

Contaminación del agua y medición del riesgo de cáncer²

Bibiana Matilde Bernal Gómez³
Luisa Fernanda Salas Saavedra⁴

Introducción

La contaminación del ambiente incluye los procesos humanos que puedan repercutir negativamente en la calidad del agua, el suelo y el aire. La industrialización ha permitido el incremento de sustancias denominadas tóxicos o xenobióticos que en su ciclo terráqueo inducen efectos celulares relacionados con su mecanismo de acción y que producen efectos tóxicos. Muchos de estos se encuentran en aquellos compuestos volátiles que se producen con las emisiones de vehículos o para la generación de energía, con la combustión doméstica de combustibles sólidos como el carbón, para la construcción de casas como el asbesto y una variedad de químicos procedentes de industrias, que incluyen agentes que contaminan y producen cáncer, conocidos como carcinógenos.

2 doi: <https://doi.org/10.19053/uptc.9789586608459.1>

3 Médica cirujana, especialista en patología. Doctora en microbiología, salud pública y sociedad. Docente e investigadora de la Escuela de medicina de la Uptc y líder del Grupo de Investigación Biomédica y de Patología de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.

4 Ingeniera ambiental. Especialista auxiliar de investigación del proyecto SGI 3290, financiado por Minciencias y la Universidad de los Andes. Grupo de Investigación Biomédica y de Patología de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.

Para la medicina, muchos carcinógenos identificados como probables o posibles, se pueden encontrar en el medioambiente y todas las personas pueden llevar rastros de estos contaminantes en sus cuerpos, lo cual se ha denominado exposición (1). Por eso, en la prevención primaria de la enfermedad, es importante la contaminación del aire, el agua y el suelo, pues contribuye con una carga mundial, en el caso específico de este libro, para la presentación del cáncer con diferencias en magnitud según el entorno geográfico. Existen también amplias disparidades en la exposición relacionada con los niveles de contaminación, que son particularmente altos en los países de industrialización reciente y rápida, los cuales carecen de sistemas de vigilancia del riesgo o donde el control y la regulación ambiental de agua, suelo y aire, son menos extensos y rigurosos (2,3,4).

En el agua potable, el arsénico inorgánico es un carcinógeno reconocido (5). Otros contaminantes que producen enfermedad, como los subproductos de la desinfección, los solventes orgánicos, los nitratos, los nitritos y algunos pesticidas, también pueden contribuir a aumentar la carga del cáncer o medida del peso en salud pública, que se da por morbilidad, mortalidad, años de esperanza de vida perdidos por muerte prematura (AVPM) y años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (6-8).

La exposición a importantes fuentes de contaminación ambiental en el agua, el suelo y el aire se ha reducido en parte a la implementación de medidas reglamentarias y mejoras tecnológicas, de acuerdo con Cohen y Cantor (9). Lo cual, sin embargo, no ha producido una mejoría en la epidemiología del cáncer o en la reducción de la carga de la enfermedad ya instaurada (10,11). Una forma de disminuir la frecuencia de una enfermedad crónica, como el cáncer, es la regulación basada en el riesgo epidemiológico, que probablemente sea la más efectiva. Se debe a que no solo los factores ambientales están dentro del riesgo de producir cáncer, sino también a que se ha identificado lo relevantes que son para el inicio de esta enfermedad, algunos hábitos del comportamiento humano, particularmente el consumo de tabaco, de alcohol y una dieta productora de cáncer (12). No obstante, las regulaciones de agua, aire y suelo en el ámbito local, regional, nacional y mundial permiten aumentar el control sobre los agentes carcinógenos que el individuo y la

comunidad ignoran o no pueden medir su exposición (13). Estos factores han sido intervenidos mediante regulaciones o políticas ambientales con base en políticas de seguimiento a la salud pública y ambiental y sus legislaciones pertinentes (14).

En sí, la exposición al agua contaminada con químicos carcinógenos forma parte del denominado exposoma, es decir, la acumulación humana del riesgo de exposición a sustancias que producen cáncer o la suma del riesgo de exposición al cáncer, que son situaciones similares con diferencias relevantes. El riesgo acumulado es un valor específico con relación a este tipo de asociación biológica, debido a que no siempre se presenta la enfermedad con la misma caracterización de la exposición que tenemos, lo cual es una limitación de los estudios ecológicos relacionados con el riesgo atribuible. En otras palabras, aunque se presente la enfermedad con los mismos niveles del tóxico, no podemos caracterizar dichos niveles de forma similar en todos los ecosistemas (15,16).

Asimismo, se puede definir el riesgo como el producto entre la probabilidad que un evento ocurra y sus consecuencias potenciales, que a menudo se describen como la magnitud del impacto (17), entre otras maneras de identificar el riesgo (18).

En la literatura científica existen diversas maneras de aproximación a la estimación del riesgo, los cuales incluyen que se pueda estimar de los impactos medidos en actividades, contextos y ambientes similares, o basado en los resultados numéricamente validados obtenidos de forma semiempírica, o producto de la aplicación de modelos empíricos, o procedentes de mecanismos teóricos causales o denominados de causa-efecto, entre otros; así como también la opinión pericial de expertos, que cuenta con un nivel amplio de evidencia. Usualmente, la estimación del riesgo es considerada superior si se usa más de un tipo de evaluación del riesgo. En general, el mismo es la relación o producto estimado que se da entre los factores de sensibilización al riesgo, por aquellos medibles de la exposición (15-18).

El cáncer es la enfermedad crónica más prevalente en el mundo y se define como un conjunto de enfermedades variadas y diversas cuyo mecanismo

común es el daño genético celular, que se produce por una susceptibilidad heredada, en las que los tejidos son más vulnerables a un ambiente dañino o de riesgo, y por lo mismo, a presentar un crecimiento celular descontrolado que produce metástasis y la muerte del paciente. Clínicamente, supone una carga para el sistema sanitario, consumiendo los recursos del sistema y, a largo plazo, ha sido considerado como el fenómeno de mayor impacto en la salud pública a nivel mundial durante el último siglo. Su prevalencia e incidencia se mantienen en un incremento constante con las implicaciones que esto conlleva, tanto para los pacientes como para el sistema productivo y sanitario de cada país, tener este tipo de enfermedad (18,19).

En el año 2008 la prevalencia global de cáncer era cercana a los 28 millones de personas (20). En 2012, esta cifra aumentó a 32,6 millones de pacientes con diagnóstico de cáncer a nivel mundial. Asimismo, en ese año se reportaron 14,1 millones de casos nuevos y se presentaron cerca de 8,2 millones de defunciones por esta causa. Por otra parte, se ha hecho la previsión que a partir de 2012 y para 2032, esta cifra aumentará a 22 millones de casos nuevos anuales o más (21). Los enfermos experimentan el diagnóstico de cáncer como un acontecimiento traumático en sus vidas, lo cual altera la imagen que tienen sobre sí mismos con un compromiso de su funcionalidad en el hogar y en el trabajo (22). Es importante destacar que los sistemas de salud se ven afectados de manera directa, dado que el cáncer genera costos elevados para la solvencia de los mismos; se estima que en solamente un año el Instituto Nacional de Salud Estadounidense (NIH) puede llegar a gastar hasta 216 billones de dólares cubriendo los costos generados por la enfermedad; 86 billones en costos médicos directos de los gastos de salud y 130 para los costos indirectos de mortalidad, relacionados con los costos atribuidos a la pérdida de productividad por incapacidad y muerte prematura (23,24).

Existen diversos factores que se asocian a un mayor riesgo de desarrollar cáncer; por lo tanto, la identificación e intervención temprana de los mismos desde la perspectiva de la salud pública no solo es de relevancia para la promoción de la salud, sino que además tiene un efecto positivo para la economía de los sistemas sanitarios.

Entre mayor edad se tiene (25), la probabilidad de tener cáncer es superior, así como si se carece de hábitos nutricionales saludables, reductores de la incidencia de cáncer, como lo es una dieta enriquecida con frutas y vegetales. Hábitos nocivos como el consumo crónico de tabaco y de alcohol, dietas con una mayor proporción de grasas saturadas y alimentos procesados o con mayor proporción de carne de vacuno, o carne conservada en aditivos con base en nitratos, se relacionan con un riesgo superior de cáncer. Los antecedentes familiares de cáncer también son un factor de riesgo importante para la enfermedad, por lo que la detección temprana en este tipo de pacientes suele hacerse como prevención secundaria o diagnóstico temprano, lo cual se da por medio de estrategias de promoción de la salud y cuidado.

Se han identificado una gran cantidad de químicos, agentes infecciosos o radiaciones mutagénicas que se convierten en carcinógenos en el cuerpo porque producen mutaciones en los genes, principalmente relacionados con la aparición del cáncer en modelos experimentales o en estudios epidemiológicos de asociación (26). Un ejemplo notorio ha sido el cáncer de pulmón con el consumo crónico de tabaco, en el que también se han encontrado mutagénesis y cambios en genes supresores como p53, que favorecen la progresión o pronóstico maligno (27,28).

Por esto, los factores ambientales son investigados por la epidemiología epigenética que proporciona información sobre las alteraciones moleculares somáticas o rasgos asociados al desarrollo del cáncer (29). Dichos rasgos han sido usados para comprender adecuadamente los factores de riesgo e identificar biomarcadores para la detección temprana de la neoplasia maligna y optimizar su tratamiento.

Algunos eventos epigenéticos se producen durante el desarrollo y la vida útil de un organismo, y son esenciales para permitir la propagación estable de algunos genes de una generación de células a la siguiente. Estos eventos incluyen la impronta y la inactivación del cromosoma X. Otros mecanismos epigenéticos (30), como la metilación del ADN, el silenciamiento génico (o inactivación) mediado por ARN y las modificaciones de la cromatina, pueden actuar solos o en combinación para mediar la reprogramación durante el

desarrollo y el mantenimiento de la identidad de la célula durante la vida de un organismo. Por ello, algunos mecanismos truncados en estos procesos o en sí mismos se consideran carcinógenos.

Estudios en modelos de cultivos celulares han establecido que los componentes específicos de la dieta pueden influir en los patrones de metilación del ADN. Estos estudios se han hecho tanto en roedores como en humanos. Uno de los hallazgos más relevantes es que la deficiencia de ácido fólico y folatos, se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer (31). Este riesgo se incrementa en diferentes localizaciones, incluyendo el cáncer de pulmón y el de glándula mamaria.

Dentro de los contaminantes ambientales que aumentan el riesgo de aparición del cáncer en hombres se encuentran el PCB 153 y el PCB 138. Estos son un grupo de tóxicos sintéticos que se usan en procesos industriales y que causan daños al ADN por dos mecanismos. Por un lado, producen alteraciones cromosómicas sobre la estructura de los genes y en sus metabolitos, inducen la generación de radicales que producen daño oxidativo al ADN. Estos efectos han sido detectados en neoplasias malignas de hígado y de seno (32).

Estudios de casos y controles han revelado que el uso de productos de limpieza y ambientadores (33) aumenta el riesgo de cáncer de seno y se ha demostrado que, en roedores, estos productos influyen en la proliferación de las células sensibles a los estrógenos, o afectan el desarrollo de la glándula mamaria durante la exposición prenatal; este factor de riesgo es evitable, por lo cual, es necesario desarrollar más investigaciones para definir su mecanismo de acción.

Otro de los riesgos, actualmente asociados con la presentación del cáncer de mama, es haber nacido o vivir en un área urbana (34), debido a una mayor contaminación del aire y otras exposiciones ambientales que aún no están bien definidas (35). La exposición a DDT, un organoclorado que fue utilizado como insecticida y que aún se encuentra depositado en las tierras usadas para agricultura, es transferido a los alimentos, en especial a los aceites, y que posteriormente son consumidos por los individuos, se ha ligado con aumento del riesgo de este tipo de cáncer (36).

Identificación del riesgo de cáncer

Antecedentes

El riesgo de cáncer en medicina (37) se puede estimar o precisar usando estudios epidemiológicos; estos estudios miden la relación entre un agente que produce daño, como un químico, y la enfermedad que causa. Hay diferentes tipos de estudios, según el diseño, el tiempo y la población que se analiza. Algunos ejemplos son los estudios transversales, los estudios de cohortes y los estudios de casos y controles. Estos dos últimos pueden dar una estimación cuantitativa de la asociación entre el agente y la enfermedad. Sin embargo, tienen algunas limitaciones y dificultades. Por ejemplo, no es posible proporcionar un agente peligroso a un ser humano, ni medir su efecto directo. Además, es difícil medir con precisión cuándo y cómo se produce la exposición y cuándo aparece la enfermedad (38).

Otros tipos de estudios, como los informes de caso, los estudios ecológicos y los estudios descriptivos transversales, pueden dar información cualitativa o descriptiva sobre la exposición y la enfermedad. Estos estudios también tienen sus retos: pueden existir muy pocos casos o agentes dañinos o peligrosos inciertos. Además, estos estudios no siempre pueden demostrar una clara asociación causal entre un agente y una enfermedad. Esto se debe a que existen factores de confusión que pueden influir en la etiología de la enfermedad. Algunos de estos factores son multifactoriales y se trata de agentes patógenos ambientales, el estado nutricional de las personas y los factores genéticos que modulan la susceptibilidad a la enfermedad.

Los estudios en humanos son susceptibles de sesgo y errores sistemáticos en el diseño, la realización o el análisis que den lugar a estimaciones erróneas del efecto de una exposición sobre el riesgo de enfermedad (39). Por esto, son fundamentales para el riesgo, estas definiciones, de acuerdo a NRC 2008 (40):

- 1. Evaluación del riesgo.** Es el resultado de un estudio epidemiológico que estima la magnitud del efecto, así como la probabilidad que determinados individuos o poblaciones expuestos puedan desarrollar una enfermedad.

2. **Estimación del riesgo.** Es la identificación del daño o peligro de tener una enfermedad y está relacionada con tres fases: la fase de evaluación entre dosis y respuesta de lesión, la evaluación de la exposición y la caracterización del riesgo (41).
3. **Identificación del agente nocivo.** Es una etapa donde se obtiene el conocimiento posterior a determinar si una exposición puede aumentar la incidencia de un efecto adverso para la salud.

Métodos

En medicina, los estudios de cohorte se basan en el seguimiento de un grupo de individuos que comparte una característica en común y que ha sido incluida por los investigadores. Esta puede ser el año de nacimiento o un tiempo determinado para un diagnóstico o terapéutica similar con los otros participantes del estudio. En el campo clínico, una cohorte es un grupo que forma parte de un ensayo clínico o un estudio en el que se hace una observación detallada de sus participantes durante un período de tiempo. En este tipo de estudios, el investigador selecciona un grupo de individuos inicialmente sanos (una cohorte) y que puedan estar expuestos a cualquier número de agentes potencialmente peligrosos, y sigue a los individuos de este grupo a lo largo del tiempo para determinar la incidencia de una enfermedad concreta, que pueda estar asociada con una o varias exposiciones. La incidencia en expuestos se compara con la incidencia en no expuestos, o con grupos con distinta exposición o dosis, pero puede tener estadísticas no significativas y ocurrencia de sesgo y error propio de los estudios humanos. Existen diversos métodos para determinar el agente nocivo, entre los que se encuentran los ensayos con modelos animales o cultivos celulares, o los métodos experimentales que utilizan células obtenidas de cultivo celular y que se adaptan para reproducir las condiciones naturales.

Con un estudio de cohortes se puede calcular el riesgo relativo (RR) de una enfermedad concreta en poblaciones expuestas y no expuestas, que se define como la proporción de enfermos entre expuestos y no expuestos. En un estudio de casos y controles, un investigador identifica a un grupo de individuos

con una enfermedad (casos) y un grupo comparable sin esa enfermedad (controles), y determina qué proporción de los casos estuvo expuesta y qué proporción no (39). Si la proporción de individuos expuestos a un agente es diferente entre los casos y los controles, entonces la exposición al agente puede estar asociada a una mayor o menor incidencia de la enfermedad. Estos estudios arrojan datos que se usan para estimar una razón de proporciones u *odds ratio*, que se define como la comparación de las probabilidades de exposición entre casos y controles.

Recientemente, se ha combinado cohortes con casos y controles en un único estudio denominado estudio de casos y controles anidado. Esto se produce cuando se identifica un estudio de casos y controles dentro de un estudio de cohortes ya establecido. En estos estudios, los controles son una muestra de individuos en riesgo de padecer la enfermedad en un momento específico.

Cuando se evalúa el riesgo se propone un segundo paso (40): un estudio de dosis-respuesta; esta evaluación determina la relación entre la dosis de un agente tóxico y los efectos sobre la salud. Esta relación suele representarse gráficamente como una curva dosis-respuesta, que muestra la proporción de una población que experimenta un efecto adverso para la salud y la dosis o el estimado de la exposición. En esta curva es posible identificar un NOEL, que es la dosis más alta sin efectos nocivos en las pruebas realizadas y puede tener un umbral. La diferencia con NOAEL (nivel sin efecto adverso observado) reside en el concepto de efecto adverso o perjudicial, es decir, un estudio experimental que dé como resultado NOAEL deberá haber predeterminado el efecto que debe observarse. También son medidas para evaluar la toxicidad de un agente tóxico agudo o carcinogénico, la dosis letal 50 (DL50), dosis que mata al 50 % de los animales de experimentación; la dosis letal 10 (DL10), la dosis que mata al 10 % de los animales; la dosis efectiva 50 (ED50), la dosis que causa un efecto, no necesariamente mortal, en el 50 % de los animales; el índice de dosis-efecto (IDT), la dosis que corresponde a una proporción de respuesta en los animales; la dosis de referencia (IDTMP), la dosis por debajo de la cual no se esperan efectos adversos para la salud, y la ingesta diaria provisional máxima tolerable (PMTDI), la dosis que se obtiene a partir del nivel sin efecto observable (NOEL) aplicando factores de incertidumbre

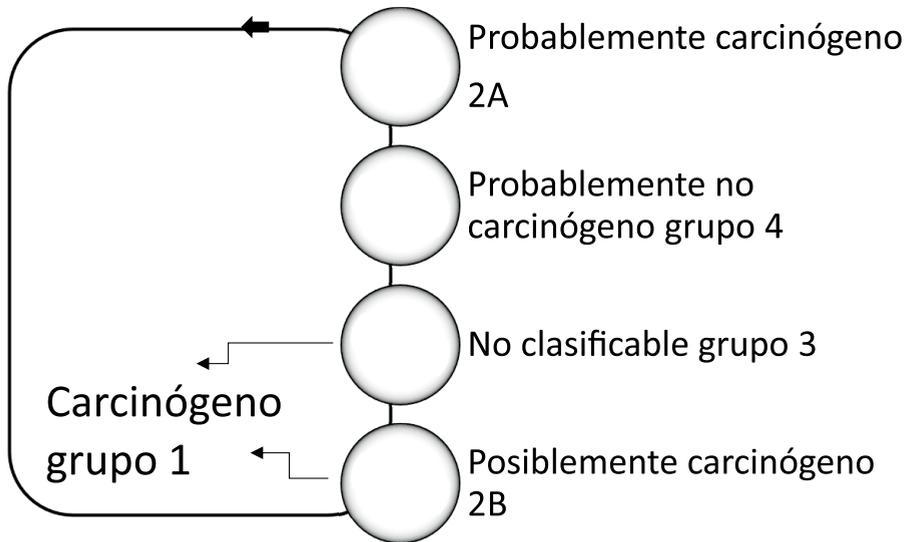
y el nivel con efecto observable más bajo (LOEL). Para la carcinogénesis hay ausencia de umbral si la sustancia o sus metabolitos reaccionan con el ADN genómico (42). Por lo tanto, se asume que no hay dosis segura por encima de cero (IARC). El principal ejemplo de este tipo de fenómeno es la acción de aflatoxina B1, que no tiene umbral para cáncer, ya que todos sus metabolitos reaccionan con el ADN. Esto puede considerarse como una medida del efecto y la exposición.

Para la medicina y desde la propuesta del término por sir Christopher Wild en 1998, el exposoma abarca todas las exposiciones ambientales desde la concepción y surge como una nueva estrategia para evidenciar los factores de riesgo de enfermedades generadas por el medioambiente. Un ejemplo es precisamente cómo se identificó que la exposición a aflatoxina B1 en el agua de bebida de ratas, producía seis cambios lineales de ADN con aductos en el hígado tras una dosis única y se incrementaba con la exposición crónica, así hubiese sido una dosis reducida, conocimiento publicado desde 1990 (43).

Además del daño al ADN, también es posible encontrar defectos en la expresión de proteínas y el funcionamiento del sistema de inmunovigilancia que tengan otros mecanismos adicionales de carcinogenicidad relevantes para la promoción y progresión del cáncer.

Los aductos de ADN son formas de ADN que resultan de una exposición a carcinógenos, pero una vez formados pueden ser reparados por el aparato nuclear. Esto hace cambiar la visión del cáncer de manera exclusiva sobre el DNA y da peso al metabolismo de las histonas y la maquinaria nuclear de reparación celular. Cuando la estructura original de ADN se repara mal, se origina una mutación somática que puede convertirse en un biomarcador de cáncer. Los aductos de proteína, a pesar de no tener efectos biológicos adversos, sirven para medir la exposición a sustancias extrañas. En el siguiente gráfico se grafica una vía para la clasificación de compuestos carcinógenos (1).

Figura 1. Clasificación de los carcinógenos de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) y la posibilidad de cambio en sus categorías



- Grupo 1. Carcinógeno para el ser humano.
- Grupo 2A. Probablemente carcinógeno para los seres humanos.
- Grupo 2B. Posiblemente carcinógeno para los seres humanos.
- Grupo 3. No clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para el ser humano.
- Grupo 4. Probablemente no carcinógeno para los seres humanos.

Fuente: Elaboración propia sobre la clasificación de la IARC.

En la Figura 1 se representan los grupos 2A, 2B, 3 y 4 como factibles de cambiar al grupo 1, lo cual puede ocurrir dependiendo de los hallazgos de estudios epidemiológicos, en constante evaluación mundial. Las palabras probable y posible cambiarán, si se identifica estadística o experimentalmente, su capacidad de producir cáncer. Incluso aquellos compuestos clasificados como probablemente no carcinógenos pueden ser identificados como probables o posibles dependiendo de los reportes de causalidad.

Para el cálculo de la exposición, en este caso particular, de los subproductos de desinfección presentes en el agua, se siguen las siguientes tres etapas:

1. Cálculo de la exposición.

2. Caracterización del entorno de exposición.
3. Identificación de las vías de exposición y cuantificación de la exposición.

Para caracterizar una exposición es necesario analizar el entorno físico y las poblaciones expuestas. El entorno físico incluye factores como el clima, el contexto geográfico, la vegetación, el tipo de suelo y la ubicación del agua. La población expuesta al carcinógeno es una categoría sobre quienes viven cerca del agente de riesgo; o aquellos que consumen dietas, agua o inhalan aire que contengan el carcinógeno; o quienes acuden a una zona cercana al agente de riesgo por trabajo o para jugar, y cualquier otro grupo demográfico por edad o sexo.

Para cuantificar la exposición se estima una dosis diaria promedio (DDA) o ingesta. La DDA suele expresarse como la masa de sustancia en contacto con el cuerpo por unidad de peso corporal por unidad de tiempo, o para la ingestión (mg/kg); o como la masa de sustancia por metro cúbico de aire ambiente, para la inhalación (mg/m³). Si el agente es carcinógeno, se calcula una dosis media diaria durante toda la vida (LADD), con un tiempo medio igual a la esperanza de vida. Para calcular ADD o LADD, E debe ser estimada (E es la concentración de un agente en el tiempo). La exposición total se expresa como la integral (suma) de las concentraciones C en el tiempo: $E = \int C(t) dt$. Sin embargo, la concentración integrada puede ser difícil de obtener, por lo que se puede estimar la media aritmética de la concentración o C promedio; la duración de la exposición ED para estimar la exposición total: $E = C \text{ promedio} * ED$. IR= Tasa de ingesta: es la cantidad del agente que atraviesa la barrera de ingesta inicial al cuerpo durante un periodo de tiempo. Esta puede medirse en mg/día o L/día. A continuación, el ADD se calcula como: $ADD = (E * IR) / (\text{Peso corporal} * AT)$; AT (average time= Es el tiempo promedio en días). LADD se calcula de forma similar; en este caso, la duración de la exposición es el número de años que un individuo está expuesto a un carcinógeno y AT es la esperanza de vida.

La caracterización del riesgo se realiza de forma diferente para los no carcinógenos y los carcinógenos. En el caso de los efectos tóxicos, la población de un agente se compara con la PMTDI (Ingesta diaria máxima provisional

tolerable) del agente. Para los efectos carcinógenos, el LADD individual o poblacional se compara con el PMTDI que se obtiene dividiendo el NOEL o BMDL por factores de incertidumbre que tienen en cuenta la extrapolación de los animales a los humanos y la variación entre humanos. Así pues, la PMTDI es un nivel diario para los humanos, que es poco probable causar efectos adversos para la salud. El ADD puede calcularse basándose en la dosis humana al agente peligroso. Si $ADD > PMTDI$, entonces existe un riesgo potencial para la salud. Una forma de expresarlo es el cociente de peligrosidad de la EPA (*Environmental Protection Agency*) o HQ. El HQ se calcula como la relación entre el ADD de un agente y la PMTDI de ese mismo agente: $HQ = ADD/PMTDI$. Si $HQ > 1$, entonces un individuo o una población pueden sufrir un riesgo para la salud debido a sus niveles de exposición al agente peligroso. Si $HQ < 1$, entonces tanto individuo como la población tienen un riesgo poco probable para la salud.

Para la caracterización del riesgo de carcinógenos en lugar de utilizar un umbral, como HQ en la evaluación de no carcinógenos, el riesgo carcinogénico es estimado para un individuo o una población a lo largo de una vida prevista. Por eso, es importante el factor de pendiente de la curva dosis-respuesta. La LADD se estima basándose en la exposición al agente carcinógeno. A continuación, se saca el riesgo: $Riesgo = LADD * \text{factor de pendiente}$. En este caso, el Riesgo es una probabilidad sin unidad de que un individuo desarrolle cáncer en su vida por estar expuesto a un agente carcinógeno.

Estudios de fracción atribuible

La fracción atribuible (44,45) es una medida epidemiológica que estima el porcentaje de casos de cáncer que se podrían prevenir al eliminar o reducir la exposición a un determinado factor de riesgo. Estos datos proceden de la prevalencia de exposición al factor de riesgo, el riesgo relativo asociado al factor y la incidencia o mortalidad por cáncer en una población o región, o por una ocupación. Esta metodología y sus cálculos (46) ha permitido, entre otros, identificar causas de cáncer modificables, tales como el tabaco, el alcohol, la obesidad, la dieta, la infección, la radiación o la contaminación y se considera que sus resultados implementan estrategias de prevención primaria y secundaria del cáncer, así como para evaluar su impacto y efectividad.

Llorca (46) usa una fórmula de Rockhill (47) para calcular la fracción atribuible poblacional (FAP) con una exposición discreta como $FAP = [P(D) - \sum C P(D) C, E -] P \odot] / P(D)$, donde $P(D)$ es la probabilidad de enfermedad en una población con expuestos y no expuestos; y $\sum C P(D) C, E -] P \odot$ es la probabilidad de enfermedad sin exposición, según otros factores de confusión. Y la modifica con respecto al riesgo relativo (RR) así:

$$FAP = \sum_{n=1}^N P_i \times (RR_i - 1) + \sum_{n=1}^N P_i \times (RR_i - 1).$$

Donde P_i : es el porcentaje de la población expuesta a la concentración i .

RR_i : es el riesgo relativo asociado a la concentración i .

N : es el número de rangos de exposición.

Regresión bayesiana con máquinas Kernel

La regresión bayesiana con máquinas Kernel (BKMR, por sus siglas en inglés en 48 y 49) es un método de regresión que permite inferir datos de manera flexible, especialmente en estudios con resultados no paramétricos, como los que involucran variables humanas. Su utilidad radica en que puede detectar y estimar el efecto de una combinación de factores etiológicos, modelando la relación entre la exposición y la respuesta mediante funciones matemáticas Kernel. La regresión bayesiana permite estimar la distribución posterior de los parámetros, así como hacer predicciones y comparar modelos. La regresión bayesiana se puede aplicar a diferentes tipos de modelos, como la regresión lineal, la regresión logística y la no lineal.

Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado cuatro guías de recomendación de la calidad del agua desde 1958, basadas en evidencia científica y opinión de expertos (50,51). Estas guías tienen como objetivo principal alertar a los gobiernos y sus políticas públicas sobre la importancia de la salud y el saneamiento ambiental. Dichas guías recogen los avances científicos y las investigaciones sobre los factores etiológicos que afectan la

calidad del agua, así como los desafíos que plantean la resistencia microbiana y el cambio climático. La OMS también hace énfasis en la prevención de la contaminación por productos químicos de la agricultura, la minería y la industria, que aumentan la exposición a agentes tóxicos como: arsénico, fluoruro, plomo, nitrato, selenio y uranio. Además, la OMS indica la necesidad de adaptar las normas a las circunstancias geográficas y contextuales de cada país. Según la OMS, “Las enfermedades relacionadas con la contaminación del agua de consumo humano representan una carga importante en la salud humana. Las intervenciones para mejorar la calidad del agua de consumo humano proporcionan beneficios significativos para la salud”.

Desde 1999, según el documento conocido como Marco de Estocolmo, la OMS propone que las guías para el agua de consumo humano, las aguas residuales y las aguas recreativas, se basen en una evaluación del riesgo, un plan de gestión del riesgo y un control de la exposición en un marco integrado. Las normas adaptadas tienen mayor cumplimiento cuando se elaboran con la participación de las comunidades y sus necesidades específicas. Estas guías nacionales requieren fijar metas propias de bienestar y estado de salud (mortalidad y morbilidad tolerable), calidad (regulación de la dosis de determinado compuesto químico), retroalimentación (desempeño de las medidas adoptadas) e innovación tecnológica (nuevos procesos de desinfección).

Para consensuar los resultados en las metas de salud pública se ha escogido la medida estándar de los AVAD-DALY (Años de vida ajustados por discapacidad), que son datos que establecen cargas, reducciones y niveles de riesgo en salud pública por diferentes tóxicos. Para la OMS, la carga de morbilidad tolerable se define como un límite superior de 10^{-6} AVAD por persona por año, que equivale a un riesgo de cáncer en exceso a lo largo de la vida de aproximadamente 10^{-5} , aunque también plantea niveles inferiores más realistas para poblaciones en desarrollo. Los AVAD-DALY se expresan como el número de años perdidos debido a enfermedad, discapacidad o muerte prematura.

Referencias

1. Cohen AJ, Cantor KP. Pollution of air, water and soil. En: World Cancer Report 2014. 2014. International Agency for Research on Cancer IARC.
2. World Health Organization. A global overview of national regulations and standards for drinking-water quality, 2nd ed. Geneva: World Health Organization. 2021. License: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/>
3. UN-Water. Summary Progress Update 2021 – SDG 6 – water and sanitation for all. Version: July 2021. Geneva, Switzerland.
4. United Nations Environment Programme. From Pollution to Solution: A global assessment of marine litter and plastic pollution. 2021. Nairobi.
5. Sauvé S. Time to revisit arsenic regulations: comparing drinking water and rice. 2014 May 17. BMC Public Health.; 14:465. doi: 10.1186/1471-2458-14-465. PMID: 24884827; PMCID: PMC4049411.
6. Abtahi M, Dobaradaran S, Koolivand A, Jorfi S, Saeedi R. Assessment of cause-specific mortality and disability-adjusted life years (DALYs) induced by exposure to inorganic arsenic through drinking water and foodstuffs in Iran. 2023 Jan 15. Sci Total Environ.;856(Pt 1):159118. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.159118. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36181805.
7. Naddafi K, Mesdaghinia A, Abtahi M, Hassanvand MS, Beiki A, Shaghghi G, Shamsipour M, Mohammadi F, Saeedi R. Assessment of burden of disease induced by exposure to heavy metals through drinking water at national and subnational levels in Iran, 2019. Environ Res. 2022 Mar;204(Pt B):112057. doi: 10.1016/j.envres.2021.112057. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34529973.
8. Picetti R, Deeney M, Pastorino S, Miller MR, Shah A, Leon DA, Dangour AD, Green R. Nitrate and nitrite contamination in drinking water and cancer risk: A systematic review with meta-analysis. 2022 Jul. 210:112988. doi: 10.1016/j.envres.2022.112988. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35217009.

9. Stewart BW, Wild, CP. (Eds.). World cancer report 2014. International Agency for Research on Cancer. 2014.

10. Deo SVS, Sharma J, Kumar S. GLOBOCAN 2020 Report on Global Cancer Burden: Challenges and Opportunities for Surgical Oncologists. *Ann Surg Oncol.* 2022 Oct; 29(11):6497-6500. doi: 10.1245/s10434-022-12151-6. Epub 2022 Jul 15. PMID: 35838905.

11. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May; 71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.

12. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol.* 2017 Aug; 18(8): e457-e471. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30411-4. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28759385; PMCID: PMC10441558.

13. Bernal B, Rodríguez MS, Lemus M, Zipa Y, Salas, L. Jornadas de divulgación comunitaria sobre el riesgo atribuible al cáncer y la calidad del agua de consumo humano en 15 municipios de Boyacá [Ponencia oral]. 2023, julio 14. IV Simposio Nacional e Internacional de Medicina Familiar y Atención Primaria de Salud y Memorias en revista Salud y Sociedad Uptc, Tunja, Boyacá, Colombia

14. Rice G, Spethmann T. Carcinogens in drinking water: Human health risk assessment and management. 2017. En de Almeida AP, Quintella CM (Eds.), *Emerging issues in the water environment during anthropocene: An overview* (pp. 1-24). IntechOpen.

15. Iwasaki M, Itoh H, Sawada N, Tsugane S. Exposure to environmental chemicals and cancer risk: epidemiological evidence from Japanese studies. *Genes Environ.* 2023 Mar 22; 45(1):10. doi: 10.1186/s41021-023-00268-3. PMID: 36949525; PMCID: PMC10031963.

16. Bevan RJ, Harrison PTC. Threshold and non-threshold chemical carcinogens: A survey of the present regulatory landscape. *Regul Toxicol*

Pharmacol. 2017 Aug; 88:291-302. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.01.003. Epub 2017 Jan 21. PMID: 28119000.

17. Soto D, León-Muñoz J, Dresdner J, Luengo C, Tapia FJ, Garreaud R. Salmon farming vulnerability to climate change in southern Chile: understanding the biophysical, socioeconomic and governance links. *Reviews in Aquaculture*. 2019; 1–21. <https://doi.org/10.1111/raq.12336>

18. Guerrero I. Assessing the Economic Value of Public Health Programs Based on Risk: The Case of the Cancer Plan in France. *Value in Health*. 2010;13(5).

19. Mielenz TJ, Durbin LL, Hertzberg F, Nobile-Hernandez D, Jia H. Predictors of and health- and fall-related program outcomes resulting from complete and adequate doses of a fall risk reduction program. *Transl Behav Med*. 2017 Jun; 7(2):330-340. doi: 10.1007/s13142-016-0444-2. PMID: 27718062; PMCID: PMC5526800.

20. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013; 132(5):1133–1145.

21. Shih YC, Hurria A. Preparing for an epidemic: cancer care in an aging population. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:133-7. doi: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.133. PMID: 24857069.

22. Jaehee Y, Min Ah k, Tian T. Perceived long-term and physical health problems after cancer: Adolescent and young adult survivors of childhood cancer in Korea. *European Journal of Oncology Nursing*. 2014; 18: 145-150.

23. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2014*. Atlanta: ACS; 2014: 1-66.

24. Guerrero I. Assessing the Economic Value of Public Health Programs Based on Risk: The Case of the Cancer Plan in France, *Value in Health*. 2010, Volume 13, Issue 5, July–August 552-556.

25. Miller KD, Goding-Sauer A, Ortiz AP, Fedewa SA, Pinheiro PS, Tortolero-Luna G, Martinez-Tyson D, Jemal A, Siegel RL. *Cancer Statistics*

for Hispanics/Latinos, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):425-445. doi: 10.3322/caac.21494. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30285281.

26. Herceg Z. Epigenetic Mechanisms as an Interface Between the Environment and Genome. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 903:3-15. doi: 10.1007/978-1-4899-7678-9_1. PMID: 27343085.

27. Huang G, Zhang J, Gong L, Liu D, Wang X, Chen Y, Guo S. Specific Lung Squamous Cell Carcinoma Prognosis-Subtype Distinctions Based on DNA Methylation Patterns. *Med Sci Monit.* 2021 Mar 4; 27:e929524. doi: 10.12659/MSM.929524. PMID: 33661858; PMCID: PMC7942209.

28. Kiyohara C, Horiuchi T, Miyake Y, Takayama K, Nakanishi Y. Cigarette smoking, TP53 Arg72Pro, TP53BP1 Asp353Glu and the risk of lung cancer in a Japanese population. *Oncol Rep.* 2010 May;23(5):1361-8. doi: 10.3892/or_00000772. PMID: 20372852.

29. Pérez RF, Tejedor JR, Bayón GF, Fernández AF, Fraga MF. Distinct chromatin signatures of DNA hypomethylation in aging and cancer. *Aging Cell.* 2018 Jun;17(3): e12744. doi: 10.1111/accel.12744. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29504244; PMCID: PMC5946083.

30. Herceg Z, Vaissière T. Epigenetic mechanisms and cancer. An interface between the environment and the genome. *Epigenetics.* 2011; 7: 804-819.

31. Vrijheid M, Slama R, Robinson O, Chatzi L, Coen M, van den Hazel P, Thomsen C, Wright J, Athersuch TJ, Avellana N, Basagaña X, Brochot C, Bucchini L, Bustamante M, Carracedo A, Casas M, Estivill X, Fairley L, van Gent D, Gonzalez JR, Granum B, Gražulevičienė R, Gutzkow KB, Julvez J, Keun HC, Kogevinas M, McEachan RR, Meltzer HM, Sabidó E, Schwarze PE, Siroux V, Sunyer J, Want EJ, Zeman F, Nieuwenhuijsen MJ. The human early-life exposome (HELIX): project rationale and design. *Environ Health Perspect.* 2014 Jun; 122(6):535-44. doi: 10.1289/ehp.1307204. Epub 2014 Mar 7. PMID: 24610234; PMCID: PMC4048258.

32. Gourronc FA, Chimenti MS, Lehmler HJ, Ankrum JA, Klingelutz AJ. Updating “Dataset of transcriptomic changes that occur in human preadipocytes over a 3-day course of exposure to

3,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl (PCB126)" with additional data on exposure to 2,2',5,5'-tetrachlorobiphenyl (PCB52) or its 4-hydroxy metabolite (4-OH-PCB52). *Data Brief.* 2023 Jul 14; 49:109415. doi: 10.1016/j.dib.2023.109415. PMID: 37520642; PMCID: PMC10375549.

33. Zota AR, Aschengrau A, Rudel RA, Brody JG. Self-reported chemicals exposure, beliefs about disease causation, and risk of breast cancer in the Cape Cod Breast Cancer and Environment Study: a case-control study. *Environ Health.* 2010 Jul 20; 9:40. doi: 10.1186/1476-069X-9-40. PMID: 20646273; PMCID: PMC2918587.

34. Binachon B, Dossus L, Danjou AM, Clavel-Chapelon F, Fervers B. Life in urban areas and breast cancer risk in the French E3N cohort. *Eur J Epidemiol.* 2014 Oct; 29(10):743-51. doi: 10.1007/s10654-014-9942-z. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25139141.

35. Cazzolla-Gatti R. Why We Will Continue to Lose Our Battle with Cancers If We Do Not Stop Their Triggers from Environmental Pollution. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jun 5;18(11):6107. doi: 10.3390/ijerph18116107. PMID: 34198930; PMCID: PMC8201328.

36. Tang M, Zhao M, Zhou S, Chen K, Zhang C, Liu W. Assessing the underlying breast cancer risk of Chinese females contributed by dietary intake of residual DDT from agricultural soils. *Environ Int.* 2014 Dec; 73:208-15. doi: 10.1016/j.envint.2014.08.001. Epub 2014 Aug 19. PMID: 25160079.

37. Lambert SA, Abraham G, Inouye M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Hum Mol Genet.* 2019 Nov 21; 28(R2): R133-R142. doi: 10.1093/hmg/ddz187. PMID: 31363735.

38. Arango V, Sandra S. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública.* 2012 Apr; 30(1): 75-82.

39. Gordis, L. *Epidemiology* (4th ed.). 2009. Saunders.

40. Wild CP, Miller JD, Groopman JD, editores. Improving public health through mycotoxin control. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2012. 248 p.; 105-117.

41. United States National Research Council (NRC) Science and Decisions: Advancing Risk Assessment. 2008. Washington, DC; National Academies Press.

42. Klaunig JE, Kamendulis LM. Chemical carcinogens. In: Klaassen CD, ed. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 7th ed. 2008. New York: McGraw-Hill; 337-372.

43. Buss P, Caviezel M, Lutz WK. Linear dose-response relationship for DNA adducts in rat liver from chronic exposure to aflatoxin B1. *Carcinogenesis*. 1990 Dec; 11(12):2133-5. doi: 10.1093/carcin/11.12.2133. PMID: 2124951.

44. Palencia-Sánchez F, Quiroga-Vargas DA, Riaño-Casallas MI. Costos del cáncer ocupacional: una scoping review. *Latreia*. 2021 June; 34(2): 124-136. Epub May 14, 2021. Doi: <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.80>.

45. De La Cruz-Vargas JA, Ramos W, Chanduví W, Espinoza R, Guerrero N, Loayza-Castro Joan A. et al. Estudio de factibilidad para evaluar la proporción de cáncer atribuible a factores de riesgo modificables en el Perú y Latinoamérica. *Rev. Fac. Med. Hum.* [Internet]. 2020 Ene; 20(1): 114-122. doi: <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i1.2657>.

46. Llorca J, Fariñas-Álvarez C, Delgado-Rodríguez M. Fracción atribuible poblacional: cálculo e interpretación [Population attributable fraction: estimation and interpretation]. *Gac Sanit*. 2001 Jan-Feb; 15(1):61-7. Spanish. doi: 10.1016/s0213-9111(01)71519-1. PMID: 11333627.

47. Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health*. 1998 Jan; 88(1):15-9. doi: 10.2105/ajph.88.1.15. Erratum in: *Am J Public Health*. 2008 Dec; 98(12):2119. PMID: 9584027; PMCID: PMC1508384.

48. Bobb JF, Valeri L, Claus-Henn B, Christiani DC, Wright RO, Mazumdar M, Godleski JJ, Coull BA. Bayesian kernel machine regression for estimating the health effects of multi-pollutant mixtures. *Biostatistics*. 2015 Jul; 16(3):493-508. doi: 10.1093/biostatistics/kxu058. Epub 2014 Dec 22. PMID: 25532525; PMCID: PMC5963470.

49. Bobb JF, Claus Henn B, Valeri L, Coull BA. Statistical software for analyzing the health effects of multiple concurrent exposures via Bayesian kernel machine regression. *Environ Health*. 2018 Aug 20; 17(1):67. doi: 10.1186/s12940-018-0413-y. PMID: 30126431; PMCID: PMC6102907.

50. Organización Mundial de la Salud (OMS). Guías para la calidad del agua de consumo humano: Cuarta edición que incorpora la primera adenda. 2017. Ginebra, Suiza.

51. Organización Mundial de la Salud (OMS). WHO Guidelines for Drinking-water Quality: Policies and Procedures used in updating the WHO Guidelines for Drinking-water Quality. 2018. Ginebra, Suiza.

52. Salas-Salvadó J, Maraver-Eizaguirre F, Rodríguez-Mañas L, Saenz de Pipaón M, Vitoria-Miñana I, Moreno-Aznar L. Importancia del consumo de agua en la salud y la prevención de la enfermedad: situación actual [The importance of water consumption in health and disease prevention: the current situation]. 2020 Oct 21; 37(5):1072-1086. Spanish. doi: 10.20960/nh.03160. PMID: 32960634.

53. Roquette R, Painho M, Nunes B. Spatial epidemiology of cancer: a review of data sources, methods and risk factors. *Geospat Health*. 2017 May 8; 12(1):504. doi: 10.4081/gh.2017.504. PMID: 28555468.