los 66 casos de cáncer vaginal habían estado expuestos al DES en el útero.	Desconocido	Vagina

* Ind. = profesional; Amb. = ambiental; Med. = médica

Cuadro 1 (continuación)

Producto químico	Formas de exposición*	Riesgo relativo	Ubicación de neoplasma
Hematita	Ind.: Extracción de la hematita trabajadores subterráneos (más de 5000 casos estudiados).	Aumento de 2 a 10 veces en los mineros, en comparación con los trabajadores no mineros o a cielo abierto	Pulmón
Hollín y alquitranes	Ind.: Principalmente a los alquitranes (miles de trabajadores expuestos)	Alto	Piel (escroto)
Monómero de Cloruro de polivinilo.	Ind.: Limpieza de reactores de polimerización (Exposiciones de 500 a 2000 ppm: 13 casos; 20 000 trabajadores expuestos)	Muy alto	Hígado (vasos sanguíneos)
2-Naftilamina	Ind.: Fabricación y empleo como antioxidante en el caucho. (no se conoce el número total de trabajadores expuestos)	Muy alto	Vejiga
Níquel	Ind.: Refinación principalmente en los trabajadores expuestos antes de 1925 Amb.: aire, alimentos (muy reducida)	De 5 a 10 de 100 a 900 veces las cifras previstas	Pulmón Cavidad nasal

* Ind = profesional; Amb. = ambiental; Med, = médica

lógicas, distinguir entre los efectos de humo del tabaco y otros carcinógenos en el aire contaminado.

- 44 En dosis más elevadas, un carcinógeno puede ser suficiente para causar por sí mismo cáncer. Sin embargo, en menores dosis, que no producirían cáncer por sí solas, otros carcinógenos y factores no carcinógenos pueden actuar durante el período de latencia para potenciar la exposición inicial. Un animal de experimento tratado con una dosis leve de hidrocarburos aromáticos policíclicos carcinogénicos tiene mayores probabilidades de desarrollar un tumor al hígado si en este órgano al mismo tiempo concurre una ligera lesión hepática. Estos hidrocarburos se encuentran, por ejemplo, en los asados hechos al carbón. Los mineros del uranio y los operarios de hornos de coque, que tienen más probabilidades de morir de cáncer de pulmón que la mayoría de la población, aumentan considerablemente el riesgo que corren si son también fumadores.
- 45 En el último cuarto de siglo se ha producido un crecimiento exponencial del número y la cantidad de productos químicos orgánicos fabricados y utilizados en los países industrializados. En la actualidad se emplea aproximadamente medio millón de productos químicos y cada año se producen aproximadamente 10 000 nuevos en cantidades de más de 500 kg; una gran proporción de ellos llegan a penetrar en el medio humano muchos son indudablemente carcinogénicos, pero los cánceres que producen pueden tardar años en manifestarse en el hombre; y puede transcurrir mucho más tiempo aún antes de que pueda establecerse una rela-

ción de causalidad entre el carcinógeno y el cáncer. Esto hace esencial que esos productos químicos sean detenidamente examinados en el laboratorio para determinar su posible carcinogénesis antes de que sean ampliamente utilizados y distribuidos.

- 46 Una vez liberado en el medio ambiente, un producto químico que produce cáncer pasa a formar parte de un medio circundante carcinogénico total, y actúa con otros muchos factores cancerígenos, potenciadores y de otra índole para crear el panorama de cáncer en rápido crecimiento que hoy se aprecia en los países desarrollados. A medida que los países menos desarrollados se industrialicen y la esperanza de vida de sus ciudadanos aumente mediante la lucha contra las enfermedades infecciosas y parasitarias, el problema de la lucha contra el cáncer tenderá a hacerse cada vez más importante a nivel mundial.
- 47 Un medio ambiente totalmente libre de carcinógenos sería imposible, aunque sólo fuera porque no hay ninguna forma práctica de proteger a todos los seres humanos de la radiación solar ultravioleta e ionizadora del ambiente, pero existe una urgente necesidad de reconocer los peligros carcinogénicos (y de otra índole) de los contaminantes ambientales y de comparar críticamente esos peligros con los beneficios que se obtienen. Como los costos directos e indirectos del cáncer, sólo en los Estados Unidos, se estiman de 15 000 millones de dólares anuales (12), hay claros incentivos económicos y de otra clase para reducir drásticamente los carcinógenos ambientales.

- 48 Las actividades de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Organización Internacional de Trabajo (OIT) con respecto al cáncer profesional son, desde luego, de importancia fundamental en esta esfera. Además, las tareas del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC), al preparar un registro de productos químicos carcinogénicos (se han evaluado y publicado ya datos sobre unos 300 compuestos), y del Registro Internacional de Productos Químicos Potencialmente Tóxicos (RIPQPT), establecido por el PNUMA con la OMS, son evidentemente importantes. Como los contaminantes ambientales no respetan fronteras políticas, hace falta una mayor actuación internacional, regional y nacional para vigilar la aparición de agentes carcinogénicos en el medio ambiente y emprender estudios epidemiológicos de sus efectos en grupos expuestos.
- 49 Las medidas para combatir el azote creciente del cáncer ambiental deben tomarse a todos los niveles: en hospitales y clínicas, en los lugares de trabajo por las autoridades públicas sanitarias, y a escala local, nacional, regional e internacional. No obstante, las campañas patrocinadas por los gobiernos contra el tabaco y el consumo excesivo de alcohol, la lucha contra la contaminación química mediante reglamentos industriales y ambientales severos y otras medidas comunitarias nunca pueden tener un éxito completo. Para prevenir muchos cánceres, cierto grado de participación personal no es sólo posible, sino esencial. Las pruebas indican que en el mundo desarrollado un hombre que viva fuera de las zonas urbanas, no fume, coma y beba con moderación y reduzca su exposición a

la luz solar puede disminuir su riesgo de cáncer por lo menos de un 30 a un 40%; la cifra correspondiente para las mujeres es algo inferior (4,13). La ejecución de ese plan personal disciplinado con respecto al cáncer requiere la participación individual. Cuanto menor sea la edad a que esas disciplinas se apliquen tanto más eficaces resultarán. Por ello, aunque un hombre no lo haga para sí mismo, por su edad o por falta de voluntad, puede lograr, al menos, que sus hijos tengan oportunidad de hacerlo.

Referencias del artículo

- 1 Approaches to the Mechanisms and Control of Chemical Carcinogenesis Environment and Cancer: A Collection of papers presented at 24th Annual Symposium on Fundamental Cancer Research, 1971, ed E.C. Miller y J.A. Miller. Baltimore: Williams and Wilkins (1972).
- 2 Demographic Yearbook, 1973, 1974. Nueva York: Naciones Unidas.
- 3 C.S. Muir, International variation in high-risk populations, en Persons at High Risk of Cancer, an Approach to Cancer Etiology and Control, J.F. Fraumeni, Jr. recop., pp. 293-304. Nueva York: Academic Press (1975).
- 4 J. Higginson, Am.J. Public Hlth 66, 359-366 (1976).
- 5 S.S. Epstein, Cancer Res. 34,2425-2435 (1974)
- 6 J. Higginson, Cancer etiology and prevention, en Persons at High Risk of Cancer, an Approach to

- Cancer Etiology and Control, J.F. Fraumeni, Jr. recop., pp. 385-379. Nueva York: Academic Press (1975)
- 7 P. Cole y M.B. Goldman, 1975. Occupation, en Persons at High Risk of Cancer, an Approach to Cancer Etiology and Control, J.F. Fraumeni, Jr. recop., pp. 167-183. Nueva York: Academic Press (1975).
 - 8 M.L. Newhouse y H. Thompson, Mesothelomia of pleura and peritoneum following exposure to asbestos in the London area, Br. J. Ind. Med. 22,261-269 (1965)
 - 9 J. Lieben y H Pistawka, Mesothelomia and asbestos exposure, Arch. Environ Health 14,559-563 (1967).
 - 10 R. Hoover y F F. Fraumeni, Drugs, en Persons at High Risk of Cancer, an Approach to Cancer Etiology and Control, J.F.Fraumeni, Jr. recop., pp. 185-198 Nueva York: Academic Press (1975).
 - 11 E.C. Harmond, Tobacco, en Persons at High Risk of Cancer, an Approach to Cancer Etiology an Control, J.F. Fraumeni, Jr. recop., pp. 131-137. Nueva York: Academic Press (1975).
 - 12 National Cancer Program. The Strategic Plan. Departament of Health, Education and Welfare. Public. No (NIH)74-569 (1974).
 - 13 M.A. Schneiderman, Sources and Tsouris, en Persons at High Risk of Cancer, an Approach to Cancer Etiology and Control, J.F. Fraumeni, Jr. recop., pp.451-466. Nueva York: Academic. Press (1975).

EJERCICIO N° 2

Para las respectivas figuras:

FIGURA 1: Interprete las diferencias en las tasas globales de cáncer de todo tipo para los países mostrados así como los de algunos cánceres específicos (no tome en cuenta el grupo "todas las demás localizaciones").

FIGURA 2: Destaque las diferencias más llamativas en las tasas expuestas e interprete tales diferencias:

FIGURA 3: ¿Qué explicación puede tener la diferente incidencia de cáncer de la piel entre hombres y mujeres? ¿Qué observación le hace a la información entregada por la figura?.

FIGURA 4: A su criterio qué factores podrían explicar las grandes variaciones entre países desarrollados de las tasas de mortalidad por cáncer de estómago y de colon.

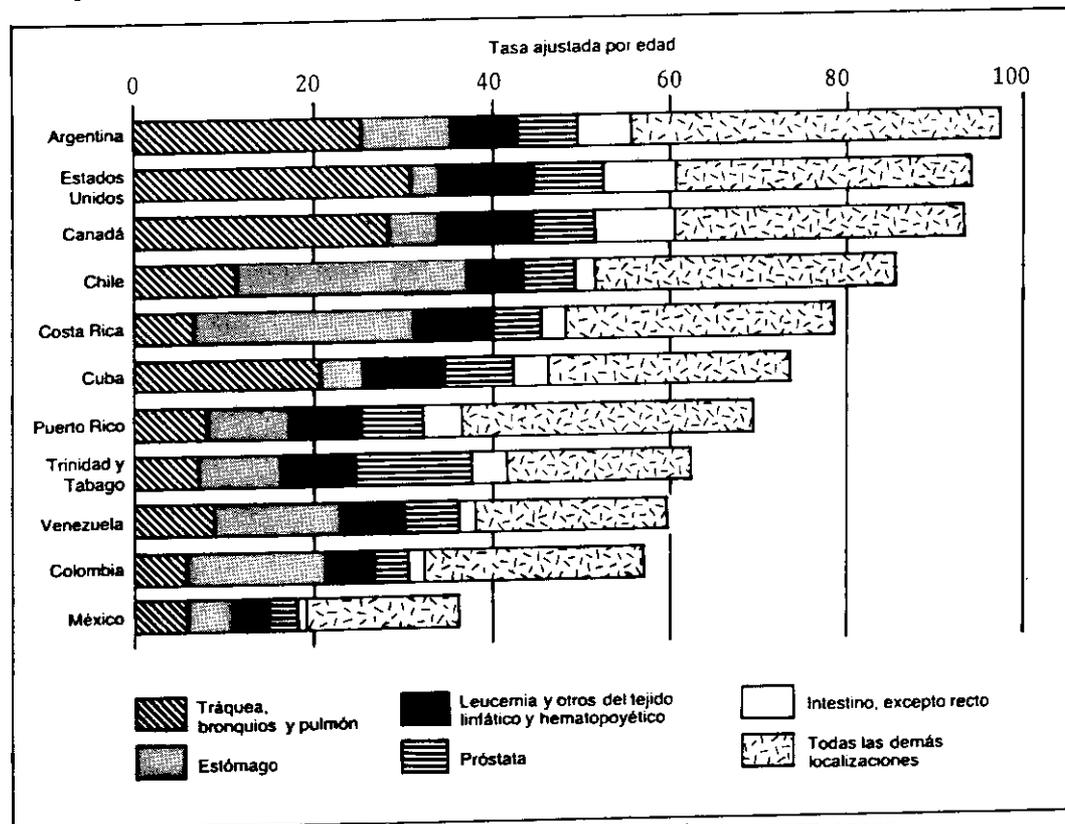
FIGURA 5: Enuncie los factores que pueden explicar el cambio de ubicación del cáncer como causa de muerte en Estados Unidos, desde un lugar 8° en 1900 a un lugar 2° en 1978.

FIGURAS : Analice en conjunto lo presentado por las 3 6, 7 y 8 figuras e interprete el aumento del cáncer pulmonar en Estados Unidos entre 1930 y 1975.

FIGURAS: ¿Qué comentarios le merecen a usted las cifras expuestas en cuanto a incidencias de cáncer en México, D.F., según sexos y la confrontación de dichos datos con las de los Estados Unidos?.

FIGURA 1

Tasas de mortalidad por 100 000 hombres, ajustadas por edad, debido a tumores malignos, por localización en países seleccionados, alrededor de 1979.



FUENTE: OPS/OMS "Las condiciones de Salud en las Américas 1977-1980"
 Publicación Científica N° 427, 1982.

FIGURA 2

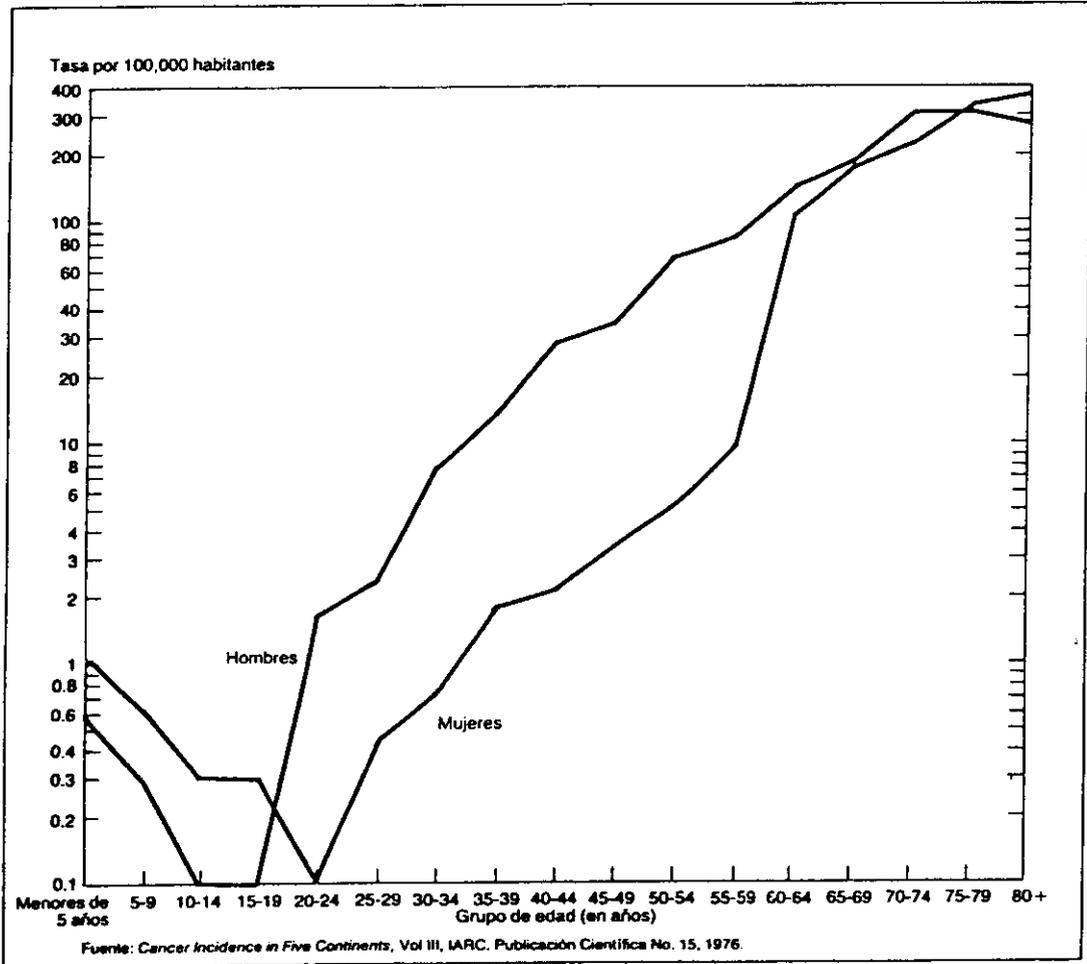
Tasas de mortalidad, ajustadas por edad, debido a tumores malignos del estómago y del pulmón por 100 000 habitantes, según sexo, en países seleccionados, alrededor de 1979.

País	Hombres		Mujeres	
	Estómago	Pulmón (a)	Estómago	Pulmón (a)
Argentina	18,3	25,3	10,3	3,3
Canadá	11,8	28,2	6,9	6,7
Colombia	13,2	5,6	10,4	3,0
Costa Rica	23,1	6,5	14,6	2,6
Cuba	8,6	20,6	4,6	7,1
Chile	31,7	11,3	18,5	3,4
Estados Unidos	7,9	30,7	5,2	9,1
México	4,5	5,8	4,6	2,6
Puerto Rico	16,0	8,0	8,4	3,7
Trinidad Tobago	9,0	7,1	6,7	2,1
Venezuela	11,9	8,8	7,9	3,6

(a) incluye tráquea y bronquios.

FUENTE: OPS/DMS "Las condiciones de salud en las Américas 1977-1980", Publicación Científica N°427, 1982.

FIGURA 3
 Promedio de las tasas de incidencia de cáncer de la piel
 por 100 000 habitantes, según edad y sexo. São Paulo,
 Brasil, 1969.



FUENTE: OPS/OMS "Las condiciones de salud en las Américas
 1977-1980", Publicación Científica N° 427, 1982.

FIGURA 4

ORDENAMIENTO DE PAISES SELECCIONADOS SEGUN MORTALIDAD POR CANCER GASTRICO Y SEGUN MORTALIDAD POR CANCER DE COLON, AMBOS EN HOM-BRES DE TODAS LAS EDADES. PERIODO 1964 - 1965. TASAS POR 100 000 HABITANTES, ENTRE PARENTESIS.

ORDEN	CANCER GASTRICO	CANCER DE COLON (EXCLUYE RECTO)
1	Japón (69)	Escocia (16)
2	Chile (58)	Dinamarca (14)
3	Austria (42)	Estados Unidos (blancos) (14)
4	Finlandia (40)	Canadá (13)
5	Alemania Occidental (37)	Nueva Zelandia (13)
6	Italia (34)	Irlanda del Norte (13)
7	Portugal (33)	Irlanda (13)
8	Holanda (28)	Australia (12)
9	Bélgica (27)	Bélgica (12)
10	Suiza (26)	Inglaterra, Gales (12)
11	Noruega (26)	Francia (12)
12	Escocia (25)	Suiza (11)
13	Sudáfrica (25)	Estados Unidos (no blancos) (11)
14	Irlanda (24)	Holanda (11)
15	Inglaterra, Gales (23)	Sudáfrica (11)
16	Suecia (22)	Austria (10)
17	Irlanda del Norte (22)	Alemania Occidental (10)
18	Dinamarca (22)	Suecia (10)
19	Francia (21)	Noruega (8)
20	Israel (18)	Italia (8)
21	Estados Unidos (no blancos) (18)	Portugal (8)
22	Canadá (18)	Israel (7)
23	Nueva Zelandia (17)	Finlandia (5)
24	Australia (15)	Chile (4)
25	Estados Unidos (blancos) (9)	Japón (3)

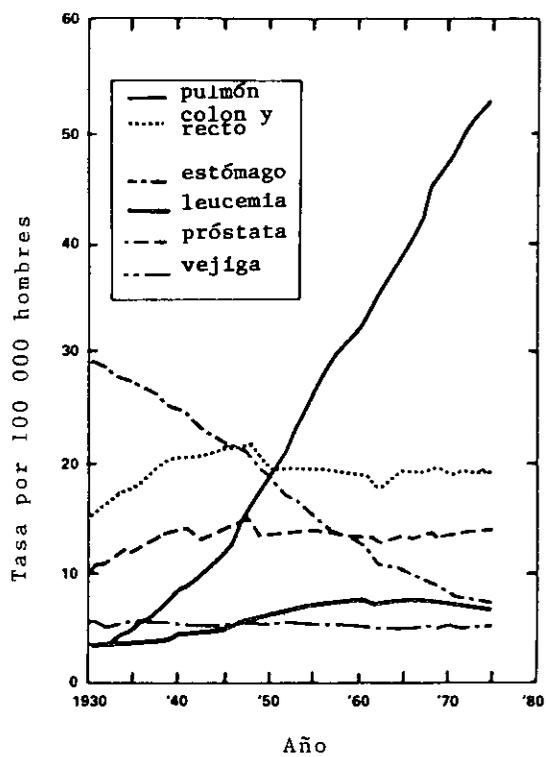
FUENTE: Segi, M.M., Kurihara, M., Matsuyama, T. "Cancer Mortality for selected Sites in 24 Countries" N°5 (1964-1965), 1969.

FIGURA 5
 PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE EN ESTADOS UNIDOS EN 1900 Y 1978
 TASAS POR 100,000 HABITANTES

1900				1978			
ORDEN	CAUSAS DE MUERTE	TASA	% DE TODAS LAS MUERTES	ORDEN	CAUSAS DE MUERTE	TASA	% DE TODAS LAS MUERTES
1	Neumonía e influenza.	202,2	11,8	1	Enfermedades del corazón	333,9	37,8
2	Tuberculosis	194,4	11,3	2	Cáncer	181,6	20,6
3	Diarrea.	142,7	8,3	3	Lesiones vasculares del SNC.	79,1	9,0
4	Enfermedades del corazón	137,4	8,0	4	Accidentes	49,5	5,6
5	Lesiones vasculares del SNC.	106,9	6,2	5	Influenza y neumonía	26,7	3,0
6	Nefritis	81,0	4,7	6	Diabetes Mellitus	15,0	1,7
7	Accidentes	72,3	4,2	7	Cirrosis hepática	13,7	1,6
8	Cáncer	64,0	3,7	8	Arteriosclerosis	13,4	1,5

FUENTE: Shaw, Charles; "Prevention of Occupational Cancer" CRC Press Inc. 1981

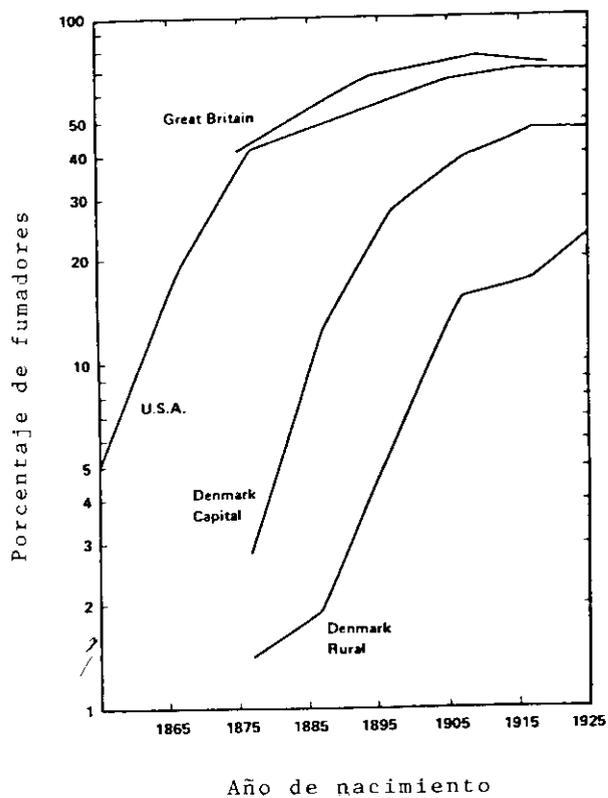
FIGURA 6
Tasas de mortalidad por 100 000 ajustadas por edad,
de cáncer de diferentes localizaciones en hombres.
Estados Unidos, 1930-1975.



FUENTE: Monson, Richard "Occupational Epidemiology",
CRC Press Inc. 1980.

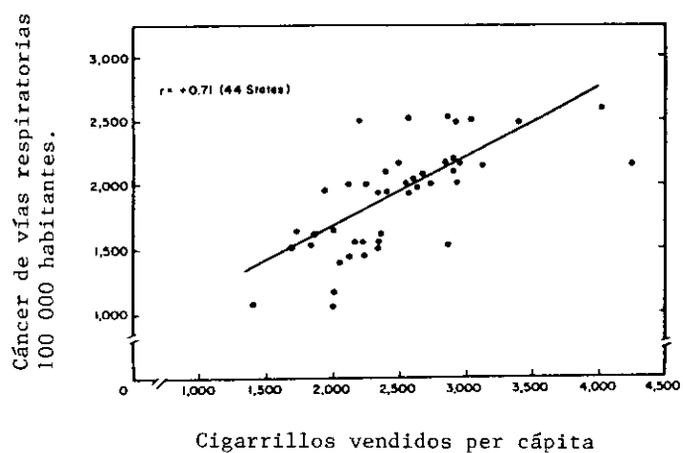
FIGURA 7

Tendencia de fumadores en 3 países según el año de nacimiento



FUENTE: Monson, Richard "Occupational Epidemiology", CRC Press Inc, 1980.

FIGURA 8
Asociación entre mortalidad por cáncer de vías
respiratorias y ventas anuales de cigarrillos,
Estados Unidos



FUENTE: Monson, Richard "Occupational Epidemiology",
CRC Press Inc. 1980.

FIGURA 9

Incidencia del cáncer en México, Distrito Federal, 1982, Distribución porcentual por sexos*

Ubicación	Mujer	Hombre
Sistema nervioso central	2	4
Cavidad oral	2	3
Laringe	-	4
Tiroides	3	-
Leucemias y linfomas	5	13
Pulmón	2	8
Mama	17	-
Esófago	-	2
Vesícula y estómago	4	7***
Colon, recto, ano	3	4
Urinario	2	9
Vulva vagina	2	-
Ovario	4	-
Utero	39	-
Próstata	-	12
Testículo	-	5
Huesos y tejido conectivo	3	7
Piel**	1	2
Los demás	11	20
T o t a l	100 (n=10620 casos)	100 (n=5 746 casos)

* FUENTE: Dirección de lucha contra el cáncer. Registro Nacional del Cáncer, Secretaría de Salubridad y Asistencia, México. Información elaborada a partir de SSA, IMSS, S.Marina, SEDENA, PEMEX, PRIVADOS.

** Sólo melanoma

*** Sólo estómago

FIGURA 10
 Incidencia del cáncer en la mujer
 Comparación entre México Area Metropolitana 1982*
 y Estados Unidos de Norteamérica 1983**
 Distribución Porcentual

Ubicación	México D.F.	E.U.A.
Cavidad oral	1	2
Tiroides	3	2
Leucemia y linfomas	5	7
Pulmón	2	9
Mama	16	26
Vesícula y estómago	4	2
Colon, recto, ano	3	15
Urinario	2	4
Ovario	4	4
Utero	40	13
Piel***	2	2
Otros	18	14
Total	100 (n=10 075 casos)	100 (n=432 000 casos)

* FUENTE: Dirección de lucha contra el cáncer, Registro Nacional del Cáncer, Secretaría de Salubridad y Asistencia, México. Información elaborada a partir de SSA, ISSSTE, IMSS, S. Marina, SEDENA, PEMEX, PRIVADOS.

** Estimaciones American Cancer Society, ene-feb 1983.

*** Sólo melanoma.

FIGURA 11

Incidencia del cáncer en el hombre
Comparación entre México área Metropolitana 1982*
y Estados Unidos de América 1983**
Distribución Porcentual

Ubicación	México D.F.	E.U.A.
Sistema nervioso central	4	2
Cavidad oral	4	4
Laringe	4	2
Leucemia y linfomas	11	8
Pulmón	8	22
Estómago	6	2
Colon, recto, ano	4	14
Urinario	8	9
Próstata	11	18
Piel***	2	2
Huesos y tejido conectivo	7	1
Otros	31	16
T o t a l	100 (n=5 508 casos)	100 (n=422 500 casos)

*FUENTE: Dirección de lucha contra el cáncer, Registro Nacional del Cáncer, Secretaría de Salubridad y Asistencia, México, Información elaborada a partir de SSA, ISSSTE, IMSS, S. Marina, SEDENA, PEMEX, PRIVADOS.

** Estimaciones American Cancer Society, ene-feb 1983.

*** Sólo melanoma.

EJERCICIO N° 3

- 1.- En Medellín Colombia, se efectuó entre 1978 y 1980 un estudio de casos y controles con el fin de estudiar la influencia del cigarrillo y del alcohol en la aparición de cánceres de la boca, de la laringe y del pulmón.* Se estudiaron los antecedentes de 148 casos de cáncer de laringe, de 102 casos de cáncer de pulmón y de 102 casos de cáncer de boca y laringe, así como los de 761 controles. Los riesgos relativos, ajustados por edad, de acuerdo a la cantidad de cigarrillos y de acuerdo al consumo de alcohol, se muestran según sexo a continuación:

Tabla 1 Riesgos relativos según sexo, de acuerdo a uso de cigarrillos, para cáncer de boca, laringe y pulmón.

Uso de cigarrillo	Boca		Laringe		Pulmón	
	H	M	H	M	H	M
Nunca	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Sí antes pero no en el presente	3,0	6,2	6,0	4,8	5,3	5,1
Hasta 20 diarios	5,1	9,6	13,7	29,0	4,7	9,8
21 y más diarios	43,4	44,6	141,0	70,7	60,1	66,0

* FUENTE: OPS/OMS/Instituto Nac. de Cáncer EUA, Conferencia y Taller sobre Epidemiología del Cáncer en América Latina, Resúmenes, pp. 70-73, Washington, D.C. Agosto de 1982.

Tabla 2 Riesgos relativos en hombres de acuerdo al consumo de alcohol, para cáncer de boca, laringe y pulmón.

Consumo de alcohol	Boca	Laringe	Pulmón
Nunca	1,0	1,0	1,0
Sí antes pero no en el presente	0,7	1,2	0,5
Moderado	3,0	2,2	1,9
Severo	6,4	5,9	2,9

2.- Analice e interprete detallada y comparativamente las variables

EJERCICIO N° 4

1. Para una población hipotética de 100 millones de individuos se muestran algunas estadísticas sobre cáncer pulmonar en concordancia con los estudios epidemiológicos más recientes, lo que conforma un panorama razonablemente representativo de la situación real de una sociedad industrial moderna.*

Tipo de población masculina	Población No.	Incidencia por 100 mil	N° de casos cáncer pulmonar observados	Riesgo relativo
No fumadores	30 000 000		2 500	1
Población general	100 000 000		60 000	
Todos los fumadores	70 000 000		57 500	
Grandes fumadores	25 000 000		32 500	
Trabajadores con asbestos no fumadores.	20 000		2,5	
Trabajadores con asbestos fumadores	20 000		400	

- 2.- Calcule la incidencia del cáncer y el riesgo relativo para cada grupo.
- 3.- Analice e interprete comparativamente los resultados.

* FUENTE: Higginson J.: Importance of Environmental Factors in Cancer. INSERM, 1976, Vol. 52, pp. 15-24, IARC Scientific Publications N°13 International Agency for Research on Cancer, Lyon, Francia

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS DEL CAPITULO

- 1 Miller, C. Elizabeth. Some current perspectives on chemical carcinogenesis in humans and experimental animals. *Cancer Research*, 36, 1978: 1479-1496.
- 2 Survey of components which have been tested for carcinogenic activity, 1974-1976. Washington, D.C.: U.S. Department of Health Education and Welfare. Vols. I-VII.
- 3 Wagoner, K.J. and Infante, P.E. Vinyl chloride: a code for the use of laboratory bioassay in the regulatory control procedure. In: *Origins of human cancer*. Ed. by H.H. Hiatt, J.D. Watson, J.A. Winsten. Cold Spring Harbor, N.Y. Cold Spring Harbor Laboratory, 1977.
- 4 Van Duuren, B.L. Tumor-promoting and co-carcinogenic agents in chemical carcinogenesis, in chemical carcinogens. Washington, D.C.: American Chemical Society, 1976. (American Chemical Society Monographs; N° 173 pp. 24-51).
- 5 Doll, R. Relevance of epidemiology to policies for the prevention of cancer. *Journal of Occupational Medicine*, 23, 1981: 601-609.
- 6 Logan, J. and Cairns, J. The secrets of cancer. *Nature*, 300, 1982: 104-105.
- 7 Dulbecco, R. The nature of cancer. *Endeavour. New Series* 6, 1982: 59-65.

- 8 Doll, R. and Peto, R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *Journal of the National Cancer Institute*, 66(6), June, 1981: pp
- 9 Higginson, J. and Review Committee. Occupational cancer. *Preventive Medicine*, 9, 1980: 180-188.
- 10 Epstein, S.S. and Swartz, J.B. Fallacies of lifestyle cancer theories. *Nature*, 289, 1981: 127-130.
- 11 U.S. Occupational Safety and Health Administration. Identification, classification and regulation of potential occupational carcinogens. Washington, D.C.: U.S. OSHA, 1980. Federal Register
- 12 International Programme on Chemical Safety, Principles for evaluating health risks to progeny associated with exposure to chemicals during pregnancy. Published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization and the World Health Organization, Geneva: WHO, 1984. (Environmental Health Criteria; 30).
- 13 Herbst, A.L. et al. Abnormal development of the human genital tract following prenatal exposure to diethylstilbestrol. In: *Ibid* 3, pp. 399-412.
- 14 Tomatis, L., Cabral, J.R.P., Likhachev, A.J., Ponomarkov, V. Increased cancer incidence in the progeny of male rats exposed to ethyl nitrosourea before mating. In: *Environmental mutagens and carcinogens*. Ed. by T. Sugimura, S. Kondo, H. Takebe, 1982. pp. 231-238.

- 15 Sunderman, F.W. Recent research on nickel carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*, 40, 1981: 131-142.
- 16 U.S. Environmental Protection Agency. Health assessment document for inorganic arsenic. Washington, D.C.: U.S. EPA, 1983.
- 17 Piscator, M. Role of cadmium in carcinogenesis with special reference to cancer of the prostate. *Environmental Health Perspectives*, 30, 1981: 107-120.
- 18 Work group of the Conference on the Role of Metals in Carcinogenesis. Experimental studies in whole animal bioassay. *Environmental Health Perspectives*, 40, 1981: 21-26.
- 19 Innes, J.R. et al. Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice. *Journal of the National Cancer Institute*, 40, 1969: 1101-1114.
- 20 U.S. Department of Health, Education and Welfare. The carcinogenicity of pesticides: Report of the Secretary's Commission of Pesticides and their relationship to environmental health. Washington, D.C.: DHEW, 1969. pp. 459-506.
- 21 Epstein, S.A. The Carcinogenicity of organochlorine pesticides. In: *Ibid* 3, pp. 243-265.
- 22 Special occupational hazard review for DDT. Washington, D.C.: U.S. Department of Health Education and Welfare, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health,

1978. (DHEW (NIOSH) Publ. 78-200) (PB 81-226656).
- 23 Laws, E.R., Curley, A. and Biros, F.J. Men with intensive occupational exposure to DDT. Archives of Environmental Health, 15, 1967: 766-775.
- 24 Special occupational hazard review: Aldrin/Dieldrin. Washington, D.C.: U.S. Department of Health Education and Welfare, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, 1978. (DHEW (NIOSH) Publ. 78-201) (PB 297-769).
- 25 Higginson, J. and Muir, C.S. Environmental carcinogenesis, Misconceptives and limitations to cancer control. Journal of the National Cancer Institute, 63, 1979: 1291-1297.