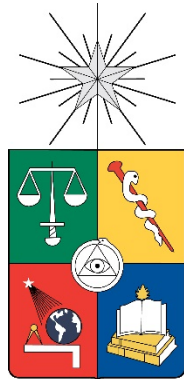


**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA “DR. SALVADOR ALLENDE G.”**



**Enfermedad de Bowen tras 45 años de exposición a arsénico en
Antofagasta: comparación con una población no expuesta de la
Región Metropolitana.**

Tesis para optar al grado de MAGÍSTER EN SALUD PÚBLICA

TESISTA: Magdalena Montalva Redon
Directora de Tesis: Paulina Pino Z.

Santiago de Chile, Noviembre de 2016

Índice

Índice de Ilustraciones.....	3
Índice de Tablas	3
Agradecimientos.....	4
Resumen	5
I. Planteamiento del Problema	6
II. Marco Teórico	8
2.1 El Arsénico (As)	8
2.2 Efectos del As sobre la Salud	9
2.3 Metabolismo del Arsénico y Carcinogénesis	10
2.4 Exposición a As en la población mundial y en Chile.....	12
2.5 Exposición a Arsénico en Antofagasta	13
2.6 Antofagasta: Cáncer y Mortalidad.....	17
2.7 Arsénico y Cáncer de Piel en Antofagasta	18
2.8 Radiación Ultravioleta en Antofagasta y en Santiago.....	19
2.9 Enfermedad de Bowen	20
2.10 Efecto Cohorte y Efecto Período	23
2.11 Relevancia del Tema	24
III. Preguntas de Investigación.....	25
IV. Hipótesis	25
V. Objetivo General y Específicos	26
5.1 Objetivo General	26
5.2 Objetivos Específicos.....	26
VI. Métodos	27

6.1	Diseño y Unidad de Análisis	27
6.2	Población en Estudio	28
6.3	VARIABLES	28
6.4	Recolección y Validación de Datos.....	29
6.5	Plan de Análisis	30
6.6	Fortalezas y limitaciones.....	31
6.7	Consideraciones Éticas	32
VII.	Resultados.....	33
7.1	Análisis Descriptivo	33
7.2	Análisis de la Exposición	38
7.3	Tasas de Incidencia	41
7.4	Análisis Efecto Cohortes y Efecto Período	42
VIII.	Discusión	45
IX.	Conclusiones.....	50
X.	Referencias	51
XI.	Anexos	55
	Anexo 1. Planilla de Recolección de Datos	55
	Anexo 2. Carta de Autorización Jefe de Servicio Anatomía Patológica Hospital Regional de Antofagasta.....	56
	Anexo 3. Carta de Autorización Jefe de Servicio Anatomía Patológica Hospital Clínico San Borja Arriarán.....	57
	Anexo 4. Autorización Comité Ético-Científico SSMC	58

Índice de Ilustraciones

Figura 1: Concentración de As en agua potable de Antofagasta, 1950-2015.....	14
Figura 2: Línea de tiempo: Concentración de As en agua potable en Antofagasta	15
Figura 3: Irradancia Eritématica Antofagasta/Santiago durante el año 2009.....	19
Figura 4: Otros diagnósticos asociados a EB, en misma lesión	38
Figura 5: Distribución de la exposición a AS según Hospital	39
Figura 6: Distribución de la exposición según localización de la EB.....	40
Figura 7: Distribución de la exposición según multiplicidad de la EB	40
Figura 8: Número de casos de EB según año de nacimiento	43
Figura 9: Número de casos de EB según período de nacimiento	44

Índice de Tablas

Tabla 1: Concentraciones Históricas de Arsénico en el Agua Potable en el norte de Chile, por años (1930-1995 adelante).*	16
Tabla 2: Concentración de arsénico en agua en Antofagasta y Santiago.	31
Tabla 3: Comparación de variables entre Hospitales.....	34
Tabla 4: Distribución diagnósticos pre-biopsia por Hospital.....	35
Tabla 5: Distribución de lesiones de E. de Bowen por Hospital y localización.	36
Tabla 6: Distribución de lesiones de E. de Bowen en Hombres según localización por Hospital	36
Tabla 7: Distribución de lesiones de E. de Bowen en Mujeres según localización por Hospital	37
Tabla 8: Comparación exposición, según ciudad, presentación múltiple y localización	39
Tabla 9: Tasas de Incidencia de EB por sexo según ciudad. 2009-2013 (por 100.000 años persona)	41
Tabla 10: Tasas de Incidencia de EB según sexo y grupo etario e RTI por grupo etario*. 2009-2013	42

Agradecimientos

A mi familia, por su apoyo incondicional.

A la Dra. Paulina Pino, mi directora de tesis. Agradezco su dedicación, paciencia y rigurosidad, cada vez que debió corregir este trabajo de investigación.

A los Drs. Pablo Ruiz y Verónica Iglesias, mis revisores de tesis, por sus comentarios y aportes a este estudio.

A los docentes de las diferentes áreas de la Universidad de Chile, que compartieron sus conocimientos y con ellos contribuyeron al desarrollo de esta investigación: Dra. Yamile Corredoira, Dr. Sergio Cabrera, Dr. Gabriel Cavada y MSc. Andrea Canals.

Al Dr. Eduardo Mancilla, médico anatomopatólogo, del Hospital Regional de Antofagasta, por sus valiosas contribuciones en el desarrollo de esta tesis.

Y en general, a todas las personas que me acompañaron en este proceso.

Resumen

INTRODUCCIÓN: Por ser un cáncer *in-situ* o no invasivo, la notificación de la enfermedad de Bowen (EB) en los registros de cáncer no está normada, por lo que a nivel internacional, no se cuenta con estimaciones de su incidencia. Se ha relacionado con la exposición a arsénico, pero pese a la importancia de esta exposición en el norte del país, no hay trabajos previos de investigación referentes a esta patología.

OBJETIVO: Estimar la incidencia y la asociación entre las formas de presentación de la enfermedad de Bowen y la exposición al arsénico.

MÉTODO: Estudio ecológico mixto, con la exposición a nivel agregado, “expuestos” la población de Antofagasta y “no expuestos” la población referente de Santiago. La EB, el resultado, se obtuvo a nivel individual, a partir de los diagnósticos histológicos de EB en los dos laboratorios de referencia (Antofagasta/Santiago), en el período 2009 a 2013. Se estimó la población de referencia y la incidencia de la enfermedad en el período. Las variables de mayor interés como categorías de análisis son: edad, sexo, localización de la lesión y su presentación única o múltiple en relación a la exposición a As. Estas variables fueron consignadas a partir de la ficha del diagnóstico histológico.

RESULTADOS: La incidencia cruda de EB en Antofagasta es de 25,91 x 100.000 años persona (2009-2013), y la de Santiago es de 0,49 x 100.000 años persona. Se encontró una RTI de 52,7 (36,22; 79,57) para la EB en población expuesta a As. La localización de la EB es más frecuente en áreas no fotoexpuestas en Antofagasta ($p < 0.001$).

RELEVANCIA: Este es el primer reporte en Chile sobre la EB y su relación con la exposición a As en Antofagasta. Por otra parte, dada la larga latencia hasta la expresión del daño, la EB podría constituirse en un indicador de término de la exposición en Antofagasta y en otras realidades semejantes, donde la exposición a As sea removida, como acción de política pública.

I. Planteamiento del Problema

Como muchas enfermedades neoplásicas, la Enfermedad de Bowen, una lesión de la epidermis, ha sido relacionada con la exposición a arsénico (As). Este elemento se encuentra presente en forma natural y antropogénica en grandes zonas del norte de Chile, particularmente en la ciudad de Antofagasta. Dado que se trata de un cáncer in-situ, es decir, que no traspasa la membrana basal, su notificación en los registros de cáncer no está establecida por la IARC (International Agency for Research on Cancer). Por tal razón no se cuenta con estimaciones de la incidencia de esta patología y en Chile, tampoco existen trabajos de investigación que llenen este vacío.

Una percepción subjetiva de parte de los médicos de la Ciudad de Antofagasta daría cuenta de que la incidencia de esta enfermedad está aumentada en relación con lo que se encuentra en Santiago, probablemente por la exposición al As que históricamente ha afectado a esta población. Efectivamente, la región tiene alto contenido natural de As, pero fundamentalmente entre 1958 y 1970, se recurrió a fuentes hídricas altamente contaminadas, con niveles estimados de As de hasta 1300 µg/L (1).

El efecto de dicha exposición sobre cáncer y otras enfermedades ha sido reportado por estudios realizados en Antofagasta, no así su efecto sobre la enfermedad de Bowen. Esta enfermedad tiene un largo tiempo de latencia, afecta a población mayor de 60 años y se diagnostica entre 5 a 8 años después de su aparición clínica. Dadas estas características y considerando que la esperanza de vida ha aumentado, se esperaba encontrar una mayor incidencia en la población de Antofagasta, contrastada con una población no expuesta como la de Santiago, y posicionar a la EB como una enfermedad marcadora tardía de arsenicismo crónico.

Por lo anterior, resulta relevante para la salud pública, estudiar la incidencia de esta enfermedad en población con historia de exposición crónica a As, ya que al ser un indicador tardío permite mantener la alerta y los esfuerzos en cuanto a

pesquisa precoz de cáncer de piel y cánceres relacionados al As, como el de vejiga, pulmón, hígado, renal y próstata (2,3) en la población expuesta al mineral. Además, el escenario de Antofagasta y su exposición al As es único para generar investigación de relevancia universal, ya que hay países que están comenzando a enfrentar el problema de la contaminación de aguas por As y por lo tanto les será de utilidad la información respecto de las repercusiones en la salud de las personas generadas a partir de las investigaciones realizadas en Antofagasta. Por otra parte, es escasa la información respecto de la EB, tanto su incidencia, como aspectos generales, por lo que esta tesis pretende además ser un aporte en el conocimiento de dicha enfermedad en Chile.

II. Marco Teórico

2.1 El Arsénico (As)

El arsénico (As), un metaloide de amplia distribución, se encuentra presente como mineral, en sus formas oropimente (trisulfuro de arsénico) y rejalgar (4). Más frecuentemente se encuentra asociado con otros elementos como oxígeno, cloro o azufre, conformando el As inorgánico y, con hidrógeno o carbono forma los compuestos de As orgánico (2). Así, los compuestos de As pueden clasificarse en 3 grupos: inorgánicos, orgánicos y gas arsina. Las valencias más comunes son; (0): As metaloide, (III): trivalente o arsenito, (V) pentavalente o arseniato y gas arsina que tiene estado de oxidación -3. Según su toxicidad, de mayor a menor, los compuestos arsenicales se ordenan de la siguiente manera: inorgánicos trivalentes, orgánicos trivalentes, inorgánicos pentavalentes, orgánicos pentavalentes y As elemental. Además, la toxicidad del As se relaciona con su solubilidad, su estado físico y pureza y con sus tasas de absorción y eliminación (4).

Varias especies químicas de arsénico se pueden encontrar en el agua, pero las que predominan son las formas inorgánicas (5), especialmente las pentavalentes. El arsénico trivalente se encuentra sólo en condiciones anaerobias (6).

Los efectos sobre la salud del As, tanto agudos como crónicos, dependen de la magnitud de la exposición, del tiempo y la vía de exposición y en última instancia de la dosis de As que llega al órgano blanco (4,6). La principal puerta de entrada del As es la digestiva, principalmente por aguas contaminadas con As en forma natural. El As que se genera por la actividad minera llega al ser humano principalmente por la inhalación, sin embargo también puede ser introducido de manera artificial al medio ambiente y llegar a contaminar agua y alimentos (7).

2.2 Efectos del As sobre la Salud

El primer investigador que registró la posible relación entre la exposición ocupacional a As y el cáncer fue J.P. Ayrton Paris quien durante 1813 y 1817 observó que los trabajadores de fundición expuestos a vapores arsenicales en Cornualles y Gales, Inglaterra, desarrollaban cáncer de escroto (8). Varios años más tarde, en 1898, el primer reporte sobre cáncer por arsenicismo crónico a través de ingesta de aguas contaminadas fue realizado por Geyer en Reichenstein en 1898, quien también describió las características clínicas de la intoxicación crónica por As en el agua de bebida (8,9).

En 1891 Jonathan Hutchinson, publicó en *The British Medical Journal*, un artículo sobre los efectos del As como droga, ya que éste era utilizado ampliamente para el tratamiento de psoriasis, pénfigos, dermatitis crónica e infecciones recurrentes por virus herpes, entre otras (10). Hutchinson describió los efectos positivos a bajas dosis, y los efectos indeseados en la piel, como la hiperqueratosis palmoplantar, la hiperpigmentación de la piel; también los efectos fatales en un paciente quien por cuenta propia aumentó la dosis y luego de un año consultó por paraplejia parcial que rápidamente evolucionó con violentas crisis convulsivas a coma y muerte. Años más tarde, en 1911, Hutchinson reportó sus investigaciones sobre el As como posible causante de cáncer de piel (11).

En la actualidad, existe vasta información respecto al efecto carcinogénico del As (5,12–14), por lo cual ha sido clasificado por la International Agency for Research on Cancer (IARC), como un carcinógeno del grupo 1, es decir, con pruebas suficientes de que puede causar cáncer en humanos (15). Los sitios neoplásicos que se han asociado a la exposición crónica de As son, en primer lugar, la piel, vejiga y pulmón y con evidencia menos concluyente, en hígado, riñón y próstata (2,3).

Estudios realizados en Taiwán en los años 80, aportaron importante evidencia en relación al efecto dosis respuesta entre el As en el agua para beber y mortalidad por cáncer (16). Tales datos fueron utilizados por Smith et al, los cuales reportaron la razón de tasas (RT) de mortalidad por cáncer de hígado, pulmón, vejiga y riñón en hombres y mujeres, destacándose los altos niveles registrados en cáncer de

vejiga correspondiendo a 28,7 en hombres y 65,4 en mujeres (IC no reportados) (17,18).

La exposición a As también ha sido relacionada con efectos en diferentes órganos y sistemas (3,19): en el sistema nervioso, (deterioro de la función intelectual en niños y adultos, deterioro de la función motora, neuropatía); sistema respiratorio (aumento de la mortalidad por tuberculosis pulmonar y bronquiectasias); sistema cardiovascular (enfermedad coronaria isquémica, Infarto agudo al miocardio, hipertensión arterial); sistema inmune (alteración de la expresión de genes y citoquinas, inflamación y aumento de la morbilidad infantil por infecciones); sistema endocrino (diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa en el embarazo), y; efectos sobre el desarrollo intrauterino (aumento de la mortalidad infantil, bajo peso al nacer, alteración de la metilación del ADN de las regiones promotoras de tumores en la sangre del cordón y leucocitos maternos, alteraciones neurológicas en los niños) (20).

Los efectos del As en la piel se manifiestan clínicamente como queratosis arsenicales, híper e hipo pigmentación, y diferentes cánceres de piel (1), incluida la Enfermedad de Bowen (21). En la mayoría de los casos en los que se ha encontrado una neoplasia interna como consecuencia de la exposición a As, se ha observado simultáneamente alguna lesión de piel también atribuida o marcadora de exposición a As (3). La latencia entre la exposición a As y el apareamiento de hiperpigmentación es variable, pero se considera que el tiempo mínimo sería de 2 años (9).

2.3 Metabolismo del Arsénico y Carcinogénesis

El As ingresa al organismo mediante la ingesta, la inhalación y en un menor grado por vía dérmica. En el hígado se produce la biometilación, capacidad que está sujeta a variabilidad individual y poblacional (2). Las mujeres tendrían una metilación más eficiente en comparación con los hombres, eficiencia que es aún mayor durante la edad fértil (22).

El As tiene una vida media de 10 horas, pasando rápidamente desde la sangre a los tejidos y finalmente a los riñones, excretándose por la orina en un 70%, en forma de arsénico inorgánico, arsénico monometilado y arsénico dimetilado. En orina puede ser encontrado hasta 2 semanas después de la ingesta. El 90% del As que se ingiere en USA proviene de pescados y mariscos, y recibe el nombre de As de los peces. Este corresponde principalmente a especies orgánicas de As, teniendo sólo un pequeño porcentaje (entre 0,1 y 3%) de As inorgánico. A pesar de que teóricamente el As inorgánico es tóxico, estudios han mostrado que ingestas elevadas de algas y animales del mar no se han relacionado a mayor riesgo de carcinogénesis (23). El As de los peces (As orgánico) no sufre biotransformación, es eliminado hasta en 48 hrs y sin cambios (2).

No se conoce con claridad los mecanismos involucrados en la carcinogénesis del As. Se sabe que todos los tipos de compuestos As son capaces de inducir carcinogénesis y que los mecanismos podrían ser directamente genotóxicos a través de anomalías cromosómicas, estrés oxidativo y amplificación génica, o podrían ser no genotóxicos como por factores de crecimiento alterados, proliferación celular aumentada, reparación alterada del ADN (2,24). Además, otros mecanismos como la generación de células madres cancerígenas, reprogramación epigenética y la consecuente expresión de genes alterados, y también aquellos mecanismos inmunomoduladores, se han relacionado con el desarrollo de enfermedad y cáncer expresados en la vida adulta a consecuencia de exposiciones a As durante el período intrauterino (25).

Los factores que pueden aumentar la toxicidad y/o el potencial carcinogénico del As son el estado nutricional deficitario, la exposición a radiación ultravioleta (RUV) y co-morbilidad crónica del hígado. Por otro lado, dietas ricas en selenio protegen a las células humanas retrasando la mutagénesis inducida por As (26). Otros cofactores estudiados son el tabaco y la radiación ionizante los que tendrían una relación sinérgica con el As en la formación de tumores viscerales (12,26).

2.4 Exposición a As en la población mundial y en Chile

Cerca de 200 millones de personas estarían expuestas a niveles de As superiores a 10 µg/L en agua de bebida según la OMS (20). Se estima que hay 50 millones en Bangladesh, 30 millones en India, 15 millones en China, y al menos 5 millones en Estados Unidos, Europa, América Central y América del Sur (14).

La principal fuente de As son los minerales ricos en arsénico presentes en la corteza terrestre que contaminan las aguas, y con menor frecuencia, los materiales de desecho provenientes de las actividades mineras y fundición. En el norte de Chile ambos factores serían responsables de la exposición a As, siendo la ingesta de agua la vía de entrada más relevante (6).

El norte de Chile constituye un escenario particular para el estudio de la exposición crónica a As, ya que el agua en la región de Antofagasta era administrada desde una única fuente sin existencia de pozos privados. Esta fuente única que presentó durante muchos años altos niveles de As, de hasta 870 µg/L (19), bajó drásticamente sus niveles a 110 µg/L a partir de 1970, con la instalación de una planta de tratamiento. Esta corta historia, como se ha dicho, crea condiciones únicas para el estudio de una población que inicialmente soportaba una exposición moderada, y se vio luego sometida a alta exposición para finalmente alcanzar niveles compatibles con los estándares (27).

La exposición a As a lo largo de Chile no ha sido bien documentada, especialmente en el sur de Chile donde no hay reportes publicados. Sin embargo, un estudio de Pizarro et al en 2010, aportó relevante información respecto a la contribución de la actividad minera en el contenido de metales pesados en los ríos del norte y de la zona centro de Chile. Se encontró que el río Elqui es de los ríos con mayor contenido de As estimándose una concentración de 1705 µg/L +/- 175, cifra que ha sido el resultado de un aumento progresivo durante los últimos años de la actividad minera que se desarrolla en las cercanías. En los ríos endorreicos del norte se encontró 814 µg/L +/- 133 de As, y en Copiapó 483,6 µg/L +/- 25,9, demostrándose un relación entre la magnitud de la actividad minera y la concentración de metales pesados tanto en los ríos endorreicos del norte como en aquellos de la zona central que fueron estudiados (28).

2.5 Exposición a Arsénico en Antofagasta

Antofagasta es una ciudad desértica que obtiene el agua desde los ríos que nacen en la cordillera de los Andes, entre los cuales sólo el río Loa mantiene su caudal hasta alcanzar el mar. Con anterioridad a 1958 el agua provenía del río Siloli cuya concentración de As era de aproximadamente 90 µg/L (29); a partir de ese año, para aumentar el caudal de agua se inicia la captación desde los ríos Toconce y Holajar los cuales alcanzaban concentraciones de As de 800 µg/L y 1300 µg/L respectivamente (19).

En 1970 se construyó una planta de filtros para el control del As (14) a raíz de estudios que documentaban lesiones en la piel relacionadas con la exposición a As en la ciudad de Antofagasta tales como alteraciones de pigmentación e hiperqueratosis principalmente observadas en niños desde 1960 (1,30). En un estudio posterior, realizado en 1976 se estableció que estas manifestaciones habían disminuido tras 6 años de la instalación de la planta de tratamiento de agua, es decir no se encontraron lesiones de piel atribuibles al As en niños de 6 años o menos durante 1976 (30).

Efectivamente, a partir del funcionamiento de la planta de filtros, la concentración de As en el agua de Antofagasta bajó a 110 µg/L, cumpliéndose con el estándar nacional de ese entonces que era de 120 µg/L. Recién, en 1984, las autoridades chilenas –con gran desfase respecto a la actualización de la norma de la OMS establecida en 1963– bajan la norma de As en agua potable a 50 µg/L, por lo que Antofagasta debió aumentar los esfuerzos técnicos para cumplir con esa nueva norma. Finalmente, en 2005, la norma fue actualizada a las recomendaciones de las agencias internacionales (10 µg/L), cuando la empresa proveedora en Antofagasta había logrado alcanzar dichos niveles el año anterior (19,29). Ver Figura 1.

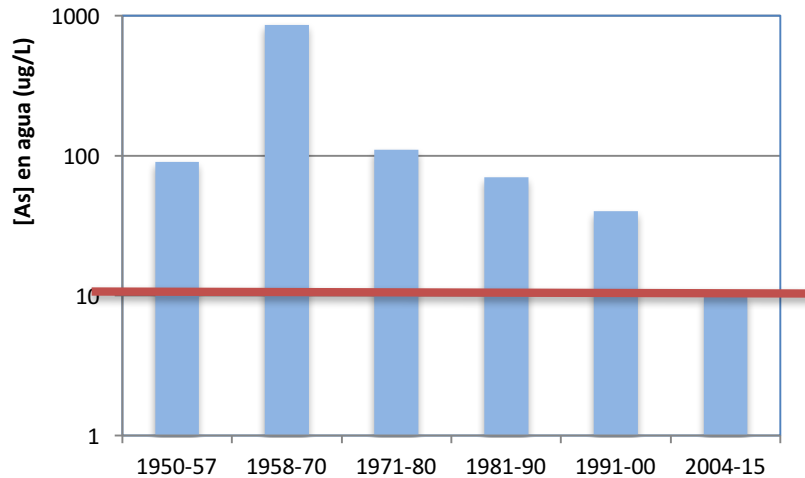


Figura 1: Concentración de As en agua potable de Antofagasta, 1950-2015

Se presenta la concentración secular de As, destacando con la escala logarítmica de la ordenada (cuyo valor 10 equivale a la norma actual), los órdenes de magnitud de la exposición mantenida por 50 años, con un máximo de 12 años entre 1958 y 1970.

Modificado de Ferreccio et al, 2013 (31)

Es importante destacar la reducción secuencial de las recomendaciones OMS, introducidas a partir de la evidencia referente a daños a la salud (Ver Figura 2). En 1958 la recomendación de la OMS para el As en agua potable era de 200 µg/L; en 1963 se bajó a 50 µg/L y en el año 1993 se establece la recomendación actual de 10 µg/L (6). Es decir, que cuando se introdujo la filtración del agua en Antofagasta el año 1970, la concentración de As se redujo bajo la norma nacional de 120 µg/L pero esta cifra superaba en mucho la recomendación de la OMS, que ya era de 50 µg/L en agua potable.

Una investigación realizada en 1999 y 2000, midió el contenido de As en el agua de Antofagasta, Santiago y Temuco, reportando que Antofagasta cumplía la norma nacional pero superaba en 3,6 veces la recomendación OMS (10 µg/L), que en cambio era cumplida en Santiago y Temuco (6). Lo anterior es importante, ya que existe evidencia que exposiciones cercanas a 50 µg/L de agua aumentarían el riesgo de cáncer, enfermedades dermatológicas, reproductivas y efectos metabólicos. Por otra parte estar expuesto a bajas dosis pero por largo tiempo se relacionaría con efectos cardiovasculares incluyendo arritmias, hipertensión, isquemia cardiaca y cerebral, enfermedad arterial periférica, síndrome de Raynaud y pie negro (6).

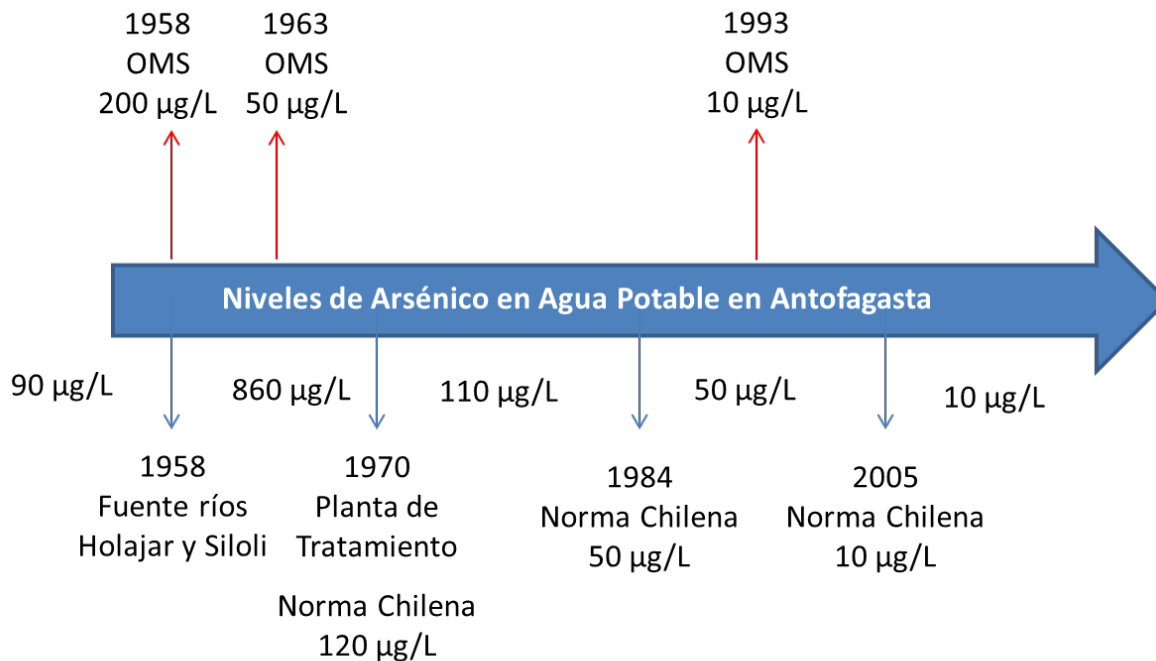


Figura 2: Línea de tiempo: Concentración de As en agua potable en Antofagasta

Incluso con niveles bajos de exposición a As, éste se acumula en los tejidos ectodérmicos (pelo, uñas, piel) (3), lo que concuerda y se relaciona con los hallazgos de los Investigadores de US/EPA (US Environmental Protection Agency) (1984), quienes estimaron que la incidencia de vida de cáncer de piel con un consumo de 2 L/día de agua en concentraciones de 50 µg/L de As era de 2 casos en 1000 (6).

Por lo expuesto anteriormente podemos concluir que la Ciudad de Antofagasta estuvo expuesta a altas concentraciones de As durante el período 1958 y 1970, pero antes y después existía exposición a niveles moderados, lo que se mantuvo hasta el año 2004, por lo que podemos concluir que la exposición a As capaz de repercutir en la Salud, específicamente aludiendo al cáncer de piel, se mantuvo hasta ese año.

Otras ciudades de la misma región tuvieron distintos niveles de exposición a As según su fuente hídrica (Tabla 1). Se observa que Tocopilla y Calama antes del año 70 tenían altas concentraciones de As en el agua potable y sólo en 1978, es decir 8 años más tarde que en Antofagasta, se logró bajar a menos de 120 µg/L (31).

La concentración de As en el agua potable de la ciudad de Taltal siempre estuvo cercana a la norma; algunas fuentes informan que la concentración de As se encontraba alrededor de 50 µg/L, y que el año 1998 se comenzó a utilizar un nuevo pozo que elevó el contenido de As a 70 µg/L, pero de inmediato se puso en funcionamiento una planta de abatimiento de As, manteniendo constante las concentraciones del mineral (29). Otra fuente señala que la concentración de As en Taltal se mantuvo constante pero ligeramente sobre la norma chilena anterior (50 µg/L) manteniéndose en 60 µg/L (31) (Tabla 1). Otra localidad de la región que cabe ser mencionada es San Pedro de Atacama, donde la concentración de As se mantuvo alta, cercana a 600 µg/L (31), desde que se cuenta con registros hasta que en 1999, tras el funcionamiento de una planta de abatimiento se habría logrado niveles de 0,4 µg/L (32).

Tabla 1: Concentraciones Históricas de Arsénico en el Agua Potable en el norte de Chile, por Años (1930-1995 adelante).*

Región y Ciudad o Pueblo	Poblac.**	Concentración Media de Arsénico (µg/L)						
		1930-1957	1958-1970	1971-1977	1978-1979	1980-1987	1988-1994	1995- en adelante
Región I								
Arica	168,594	10	10	10	10	10	10	9
Putre	1,899	1	1	1	1	1	1	1
Iquique	196,941	60	60	60	60	60	60	10
Huara	2,3675	30	30	30	30	30	30	30
Pica	5,622	10	10	10	10	10	10	10
Pozo Almonte	9,855	40	40	40	40	40	40	40
Región II								
Tocopilla	21,827	250	250	636	110	110	40	10
María Elena	6,852	250	250	636	110	110	39	39
Calama	125,946	150	150	287	110	110	40	38
San Pedro	4,522	600	600	600	600	600	600	600
Antofagasta	270,184	90	860	110	110	70	40	10
Mejillones	7,660	90	860	110	110	70	37	10
Taltal	10,101	60	60	60	60	60	60	60
Emigrantes	82,312	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
Recientes								

*Modificada de Ferreccio et al, 2013 (31)

**Datos de la Población están basados en el censo Chileno 2002.

2.6 Antofagasta: Cáncer y Mortalidad

En Antofagasta se han realizado muchos estudios que relacionan la exposición a As con el cáncer de pulmón, riñón, vejiga, e hígado(12,17,27,31). Por ejemplo Ferreccio et al, reportaron en esta población una relación dosis-respuesta entre la exposición a As (<400, 400-1000 y > 1000 µg/L) y el cáncer de pelvis renal y uretral (31). Considerando la concentración < 400 como referente (OR=1,0), los OR informados para las dos categorías mayores fueron 5,71 (IC 95%: 1,65; 19,82), y 11,09 (IC95%: 3,60; 34,16) (p tendencia <0,001).

Además, estudios de mortalidad por cáncer de pulmón y vejiga revelaron que ésta aumentó luego de 10 años de elevada exposición a As y persistió hasta fines de la década de los 90, lo que denota una gran latencia entre la exposición y el daño, ya que 25 años antes se habían tomado medidas para reducir la exposición a As (27). También se estudió mortalidad por cáncer de hígado durante la infancia en aquellos niños que nacieron durante el período de mayor exposición encontrándose un riesgo aumentado en el grupo expuesto (17).

Otros estudios sobre mortalidad general en población joven concluyeron que el arsénico en el agua potable de Antofagasta ha dado lugar a los mayores aumentos en la mortalidad en adultos <50 años de edad, relacionándose con la exposición a temprana edad (19).

Está descrito que el As tiene una latencia para producir neoplasias viscerales de hasta 40 años (21). Estudios locales demuestran que actualmente, tras 40 años de la alta exposición a As en Antofagasta, el riesgo de padecer cáncer de pulmón es 4 veces mayor y el de vejiga es casi 7 veces mayor en los expuestos, sugiriendo que la latencia de la exposición a As en provocar cáncer podría incluso ser mayor de 40 años(14). Es por esto que siguen teniendo relevancia las investigaciones que midan eventos actuales.

2.7 Arsénico y Cáncer de Piel en Antofagasta

Ya se ha hecho referencia a que el As se relaciona con cáncer de piel. Varios estudios han demostrado esta relación en diferentes partes del mundo (1,33). En Chile, la tasa de mortalidad por cáncer de piel en la segunda región es la más alta del país, siendo de 2,27 por 100.000 hab, probablemente reflejando una mayor incidencia de cáncer de piel en dicha región (34).

En los años 80, en Antofagasta se realizó un estudio (Jornadas sobre Arsénico 1983-1986), en el que se revisaron los informes histopatológicos del Hospital Regional de Antofagasta, encontrándose que 12,81% correspondía a tumores malignos, lo que concordaba con el 12,01% encontrado por Yeh en población expuesta en Taiwan. Lo diferente de ambos es que en tanto Yeh et al reportan que 4,65% correspondía a tumores de piel, en Antofagasta esto ascendía al 25,05% (35). Asumiendo que los estudios sean comparables, esto podría estar relacionado a que en Antofagasta además del As existe gran exposición a RUV , dado que la evidencia sugiere que éste es un factor importante en la alta incidencia de cáncer de piel asociada con el As (26).

Por lo tanto, la piel que era el órgano más afectado por cáncer en la segunda región en los '80, sigue teniendo relevancia en el presente. Registros actuales de cáncer en la región, señalan que la incidencia más alta de cáncer en mujeres corresponde al cáncer de piel no melanoma con una incidencia de 41,6/100.000 mujeres (TBI 2003-2007), y en los hombres éste ocupa el segundo lugar luego del cáncer de localización tráquea-bronquio-pulmón, alcanzando una tasa de incidencia de 39,3/100.000 hombres (TBI 2003-2007) (36).

2.8 Radiación Ultravioleta en Antofagasta y en Santiago

La radiación ultravioleta promedio anual que recibe Antofagasta es de aproximadamente 1,423 MJ/m² y la que recibe Santiago es de 1,192 MJ/m² –una diferencia de 19%, aunque esta relación no es permanente durante todos los meses del año. Sólo entre Mayo y Noviembre Antofagasta recibe mayor Radiación eritemática que Santiago. Desde Diciembre y hasta Marzo, Santiago recibe más que Antofagasta, en tanto que en Abril ambas poblaciones reciben igual cantidad de radiación. Por otro lado la variación estacional de la Radiación eritemática que recibe la población de Santiago es mayor que la variación que recibe la población de Antofagasta (Figura 3).

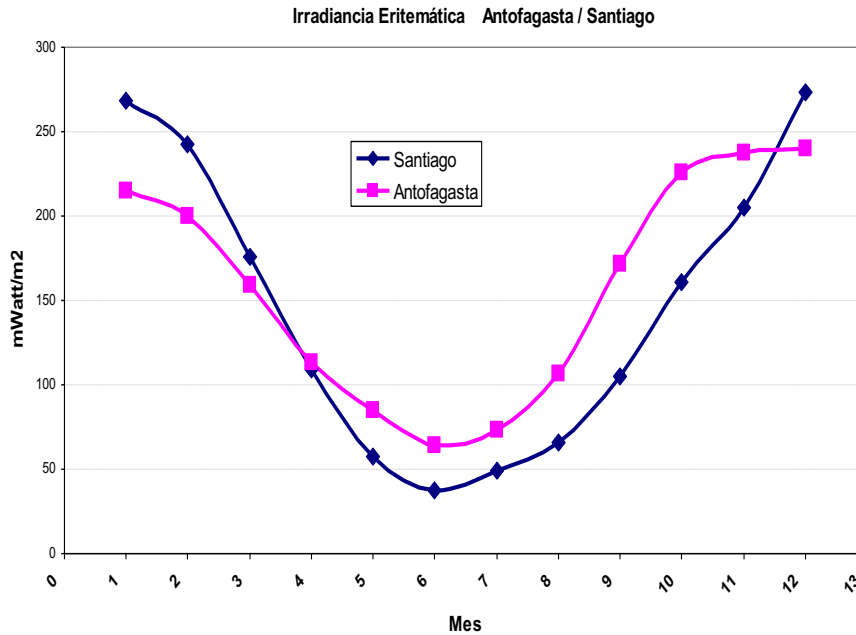


Figura 3: Irradiancia Eritématica Antofagasta/Santiago durante el año 2009

*Datos obtenidos de la Dirección Meteorológica de Chile (37)

Lo anterior es importante, ya que la RUV es un factor que influye en todos los cánceres de piel, incluida la EB. Poblaciones expuestas a altos índices de RUV, o donde el clima sea más templado y con mayor fotoexposición, tienden a tener mayor incidencia de EB (37). Por lo tanto, este es un factor que consideraremos posteriormente en la discusión.

2.9 Enfermedad de Bowen

La Enfermedad de Bowen (EB), descrita en 1912 por John T. Bowen, es un carcinoma cutáneo de células escamosas in-situ. Histopatológicamente, existe atipia epidérmica de espesor completo, incluyendo porciones intraepidérmicas de los anexos (folículos pilosos, apéndices glandulares, y uñas), manteniéndose la membrana basal indemne. La paraqueratosis (retención de núcleos en la capa córnea), hiperqueratosis (aumento de espesor de la capa córnea) y acantosis (aumento del espesor de la capa de nucleada de la epidermis) son características (21).

Existen pocos estudios que den cuenta de la incidencia de EB. El más importante fue un estudio prospectivo de 5 años realizado en Kauai, isla de Hawái, durante 1983-1987, dentro de la población caucásica, estimando una incidencia estandarizada de 142/100.000, y de 174 y 115 /100.000 en hombres y mujeres, respectivamente. El recorrido de la edad de diagnóstico fue de 32 a 90 años, y la localización más frecuente fueron las extremidades. El 11,3% desarrolló una nueva EB con un promedio de 1,7 años luego del diagnóstico inicial y el 56,3% presentó cáncer de piel no melanoma. Hasta la fecha de realización de ese estudio sólo había un reporte sobre incidencia de EB, el cual involucró menor población y tuvo pocos casos (37).

Los factores etiológicos son la exposición a radiación ultravioleta (RUV), el arsenicismo crónico, tratamiento previo con psoralenos y radiación UVA, inmunosupresión, exposición a radiación ionizante e infección por papiloma virus humano (HPV) (21). Con respecto a este último factor se ha encontrado ADN de HPV hasta en el 30% de las EB extragenitales (38).

La EB podría aparecer a cualquier edad pero es rara en menores de 30 años. Generalmente acontece en mayores de 60 años y se caracteriza por tratarse de una placa delgada eritematosa con bordes irregulares bien delimitada y escamas y costras en la superficie, muy similar a una lesión psoriática (21). Tiene un tiempo promedio de pesquisa de 5 a 8 años, desde la aparición de la enfermedad hasta su diagnóstico (39).

Las variantes clínicas son eritematosa, hiperqueratósica, pigmentada (menos de 2% de los casos), intertriginosa, periungueal y subungueal. Por otro lado, las variantes histopatológicas son: EB psoriasiforme, atrófica, acantolítica, epidermolítica y pagetoide. Ésta última se refiere al fenómeno de epitelioma intraepidérmico de Borst-Jadassohn, en el que encontramos nidos de células atípicas dentro de la epidermis (21). Esta descripción histopatológica es importante, ya que podría haber un diagnóstico de epitelioma intraepidérmico de Borst-Jadassohn y tratarse de una EB pagetoide, por lo que se debe entender como tal.

La EB eventualmente evolucionará a carcinoma espinocelular (CEC) en un 2 a 5% de los casos (21,40), pero en lesiones de EB inducidas por As el examen histopatológico ha detectado CEC localmente invasor hasta en el 20% de los casos. Por otro lado, la agresividad local y la probabilidad de metástasis de los CEC son mayores cuando surgen de queratosis arsenicales o de EB relacionadas con el As. Un tercio de los CEC que surgen de EB, mostrará evidencia de metástasis, excepto que se indique tratamiento adecuado (21). Es por esto que la EB en el contexto de exposición a As tiene gran importancia, por un lado porque aumenta la incidencia de CEC a partir de una EB y porque las complicaciones de la enfermedad son mayores en este escenario.

Los CEC relacionados con el As provienen en un 55% de lesiones preexistentes como queratosis arsenicales o EB. Por otra parte, cabe mencionar que tanto las queratosis arsenicales como la EB, el carcinoma basocelular (CBC) y el CEC relacionados con la exposición arsénico son indistinguibles histopatológicamente de las que no se asocian a As (3,21). Esto es importante destacar, ya que no

existe ningún parámetro histopatológico objetivo que relacione la lesión con la exposición a As.

Por lo anterior, la diferenciación clínica gana importancia. En los individuos expuestos a As, un tercio de los casos de enfermedad de Bowen es múltiple. Es probable que los casos de EB múltiple hayan estado expuestos en etapas tempranas de la vida. Por otro lado, sin considerar el arsenicismo, la EB puede ser múltiple en el 10 a 20% de los casos (21,41) es decir, es mucho más baja la incidencia de EB múltiple cuando no está relacionada con la exposición a As.

Asimismo, el cáncer de piel relacionado con As generalmente es de áreas no fotoexpuestas como palmas, plantas, extremidades y tronco (9), aunque también pueden ocurrir en localizaciones fotoexpuestas (33). Es decir, se espera que los cánceres relacionados con As se encuentren en áreas no fotoexpuestas; sin embargo, se ha descrito que la RUV es un factor modificador del efecto del As en la aparición de cáncer por lo que también podrían los cánceres de piel encontrados en regiones fotoexpuestas podrían ser atribuidos al As en regiones expuestas (24). Con respecto a este punto, estudios experimentales en ratones han concluido que sólo los expuestos a As y a RUV desarrollan tumores de piel, en comparación con aquellos sólo expuestos a As, los cuales no desarrollan tumores; un tercer grupo expuesto sólo a RUV desarrolló menos casos de tumores que el grupo expuesto a ambos factores. Ese estudio concluye que la RUV es un cofactor indispensable para el desarrollo de tumores de piel en los ratones estudiados expuestos a As (42,43).

Uno de los aspectos de interés es la latencia, ya que se ha descrito entre 30 a 50 años entre la exposición a As y la aparición de la EB considerándose un promedio de 40 años (33). Este antecedente respecto de la latencia entre la exposición y la enfermedad es lo que hace interesante investigar la incidencia de EB en Antofagasta, luego de 45 años de la alta exposición a As.

Los diagnósticos diferenciales clínicos de la EB incluyen CBC superficial, dermatitis, psoriasis, líquen plano y queratosis arsenical entre otros. Por otro lado, desde el punto de vista histopatológico la EB puede confundirse con enfermedad de paget, melanoma pagetoide in-situ, carcinomas ecrinos, de Merkel y sebáceos,

la papulosis bowenoide y los cambios inducidos por podofilino en una verruga. Además de lo nombrado es importante tener en cuenta para el diagnóstico diferencial histopatológico a la queratosis actínica bowenoide (KAB). Ésta, es una variante histológica de la queratosis actínica clásica que se caracteriza por displasia en casi todo el espesor de la epidermis pero, a diferencia de la EB, no tiene o puede tener muy poco compromiso del epitelio anexial (21). Al ser la histopatología muy similar a la EB y además pudiendo ser parte del mismo proceso, en este trabajo de investigación se considerará a la KAB indistintamente de la EB.

Ha sido controversial la relación entre EB y tumores internos concomitantes, ya que algunos estudios encontraron asociación, pero luego un estudio de cohortes con más de mil sujetos descartó dicha relación (39). En cambio, se encontró mayor incidencia de cáncer de piel no melanoma (CPNM) en los pacientes con EB, concluyéndose que esto podría estar dado por la exposición a RUV y la exposición a As que son factores de riesgo comunes tanto para EB como para los CPNM (37,39). Ahora, en lugares con exposición a As, efectivamente se ha encontrado asociación entre cáncer de piel incluida la EB y cáncer de pulmón, postulándose la existencia de interacción entre cáncer de piel y hábito tabáquico para el cáncer de pulmón (44).

2.10 Efecto Cohorte y Efecto Período

El efecto de la edad es siempre importante en el estudio de diferentes enfermedades. Pueden existir resultados que aparentemente muestren que la prevalencia de cierta enfermedad disminuye con la edad, pero esto puede no necesariamente ser así y requerir un análisis más complejo según cohortes de nacimiento. El análisis por cohortes de nacimiento busca controlar la variabilidad de exposiciones pasadas en generaciones sucesivas, que pudieran ser diferentes y distorsionar las asociaciones entre edad y enfermedad. Por otra parte, el efecto período se relaciona con un cambio global que afecta determinadas tasas de enfermedad en cierta población y en un determinado período de tiempo y que es

independiente de la edad y de la cohorte de nacimiento, por ejemplo guerras, tratamientos, migraciones masivas, etc. (45). En el caso de esta tesis, uno de nuestros objetivos es estudiar el efecto período y el efecto cohorte en relación a la tasa de enfermedad de Bowen que pudo haber tenido el período 1958-1971, período de alta exposición a As, ya explicado anteriormente.

2.11 Relevancia del Tema

La importancia de realizar este estudio en el período 2010-2013, se centra en la latencia entre exposición y la enfermedad –40 años en promedio– y el desfase diagnóstico que, como se ha dicho, es de 5 a 8 años. Esto permite suponer que pese al cese de la exposición a altos niveles hace ya 45 años, la incidencia de enfermedad de Bowen en Antofagasta en la actualidad debiera aún ser más elevada que en una realidad no expuesta. Sobre todo porque esta enfermedad se expresa en población mayor de 60 años, que es el tramo de edad actual de las cohortes que estuvieron expuestas en edades tempranas. Además, dado el aumento de la esperanza de vida entre los años 70 y actual (63,6 vs. 79,7) (46) la probabilidad de sobrevivencia hasta 60 y más años de desarrollar una EB, es mayor en la actualidad.

Por otro lado, si la ventana de exposición relevante se localizara en etapas tempranas de la vida, se esperaría también una mayor frecuencia de casos en los nacidos entre 1956 y 1970, ya que éstas son cohortes que estuvieron expuestas en período de lactante o intrauterino a la alta exposición de As en Antofagasta. Si, por el contrario la exposición actuara por acumulación, no habría diferenciación sino sólo por el tiempo de exposición total –período– independientemente de la edad en que esta ocurrió.

III. Preguntas de Investigación

La EB ¿tendrá mayor incidencia, mayor presentación en sitios no fotoexpuestos y mayor presentación de tipo múltiple en una zona con historial pasado de exposición crónica al Arsénico –Antofagasta– comparada con una zona no expuesta a As, representada por la población de referencia del Hospital Clínico San Borja Arriarán, en Santiago?

¿Se observan en Antofagasta efectos compatibles con una ventana de exposición en etapas tempranas de la vida o con simple exposición acumulada durante el período, independientemente de la cohorte de nacimiento?

IV. Hipótesis

La incidencia de EB en la provincia de Antofagasta será mayor, tendrá mayor presentación múltiple, mayor presentación en localizaciones no fotoexpuestas y mostrará un efecto período y/o cohorte detectable a diferencia de la población de referencia, en Santiago.

Lo anterior proveerá evidencia a favor de una relación entre la exposición pasada a As y la incidencia actual de esta enfermedad en la provincia de Antofagasta.

V. Objetivo General y Específicos

5.1 Objetivo General

Estimar la Incidencia y distribución de EB en la población de la provincia de Antofagasta y la población de referencia del Hospital Clínico San Borja Arriarán de Santiago.

5.2 Objetivos Específicos

- 5.2.1 Estimar la incidencia de enfermedad de Bowen durante 2009-2013, para la población correspondiente a la provincia de Antofagasta y para la población correspondiente al Hospital Clínico San Borja Arriarán de Santiago.
- 5.2.2 Comparar la incidencia de enfermedad de Bowen en la población de la provincia de Antofagasta y la incidencia de EB en la población correspondiente al Hospital Clínico San Borja Arriarán de Santiago, en el período considerado.
- 5.2.3 Comparar la distribución de EB según sexo, edad, edad de diagnóstico, presentación múltiple y localización anatómica (fotoexpuesta/no fotoexpuesta).
- 5.2.4 Evaluar la existencia de efectos cohorte y período de la EB en Antofagasta y Santiago.

VI. Métodos

6.1 Diseño y Unidad de Análisis

Este estudio se encuadra como un estudio ecológico de tipo mixto (47), ya que la exposición se asume a nivel agregado por conocimiento previo, en tanto que la variable de efecto y otras variables de interés son obtenidas a nivel individual. Así, la población asignada al Hospital de Antofagasta, correspondiente a la provincia de Antofagasta se asume “expuesta”; la población asignada al Hospital San Borja Arriarán, correspondiente a las comunas de Santiago, Estación Central, Maipú, Cerrillos y Pedro Aguirre Cerda en Santiago, se asume “no expuesta”. En esos dos escenarios de exposición pasada, se obtendrá información actual de la variable de efecto (EB) a nivel individual, recogiendo además otras variables de interés relacionadas con la enfermedad como: sexo, localización anatómica, edad de diagnóstico de esta enfermedad y lesión única/múltiple.

La información individual proviene de los informes de biopsias de piel realizados en el Hospital Regional de Antofagasta y en el Hospital San Borja Arriarán, desde el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2013, un período delimitado por la disponibilidad de información. Se inicia en 2009, porque a partir de esa fecha la información se encuentra digitalizada en bases de datos en el Hospital Regional de Antofagasta. En el HCSBA la información se encuentra digitalizada desde el año 2004, pero sólo son diferenciables hasta 2013, porque desde el 24 de enero de 2014 las biopsias de la comuna de Maipú –que con anterioridad a esa fecha pertenecían al universo del Hospital San Borja Arriarán–comenzaron a ser informadas en el Hospital del Carmen de Maipú. Por lo anterior, no se consideró el año 2014, para no introducir cambios artificiales en el número de casos o el denominador de la población.

El Hospital Regional de Antofagasta cubre a la población que es nuestro objeto de estudio por la ya comentada exposición histórica al As. Por otro lado, se escoge como referente al Hospital Clínico San Borja Arriarán asumiéndose que su población asignada, hasta el 31 de diciembre de 2013, corresponde a las comunas

de Santiago, Estación Central, Maipú, Cerrillos y Pedro Aguirre Cerda, las cuales no han estado expuestas y son comparables, al menos en aspectos socioeconómicos con la población de Antofagasta. Como una primera aproximación, las comunas a estudiar tienen una proporción similar de beneficiarios de FONASA (48).

6.2 Población en Estudio

Se asume que la población en estudio es la correspondiente a los residentes de las comunas de Antofagasta y Mejillones, ya que corresponden a las comunas de la provincia de Antofagasta que estuvieron expuestas a altas concentraciones de As entre los años 1958 y 1970.

La población de la comuna de Antofagasta el año 2011 era de 354.659 y la población de la comuna de Mejillones de 10.435, con un total de población expuesta de 365.094. La población de referencia corresponde a las comunas de Santiago que el mismo año 2011 tenía una población de 305.528, Estación Central con 141.707 habitantes, Maipú con 529.623, Cerrillos con 81.629 y Pedro Aguirre Cerda con 121.313, resultando en un total de población no expuesta de 1.179.800 (49).

6.3 Variables

Variable Respuesta: Caso confirmado por estudio histopatológico de Enfermedad de Bowen (carcinoma in-situ) y/o Queratosis Actínica Bowenoide.

Variable de Exposición: Exposición a As (Si/No), correspondiendo al grupo expuesto los residentes de las comunas de Antofagasta y Mejillones.

Variables de Interés

- Sexo: Hombre/Mujer. Dicotómica
- Edad: Años cumplidos a la fecha de toma de muestra de biopsia. Continua
- Localización Anatómica: -Cabeza y Cuello (cuero cabelludo, periocular, frontal, oreja, mejilla, nasal, cara (parte no especificada), cuello y escote), -

Mano y Antebrazo, -Tronco, Hombro y Cadera, -Pierna y Pie, -Pubis y Glúteos. Nominal

- Número de lesiones: Lesión única o múltiple. Dicotómica

6.4 Recolección y Validación de Datos

Se revisó las bases de datos de los Servicios de Anatomía Patológica del Hospital Regional de Antofagasta y del Hospital San Borja Arriarán, filtrándose en un primer momento para buscar dentro de las biopsias de piel. Se revisó cada informe de biopsia, pesquisando los diagnósticos histopatológicos de Enfermedad de Bowen, Carcinoma in-situ, Queratosis Actínica Bowenoide.

CASOS DE EB: Los casos de EB (diagnósticos antes mencionados), se seleccionaron y se obtuvo los siguientes datos: número de identificación, fecha de biopsia, hospital de procedencia, nombre de diagnóstico, edad, sexo, comuna de residencia, localización anatómica de la lesión y condición de lesión única o múltiple.

Los datos se ingresaron directamente a una planilla Excel en un computador portátil. La planilla de recolección de datos (Anexo 1), conformó la base de datos individual de casos de EB. Cada variable tuvo el recorrido posible de valores o categorías claramente identificado y códigos específicos para variables no consignadas.

Se revisó por número de RUT todos los casos para así evitar duplicados y posteriormente se borrará esta información individual, conservando como identificador el número de folio de biopsia. También se efectuó el análisis de valores extremos, datos faltantes y datos inconsistentes.

POBLACIÓN: Se obtuvo los datos de población de cada comuna a estudiar para el total, por sexo y edad a mitad de período de estudio (2009-2013), según proyecciones de censo del año 2002 (49).

6.5 Plan de Análisis

La incidencia dentro de cada grupo se estimó de acuerdo a la fórmula de tasa de Incidencia(50) :

$$Tasa\ de\ Incidencia = \frac{Casos\ Nuevos\ de\ EB\ durante\ 2009 - 2013}{Población\ a\ mitad\ de\ período\ (2011) \times 5}$$

*El denominador corresponde al número total de la población de las comunas estudiadas en mitad de período (2011) por los 5 años estudiados, según proyecciones de censo 2002.

Para el logro del objetivo específico 1, se calculó la Incidencia de EB en cada comuna y en el conjunto de comunas de las dos regiones estudiadas. Para el objetivo específico 2, se estimó la razón de tasas de Incidencia entre Antofagasta y en Santiago para obtener la RTI como medida de asociación.

Para el objetivo específico 3: Se analizó mediante estadística descriptiva todas aquellas variables de interés como sexo, edad, localización anatómica (región fotoexpuesta o no fotoexpuesta), existencia de lesión única o múltiple.

Finalmente, para el objetivo 4: Se graficó el número de casos en Antofagasta por año de nacimiento, para evaluar la tendencia. De esta manera se obtuvo el efecto cohorte y período, utilizando estadística descriptiva, clasificando cada cohorte según el año.

Con el fin de lograr una estimación cuantitativa de la exposición y no sólo abordarla de manera dicotómica, se estimó un factor de exposición para cada sujeto según la concentración de As en el agua a la que ha estado expuesto desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico. Lo anterior parte del supuesto de que todos los diagnosticados de EB en el hospital de Antofagasta vivieron todos los años en Antofagasta desde su nacimiento hasta que se realizó el diagnóstico, y el mismo supuesto se asume para los diagnosticados en Santiago. Lógicamente, este supuesto no se cumple en todos los casos, ya que existen migraciones, casos foráneos, pero de todas maneras, es un ejercicio válido para la mejor comprensión y análisis de la relación EB y As.

El cálculo del factor de exposición a As para cada sujeto, se hará de la siguiente manera:

$$\text{Exposición} = \sum_{i=a}^{b-1} \text{Exp_agua}(i),$$

Siendo a = año de nacimiento, b = año de diagnóstico, y Exp_agua (i) = concentración de arsénico en el agua para cada año.

Las concentraciones de arsénico por rango de años, para Antofagasta y Santiago, que se utilizarán en el cálculo de la exposición se presentan en la Tabla 2. Para el cálculo de la concentración de As en Antofagasta se tomó la información de publicaciones científicas que señalan las concentraciones de As en la Ciudad (31), y para Santiago se tomó la normal nacional según el período (51), ya que se consultó a la Superintendencia de Servicios Sanitarios y no se contó con la información durante el periodo requerido.

Tabla 2: Concentración de arsénico en agua en Antofagasta y Santiago (µg/L).

Rango años	Antofagasta*	Santiago**
Hasta 1957	90	120
1958-1969	860	120
1970-1983	110	120
1984-2004	50	50
2005 en adelante	10	10

*Según datos de Ferreccio et al, 2013 (31)

** Según datos de Theoduloz 2014 (51)

6.6 Fortalezas y limitaciones

Entre las fortalezas se destaca que se tuvo acceso a informes nunca antes analizados, referentes al diagnóstico histológico de EB. Puesto que se trata de una enfermedad no detectable en otros registros –ya que no ocasiona hospitalización ni muerte– este es el único registro confiable de la ocurrencia de la lesión.

Por otra parte, el estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, no es posible acceder a la totalidad de casos ya que quedan excluidos los casos atendidos en los centros de atención privada; se asume que esta limitación es semejante en Santiago y Antofagasta, dado que actualmente son las ciudades con mayor renta

per cápita del país(52). Es posible también que haya diferenciales de inmigración entre ambas ciudades, particularmente porque Antofagasta es un foco de mayor atracción reciente por su gran actividad minera; por lo que buena parte de la población actual –considerada en el denominador de la incidencia– no necesariamente vivía en la región en el período de mayor exposición. Y tampoco puede ser descartado que un número importante de población de Antofagasta haya emigrado, justamente debido a su conocimiento de la exposición a As y riesgos para la salud en la región.

Otro aspecto a considerar, es que el diagnóstico de EB es realizado por médico anatomopatólogo, pudiendo haber diferencias en su nivel de precisión diagnóstica, ya que es un proceso operador-dependiente, aunque esto debiera ser marginal, debido a que ambos centros cuentan con profesionales entrenados. Otro factor importante es la diferencia en el índice de sospecha que pudieran tener los distintos equipos de dermatólogos de ambos centros hospitalarios, dada la conocida exposición a As en Antofagasta que podría determinar una mayor demanda de biopsiar lesiones sospechosas en Antofagasta; aunque pudiera darse lo contrario, en el sentido de que en Santiago al no conocerse en detalle esta enfermedad, se mandara a biopsiar con mayor frecuencia. Como las demás limitaciones, se desconoce el efecto de éstas.

6.7 Consideraciones Éticas

Esta tesis cuenta con la aprobación del Comité Ético-Científico del Servicio de Salud Metropolitano Central, con fecha de sesión plenaria el 1 de Julio/2015, cuyo certificado se encuentra en el anexo 4.

Cabe destacar que no es necesario realizar consentimiento informado ya que no se trabajó directamente con los sujetos en estudio, sino sólo con bases de datos en las cuales se cuidó mantener la confidencialidad de la identificación de las personas.

VII. Resultados

En primer lugar se presenta un análisis descriptivo general, y de calidad de la información como lo referente al llenado de las solicitudes de biopsia por parte de los médicos tratantes. Posteriormente se analiza el valor de exposición calculado para cada sujeto en relación a la presentación múltiple de la enfermedad y la localización en área fotoexpuesta. Luego lugar se presenta las tasas de incidencia de la EB general, por sexo, y por grupo etario en ambas ciudades. Finalmente se explora los datos según cohortes de nacimiento a fin de determinar si existe efecto cohorte o período.

7.1 Análisis Descriptivo

Se contabilizaron 502 biopsias correspondientes a Enfermedad de Bowen - Queratosis Actínica Bowenoides durante el período 2009-2013, de las cuales 29 (6%) fueron casos obtenidos del HCSBA y 473 (94%) fueron obtenidas del HRA.

El análisis descriptivo se organiza en torno a las variables de territorialidad geográfica, sexo, edad, ubicación y cantidad de lesiones. Las tres primeras variables constituyen los factores demográficos básicos y generales que deben considerarse en todo estudio de enfermedad. Y las dos últimas variables (ubicación y número de lesiones) por constituirse en factores pronósticos y de mayor asociación con la exposición al As.

Del total de casos detectados en ambas regiones, se observó que 205 (40,8%) eran mujeres y 297 (59,2%) hombres. Los casos múltiples fueron el 21,7% de todos los casos. Los casos que tuvieron localización en áreas no fotoexpuestas fueron la mayoría encontrándose en un 71,2%. La edad promedio fue 69,9 con un recorrido entre 20 y 108 años, ubicándose la mayoría de los pacientes en el grupo de 60 a 79 años.

La comparación por hospitales muestra interesantes diferencias. Por ejemplo, en el HCSBA 77% correspondió a lesiones en áreas fotoexpuestas en tanto que en el

HRA este porcentaje sólo fue 25% ($p < 0,001$). Las lesiones múltiples también se diferenciaron, ya que en el HCSBA solo se encontraron 4 (13%) casos múltiples durante todo el período investigado; en el HRA este valor fue del 22%, diferencia que no alcanzó significancia estadística. La distribución por sexo también fue diferente encontrando que la cantidad de mujeres diagnosticadas era 65,5% en HCSBA y de 39,3% en HRA ($p < 0,005$). Con respecto a la edad, tanto en Antofagasta como en Santiago, la mayoría de los casos se encuentran sobre los 60 años de edad. Esta variable no distribuyó normal por lo que la mediana es un mejor estimador central. Esta fue de 77 años para Santiago y de 70 para Antofagasta, diferencia que es estadísticamente significativa (Tabla 3).

Tabla 3: Comparación de variables entre Hospitales

Variable	H. San Borja		H. Antofagasta		Valor-p (*)
	n	%	n	%	
Mujeres	19	65,5	186	39,3	0,0027
Edad: (mediana (rango))	77 (47-93)		70 (20-108)		0,0001
Rango etario					
20-39	0	0,0	3	0,6	0,001
40-59	3	10,3	69	14,6	
60-79	14	48,3	338	71,5	
80-108	12	41,4	63	3,3	
Localización en áreas fotoexpuestas	17	77,3	70	25	<0,001
Lesiones múltiples	4	13,8	105	22,2	0,1432

(*): Test de comparación de 2 proporciones, test de chi-cuadrado o test de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Otro aspecto importante que se consideró fue el completo llenado de la solicitud de biopsia por parte de los médicos tratantes, así como también la concordancia entre la hipótesis diagnóstica y la confirmación histopatológica. Con respecto a esto, encontramos que siempre se completó la hipótesis diagnóstica en Santiago, pero en Antofagasta este dato faltó en el 3,2% de las solicitudes (tabla 3). Un dato fundamental y que con frecuencia faltó, fue el de localización anatómica. Encontramos que en Santiago este dato faltó en el 24,2% de las veces y en Antofagasta en el 39,5%. Al evaluar la certitud de la sospecha diagnóstica, se destaca que en Santiago solo en 34,5% de los casos de EB se sospechó esta enfermedad al enviar la solicitud de biopsia, y en Antofagasta se llegó a la correcta sospecha en 60,5% de los casos. De acuerdo a esto, cabe señalar que los diagnósticos más comúnmente confundidos con la EB fueron el CBC y en segundo lugar la Queratosis Actínica (Tabla 4).

Tabla 4: Distribución diagnósticos pre-biopsia por Hospital.

Diagnóstico	H. San Borja		H. Antofagasta		Total	
	n	%	n	%	n	%
Sin diagnóstico	0	0	15	3,2	15	3
E. de Bowen	10	34,5	286	60,5	296	59
Carcinoma Espinocelular	2	6,9	20	4,2	22	4,4
Carcinoma Basocelular	8	27,6	47	9,9	55	11
Melanoma Maligno	1	3,5	0	0	1	0,2
Queratosis Actínica	4	13,8	37	7,8	41	8,2
Queratosis Arsenical	0	0	2	0,4	2	0,4
Queratosis Seborreica	0	0	28	5,9	28	5,6
Lentigo Solar	1	3,5	0	0	1	0,2
Liquen Plano	0	0	1	0,2	1	0,2
Cuerno Cutáneo	1	3,5	4	0,9	5	1
Diagnóstico descriptivo	2	6,9	16	3,4	18	3,6
Nevo	0	0	12	2,5	12	2,4
Quiste Queratinico	0	0	2	0,4	2	0,4
Psoriasis	0	0	2	0,4	2	0,4
Verruga vulvar	0	0	1	0,2	1	0,2

Se consideraron 398 lesiones en las que se informó el lugar de localización, y se obtuvo que en Antofagasta la mayoría de las lesiones (63%) ocurren en tronco, incluyendo hombro y cadera. En Santiago una proporción similar se localiza en cabeza y cuello. En las demás localizaciones no se aprecia igual variación. Sin embargo, al comparar la distribución de las localizaciones entre Antofagasta y Santiago, no hubo significancia estadística (Tabla 5).

Tabla 5: Distribución de lesiones de E. de Bowen por Hospital y localización.

LOCALIZACIÓN	H. San Borja		H. Antofagasta		Total localización	
	n	%	n	%	n	%
CABEZA Y CUELLO	17	68	88	23,6	105	26,4
Cuero Cabelludo	1	4	15	4	16	4
Periocular	2	8	1	0,3	3	0,8
Frontal	1	4	7	1,9	8	2
Oreja	1	4	10	2,7	11	2,8
Mejilla	5	20	2	0,5	7	1,8
Nasal	3	12	1	0,3	4	1
Cara, parte no especificada	1	4	21	5,6	22	5,5
Cuello y Escote	3	12	31	8,3	34	8,5
MANO Y ANTEBRAZO	1	4	18	4,8	19	4,8
TRONCO, HOMBRO Y CADERA	4	16	235	63	239	60,1
PIERNA Y PIE	2	8	20	5,4	22	5,6
PUBIS Y GLUTEOS	1	4	12	3,2	13	3,3
Total hospital	25	100	373	100	398	100

- Porcentaje sin información de localización = 38,77% (252), con información de localización = 61,23 % (398)

- Test de chi-cuadrado: Valor-p = 0.239.

Para ampliar el análisis descriptivo se tabularon los datos según sexo para comparar ambas ciudades, respecto a las localizaciones encontradas (Tablas 6 y 7). Lo que destaca es que entre las mujeres de Santiago la localización de cabeza y cuello es la más prevalente con un 86,8% (Tabla 7)

Tabla 6: Distribución de lesiones de E. de Bowen en Hombres según localización por Hospital

LOCALIZACIÓN	H. San Borja		H. Antofagasta		Total localización	
	n	%	n	%	n	%
CABEZA Y CUELLO	4	40	39	17	43	17,9
Cuero Cabelludo	1	10	5	2,2	6	2,5
Periocular	1	10	1	0,4	2	0,8
Frontal	1	10	5	2,2	6	2,5
Oreja	0	0	6	2,6	6	2,5
Mejilla	1	10	1	0,4	2	0,8
Nasal	0	0	0	0	0	0
Cara, parte no especificada	0	0	6	2,6	6	2,5
Cuello y Escote	0	0	15	6,5	15	6,3
MANO Y ANTEBRAZO	1	10	14	6,1	15	6,2
TRONCO, HOMBRO Y CADERA	4	40	164	71,2	168	70
PIERNA Y PIE	0	0	7	3	7	3
PUBIS Y GLUTEOS	1	10	6	2,6	7	2,9
Total hospital	10	100	230	100	240	100

Tabla 7: Distribución de lesiones de E. de Bowen en Mujeres según localización por Hospital

LOCALIZACIÓN	H. San Borja		H. Antofagasta		Total localización	
	n	%	n	%	n	%
CABEZA Y CUELLO	13	86,8	49	34,3	62	39,2
Cuero Cabelludo	0	0	10	7	10	6,3
Periocular	1	6,7	0	0	1	0,6
Frontal	0	0	2	1,4	2	1,3
Oreja	1	6,7	4	2,8	5	3,2
Mejilla	4	26,7	1	0,7	5	3,2
Nasal	3	20	1	0,7	4	2,5
Cara, parte no especificada	1	6,7	15	10,5	16	10,1
Cuello y Escote	3	20	16	11,2	19	12
MANO Y ANTEBRAZO	0	0	4	2,8	4	2,5
TRONCO, HOMBRO Y CADERA	0	0	71	49,7	71	44,9
PIERNA Y PIE	2	13,3	13	9,1	15	9,5
PUBIS Y GLUTEOS	0	0	6	4,2	6	3,8
Total hospital	15	100	143	100	158	100

También se consignó la existencia de biopsias positivas para EB que presentaban otros diagnósticos asociados: en Santiago sólo un caso (3,4%) presentó lesiones asociadas correspondiendo a un CBC y a un nevo sebáceo de Jadasson dentro de la misma lesión . En Antofagasta en 20 casos (4,2%) la EB se asoció a otras lesiones dentro de la misma lesión biopsiada, y de éstas el 70% correspondieron a CEC (Figura 4).

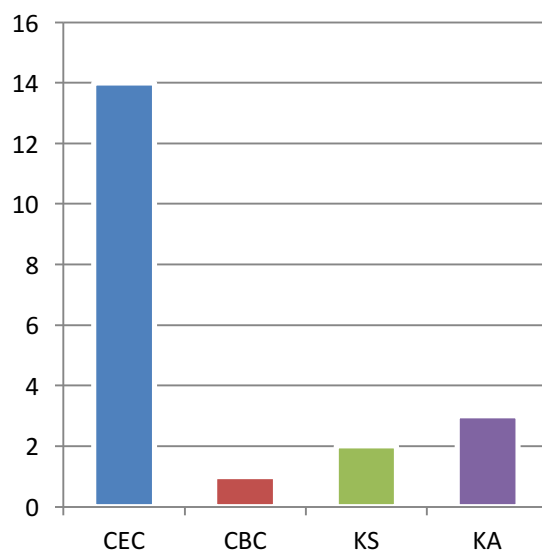


Figura 4: Otros diagnósticos asociados a EB, en misma lesión

CEC: Carcinoma Espinocelular; CBC: Carcinoma Basocelular; KS: Queratosis Arsenical; KA: Queratosis Actínica

7.2 Análisis de la Exposición

Con el fin de estudiar la variable exposición de una forma cuantitativa, se calculó un factor de exposición para cada sujeto, lo que fue explicado en el capítulo de métodos.

En la siguiente tabla (Tabla 8) se muestran los resultados de la comparación de los valores de exposición para cada sujeto, según hospital y según características del cáncer asociadas a mayor exposición a As, descritas en la literatura.

Tabla 8: Comparación exposición, según ciudad, presentación múltiple y localización

Variable	Categorías	Mediana ** ± d. e. (rango)	Valor-p*
Ciudad	Santiago	7100 (3620 – 9250)	<0,0001
	Antofagasta	14520 (760 – 18080)	
Lesiones múltiples	Si	14490 (5800 – 16210)	0,3567
	No	14420 (760 – 18080)	
Áreas fotoexpuestas	Si	14230(4730 – 16310)	0,1750
	No	14410 (760 – 18080)	

*Test de Wilcoxon-Mann-Whitney

** Mediana de Factor de exposición en $\mu\text{g/L}$

De los resultados con respecto al valor de exposición obtenido, podemos decir que existe diferencia estadística significativa entre los niveles de As en el agua de Antofagasta versus los niveles en el agua de Santiago, lo que era esperable (Figura 5).

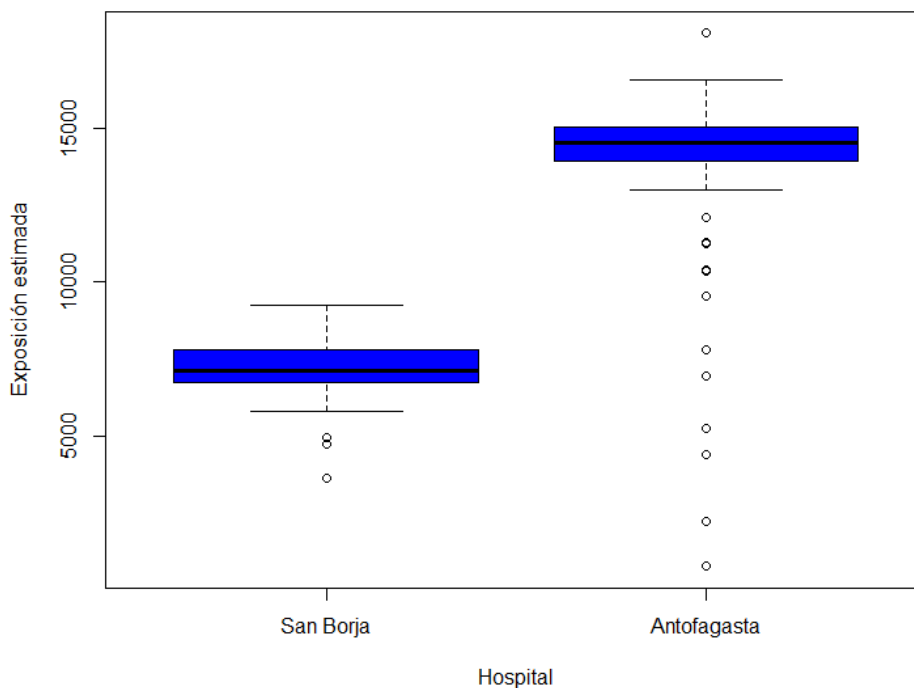


Figura 5: Distribución de la exposición a AS según Hospital

El estimador de exposición para los casos diagnosticados en áreas no fotoexpuestas versus los de áreas fotoexpuestas no mostró diferencias significativas. Lo mismo ocurrió con el valor de exposición y presentación múltiple (Figuras 6 y 7).

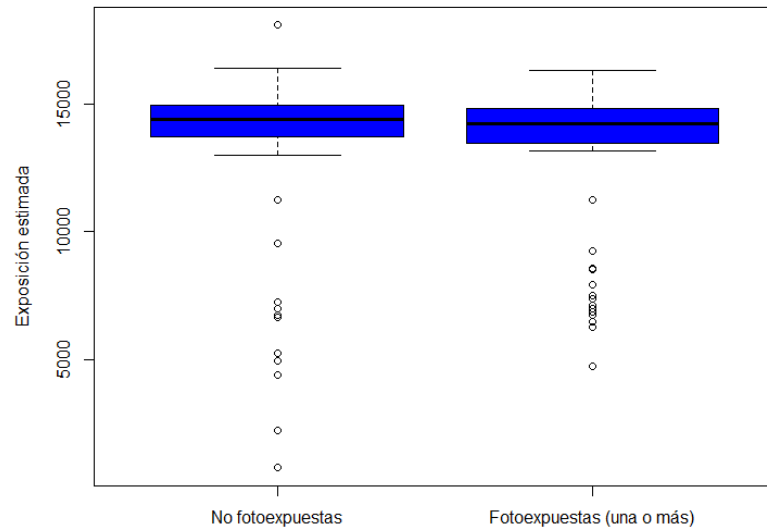


Figura 6: Distribución de la exposición según localización de la EB

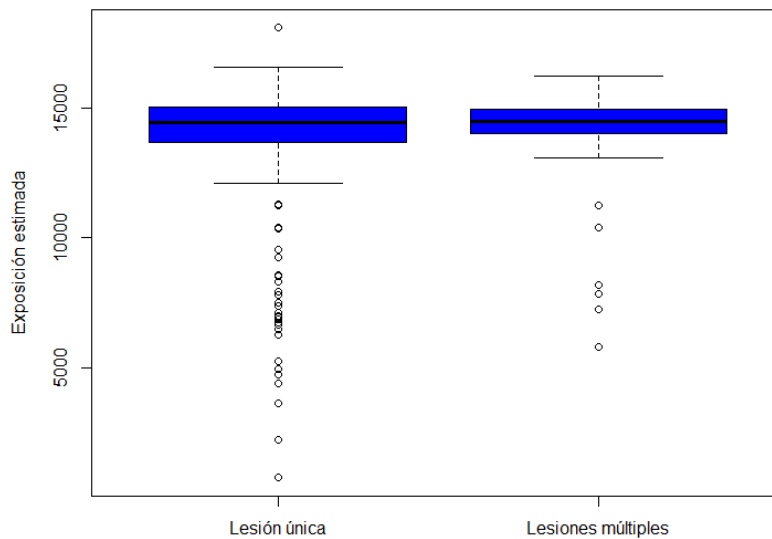


Figura 7: Distribución de la exposición según multiplicidad de la EB

7.3 Tasas de Incidencia

Se calculó la Tasa de Incidencia en cada lugar estudiado, de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
 TI \text{ Antofagasta} &= \frac{\text{Número de casos en expuestos}}{\text{Población expuesta a mitad de período}} = \frac{473}{365.094 \times 5} \\
 &= 25,91 \times 100.000 \text{ años persona}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 TI \text{ Santiago} &= \frac{\text{Número de casos en no expuestos}}{\text{Población no expuesta a mitad de período}} = \frac{29}{1.179.800 \times 5} \\
 &= 0,49 \times 100.000 \text{ años persona}
 \end{aligned}$$

$$\text{Razón de Tasas de incidencias} = \frac{\text{Tasa expuestos}}{\text{Tasa no expuestos}} = \frac{25,91}{0,49} = \mathbf{52,7}$$

Con los cálculos anteriores podríamos decir que existe un riesgo 52,7 (36,22; 79,57) veces mayor de tener un diagnóstico de EB en Antofagasta vs. Santiago. En la Tabla 9 se muestran las tasas de incidencias por sexo en cada ciudad estudiada siendo importante notar que la RTI para los hombres es más del doble que la RTI para las mujeres.

Tabla 9: Tasas de Incidencia de EB por sexo según ciudad. 2009-2013 (por 100.000 años persona)

	Antofagasta	Santiago	RTI
TI	25.9	0.5	52.7 (36.2; 79.6)
TI Hombres	30.2	0.3	87.5 (46.9; 184.4)
TI Mujeres	21.3	0.6	33.6 (20.9; 57)

También se calculó las tasas de incidencia por sexo y grupo etario, encontrando la tasa más alta en el grupo de los hombres mayores de 80 años tanto en Antofagasta como en Santiago. Sin embargo, independiente del sexo, el grupo etario que tiene mayor RTI es el grupo etario de los 60 a 79 años, es decir el grupo que tiene mayor riesgo en Antofagasta comparado con Santiago de ser diagnosticado de EB (Tabla 10).

Tabla 10: Tasas de Incidencia de EB según sexo y grupo etario e RTI por grupo etario*. 2009-2013

Grupo Etario	Tasa						RTI (ambos sexos)
	Antofagasta			Santiago			
	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	
20-39	0.5	0,0	1.1	0,0	0,0	0,0	
40-59	14.8	16.4	13.0	0.2	0,1	0.2	77 (25.3; 382,7)
60-79	194.8	266.8	131.3	2.1	1.7	2.4	93.4 (54,9; 172,6)
80 y +	265.9	377.1	212.4	10.0	11.2	9.5	26.6 (14.2; 54.3)

RTI=TIAntofagasta/TISantiago

7.4 Análisis Efecto Cohortes y Efecto Período

Para poder evaluar el efecto cohorte se graficó el número de casos ocurridos por año de nacimiento (Figuras 8 y 9) y se observó que a partir del año 1930 el número de casos por año de nacimiento comienza a aumentar para luego decaer hacia el año 1960. Las personas que nacieron entre el año 1930 y 1960 se diagnosticaron de Bowen entre la edad de 50 y 80 años aproximadamente durante los años 2009-2013. Cabe mencionar que las cohortes nacidas entre 1958 y 1970 (período de mayor exposición en Antofagasta), tendrán 60 años entre el 2018 y 2030, período que no hemos observado aún y que por historia natural es la edad de presentación de esta enfermedad. Es decir, que podríamos esperar que los casos en Antofagasta sigan aumentando, ya que las personas expuestas a

esos niveles en la gestación y niñez –período de mayor vulnerabilidad– aún no han alcanzado la edad de presentación de la EB.

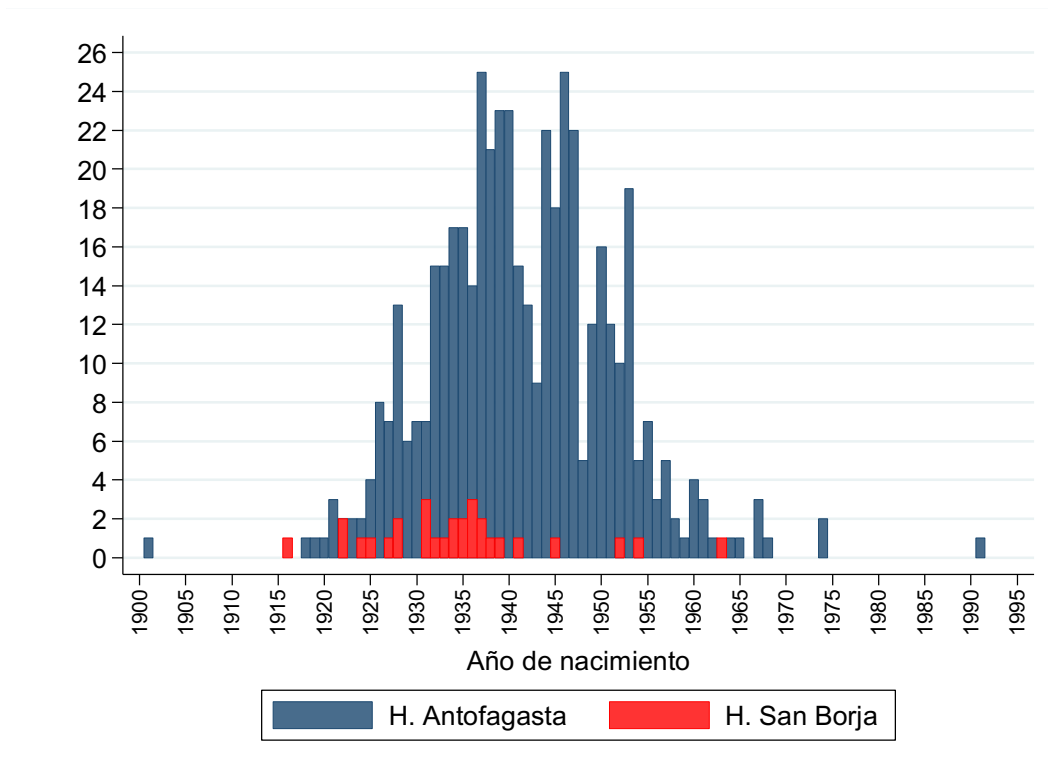


Figura 8: Número de casos de EB según año de nacimiento

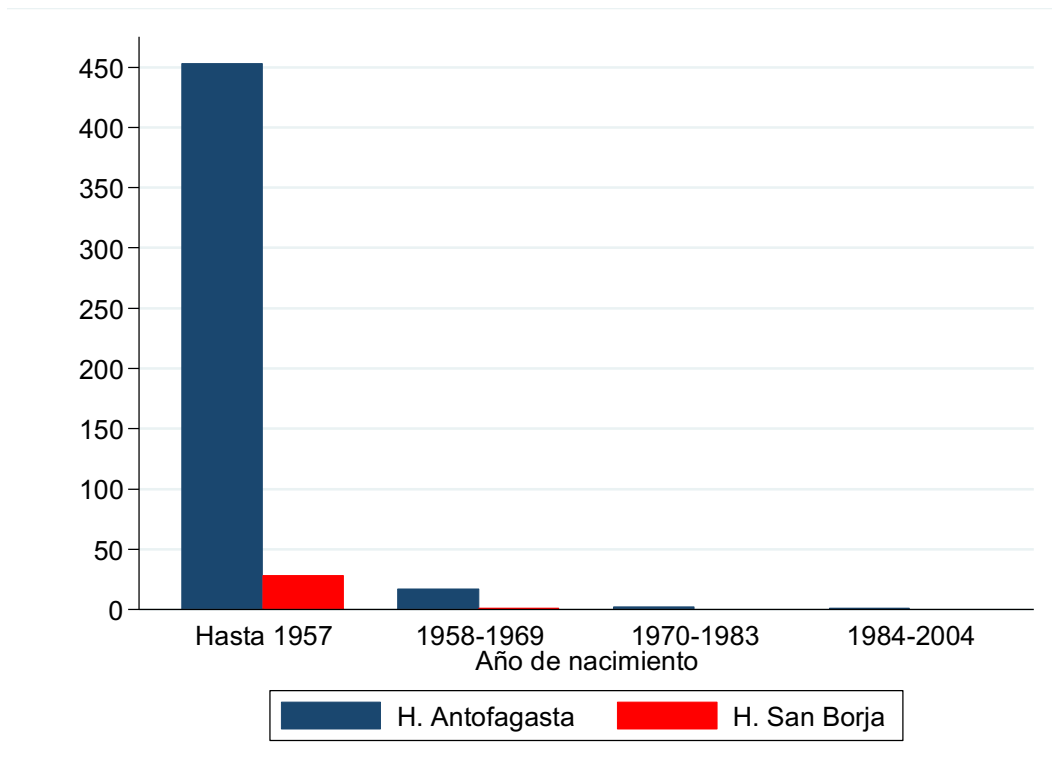


Figura 9: Número de casos de EB según período de nacimiento

VIII. Discusión

En este estudio hemos dado a conocer la incidencia de la EB, tanto en Antofagasta como en Santiago, hasta ahora nunca estudiada. Hemos calculado la RTI estimando el riesgo de ser diagnosticado de EB en Antofagasta versus Santiago.

A nivel internacional, son escasos los trabajos que estiman incidencia de EB, destacándose –por el tamaño y tiempo de seguimiento– el estudio de Reizner y cols., realizado en Kauai (Hawai) y publicado en 1994. Estos autores encontraron una incidencia cruda para ambos sexos de 98,8 casos por 100.000 años persona (37). La tasa de incidencia calculada en nuestro estudio fue de 25,91 por 100.000 años persona para la Ciudad de Antofagasta y 0,49 para Santiago. Sin embargo existen grandes diferencias respecto de la población estudiada en ambas investigaciones. El estudio de Kauai tuvo la gran ventaja de realizarse en una isla lejana y aislada de Hawai, en donde sólo existe un grupo pequeño de médicos y sólo un lugar para toda la isla que analiza las biopsias, por lo tanto la pérdida de casos es baja. En nuestro estudio sólo fueron consideradas las biopsias realizadas en los hospitales públicos referentes de cada localidad estudiada, por lo que no se consideró las biopsias realizadas en centros privados. Aunque aproximadamente 80% de la población estudiada es beneficiaria de FONASA (Fondo Nacional de Salud) (48) y se atiende en la red pública de Salud, por lo que los casos debieran llegar a los hospitales de referencia, es posible que por demora en la atención recurran al sector privado para resolver un problema que no está entre las enfermedades priorizadas (GES). Por lo tanto, además de no tener contabilizados a los pacientes del sector privado podríamos tener pérdida de casos del sector público.

Por lo anterior, las tasas calculadas no son comparables con el estudio de Reizner, pero si podemos hacer comparaciones entre las ciudades de Chile que hemos escogido para este estudio, ya que en ambas existe la misma posibilidad de pérdida de casos. Al comparar las tasas obtuvimos una RTI, para la

enfermedad de Bowen en Antofagasta, de 52,7 (36,22; 79,57). No existe ninguna investigación similar con la que podamos comparar este resultado, pero no podemos dejar de mencionar el estudio realizado en la década de los 60 en la costa sudeste de Taiwan (Yeh, 1968), expuesta a altas dosis de As en el agua de bebida, que tuvo por unidad de análisis todos los cánceres de piel incluyendo a la EB. La proporción de EB alcanzó 50,8%(9), por lo que podemos decir que es un cáncer prevalente en zonas geográficas expuestas al As. La relación por sexo de esta enfermedad que se encontró en Taiwan fue de 1,8:1 hombres por mujer. Nosotros encontramos una relación por sexo de 1,54:1 de hombres por mujer en Antofagasta y de 1:1.9 en Santiago. La mayor cantidad de casos en hombres de EB se ha relacionado a mayor exposición a RUV por actividades ocupacionales, en lugares sin exposición a As (37). Lo anterior también ocurriría en Antofagasta por la minería ampliamente desarrollada en la región, así como también la exposición ocupacional al As, que podría explicar la mayor tasa en hombres. Por otro lado la relación por sexo encontrada en otra investigación realizada en Australia en población no expuesta a As encontró un predominio en las mujeres con una relación 1,3:1, relacionándose a la mayor expectativa de vida de las mujeres (53), lo que también podría explicar la mayor cantidad de casos en mujeres de Santiago.

En cuanto a las localizaciones, efectivamente hubo mayor prevalencia en áreas no fotoexpuestas en Antofagasta y mayor prevalencia en áreas fotoexpuestas en Santiago. En Antofagasta, se encontró un 63% de las lesiones en tronco (incluyendo hombro y cadera) y 24% en cabeza y cuello, en tanto que en Santiago sólo 16% se ubica en tronco y 68% en cabeza y cuello. Este hallazgo concuerda con lo publicado, en cuanto a que los cánceres de piel asociados a As ocurren en áreas no fotoexpuestas (9).

La presentación múltiple de la EB es un aspecto importante de abordar ya que se relaciona con la exposición a As (21,41). Se evidenció que fue mayor en Antofagasta que en Santiago, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa, lo que podría explicarse por el escaso número de EB en Santiago (29

casos), dentro de los cuales 4 casos fueron de presentación múltiple. Al haber tenido sólo un caso menos de EB múltiple en Santiago, se habría alcanzado poder estadístico, de modo que es importante pensar en la posibilidad de que casos foráneos hayan sesgado la diferencia estimada.

En Antofagasta la mediana de edad fue de 70 años y en Santiago 77, esta diferencia fue significativa y se correlaciona con que los cánceres de piel asociados con el As ocurren a edades más tempranas. En el estudio de Yeh (1968), la mayoría de los casos estuvieron entre los 50 y 70 años (9).

Se construyó un valor de exposición para cada sujeto según los años que estuvo expuesto al As en el agua y solo encontramos diferencias significativas entre los casos de Antofagasta y los de Santiago, pero no se encontró relación entre el factor de exposición de cada sujeto y la ocurrencia de EB múltiple o la localización en área no fotoexpuesta, como se esperaba. La construcción de este factor era encontrar mayor solidez para las diferencias entre los casos expuestos y no expuestos. A pesar de esto se pudo detectar diferencias estadísticamente significativas en relación al área de localización, no así con respecto a las lesiones múltiples. Éstas fueron más frecuentes en Antofagasta (22,2%) en comparación con Santiago (13,8%), pero esto no fue estadísticamente significativo.

Es importante señalar que se pesquisaron 14 casos de EB asociadas a CEC en Antofagasta, y según lo que hemos señalado los CEC que surgen de una EB preexistente relacionada con el As suelen ser más agresivos y con mayor probabilidad de metástasis (21). Estos hallazgos nos plantean lo importante que es la pesquisa de la EB en el contexto de que en Antofagasta la tasa de mortalidad por cáncer de piel no melanoma (CPNM) es mayor que la mortalidad por melanoma, escenario que cambia desde Santiago al sur de Chile, pasando a ser la mortalidad por melanoma mayor que la por CPNM (54). Esta situación podría estar relacionada con la mayor agresividad del cáncer de piel asociado al As. Al ser aproximadamente 6 años los que transcurren entre la aparición de la enfermedad y el diagnóstico histopatológico, es relevante que la EB se tenga presente en lugares de exposición a As, y que los médicos desarrollen altos

índices de sospecha a fin de pesquisar este cáncer in-situ y puedan ofrecer el tratamiento oportuno y así evitar las complicaciones.

Otro hallazgo relevante fue el correcto diagnóstico presuntivo por parte de los médicos tratantes que fue diferente en las ciudades estudiadas. En Antofagasta fue correcta la sospecha diagnóstica en el 60,5% de los casos y en Santiago fue del 34,5%. Esto es esperable ya que en Antofagasta existe mayor conocimiento de la enfermedad y su relación con el As, y al tener mayor prevalencia los médicos tenderían a sospecharla con mayor frecuencia.

No fue posible demostrar un efecto cohorte, ya que los sujetos expuestos en Antofagasta durante el período más vulnerable como la gestación y la niñez debieran cumplir los 60 años en 2018. Por lo anterior es interesante considerar una vigilancia a partir de ese año, ya que por historia natural la EB es más frecuente luego de la sexta década de la vida, a fin de evidenciar el efecto cohorte y período en el caso de la EB y la exposición a As en Antofagasta.

Con respecto a la RUV, como ya fue mencionado, es mayor el promedio anual en Antofagasta en comparación con Santiago, pero durante los meses de diciembre a marzo ésta es mayor en Santiago, y la variación estacional también es mayor en la capital. Al considerar que la población se expone más a la RUV durante el período estival, los habitantes de Santiago estarían acumulando una exposición importante durante los meses de diciembre a marzo, que podría incidir en el total de RUV que recibe anualmente cada sujeto. Aun así, es importante tener en cuenta, que Antofagasta recibe mayor RUV en promedio al año y esto podría estar relacionado con la mayor tasa de EB encontrada en hombres, en el contexto de la actividad minera. Los resultados obtenidos en esta investigación sugieren que la RUV podría ser un factor modificador de efecto, en cuanto a la EB, pero que no la explica por sí sola. En cambio puede afirmarse que la exposición a As que tuvo la población de Antofagasta, es el factor que mejor explica la diferencia de tasas de EB entre las ciudades estudiadas.

Un tema preocupante analizado en esta tesis es el llenado incompleto de las solicitudes de biopsia, faltando el diagnóstico presuntivo en el 3.2 % de los casos

diagnosticados en Antofagasta. Sin embargo, el dato que con mayor frecuencia faltó fue el de localización anatómica, faltando en el 24,2% de las veces en Santiago y el 39.5% en Antofagasta. Esta información es relevante tanto para el patólogo, ya que lo orienta en el proceso diagnóstico, como para la investigación y vigilancia epidemiológica, por lo que es recomendable que los departamentos de calidad vigilen el llenado completo de estos formularios.

Es importante mencionar como limitación de nuestro estudio el concepto de “falacia ecológica” (sesgo de agregación o sesgo ecológico), refiriéndose al error que puede ocurrir al inferir que condiciones medidas a nivel ecológico, también ocurren a nivel individual, esto es inherente al diseño ecológico y siempre debe considerarse al evaluar los resultados. Sin embargo, este diseño resulta de gran utilidad al analizar factores ambientales como la contaminación y su relación con el cáncer (47), como es el caso del presente estudio. Es importante destacar que este estudio es ecológico de tipo mixto, esto se refiere a que hemos construido las tasas de cada región a partir de datos individuales, para la comparación posterior. Por otro lado, se realizó un análisis descriptivo de los casos en donde confirmamos características clínicas relacionadas con la exposición al As, lo que le da mayor solidez a la razón de tasas calculada.

Este trabajo de investigación aporta el cálculo de la incidencia de la EB en Antofagasta y en Santiago, lo cual era desconocido, ya que a pesar de que en Antofagasta existe registro de Cáncer, no se registra la EB por tratarse de un cáncer in-situ. Por otro lado en Santiago no existe registro de cáncer. De lo anterior se calculó una RTI que permite estimar el riesgo de padecer EB que existe aún en la ciudad de Antofagasta que, según lo expuesto seguirá aumentando hasta que la población expuesta en la etapa de gestación y lactancia, alcance la edad de presentación de la enfermedad, lo que justifica ulteriores investigaciones en la materia. Además, esta investigación contribuye con información descriptiva de la EB observada en Chile, como edad de presentación, sexo, localización anatómica, presentación única o múltiple, lo cual era desconocido hasta ahora en el país.

IX. Conclusiones

Se confirma en Chile la relación entre la EB y el Arsénico. Se observó una elevada incidencia de EB en Antofagasta, en relación a la alta exposición a Arsénico ocurrida en la región durante 1958 y 1970. El riesgo relativo de enfermar es de 52,7 en relación a una población comparable de la ciudad de Santiago.

Apoya también esa relación con el As, la diferenciación de la EB en los dos lugares estudiados: en Antofagasta –expuesta a As– la EB es más común en hombres y en zonas no fotoexpuestas. En contraste, en Santiago, es más común en mujeres, y en áreas fotoexpuestas.

La EB ocurre a edades más tempranas en población expuesta al As. En la población expuesta de Antofagasta la mediana fue de 7 años menor (70 años) en comparación con Santiago que fue de 77 años.

La EB tiene una incidencia de 25,91 x 100.000 años persona en la provincia de Antofagasta, y la incidencia de la EB en Santiago es de 0,49 x 100.000 años persona.

Esta investigación pone de relieve la importancia de los registros y particularmente el potencial de los registros de anatomía patológica. Aunque adolecen de algunas fallas que se ha destacado, estos constituyen una fuente importantísima de información en las neoplasias, más aún si ellas no son registradas en otras instancias.

La carga de enfermedad debida a la exposición sufrida por la población de Antofagasta en el pasado se encuentra aún en plena etapa de manifestación. La EB por su tardía expresión, debiera considerarse como un indicador final de la manifestación patológica de la exposición. Es decir, cuando la RTI de Antofagasta vs. Santiago se acerque al valor nulo, se podrá pensar que se ha alcanzado el nivel de enfermedad que corresponde a un lugar sin exposición a As.

X. Referencias

1. Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs M Lou. Marked Increase in Bladder and Lung Cancer Mortality in a Region of Northern Chile Due to Arsenic in Drinking Water. *Am J Epidemiol*. 1998;147(7):660–9.
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). TOXICOLOGICAL PROFILE FOR ARSENIC [Internet]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. U.S. Department of Health and Human Services; 2007. p. 1–559. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/286524>
3. Centeno J a., Mullick FG, Martinez L, Page NP, Gibb H, Longfellow D, et al. Pathology related to chronic arsenic exposure. *Environ Health Perspect*. 2002;110(May):883–6.
4. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). La toxicidad del arsénico [Internet]. 2009 [cited 2015 Aug 3]. p. 1–110. Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/es/csem/arsenic/>
5. Yoshida T, Yamauchi H, Fan Sun G. Chronic health effects in people exposed to arsenic via the drinking water: Dose-response relationships in review. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;198:243–52.
6. Caceres DD, Pino P, Montesinos N, Atalah E, Amigo H, Loomis D. Exposure to inorganic arsenic in drinking water and total urinary arsenic concentration in a Chilean population. *Environ Res* [Internet]. 2005 Jun [cited 2013 Aug 24];98(2):151–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15820720>
7. Col M, Col C, Soran A, Sayli BS, Öztürk S. Arsenic-related Bowen’s disease, palmar keratosis, and skin cancer. *Environ Health Perspect*. 1999;107(188):687–9.
8. Neubauer O. Arsenical cancer; a review. *Br J Cancer*. 1947;1(2):192–251.
9. Yeh S, How SW, Lin CS. Arsenical cancer of skin. Histologic study with special reference to Bowen’s disease. *Cancer*. 1968;21:312–39.
10. Hutchinson J. A Lecture on Arsenic as a Drug. *Br Med J*. 1891;1:1213–5.
11. Hutchinson J. Salvarsan (“606”) and Arsenic Cancer. *Br Med J*. 1911;1:976–7.
12. Ferreccio C, González C, Milosavjlevic V, Marshall G, Sancha a M, Smith a H. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology*. 2000;11:673–9.
13. 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;21(1):103–8.
14. 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;22:623–30.
15. IARC. Agents Classified by the IARC Monographs , Volumes 1 – 113 [Internet]. Vol. 7. 2012 [cited 2015 Aug 3]. p. 1–25. Available from: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/List_of_Classifications_Vol1-113.pdf
16. Chen CJ, Kuo TL, Wu MM. Arsenic and cancers. *Lancet*. 1988;1(8582):414–5.

17. 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;17(August):1982–7.
18. Smith a H, Hopenhayn-Rich C, Bates MN, Goeden HM, Hertz-Picciotto I, Duggan HM, et al. Cancer risks from arsenic in drinking water. *Env Heal Perspect.* 1992;97(6):259–67.
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;120(11):1527–31.
20. Naujokas MF, Anderson B, Ahsan H, Vasken Aposhian H, Graziano JH, Thompson C, et al. The broad scope of health effects from chronic arsenic exposure: Update on a worldwide public health problem. Vol. 121, *Environmental Health Perspectives.* 2013. p. 295–302.
21. Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General.* 8° Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
22. Lindberg AL, Ekström EC, Nermell B, Rahman M, Lönnerdal B, Persson LÅ, et al. Gender and age differences in the metabolism of inorganic arsenic in a highly exposed population in Bangladesh. *Environ Res.* 2008;106:110–20.
23. Borak J, Hosgood HD. Seafood arsenic: Implications for human risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2007;47(2):204–12.
24. Yu H-S, Liao W-T, Chai C-Y. Arsenic carcinogenesis in the skin. *J Biomed Sci* [Internet]. 2006 Sep [cited 2015 Mar 9];13(5):657–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16807664>
25. Bailey K a., Smith AH, Tokar EJ, Graziano JH, Kim K-W, Navasumrit P, et al. Mechanisms Underlying Latent Disease Risk Associated with Early-Life Arsenic Exposure: Current Research Trends and Scientific Gaps. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2015;(October 2014). Available from: <http://ehp.niehs.nih.gov/1409360>
26. Klein CB, Leszczynska J, Hickey C, Rossman TG. Further evidence against a direct genotoxic mode of action for arsenic-induced cancer. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007;222:289–97.
27. 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;99(12):920–8.
28. Pizarro J, Vergara PM, Rodríguez J a., Valenzuela AM. Heavy metals in northern Chilean rivers: Spatial variation and temporal trends. *J Hazard Mater* [Internet]. 2010;181(1-3):747–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2010.05.076>
29. Aguas Antofagasta S.A. Calidad del Agua [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 3]. Available from: <http://www3.aguasantofagasta.cl/calidad-del-agua/niveles-de-calidad.html>
30. Borgono JM, Vicent P, Venturino H, Infante a. Arsenic in the drinking water of the city of Antofagasta: epidemiological and clinical study before and after the installation of a treatment plant. *Environ Health Perspect.* 1977;Vol.19(August):103–5.

31. 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;178(5):813–8.
32. Galvez Soto N. Experiencia en remoción de arsénico en sistemas de agua potable rural. *Rev AIDIS* [Internet]. 2014;39–41. Available from: <http://www.aidis.cl/files/revista-mayo/NGalvez-Arsenico2014.pdf>
33. Sai Siong Wong, Kong Chong Tan, Chee Leok Goh. Cutaneous manifestations of chronic arsenicism: Review of seventeen cases. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:179–85.
34. Alonso FT. Análisis Espacial y Temporal de la mortalidad por Cáncer de Piel en Chile (1990-2005). 2008.
35. Arroyo A. Hidroarsenicismo Crónico en la Región de Antofagasta. 1° Edición. Primera Jornada sobre Arsenicismo Laboral y Ambiental II Región. Antofagasta: Imprenta Atelier Ltda.; 1991. 35-47 p.
36. SEREMI de Salud Antofagasta. INCIDENCIA DE CANCER POR COMUNAS REGION DE ANTOFAGASTA. SEREMI de Salud Antofagasta. Registro Poblacional de Cáncer. 2007. p. 1–23.
37. Reizner GT, Chuang T-Y, Elpern DJ, Stone JL, Farmer ER. Bowen's disease (squamous cell carcinoma in situ) in Kauai, Hawaii. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1994;31(4):596–600. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(94\)70222-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(94)70222-5)
38. Meyer T, Arndt R, Christophers E, Nindl I, Stockfleth E. Importance of human papillomaviruses for the development of skin cancer. *Cancer Detect Prev* [Internet]. 2001 Jan [cited 2015 Mar 20];25(6):533–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12132874>
39. Jaeger a B, Gramkow a, Hjalgrim H, Melbye M, Frisch M. Bowen disease and risk of subsequent malignant neoplasms: a population-based cohort study of 1147 patients. *Arch Dermatol.* 1999;135(July 1999):790–3.
40. McGrae JD, Greer CE, Manos MM. Multiple Bowen's disease of the fingers associated with human papilloma virus type 16. *Int J Dermatol.* 1993;32:104–7.
41. Yamaoka H, Ikoma N, Kato M, Akasaka E, Tamiya S, Matsuyama T, et al. Multiple Bowen's disease in a patient with a history of possible arsenic exposure: a case report. *Tokai J Exp Clin Med.* 2011;36(2):53–7.
42. Wu F, Burns FJ, Zhang R, Uddin AN, Rossman TG. Arsenite-induced alterations of DNA photodamage repair and apoptosis after solar-simulation UVR in mouse keratinocytes in vitro. *Environ Health Perspect.* 2005;113(8):983–6.
43. Rossman TG, Uddin a N, Burns FJ, Bosland MC. Arsenite is a cocarcinogen with solar ultraviolet radiation for mouse skin: an animal model for arsenic carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2001 Oct 1 [cited 2014 Apr 8];176(1):64–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578149>
44. Hsu LI, Chen GS, Lee CH, Yang TY, Chen YH, Wang YH, et al. Use of arsenic-induced palmoplantar hyperkeratosis and skin cancers to predict risk of subsequent internal malignancy. *Am J Epidemiol.* 2013;177(3):202–12.
45. Szklo M, Nieto J. Epidemiología intermedia. Conceptos y aplicaciones. Ediciones. España; 2003.

46. Instituto Nacional de Estadísticas de Chile. Proyecciones y Estimaciones de Población, Total País [Internet]. 2004 [cited 2016 Aug 4]. Available from: http://deis.minsal.cl/deis/ev/esperanza_de_vida/index.asp
47. Borja VH. Estudios ecológicos. *Salud Publica Mex.* 2000;42(6):533–8.
48. FONASA. Estadísticas Institucionales [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 22]. Available from: www.fonasa.cl
49. INE. Actualización de población 2002-2012 y Proyección de población 2013-2020, según Región, Comuna, Sexo y Año [Internet]. 2015 [cited 2015 Oct 2]. Available from: http://www.ine.cl/canales/sala_prensa/noticias/noticia.php?opc=news&id=615&lang=esp
50. Moreno-Altamirano A, López-Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología. *Salud Publica Mex.* 2000;42(4):337–48.
51. Theoduloz GA. Arsénico en el agua potable: Una preocupación a nivel global. *Rev AIDIS.* 2014;34–8.
52. OECD. OECD Territorial Reviews OECD Territorial Reviews: Chile. 2013. 268 p.
53. Kossard S, Rosen R, Sydney M. Cutaneous Bowen ' s disease. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1991;27(3):406–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622\(92\)70208-W](http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622(92)70208-W)
54. Alonso FT, Garmendia ML, Bogado ME. Increased skin cancer mortality in Chile beyond the effect of ageing: Temporal analysis 1990 to 2005. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(2):141–6.

XI. Anexos

Anexo 1. Planilla de Recolección de Datos

N° Identificador	Hospital de Procedencia	Fecha Biopsia	Edad	Sexo	Diagnóstico	Número de Lesiones	Localización Anatómica	Comuna de Residencia

Anexo 2. Carta de Autorización Jefe de Servicio Anatomía Patológica Hospital Regional de Antofagasta.

Antofagasta 27 de marzo de 2015

Estimada Dra. Magdalena Montalva:

De mi parte ningún problema para que hagan la recolección de datos para vuestro trabajo de investigación, en nuestra unidad.

Espero no tengan problemas y resulte todo bien.
Muchos saludos,



Dr. Hugo Benítez Cáceres


Anexo 3. Carta de Autorización Jefe de Servicio Anatomía Patológica Hospital Clínico San Borja Arriarán

Certificado

Por medio del presente documento se autoriza a la Dra Magdalena Montalva, RUT 15.099.072-6, para que realice su trabajo de investigación para la obtención de grado de Magíster en Salud Pública de la Universidad de Chile, en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Borja Arriarán durante segundo semestre 2015

Se extiende para ser presentado ante Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Central.




DRA. VALERIA CORNEJO C.
JEFE (S) SERV. ANATOMIA PATOLOGICA
HOSPITAL CLINICO SAN BORJA ARRIARAN

Santiago, 22 de junio de 2015

Anexo 4. Autorización Comité Ético-Científico SSMC



MINISTERIO DE SALUD
SERVICIO DE SALUD M.
CENTRAL
COMITÉ ETICO CIENTIFICO
Teléfono: 25746943
ESR/CGNS
Nº 21/15

CERTIFICADO

DR. EMILIANO SOTO ROMO, en su calidad de Presidente del Comité Ético-Científico (CEC) del Servicio de Salud Metropolitano Central, constituido por resolución exenta Nº 1303 de fecha 26 de septiembre de 2002 de la Dirección de dicho Servicio, certifica que en sesión Plenaria de fecha 01 de Julio de 2015, se analizó el protocolo **Dra. Magdalena Montalva Redón del Consultorio Dr. Aníbal Ariztía de Las Condes, alumna del Magister de Salud Pública de la Universidad de Chile**, investigadora principal del estudio : **"Incidencia de la Enfermedad de Bowen tras 45 años de la alta exposición a Arsénico en Antofagasta"**, que será aplicado en el **Hospital Clínico San Borja Arriarán (HCSBA)** y en el **Hospital regional de Antofagasta**, que cuenta con la tutoría de la **Dra. Paulina Pino**.

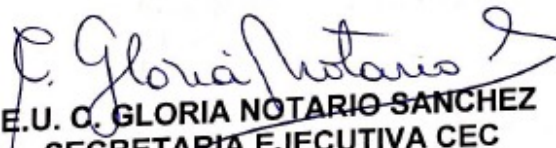
Luego de la presentación, de la lectura de los documentos y considerando los criterios relevantes en el análisis de protocolos: utilidad social, validez científica, investigador idóneo, relación riesgo-beneficio favorable, selección equitativa de las personas, protección a la confidencialidad, **el CEC-SSMC ha decidido Aprobar:**

- Protocolo de Tesis, foliado, sin versión ni fecha. Documento foliado de 21 páginas.

La sesión plenaria de fecha 01 de Julio de 2015, en la cual se toman los acuerdos señalados, contó con la presencia, Dr. Jaime Bitrán, Dr. Oscar Valderrama, Sra. Margarita Valdés, Dr. Víctor Hanna, Sra. Edith Albornoz, Sra. Constanza Letelier, Dr. Rafael Mendizábal, Sra. C.Gloria Notario y Dr. Emiliano Soto Romo.




DR. EMILIANO SOTO ROMO
PRESIDENTE CEC
SERVICIO DE SALUD METROPOLITANO CENTRAL


E.U. C. GLORIA NOTARIO SANCHEZ
SECRETARIA EJECUTIVA CEC
SANTIAGO, 02 de Julio del 2015
Dirección Servicio de Salud Metropolitano Central
Victoria Subercaseaux #381, Santiago, Chile