

Mortalidad por cáncer, arsénico y nitratos en aguas de consumo y superficies sembradas en Argentina

Leandro Emanuel Duarte,¹ Florencia Delgado¹, Néstor Cristian Di Leo², Carola Leticia Bertone³,
María Franci Álvarez⁴, Sergio Montico² y Alejandro Oliva¹

Forma de citar

Duarte LE, Delgado F, Di Leo NC, Bertone CL, Franci Álvarez M, Montico S, et al. Mortalidad por cáncer, arsénico y nitratos en aguas de consumo y superficies sembradas en Argentina. Rev Panam Salud Publica. 2022;47:e129. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.129>

RESUMEN

Objetivo. La mortalidad por cáncer en la región centro de Argentina está dentro de las más elevadas del país. Dos posibles escenarios ambientales podrían explicar esta situación, su actividad agrícola y la calidad del agua de consumo. El objetivo del estudio es evaluar la interacción existente entre estas variables.

Métodos. Estudio retrospectivo de diseño ecológico. Se analizaron decenios de superficies sembradas totales (SST) y el porcentaje de población expuesta a niveles elevados de arsénico y nitratos en aguas de consumo en relación con las tasas de mortalidad total (TMT) y órgano-específicas (TME); se calculó el coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados. Se hallaron correlaciones positivas y significativas entre los dos primeros decenios de SST y el primer decenio de TMT, así como correlaciones con cáncer de pulmón, páncreas y colon en hombres; y con cáncer de colon en mujeres. Los niveles elevados de arsénico se asocian con las TMT en ambos sexos y en todos los decenios, aunque de manera específica con cáncer de pulmón en hombres. No se hallaron correlaciones significativas con nitratos.

Conclusiones. La asociación entre las SST y las TMT y TME presentan mayor intensidad cuanto más cerca están entre ellas temporalmente, y expresan un mayor impacto de los cultivos más antiguos. La asociación entre las TMT y el consumo de aguas arsenicales, así como la hallada en TME de pulmón en hombres y colon en mujeres, muestran que esta exposición histórica es central para entender las condiciones epidemiológicas regionales. Se deben explorar fuerzas sinérgicas entre estas variables.

Palabras clave

Mortalidad; neoplasias; contaminación del agua; agricultura; ecoepidemiología; Argentina.

En Argentina, el cáncer es la segunda causa de muerte por enfermedades, con una tasa de mortalidad considerada media alta en comparación con el resto de los países de América Latina (1).

Estudios recientes realizados sobre la Región Centro (RC) de Argentina, constituida por las provincias de Santa Fe, Córdoba y Entre Ríos, muestran que las tasas de mortalidad total por cáncer en esta región están entre las más elevadas del país. La

gran mayoría de estos índices superan la media nacional para las tres provincias, y se han descrito tendencias crecientes en algunos departamentos (2).

Una situación similar se observa con las tasas de mortalidad por cánceres de sitios específicos. Los cánceres prevalentes registrados a nivel nacional son de pulmón, colorrectal y próstata entre la población masculina; y de mama, pulmón y colorrectal para la población femenina, con diferencias a

¹ Programa Medio Ambiente y Salud (PROMAS), Centro de Estudios interdisciplinarios, Universidad Nacional de Rosario, Argentina. ✉ Leandro Emanuel Duarte, d.leandro1983@gmail.com

² Centro de Estudios Territoriales (CET), Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

³ Centro de Investigación e Innovación Tecnológica, Universidad Nacional de La Rioja, Argentina.

⁴ Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Sociales, Universidad Nacional de Villa María, Argentina.

nivel provincial. En lo que respecta a las cuatro causas más frecuentes de mortalidad por cáncer, la gran mayoría de las tasas provinciales de la RC se encuentran por sobre la media nacional en la región (3).

Desde el punto de vista ambiental, existen dos posibles escenarios en la zona que podrían explicar esta situación. El primero de ellos, relacionado con la actividad económica que la caracteriza vinculada al uso de la tierra, cultivos y utilización de agroquímicos (AQ) y, el segundo, asociado con la calidad de agua de consumo de sus habitantes.

En el primer escenario planteado, la RC se caracteriza por su intensa actividad agrícola e industrial, dado que participa con altos porcentajes de la producción nacional. Desde la década del 60 del siglo XX, se ha producido un aumento sostenido de las mejoras en las condiciones de cultivos que han llevado, a su vez, a un aumento de la expansión de las superficies cultivadas acompañado por un incremento progresivo -y acumulativo- de los diferentes AQ históricamente utilizados y de los emergentes; entre ellos, grupos de agroquímicos como organoclorados (OC), organofosforados (OF), fertilizantes nitrogenados (FN) y el glifosato.

Los OC, una vez utilizados, resisten los procesos de descomposición y, por lo tanto, persisten en el medioambiente y, debido a sus propiedades de bioacumulación y lipofilicidad, se acumulan en la cadena alimentaria: por este motivo se los considera un factor de riesgo ambiental importante asociado con el desarrollo de cáncer (4). Si bien los OF y los FN no comparten la capacidad de bioacumulación de sus predecesores, las propiedades liposolubles y el tipo de solvente que se emplea con el principio activo se asocian con la génesis de algunos tipos de cánceres a largo plazo y por contactos repetidos (5). Más recientemente, la incorporación del glifosato y del nonifenol, coadyuvante de este químico, al esquema de producción agrícola, también se asoció con cáncer (6). Publicaciones recientes han analizado la presencia de estos compuestos en poblaciones de zonas rurales agrícolas, y encontraron una relación no solo con la ingestión a través de los alimentos, sino también con indicadores espaciales relacionadas con la actividad agrícola, las prácticas de higiene, modos de alimentación, tiempo en contacto con el suelo y parámetros demográficos (7).

En el segundo escenario, relacionado con la calidad del agua de consumo, se han encontrado algunos compuestos que, a través de la ingestión, han sido vinculados a enfermedades crónicas como el cáncer. Entre ellos, el arsénico (As) y los nitratos (NO_3^-) son los más conocidos (8). El As es un compuesto que está presente de manera natural en el ambiente, aunque se han detectado concentraciones aumentadas por acciones antropógenas, como el uso de herbicidas e insecticidas arsenicales. La exposición prolongada al As inorgánico, en pequeñas cantidades y durante largos períodos, puede causar diferentes enfermedades. El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó al As como cancerígeno para los seres humanos. En Argentina se han registrado aproximadamente cuatro millones de habitantes expuestos a niveles elevados de este compuesto, y es la población expuesta más grande de América Latina. Al interior del país existen zonas que han registrado históricamente cifras elevadas de As en agua potable y consecuencias en la salud de su población; ejemplo de esto fue la detección de hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE) en la RC, una de las zonas más afectadas del país (9).

A diferencia de lo que ocurre con el arsénico, la contaminación natural de los suelos es menor con los NO_3^- . Su presencia ambiental se asocia sobre todo con el uso histórico de FN, que aumenta año tras año. En la última década, también irrumpió en la región la incorporación de la crianza intensiva de animales. Esta actividad introduce en el ambiente los nitratos producto de la orina animal, que se derivan a aguas subterráneas y exponen a la población a niveles cada vez mayores de contaminación, lo que se asoció con algunos tipos de cánceres (10).

Estos dos aspectos ambientales compartidos por las tres provincias, el uso de la tierra y la calidad del agua, podrían determinar el perfil epidemiológico y de morbimortalidad por cáncer de la región.

Por otro lado, el enfoque ecoepidemiológico ha sido ampliamente utilizado para evaluar la relación entre factores ambientales y enfermedades (11). Los estudios ecológicos son análisis exploratorios poblacionales, que, sin ser indicativos de causalidad, son útiles para determinar asociaciones entre diferentes variables y problemas de salud de una población, lo cual permite abrir hipótesis a explorar.

El objetivo del presente trabajo es evaluar y describir las posibles asociaciones entre la mortalidad por cáncer total y cánceres específicos seleccionados, con variables ambientales relacionadas con el uso de la tierra y calidades de aguas de consumo en la RC de Argentina,

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de diseño ecológico mixto, de series de tiempo combinadas con la evaluación de grupos múltiples. Se utilizaron estadísticas vitales de tasas de mortalidad por cáncer totales (TMT) y cánceres específicos seleccionados (TME), y su correlación con las superficies sembradas totales (SST) y la población expuesta a niveles elevados de As y NO_3^- en aguas de consumo.

Para la variable de tasa de mortalidad, se calcularon las TMT y TME para los 62 departamentos de la región con sus respectivos intervalos de confianza (IC), según el sexo y lugar de residencia de la persona fallecida. Se seleccionaron dos decenios: 1997-2006 y 2007-2016. Para la TMT se utilizó la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión (CIE-10) con los códigos del C00 al C97 y para específicos las siguientes categorías en función de sus prevalencias: mama [C50], próstata [C61], pulmón [C34], colon [C18], riñón [C64], vejiga [C68], páncreas [C25]); y hematológicos (linfomas, leucemias, mielomas) [C81-C96]. Las tasas se ajustaron por edad y distribución de la población mundial mediante el método directo y se expresaron por cada 100 000 habitantes. Se utilizaron las bases de datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) y el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC). Se aplicaron fórmulas de interpolación para el cálculo de la población intercensal, así como proyecciones poblacionales estimadas.

La variable relacionada con el uso de la tierra fue la SST por departamento. Se consideraron los cinco principales cultivos de la región: soja, maíz, girasol, sorgo y trigo, que conforman 95% de la siembra. Esta variable se expresó en cantidad total de hectáreas sembradas por decenio y se seleccionaron cuatro períodos: 1971-1980, 1981-1990, 1991-2000 y 2001-2010. El dato se obtuvo de la Dirección de Estimaciones Agrícolas del Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca de la Nación (12).

Para el análisis de niveles de As y NO³⁻ en aguas de consumo, se consideraron los departamentos con las tasas de mortalidad más altas y más bajas según los quintiles de distribución (primero y quinto) para el período 2012-2016, que coincidían temporalmente con los datos disponibles. Donde existían datos registrados de calidades de aguas (Ente Regulador de Servicios Sanitarios de Santa Fe) se tomaron los niveles en aguas de consumo durante el período 2017-2020; en las otras dos provincias se realizaron capturas de aguas de red que fueran representativas del consumo de por lo menos 70% de la población departamental, igual que para los registrados. Se realizaron 81 capturas de muestras en las provincias de Entre Ríos y Córdoba. En las muestras capturadas se analizó la presencia de As y NO³⁻ según métodos estándares (13) (SM 3120 Método B[®] para arsénico con límite de cuantificación de 0,001 mg/L y SM 4110 Método B[®] para nitratos con límite de 0,20 mg/L), similares a los estudios realizados en los registros existentes. Para todo el grupo de muestras se consideraron niveles elevados aquellos valores asociados a la enfermedad cáncer, según la OMS, de >0,01 mg/L para el As y de >20 mg/L para el NO³⁻ (14). La variable se construyó en relación con el porcentaje de la población expuesta a niveles elevados de cada uno de los contaminantes mencionados.

En el análisis estadístico, para obtener una medida cuantitativa precisa de la covariancia entre las variables seleccionadas, se calculó el coeficiente de correlación de rangos de Spearman (Rho), dada la distribución no normal de los datos. Los valores de Rho pueden oscilar entre -1 y 1. Un valor de Rho >0 indica una relación positiva entre ambas variables; por lo tanto, un incremento en la primera podría corresponderse con el incremento de la segunda; y Rho <0 indica una relación inversa. Se utilizó un valor de $P < 0,05$ para determinar la significancia estadística. Se calcularon intervalos de confianza del 95% (IC95) con simulación de muestreo simple basado en 1 000 muestras. En las situaciones de baja cantidad de casos, como es el análisis con variables de aguas, se tomó un límite crítico correspondiente a un valor de $P < 0,05$ para determinar la significancia estadística.

RESULTADOS

En el cuadro 1 se observan las relaciones entre las SST, expresadas por decenios históricos, y las tasas de mortalidad en hombres. En relación con las TMT, se observan correlaciones positivas y significativamente estadísticas entre los dos primeros decenios de SST (1971-1980 y 1981-1990) y el primer decenio de TMT (1997-2006), de la misma manera que en tres de las TME (pulmón, colon y páncreas).

Cuando se considera el tercer decenio de SST (1991-2000), solo la TME de pulmón mantiene una correlación significativa; mientras que en el último decenio de SST (2001-2010) se repite lo visto antes, correlacionada con los TME de pulmón, colon y páncreas, aunque no con las TMT.

En relación con las mujeres, no se hallaron correlaciones entre las SST y las tasas de mortalidad por cáncer total, aunque sí se encontraron correlaciones positivas entre SST y TME de colon en todos los decenios estudiados (cuadro 2).

El resto de los cánceres específicos analizados no presentaron correlaciones con esta variable de superficie sembrada.

Cuando se analizaron las tasas de mortalidades y las calidades de aguas (cuadro 3), se hallaron correlaciones positivas entre las tasas de mortalidad por cáncer total de los dos decenios

CUADRO 1. Correlaciones de Spearman entre tasas ajustadas de mortalidad (totales y de órganos específicos) en hombres para la superficie sembrada total en el período 1997-2016, Región Centro de Argentina

| Superficie sembrada total (decenio) | Tasa de mortalidad por cáncer (decenio) | Rho de Spearman | Valor de P | IC95% |
|-------------------------------------|---|--------------------------|--------------------------|---------------------|
| 1970-1980 | TMT 1997-2006^a | 0,315^b | 0,015 | 0,020-0,551 |
| | TMT 2007-2016 | 0,239 | 0,068 | -0,047-0,495 |
| | TM pulmón 1997-2006 | 0,462^c | 0,003 | 0,126-0,735 |
| | TM pulmón 2007-2016 | 0,184 | 0,262 | -0,235-0,547 |
| | TM colon 1997-2006 | 0,314 | 0,052 | -0,050-0,619 |
| | TM colon 2007-2016 | 0,063 | 0,705 | -0,264-0,369 |
| | TM páncreas 1997-2006 | 0,361^b | 0,024 | 0,015-0,607 |
| | TM páncreas 2007-2016 | -0,055 | 0,739 | -0,348-0,247 |
| | 1981-1990 | TMT 1997-2006 | 0,266^b | 0,041 |
| TMT 2007-2016 | | 0,198 | 0,133 | -0,094-0,454 |
| TM pulmón 1997-2006 | | 0,387^b | 0,015 | 0,039-0,681 |
| TM pulmón 2007-2016 | | 0,169 | 0,304 | -0,238-0,513 |
| TM colon 1997-2006 | | 0,356^b | 0,026 | 0,006-0,642 |
| TM colon 2007-2016 | | 0,050 | 0,762 | -0,280-0,345 |
| TM páncreas 1997-2006 | | 0,353^b | 0,028 | 0,039-0,596 |
| TM páncreas 2007-2016 | | -0,052 | 0,752 | -0,362-0,256 |
| 1991-2000 | | TMT 1997-2006 | 0,210 | 0,110 |
| | TMT 2007-2016 | 0,124 | 0,348 | -0,145-0,380 |
| | TM pulmón 1997-2006 | 0,329^b | 0,041 | -0,013-0,628 |
| | TM pulmón 2007-2016 | 0,092 | 0,577 | -0,264-0,436 |
| | TM colon 1997-2006 | 0,306 | 0,058 | -0,040-0,576 |
| | TM colon 2007-2016 | 0,035 | 0,832 | -0,310-0,326 |
| | TM páncreas 1997-2006 | 0,290 | 0,074 | -0,035-0,551 |
| | TM páncreas 2007-2016 | -0,123 | 0,455 | -0,396-0,188 |
| | 2001-2010 | TMT 1997-2006 | 0,174 | 0,188 |
| TMT 2007-2016 | | 0,115 | 0,386 | -0,144-0,365 |
| TM pulmón 1997-2006 | | 0,347^b | 0,030 | -0,003-0,659 |
| TM pulmón 2007-2016 | | 0,216 | 0,187 | -0,163-0,550 |
| TM colon 1997-2006 | | 0,335^b | 0,037 | -0,018-0,621 |
| TM colon 2007-2016 | | 0,145 | 0,379 | -0,203-0,441 |
| TM páncreas 1997-2006 | | 0,335^b | 0,037 | 0,018-0,577 |
| TM páncreas 2007-2016 | | -0,032 | 0,847 | -0,310-0,250 |

Fuente: elaboración propia.

^a En negrita se indican las correlaciones estadísticamente significativas.

^b La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

^c La correlación es significativa en el nivel 0,03 (bilateral).

TMT, tasa de mortalidad total; TM, tasa de mortalidad; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

analizados y el porcentaje de población expuesta a niveles de arsénico elevado, y esto se encontró en ambos sexos y en los dos períodos. Con respecto a los cánceres específicos, se halló una correlación con cáncer de pulmón para los dos decenios y niveles de arsénico en aguas, pero esto se observó solo en hombres. Se halló una correlación positiva entre el primer decenio

CUADRO 2. Correlaciones de Spearman entre tasas ajustadas de mortalidad (totales y de órganos específicos) en mujeres para la superficie sembrada total en el período 1997-2016, Región Centro de Argentina

| Superficie sembrada total (decenio) | Tasa de mortalidad por cáncer (decenio) | Rho de Spearman | Valor de P | IC95% | |
|-------------------------------------|---|--------------------------|--------------|--------------------|--------------|
| 1970-1980 | TMT 1997-2006 | 0,184 | 0,163 | -0,038-0,374 | |
| | TMT 2007-2016 | 0,041 | 0,756 | -0,202-0,249 | |
| | TM pulmón 1997-2006 | 0,177 | 0,301 | -0,141-0,461 | |
| | TM pulmón 2007-2016 | 0,146 | 0,397 | -0,198-0,451 | |
| | TM colon 1997-2006^a | 0,506^b | 0,002 | 0,221-0,718 | |
| | TM colon 2007-2016 | 0,176 | 0,304 | -0,180-0,500 | |
| | TM páncreas 1997-2006 | -0,033 | 0,850 | -0,347-0,288 | |
| | TM páncreas 2007-2016 | -0,137 | 0,427 | -0,452-0,220 | |
| | 1981-1990 | TMT 1997-2006 | 0,158 | 0,233 | -0,053-0,347 |
| | | TMT 2007-2016 | 0,026 | 0,847 | -0,196-0,228 |
| TM pulmón 1997-2006 | | 0,047 | 0,784 | -0,265-0,345 | |
| TM pulmón 2007-2016 | | 0,120 | 0,485 | -0,233-0,443 | |
| TM colon 1997-2006 | | 0,593^b | 0,000 | 0,320-0,795 | |
| TM colon 2007-2016 | | 0,222 | 0,192 | -0,151-0,545 | |
| TM páncreas 1997-2006 | | 0,011 | 0,951 | -0,327-0,352 | |
| TM páncreas 2007-2016 | | -0,092 | 0,594 | -0,411-0,278 | |
| 1991-2000 | | TMT 1997-2006 | 0,115 | 0,115 | -0,098-0,308 |
| | | TMT 2007-2016 | -0,009 | 0,949 | -0,232-0,209 |
| | TM pulmón 1997-2006 | -0,048 | 0,780 | -0,348-0,265 | |
| | TM pulmón 2007-2016 | 0,063 | 0,717 | -0,292-0,392 | |
| | TM colon 1997-2006 | 0,565^b | 0,000 | 0,320-0,755 | |
| | TM colon 2007-2016 | 0,209 | 0,221 | -0,177-0,530 | |
| | TM páncreas 1997-2006 | -0,026 | 0,879 | -0,349-0,326 | |
| | TM páncreas 2007-2016 | -0,139 | 0,420 | -0,460-0,227 | |
| | 2001-2010 | TMT 1997-2006 | 0,152 | 0,251 | -0,070-0,351 |
| | | TMT 2007-2016 | 0,000 | 0,998 | -0,245-0,220 |
| TM pulmón 1997-2006 | | 0,073 | 0,673 | -0,226-0,346 | |
| TM pulmón 2007-2016 | | 0,128 | 0,457 | -0,215-0,451 | |
| TM colon 1997-2006 | | 0,455^b | 0,005 | 0,160-0,712 | |
| TM colon 2007-2016 | | 0,090 | 0,603 | -0,264-0,424 | |
| TM páncreas 1997-2006 | | -0,068 | 0,694 | -0,402-0,270 | |
| TM páncreas 2007-2016 | | -0,151 | 0,378 | -0,449-0,185 | |

Fuente: elaboración propia de los autores.

^a En negrita se indican las correlaciones estadísticamente significativas.

^b La correlación es significativa en el nivel 0,03 (bilateral).

TMT: tasa de mortalidad total; TM, tasa de mortalidad; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

CUADRO 3. Correlaciones estadísticamente significativas entre las tasas ajustadas de mortalidad por cáncer total y cánceres específicos seleccionados con porcentaje de población, por sexo, expuesta a arsénico elevados en aguas de consumo, Región Centro de Argentina

| | Tasa ajustada por edad (decenio) | Porcentaje de población expuesta a niveles elevados de arsénico | | | |
|---------|----------------------------------|---|-----------------|------------|---------------|
| | | N | Rho de Spearman | Valor de P | Valor crítico |
| Hombres | TMT 1997-2006 | 18 | 0,713** | 0,001 | 0,506 |
| | TMT 2007-2016 | 18 | 0,533* | 0,023 | 0,506 |
| | TM pulmón 1997-2006 | 17 | 0,505* | 0,039 | 0,475 |
| Mujeres | TM pulmón 2007-2016 | 17 | 0,671** | 0,003 | 0,475 |
| | TMT 1997-2006 | 17 | 0,676** | 0,003 | 0,475 |
| | TMT 2007-2016 | 17 | 0,521* | 0,032 | 0,475 |

Fuente: elaboración propia de los autores.

*La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral); **La correlación es significativa en el nivel 0,03 (bilateral).

TMT, tasa de mortalidad total; TM, tasa de mortalidad.

de mortalidad por cáncer de páncreas en hombres y niveles de arsénico en aguas, pero este no alcanzó el valor crítico de corte para ser considerado significativo.

No se encontraron correlaciones con otros cánceres específicos en hombres y en mujeres, al igual que con todas las tasas y los niveles de NO³⁻.

Todas las variables, datos suplementarios y gráficos de esta investigación están disponibles y se pueden solicitar a los autores.

DISCUSIÓN

La situación de la mortalidad por cáncer es de fundamental importancia para la salud pública en Argentina, sobre todo en la RC. En el análisis presentado, se encontraron asociaciones entre la mortalidad por cáncer, y variables ambientales como las superficies sembradas y la contaminación del agua con As.

Durante el período 1988-2002, los censos agropecuarios del INDEC muestran que la superficie anual dedicada a cultivos se expandió a una tasa media cercana al 0,3%, mientras que las provincias que componen la RC evidenciaron un incremento significativamente mayor que el resto de las provincias argentinas (Córdoba: 14%, Entre Ríos y Santa Fe: 10%). Esta expansión agropecuaria induce a pensar que fue acompañada por una utilización cada vez más importante de agroquímicos (15). Si bien el uso de estos productos está regulado al detalle, con frecuencia la manipulación no se realiza de la mera adecuada, con la consiguiente contaminación del ambiente y posibles efectos sobre la salud. Los fitosanitarios pueden ingresar al cuerpo humano por vía dérmica, ingeridos con los alimentos y el agua, o por vía respiratoria, y causar intoxicación aguda, o una intoxicación crónica que se ha asociado con ciertas enfermedades como el cáncer (5,6). Argentina ocupa el cuarto lugar en el uso de fitosanitarios en el mundo, y es en el área pampeana, donde se han encontrado indicadores de exposición mayores que en otras regiones del país; esta asociación ya se encontró con la mortalidad por cáncer (16,17).

En un análisis histórico se puede evidenciar un cambio en la calidad y la toxicidad de los AQ; En este sentido, la calidad y

toxicidad y la cantidad de los AQ podrían estar asociadas con la exposición a estos productos y el desarrollo de esta enfermedad. El presente trabajo muestra, en relación con las SST, mayor intensidad de las correlaciones cuanto más cerca temporalmente están las superficies sembradas con las TMT y TME, efecto que puede observarse en el cuadro 1. Podría inferirse que esta asociación se relaciona con las características de los compuestos de agroquímicos utilizados. La mayor toxicidad de los organoclorados, utilizados con mayor frecuencia antes de la década del 80, podría explicar las asociaciones encontradas en los primeros años analizados. De la misma manera, la evolución a productos en el extremo menos dañino de la clasificación de toxicidad podría dar cuenta de la falta de asociación que se evidencia en los últimos años.

Este trabajo también permite observar asociaciones entre la mortalidad por sitios específicos y la actividad agroindustrial. Esto es coincidente con otros autores que encontraron tasas de mortalidad de algunos cánceres específicos y cáncer total, más altas en zonas con mayor carga de agroquímicos (16,17), aunque en estos trabajos no se analizaron todos los cánceres como los presentados aquí. Sí existe evidencia en otros países de estas relaciones (18).

Las asociaciones identificadas entre las SST y las TME son fundamentales. Con respecto a las correlaciones con cáncer de pulmón, se ha descrito una intensa asociación entre este cáncer y los AQ organofosforados (19) así como con otros (20) en agroaplicadores, incluso controlando los principales factores conocidos como el tabaquismo; aunque también se lo ha asociado a familiares convivientes (21).

Una limitante de este trabajo es la falta de información fidedigna sobre tabaquismo en todo el período analizado, que serviría como variable a controlar. Por otro lado, también existe evidencia de la asociación entre el cáncer de páncreas y los agroaplicadores (22), por lo que los hallazgos encontrados son coincidentes en el sexo masculino, aunque también existe evidencia de este cáncer en cónyuges mujeres de agroaplicadores, lo cual no fue encontrado en este análisis (23).

Por último, es de suma relevancia la asociación encontrada entre SST y cáncer de colon en ambos sexos, debido a que este es el segundo cáncer más frecuente como causa de mortalidad en la región (3). Esta relación ya se ha descrito en la bibliografía, asociado a su incidencia en agroaplicadores (24,25) o comunidades rurales expuestas (26).

Por otro lado, la relación entre los componentes químicos de las aguas de consumo y las consecuencias sobre la salud poblacional ha sido muy explorada. Existen controversias en relación con los niveles aceptados en diferentes regiones del mundo, pero estos límites se van descendiendo más, sobre todo con respecto a las enfermedades crónicas como el cáncer (27).

En el caso del As, ya se estableció la relación entre niveles elevados y diferentes cánceres mientras que, en el caso del NO_3^- , siguen las controversias sobre los límites aceptables, aunque sí se ha demostrado una asociación entre la exposición prolongada y varios de los cánceres más prevalentes (10). El Código Alimentario Argentino (CAA) propone como margen de toxicidad -en el caso del As- un nivel "aceptable" de 0,05 mg/L, aunque exhorta a mantenerlo por debajo de 0,01 mg/L, coincidente con lo recomendado por la OMS. Sobre los NO_3^- , el CAA propone un nivel "aceptable" de 45 mg/L, aunque la OMS plantea un nivel de 20 mg/L. En el presente trabajo se ha decidido tomar como valores límites los recomendados por la OMS para ambos

químicos, y relacionar el porcentaje de población expuesta a aguas de consumo con niveles elevados de estos que pudieran estar asociados con las TMT y las TME.

Con respecto a las correlaciones significativas encontradas entre As y TMT, esta relación ya ha sido descrita (28). Si bien, en Argentina, es bien conocida la relación entre la presencia de As en aguas de consumo y la enfermedad HACRE (9), su asociación con enfermedades crónicas, particularmente con el cáncer, no se conoce del todo (29). En la zona central de Argentina, se muestran correlaciones positivas y significativas entre los niveles de este químico en aguas de consumo y esta enfermedad en diferentes órganos en estudios ecológicos (29,30). En paralelo, un estudio que utilizó otra metodología de marcadores urinarios en casos y controles confirmó los hallazgos anteriores (31); además, otro análisis de casos y controles mostro la relación con niveles en aguas de consumo y el tiempo de exposiciones prolongadas (32). Por otro lado, la asociación hallada específicamente con respecto al cáncer de pulmón ya es bien conocida en la bibliografía. Este cáncer, el de mayor mortalidad en hombres en la región (3) es uno de los sitios específicos más frecuentes hallados en poblaciones con HACRE y ha sido vinculado a la intoxicación por aguas de consumo (33). También, un estudio ecológico determinó la asociación directa entre el cáncer de pulmón y la presencia de arsénico en aguas de consumo en Chile (34). Es llamativo que no se hallaran asociaciones con otros cánceres ya relacionados en la bibliografía consultada, como los cánceres urológicos; quizás el escaso número de tasas de mortalidad departamentales que pudieron calcularse podría explicar este fenómeno, así como también por las comorbilidades que compiten con la mortalidad en este grupo etario.

En relación con el NO_3^- , a diferencia del As, los niveles actuales pueden no reflejar los históricos, debido al significativo aporte del incremento de los FN y al aporte contaminante de la crianza intensiva de animales en los últimos tiempos. Esta puede ser una de las razones de ausencia de asociaciones. Por otra parte, la inducción que los nitratos en aguas pueden tener sobre la enfermedad cáncer está intermediada por otros iones como el magnesio o el calcio, que pueden inhibir la acción directa del elemento bajo estudio, a través de un equilibrio dinámico, lo cual puede sufrir modificaciones temporales que impidan sus asociaciones. Una vez más, en el origen y evolución de esta enfermedad hay un factor que es central, que es el período de latencia y de exposición. La carga ambiental de los nitratos puede haber variado a través del tiempo y sufrido modificaciones cuantitativas por dos fenómenos, el aumento progresivo del uso de los FN que, según la Cámara de la Industria Argentina de Fertilizantes y Agroquímicos (CIAFA) se incrementó en más de 10 veces en el período bajo estudio; y la aparición, a comienzo de este siglo, de la crianza intensiva de animales. Esto pudo haber llevado a que los niveles de impacto, o el equilibrio entre los iones mencionados, sean muy recientes y, por la latencia necesaria, no se haya expresado aún en las tasas de mortalidad. La bibliografía no muestra estudios de niveles de este componente en aguas de consumo y su relación con el cáncer en Argentina.

Resulta llamativo que no se hallaran correlaciones entre SST con las TMT en sexo femenino. Esta diferencia entre sexos podría ser explicada por la mayor frecuencia de puestos de trabajo relacionados con la actividad agraria, ocupados por hombres; aunque también podría asociarse con las mayores tasas de mortalidad que se detectaron en los hombres en

comparación con las mujeres, hecho ya observado (16,17), y posiblemente relacionado con la conocida menor asistencia de los hombres a los controles médicos y a las medidas de tamizaje poblacional que permiten un diagnóstico temprano del cáncer, así como su mayor exposición a factores predisponentes como el elevado consumo de carnes rojas, bajo consumo de fibras, exceso de peso y consumo de tabaco y alcohol (35).

Las limitaciones del siguiente estudio son las siguientes: las correlaciones no significan causalidad y esto debe ser confirmado con abordajes metodológicos diferentes. La variable de mortalidad utilizada tiene sus propios sesgos, expuestos en artículos precedentes (2), pero no se disponen de bases de incidencia locales. Aun así, este estudio permite aproximaciones y aporta información sobre las posibles explicaciones de la epidemiología de la región.

Conclusiones

En conclusión, la relación expresada entre TMT y el consumo de aguas con niveles elevados de As, en ambos sexos, así como la hallada en las TME de pulmón en hombres y colon en mujeres, muestran que esta exposición histórica es central para entender las condiciones epidemiológicas en la RC de Argentina.

Por último, las asociaciones halladas aproximan un escenario ecoepidemiológico fundamental para explorar nuevas

hipótesis, como la sinergia –o antagonismo– de factores ambientales y su relación con la mortalidad por cáncer. También sería fundamental el desarrollo de un programa regional de prevención en ambiente y salud, que permita preservar y vigilar la situación de las variables analizadas, en particular la contaminación de las aguas de consumo.

Contribución de los autores. Todos los autores concibieron el estudio original, la planificación metodológica, recopilaron y analizaron los datos e interpretaron los resultados. LEM, FD y AO escribieron el manuscrito. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final.

Conflicto de intereses. Ninguno declarado por los autores.

Financiación. Este estudio fue financiado por el Instituto Nacional del Cáncer y la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional de Rosario. Los patrocinadores no participaron de ningún modo en el diseño del estudio, la obtención y el análisis de los datos, en la decisión de publicar este trabajo ni en la preparación del manuscrito.

Declaración. Las opiniones expresadas en este manuscrito son únicamente responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la RPSP/PAJPH o de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today> Acceso el 14 de mayo del 2022.
2. Duarte L, Delgado F, Bertone CL, Álvarez MFS, Di Leo N, Montico S, et al. Análisis y tendencia de la mortalidad por cáncer en la Región Centro de Argentina, 1992-2016. *Rev Argent Salud Publica*. 2021;13:e42.
3. Macías G, Limardo L, Abriata MG. Atlas de mortalidad por cáncer: Argentina, 2011-2015. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2017. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/325108328_Atlas_de_mortalidad_por_cancer_Argentina_2011-2015 Acceso el 14 de mayo del 2022.
4. Mrema EJ, Rubino FM, Brambilla G, Moretto A, Tsatsakis AM, Colosio C. Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. *Toxicology*. 2013;307:74-88.
5. Varghese JV, Sebastian EM, Iqbal T, Tom AA. Pesticide applicators and cancer: a systematic review. *Rev Environ Health*. 2020;36(4):467-476.
6. Mesnage R, Defarge N, Spiroux de Vendômois J, Séralini GE. Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits. *Food Chem Toxicol*. 2015;84:133-53.
7. Teyseire R, Manangama G, Baldi I, Carles C, Brochard P, Bedos C, Delva F. Determinants of non-dietary exposure to agricultural pesticides in populations living close to fields: a systematic review. *Sci Total Environ*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143294>.
8. Abdul KS, Jayasinghe SS, Chandana EP, Jayasumana C, De Silva PM. Arsenic and human health effects: A review. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015;40(3):828-46.
9. Ministerio de Salud de Argentina. Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable. Epidemiología del Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico en Argentina. Estudio Colaborativo Multicéntrico, 2006. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2006_epidemiologia_del_hacre_en_argentina.pdf Acceso el 14 de mayo del 2022.
10. Ward MH, Jones RR, Brender JD, de Kok TM, Weyer PJ, Nolan BT, Villanueva CM, van Breda SG. Drinking water nitrate and human health: an updated review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(7):1557.
11. Martin FL, Martinez EZ, Stopper H, Garcia SB, Uyemura SA, Kananen V. Increased exposure to pesticides and colon cancer: Early evidence in Brazil. *Chemosphere*. 2018;209:623-31.
12. Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca de Argentina. Serie de Estimaciones Agrícolas 2018. Disponible en: <https://datos.magyp.gob.ar/dataset> Acceso el 14 de mayo del 2022.
13. American Public Health Association, American Water Works Association, Water Environment Federation. Standard methods for the examination of water and wastewater. 21st ed. Washington DC: APHA; 2005.
14. Organización Mundial de la Salud. Guías para la calidad del agua potable. Primer apéndice de la tercera edición. Volumen 1. Recomendaciones. Ginebra: OMS; 2006. Disponible en: https://sswm.info/sites/default/files/reference_attachments/OMS%202006.%20Gu%C3%ADa%20para%20la%20calidad%20d1%20agua%20potable.pdf
15. Larsen BA. Homogeneización productiva: análisis de riesgos en la salud de la población rural por agroquímicos. Repositorio Institucional Comisión de Investigaciones Científicas, Universidad Nacional del Centro; 2016. Disponible en: <https://digital.cic.gba.gob.ar/handle/11746/5169> Acceso el 14 de mayo del 2022.
16. Butinof M, Fernández R, Muñoz S, Lerda D, Blanco M, Lantieri MJ, et al. Valoración de la exposición a plaguicidas en cultivos extensivos de Argentina y su potencial impacto sobre la salud. *Rev Argent Salud Publica*. 2017;8(33):8-15.
17. Somoza SN, Zurita A, Palladino A. Estudio ecológico sobre actividad agrícola y mortalidad por tumores. Argentina, provincias con actividad agrícola 1998-2013. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/315729717_Estudio_Ecologico_sobre_Actividad_Agricola_y_Mortalidad_por_Tumores_Argentina_provincias_con_actividad_agricola_1998-2013 Acceso el 14 de mayo del 2022.

18. Parrón T, Requena M, Hernández AF, et al. Environmental exposure to pesticides and cancer risk in multiple human organ systems. *Toxicol Lett.* 2014;230(2):157-65.
19. Jones RR, Barone-Adesi F, Koutros S, et al. Incidence of solid tumours among pesticide applicators exposed to the organophosphate insecticide diazinon in the Agricultural Health Study: an updated analysis. *Occup Environ Med.* 2015;72(7):1-18.
20. Bonner MR, Freeman LEB, Hoppin JA, et al. Occupational exposure to pesticides and the incidence of lung cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.* 2017;125(4):544-51.
21. Alavanja MC, Dosemeci M, Samanic C, Lubin J, Lynch CF, Knott C, et al. Pesticides and lung cancer risk in the agricultural health study cohort. *Am J Epidemiol.* 2004;160(9):876-85.
22. Andreotti G, Freeman LE, Hou L, Coble J, Rusiecki J, Hoppin JA, et al. Agricultural pesticide use and pancreatic cancer risk in the Agricultural Health Study Cohort. *Int J Cancer.* 2009;124(10):2495-500.
23. Kachuri L, Harris MA, MacLeod JS, Tjepkema M, Peters PA, Demers PA. Cancer risks in a population-based study of 70,570 agricultural workers: results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC). *BMC Cancer.* 2017;17(1):343.
24. Andreotti G, Hou L, Beane Freeman LE, Mahajan R, Koutros S, Coble J, et al. Body mass index, agricultural pesticide use, and cancer incidence in the Agricultural Health Study cohort. *Cancer Causes Control.* 2010;21(11):1759-75.
25. Kang D, Park SK, Beane-Freeman L, et al. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to trifluralin in the Agricultural Health Study. *Environ Res.* 2008;107(2):271-76.
26. Matich, EK, Laryea JA, Seely KA, Stahr S, Su LJ, Hsu PC. Association between pesticide exposure and colorectal cancer risk and incidence: A systematic review. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021;219:112327. Doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112327
27. Bardach AE, Ciapponi A, Soto N, Chaparro MR, Calderon M, Briatore A, Cadoppi N, Tassara R, Litter MI. Epidemiology of chronic disease related to arsenic in Argentina: A systematic review. *Sci Total Environ.* 2015;538:802-16.
28. Palma-Lara I, Martínez-Castillo M, Quintana-Pérez JC, Arellano-Mendoza MG, Tamay-Cach F, Valenzuela-Limón OL, et al. Arsenic exposure: a public health problem leading to several cancers. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2020;110:104539.
29. Besuschio S, Desanzo A, Perez A, Croci M. Epidemiological associations between arsenic and cancer in Argentina. *Biol Trace Elem Res.* 1980;2:41-55.
30. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int J Epidemiol.* 1998;27:561-69.
31. Steinmaus C, Yuan Y, Kalman D, Rey OA, Skibola CF, Dauphine D, Basu A, Porter KE, Hubbard A, Bates MN, Smith MT, Smith AH. Individual differences in arsenic metabolism and lung cancer in a case-control study in Cordoba, Argentina. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;247(2):138-45.
32. Bates MN, Rey OA, Biggs ML, Hopenhayn C, Moore LE, Kalman D, Steinmaus C, Smith AH. Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *Am J Epidemiol.* 2004;159(4):381-9.
33. Yuan T, Zhang H, Chen B, Zhang H, Tao S. Association between lung cancer risk and inorganic arsenic concentration in drinking water: a dose-response meta-analysis. *Toxicol Res (Camb).* 2018;7(6):1257-66.
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(S3):193-8.
35. Instituto Nacional de Estadística y Censos de Argentina; Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación. 4º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. Buenos Aires: INDEC; 2019. Disponible en: https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf Acceso el 14 de mayo del 2022.

Manuscrito recibido el 16 de diciembre del 2021. Aceptado, tras revisión, para su publicación el 23 de mayo del 2022.

Mortality from cancer, arsenic, and nitrates in drinking water and cropland in Argentina

ABSTRACT

Objective. Cancer mortality in the central region of Argentina is among the highest in the country. Two possible environmental factors could explain this situation: agricultural activity and drinking water quality. The objective of the study is to evaluate the interaction between these variables.

Methods. This is a retrospective ecological study. Total cropland over 10-year periods as well as the percentage of the population exposed to high levels of arsenic and nitrates in drinking water were analyzed and compared to total mortality rates (TMR) and organ-specific mortality rates (SMR); the Spearman's rank correlation coefficient was then calculated.

Results. Positive and significant correlations were found between the first two 10-year periods of total cropland and the first 10-year period of TMR, as well as correlations with lung, pancreatic, and colon cancers in men and colon cancer in women. Elevated arsenic levels are associated with TMR in both sexes across all 10-year periods but are specifically associated with lung cancer in men. No significant correlation was found with nitrates.

Conclusions. The association between total cropland and TMR/SMR is stronger with proximity over time, with greater impact from the oldest crops. The association between TMR and consumption of water containing arsenic, as well as the association with lung SMR in men and colon SMR in women, show that exposure over time is essential to understanding regional epidemiological conditions. The synergy between these variables should be explored.

Keywords

Mortality; neoplasias; water pollution; agriculture; ecoepidemiology; Argentina.

Mortalidade por câncer, arsênio e nitratos na água para consumo humano e em áreas semeadas na Argentina

RESUMO

Objetivo. A mortalidade por câncer na região central da Argentina está entre as mais elevadas do país. Dois possíveis cenários ambientais poderiam explicar esta situação: a atividade agrícola e a qualidade da água para consumo humano. O objetivo do estudo é avaliar a interação entre essas variáveis.

Métodos. Estudo ecológico retrospectivo. Foram analisadas a área semeada total (AST) em decênios e a porcentagem da população exposta a níveis elevados de arsênio e nitrato na água para consumo humano em relação às taxas de mortalidade total (TMT) e específica por órgão (TME). A correlação foi analisada mediante cálculo de coeficientes de Spearman.

Resultados. Foram constatadas correlações positivas e significativas entre os dois primeiros decênios de AST e o primeiro decênio de TMT, bem como correlações com câncer de pulmão, de pâncreas e colorretal nos homens e com câncer colorretal nas mulheres. Níveis elevados de arsênio apresentaram associação com a TMT em ambos os sexos e em todos os decênios e, mais especificamente, com a mortalidade por câncer de pulmão em homens. Não foram constatadas correlações significativas com nitratos.

Conclusões. A associação entre AST e as taxas de mortalidade total e específica por órgão é tanto mais forte quanto mais próximas estão uma da outra no tempo, e expressa um maior impacto dos cultivos mais antigos. A associação entre TMT e o consumo de águas arsenicais, bem como a associação encontrada na TME por câncer de pulmão em homens e na TME por câncer colorretal em mulheres, mostra que esta exposição histórica é fundamental para compreender as condições epidemiológicas regionais. Forças sinérgicas entre estas variáveis devem ser exploradas.

Palavras-chave Mortalidade; neoplasias; poluição da água; agricultura; ecoepidemiologia; Argentina.
