

ARSÉNICO Y CÁNCER EN CHILE: HISTORIA Y LOS DESAFÍOS DE LA DETECCIÓN PRECOZ^a

DRA. CATTERINA FERRECCIO READI^b
Académica de Número

La distribución mundial de la exposición poblacional al arsénico (As) es altamente heterogénea. Las zonas con la mayor población expuesta al arsénico están en Asia (Bangladesh y China) y América Latina (Argentina, Chile y México). La principal fuente de exposición al As es el agua de bebida, en su mayoría contaminada naturalmente, y en México secundaria a contaminación de las fuentes de agua por la minería. En Chile la principal fuente es natural, fuentes de agua que contienen altos niveles de As. El desierto de Atacama, el más seco del mundo, lo que determina que la población de la región de Antofagasta disponga solamente del agua provista por los sistemas municipales de agua potable. Éstos a su vez se alimentan de los ríos cordilleranos. Las concentraciones de As en estos ríos son muy estables en el tiempo y se han medido anualmente desde antes de 1950. Entre los años 1958 y 1970, en respuesta a una crisis de agua potable para la creciente población de la ciudad de Antofagasta, el Servicio de Agua, cambió el río del cual se abastecía, el río Siloli, por el río Toconce, aumentando la concentración de As de < de 100 µg/L a más de 880 µg/L. En esos años no había una norma máxima de As en el agua. Las primeras normas se emitieron en 1970 estableciendo límites de 100, luego 50 y actualmente 10 µg/L; disminuían los máximos tolerables en la medida que aumentaba la evidencia del daño en salud. Durante 12 años la población recibió agua con una concentración de As 80 veces mayor que el máximo recomendado actualmente. A partir de 1970 se inicia el abatimiento del As de las aguas, bajando progresivamente el nivel su nivel llegando a su nivel actual en el año 2003. Este cuasiexperimento de 1958 a 1970, dejó una secuela de enfermedad que afecta hasta hoy los marcadores de salud y la expectativa de vida de la población regional. Entre los efectos inmediatos o de muy corto

^a Resumen de la Conferencia pronunciada en sesión ordinaria de la Academia Chilena de Medicina, realizada el 5 de julio de 2023. El video de esta conferencia se encuentra disponible en la página web de la Academia: <https://www.academiachilenademedicina.cl/2023/07/07/dra-catterina-ferreccio-dicto-conferencia-en-la-academia-chilena-de-medicina-arsenico-y-cancer-en-chile-historia-y-los-desafios-de-la-deteccion-precoz/>

^b Profesora titular, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Centro Avanzado de Enfermedades Crónicas (ACCDiS).

plazo, están el aumento de la mortalidad infantil, un aumento inusual bronquiectasias bilaterales en personas jóvenes, con alta letalidad, lesiones cutáneas, cuadros respiratorios y cardiovasculares. El principal efecto de largo plazo, aún detectable en la población expuesta, son los cánceres de piel, vejiga, pulmón, riñón e hígado. Entre 1973 y 1978 la mortalidad por cáncer de pulmón ya era 5 veces mayor en Antofagasta que el resto de Chile (Haynes 1983). En los 90's, con la llegada de la Democracia, se discute si la fuente del arsénico era el agua o las emisiones al aire de la fundición de cobre de Chuquicamata. Las autoridades de ese gobierno, me invitaron a analizar estas epidemias de cáncer proponiendo su causa más probable. Esto representó mi inicio en la investigación poblacional del cáncer. En 1996, publicamos nuestro primer estudio sobre la Región de Antofagasta, demostrando que la gran mayoría de los muertos por cáncer de pulmón, nunca habían trabajado a la minería, confirmando el rol del agua de bebida. A partir de 1971 y hasta el 2003 el As en el agua de bebida de la región de Antofagasta, fue bajando progresivamente, con excepciones puntuales en pequeños oasis cordilleranos que han seguido bebiendo aguas contaminadas, pero en niveles muy inferiores a los del río Toconce. Desde 1990 y hasta la fecha hemos llevado a cabo múltiples estudios epidemiológicos sobre los efectos en salud del As los que se han presentado a la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) de la Organización Mundial de Salud (OMS) y al Gobierno de Chile⁽¹⁻³⁶⁾. En parte como resultado de este programa de investigación, se logró modificar sustantivamente la regulación de este metal en el agua potable, intensificándose las inspecciones sanitarias del As en el agua en las zonas de alto riesgo.

Hemos demostrado que el daño causado por el AS es mayor a menor edad de la persona al momento de la exposición, también es mayor en obesos, se multiplica el riesgo de cáncer en fumadores, en expuestos a otros contaminantes ocupacionales, así como en personas que detoxifican insuficientemente el As inorgánico que ingieren en el agua. Los cánceres en exceso asociados al As se presentan incluso 40 o 50 años después de haber dejado de estar expuestos. Los principales cánceres asociados al As son el cáncer de pulmón y cáncer de vejiga. Otros cánceres en exceso son el cáncer de hígado en niños, el de pelvis renal y vías urinarias. El único cáncer cuya mortalidad disminuyó significativamente durante el período de alta exposición al As, fue el cáncer de mama. Nuestros estudios en curso de casos y controles incidentes, muestran que aún es evidente el exceso de cánceres de pulmón y vejiga entre los expuestos al As en el norte de Chile. Pero lo más enigmático, es que también encontramos que en un subgrupo de mujeres con cáncer de mama el As tuvo un efecto protector. En particular este menor riesgo se observó en mujeres menores con cánceres triple-negativos (resumen presentado en el Congreso de Epidemiología en noviembre de 2023). Esto confirma el estudio retrospectivo de mortalidad, así como el estudio de susceptibilidad al As de las células triple negativas, reportado el año 2014 por Smith⁽¹²⁾. Estos datos sugieren que para ciertos cánceres de mama el As puede ser de riesgo y para otros tipos moleculares sería protector o terapéutico.

Si bien se han respondido las principales preguntas sobre la causa del exceso de cáncer en el Norte de Chile hay muchas preguntas aún por investigar:

En primer lugar, confirmar los tipos de cáncer de mama que se podrían beneficiar con un tratamiento en base a As oral y conducir los ensayos clínicos correspondientes; evaluar si hay transmisión de riesgo transgeneracional; visitar el posible rol protector del selenio, en una región con bajos niveles ambientales de este metal; evaluar alternativas de tamizaje para la población expuesta en estas regiones.

En este último punto discutimos el alcance y los desafíos del tamizaje para cáncer de pulmón en base a tomografías computarizadas de tórax con dosis bajas de radiación (LDCTS). En particular la importancia de un balance beneficio-riesgo de este tamizaje. En efecto, el tamizaje con LDCTS ha demostrado disminuir la mortalidad por cáncer de pulmón, pero no está exento de riesgos: sobre-diagnóstico, sobre-tratamiento, riesgo de cánceres secundarios a la radiación y accidentes quirúrgicos. Mientras mayor el riesgo pretamizaje, mejor será el balance riesgo-beneficio. Por ello, recomendamos que el grupo objetivo del tamizaje sean personas que nacieron en Antofagasta, Tocopilla o Mejillones, entre 1958 y 1978, que, además, sean fumadores o tengan otras exposiciones laborales. Respecto al cáncer de vejiga, actualmente no existe un marcador de riesgo identificable en suero, plasma u orina. Sólo en un grupo de mayor riesgo se podría considerar exámenes de orina seriados para identificar sangre o células anormales y decidir realizar cistoscopia. Hasta la fecha no hay marcadores urinarios de cáncer evaluados en personas asintomáticas. Por ello, ésta es también un área de investigación relevante en nuestro país.

REFERENCIAS

1. Bozack AK, Boileau P, Hubbard AE, Sillé FC, Ferreccio C, Steinmaus CM et al. The impact of prenatal and early-life arsenic exposure on epigenetic age acceleration among adults in Northern Chile. *Environ Epigenet*. 2022 Jun;8(1):dvac014. <https://doi.org/10.1093/eep/dvac014> PMID: 35769198
2. Bozack AK, Boileau P, Wei L, Hubbard AE, Sillé FC, Ferreccio C, et al. Exposure to arsenic at different life-stages and DNA methylation meta-analysis in buccal cells and leukocytes. *Environ Health*. 2021 Jul;20(1):79. <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00754-7> PMID: 34243768
3. Eick SM, Ferreccio C, Acevedo J, Castriota F, Cordero JF, Roh T, et al. Socioeconomic status and the association between arsenic exposure and type 2 diabetes. *Environ Res*. 2019 May;172:578-85. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.013> PMID: 30875511
4. Roh T, Steinmaus C, Marshall G, Ferreccio C, Liaw J, Smith AH. Age at Exposure to Arsenic in Water and Mortality 30-40 Years After Exposure Cessation. *Am J Epidemiol*. 2018 Nov;187(11):2297-305. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy159> PMID: 30084889
5. Castriota F, Acevedo J, Ferreccio C, Smith AH, Liaw J, Smith MT, et al. Obesity and increased susceptibility to arsenic-related type 2 diabetes in Northern Chile. *Environ Res*. 2018 Nov;167:248-54. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.07.022> PMID: 30059859

6. Smith AH, Marshall G, Roh T, Ferreccio C, Liaw J, Steinmaus C. Lung, Bladder, and Kidney Cancer Mortality 40 Years After Arsenic Exposure Reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Mar;110(3):241-9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx201> PMID: 29069505
7. Nardone A, Ferreccio C, Acevedo J, Enanoria W, Blair A, Smith AH, et al. The impact of BMI on non-malignant respiratory symptoms and lung function in arsenic exposed adults of Northern Chile. *Environ Res.* 2017 Oct;158:710-9. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.06.024> PMID: 28738299
8. de la Rosa R, Steinmaus C, Akers NK, Conde L, Ferreccio C, Kalman D, et al. Associations between arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase (AS3MT) and N-6 adenine-specific DNA methyltransferase 1 (N6AMT1) polymorphisms, arsenic metabolism, and cancer risk in a chilean population. *Environ Mol Mutagen.* 2017 Jul;58(6):411-22. <https://doi.org/10.1002/em.22104> PMID: 28640505
9. Hall EM, Acevedo J, López FG, Cortés S, Ferreccio C, Smith AH, et al. Hypertension among adults exposed to drinking water arsenic in Northern Chile. *Environ Res.* 2017 Feb;153:99-105. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.11.016> PMID: 27918984
10. Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, Balmes JR, Liaw J, Troncoso P, et al. High risks of lung disease associated with early-life and moderate lifetime arsenic exposure in northern Chile. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016 Dec;313:10-5. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.10.006> PMID: 27725189
11. Steinmaus C, Castriota F, Ferreccio C, Smith AH, Yuan Y, Liaw J, et al. Obesity and excess weight in early adulthood and high risks of arsenic-related cancer in later life. *Environ Res.* 2015 Oct;142:594-601. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.07.021> PMID: 26301739
12. Smith AH, Marshall G, Yuan Y, Steinmaus C, Liaw J, Smith MT, et al. Rapid reduction in breast cancer mortality with inorganic arsenic in drinking water. *EBioMedicine.* 2014 Nov;1(1):58-63. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2014.10.005> PMID: 25580451
13. Steinmaus C, Ferreccio C, Yuan Y, Acevedo J, González F, Perez L, et al. Elevated lung cancer in younger adults and low concentrations of arsenic in water. *Am J Epidemiol.* 2014 Dec;180(11):1082-7. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu238> PMID: 25371173
14. Ferreccio C, Acevedo J, Yuan Y, Liaw J, Durán V, et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Aug;23(8):1529-38. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0059>.
15. Melak D, Ferreccio C, Kalman D, Parra R, Acevedo J, Pérez L, et al. Arsenic methylation and lung and bladder cancer in a case-control study in northern Chile. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014 Jan;274(2):225-31. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.11.014> PMID: 24296302
16. Ferreccio C, Yuan Y, Calle J, Benítez H, Parra RL, Acevedo J, et al. Arsenic, tobacco smoke, and occupation: associations of multiple agents with lung and bladder cancer. *Epidemiology.* 2013 Nov;24(6):898-905. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31829e3e03> PMID: 24036609
17. Ferreccio C, Smith AH, Durán V, Barlaro T, Benítez H, Valdés R, et al. Case-control study of arsenic in drinking water and kidney cancer in uniquely exposed Northern Chile. *Am J Epidemiol.* 2013 Sep;178(5):813-8. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt059> PMID: 23764934
18. Steinmaus CM, Ferreccio C, Romo JA, Yuan Y, Cortes S, Marshall G, et al. Drinking water arsenic in northern Chile: high cancer risks 40 years after exposure cessation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Apr;22(4):623-30. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1190> PMID: 23355602
19. Smith AH, Marshall G, Liaw J, Yuan Y, Ferreccio C, Steinmaus C. Mortality in young adults

- following in utero and childhood exposure to arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect.* 2012 Nov;120(11):1527-31. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104867> PMID: 22949133
20. Smith AH, Marshall G, Yuan Y, Liaw J, Ferreccio C, Steinmaus C. Evidence from Chile that arsenic in drinking water may increase mortality from pulmonary tuberculosis. *Am J Epidemiol.* 2011 Feb;173(4):414-20. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq383> PMID: 21190988
 21. Dauphiné DC, Ferreccio C, Guntur S, Yuan Y, Hammond SK, Balmes J, et al. Lung function in adults following in utero and childhood exposure to arsenic in drinking water: preliminary findings. *Int Arch Occup Environ Health.* 2011 Aug;84(6):591-600. <https://doi.org/10.1007/s00420-010-0591-6> PMID: 20972800
 22. Yuan Y, Marshall G, Ferreccio C, Steinmaus C, Liaw J, Bates M, et al. Kidney cancer mortality: fifty-year latency patterns related to arsenic exposure. *Epidemiology.* 2010 Jan;21(1):103-8. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181c21e46> PMID: 20010213
 23. Liaw J, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Steinmaus C, Smith AH. Increased childhood liver cancer mortality and arsenic in drinking water in northern Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Aug;17(8):1982-7. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2816> PMID: 18708388
 24. Yuan Y, Marshall G, Ferreccio C, Steinmaus C, Selvin S, Liaw J, et al. Acute myocardial infarction mortality in comparison with lung and bladder cancer mortality in arsenic-exposed region II of Chile from 1950 to 2000. *Am J Epidemiol.* 2007 Dec;166(12):1381-91. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm238> PMID: 17875584
 25. Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, Bates MN, Steinmaus C, Selvin S, et al. Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Jun;99(12):920-8. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm004> PMID: 17565158
 26. Ferreccio C, Sancha AM. Arsenic exposure and its impact on health in Chile. *J Health Popul Nutr.* 2006 Jun;24(2):164-75. PMID: 17195557
 27. Smith AH, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Liaw J, von Ehrenstein O, et al. Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to arsenic in utero and in early childhood. *Environ Health Perspect.* 2006 Aug;114(8):1293-6. <https://doi.org/10.1289/ehp.8832> PMID: 16882542
 28. Hopenhayn C, Huang B, Christian J, Peralta C, Ferreccio C, Atallah R, et al. Profile of urinary arsenic metabolites during pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2003 Dec;111(16):1888-91. <https://doi.org/10.1289/ehp.6254> PMID: 14644662
 29. Hopenhayn C, Ferreccio C, Browning SR, Huang B, Peralta C, Gibb H, et al. Arsenic exposure from drinking water and birth weight. *Epidemiology.* 2003 Sep;14(5):593-602. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000072104.65240.69> PMID: 14501275
 30. Moore LE, Smith AH, Eng C, DeVries S, Kalman D, Bhargava V, et al. P53 alterations in bladder tumors from arsenic and tobacco exposed patients. *Carcinogenesis.* 2003 Nov;24(11):1785-91. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgg136> PMID: 12919957
 31. Moore LE, Smith AH, Eng C, Kalman D, DeVries S, Bhargava V, et al. Arsenic-related chromosomal alterations in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Nov;94(22):1688-96. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.22.1688> PMID: 12441324
 32. Ferreccio C, González C, Milosavljevic V, Marshall G, Sancha AM, Smith AH. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology.* 2000 Nov;11(6):673-9. <https://doi.org/10.1097/00001648-200011000-00010> PMID: 11055628
 33. Hopenhayn-Rich C, Browning SR, Hertz-Picciotto I, Ferreccio C, Peralta C, Gibb H. Chronic

- arsenic exposure and risk of infant mortality in two areas of Chile. *Environ Health Perspect.* 2000 Jul;108(7):667-73. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108667> PMID: 10903622
34. Ferreccio C, González Psych C, Milosavljevic Stat V, Marshall Gredis G, Sancha AM. Lung cancer and arsenic exposure in drinking water: a case-control study in northern Chile. *Cad Saude Publica.* 1998;14 Suppl 3:193-8. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1998000700021> PMID: 9819479
 35. Biggs ML, Haque R, Moore L, Smith A, Ferreccio C, Hopenhayn-Rich C. Arsenic-laced water in Chile. *Science.* 1998 Aug;281(5378):785. <https://doi.org/10.1126/science.281.5378.783g> PMID: 9714681
 36. Ferreccio C, González C, Solari J, Noder C. Cáncer broncopulmonar entre trabajadores expuestos a arsénico: un estudio de casos y controles. *Rev Med Chil.* 1996 Jan;124(1):119-23. PMID: 8762629