

**El impacto de la exposición a
plaguicidas sobre la incidencia de
cáncer de mama**

**Evidencia de Costa Rica,
1996-2000**

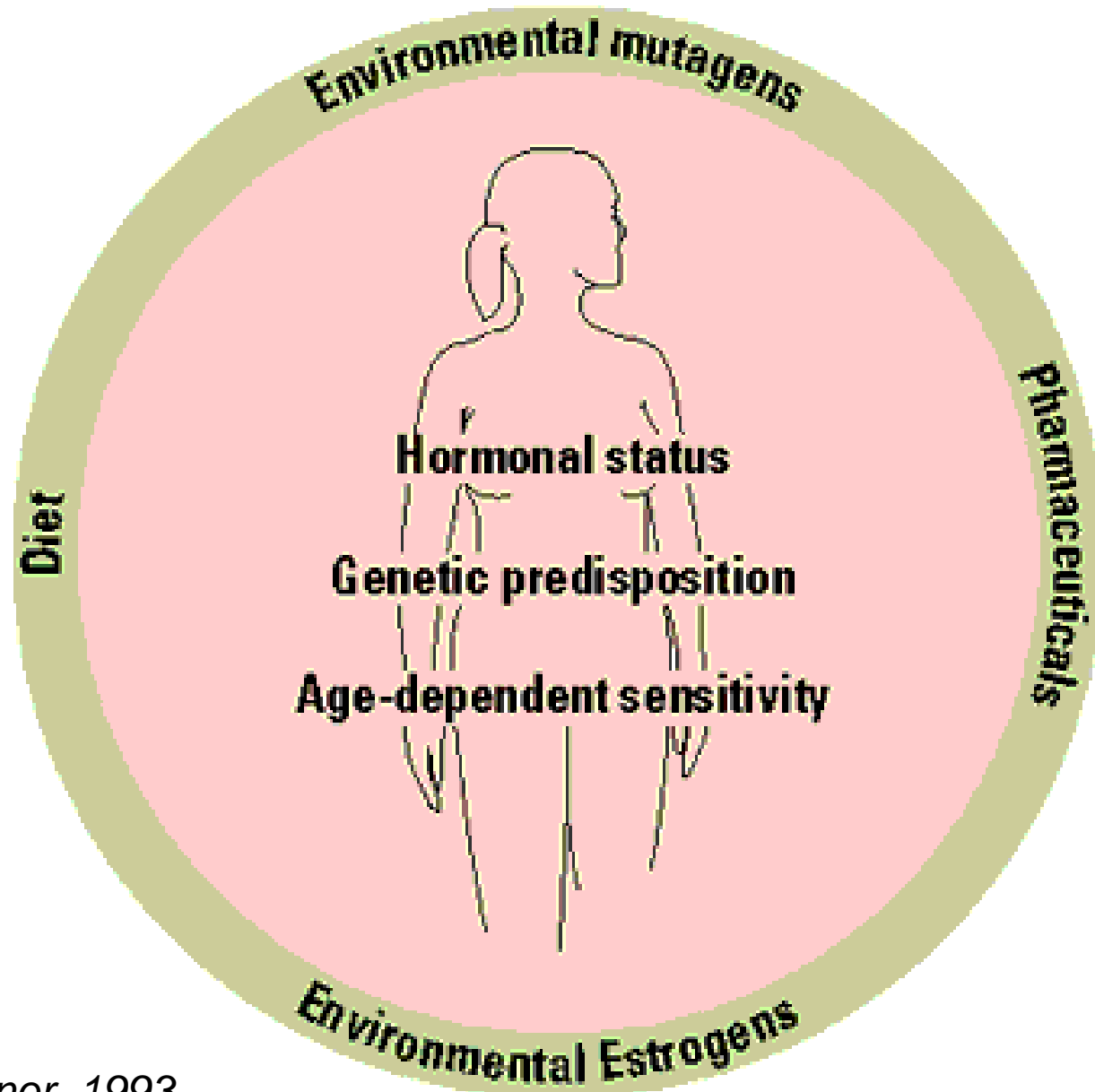
MSc. Carolina Santamaría

Antecedentes

Principales causas de cáncer de mama

- Historia reproductiva ~30% de casos
 - Primera menstruación temprana (≤ 11 años)
 - Menopausia tardía (≥ 55 años)
 - Edad tardía al primer embarazo a término (≥ 30)
- Genes ~5-10% de casos
 - *BRCA1*
 - *BRCA2*
 - *TP53*
- Ambiente?
 - Plaguicidas
 - Campos electromagnéticos
 - Radiación ionizante

Risk Factors for Breast Cancer



Fuente: Pollner, 1993

Uso de plaguicidas en países en desarrollo

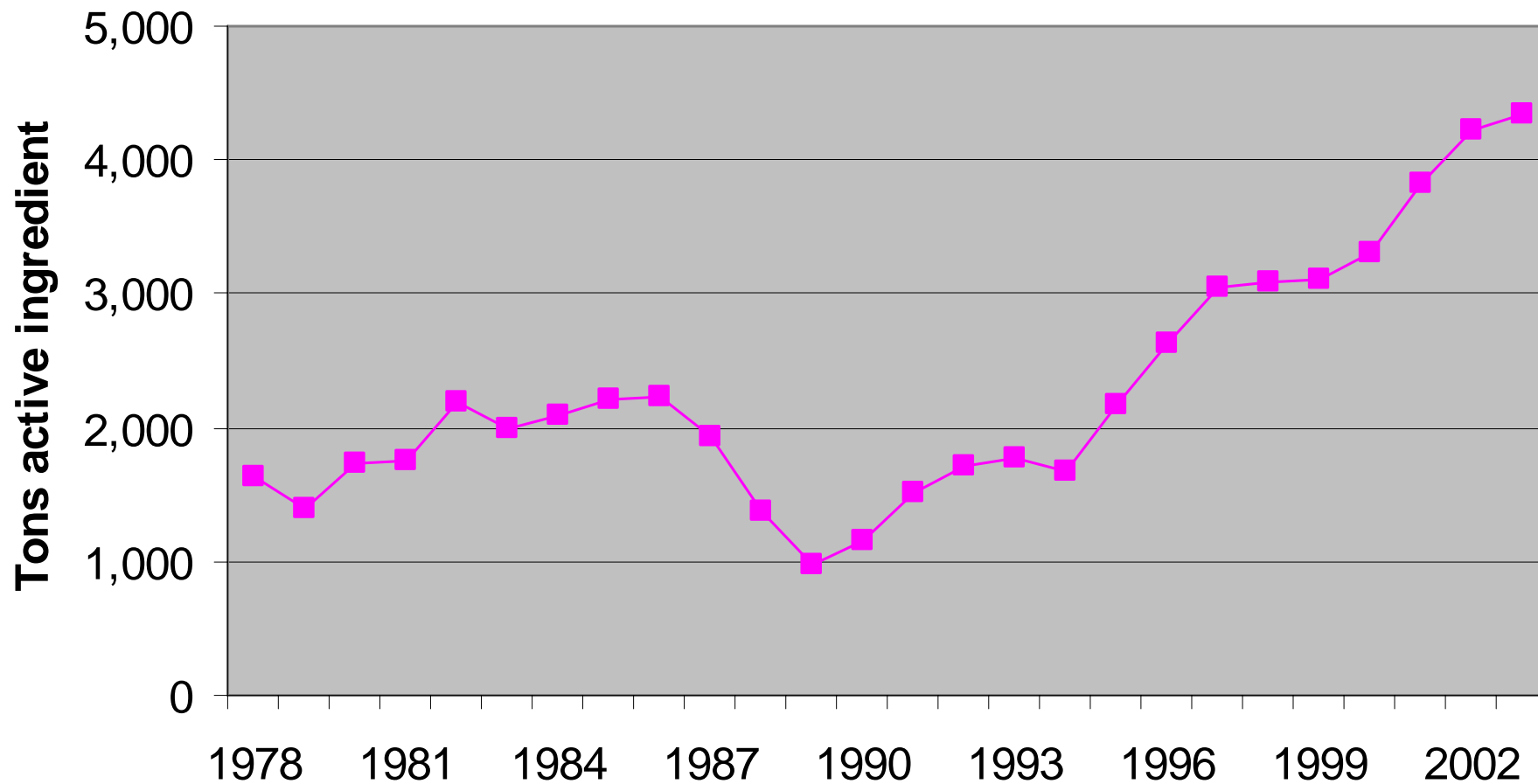
- Discurso de desarrollo: modernización industrial y agrícola como precursores de sociedades estables en países menos desarrollados
- Revolución Agrícola: plaguicidas como tecnología milagrosa y medio casi exclusivo para controlar las plagas
- Más de 5 décadas después:
 - Ha aumentado productividad cultivos.
 - No se ha cumplido la promesa de desarrollo
 - Va en aumento preocupación por las consecuencias ambientales y para la salud de las personas

Uso de plaguicidas en Costa Rica

- Ha incrementado monotónicamente, líder en el cultivo de productos no tradicionales en CA
- Es uno de los países CA con el más alto uso de plaguicidas, en términos de toneladas de ingrediente activo por área cultivada, por habitante y por agricultor
- La extensión de cultivos no ha cambiado significativamente desde 1997 en CR, pero las importaciones de plaguicidas y su uso por hectárea han venido aumentando sostenidamente

Grafico 2. Plaguicidas carcinogenicos importados. Costa Rica: 1978-2003

(Categorías A, B1 y B2 de la EPA)



Fuente: IRET-Universidad Nacional, Costa Rica

Efectos de plaguicidas en la salud de las personas

- Pocos estudios epidemiológicos
- Difícil identificar y cuantificar exposición a diferentes plaguicidas a lo largo del tiempo
- Investigación se ha enfocado principalmente en envenenamientos agudos por plaguicidas y no en los efectos a largo plazo tales como el cáncer

¿Y qué tienen que ver los plaguicidas con el cáncer de mama

- El cáncer de mama está influenciado por las hormonas endógenas femeninas:
 - A mayor número de ciclos menstruales, mayor el riesgo de padecer cáncer de mama
- PERO también algunos plaguicidas pueden mimetizar el estrógeno e ingresar al interior de las células mamarias y disparar una división celular descontrolada y como consecuencia, el cáncer de mama

¿Qué evidencia existe acerca de esta posible asociación?

- Varios estudios en diferentes países
- Resultados típicamente no concluyentes
- Se ha encontrado alguna evidencia de esta asociación en USA, Dinamarca, China, Costa Rica, Canadá, Grecia, Bélgica e Inglaterra.
- Otros no han encontrado evidencia en USA
- En general, tanto las investigaciones que apoyan así como las que no apoyan las hipótesis de asociación entre los plaguicidas y el cáncer de mama tienen limitaciones importantes

Evidencia previa en Costa Rica

- En Costa Rica, Wesseling y colegas (1999) encontraron que el uso de plaguicidas estaba asociado con un incremento en la incidencia de cáncer de pulmón y de cánceres relacionados con hormonas en la mayoría de las áreas rurales entre 1981 y 1993.
- El riesgo relativo de cáncer de mama fue de 25% a 80% más elevado en las regiones con alta exposición a plaguicidas en comparación con las regiones de baja exposición a plaguicidas

Pregunta de investigación

- ¿Está asociada la exposición ambiental a plaguicidas con la incidencia de cáncer de mama en Costa Rica?

Datos y fuentes de información

- Incidencia de cáncer de mama a nivel de distrito período de 5 años: 1996-2000
- Se empataron varias bases de datos por medio de cédula de identidad de las pacientes con cáncer de mama, con el fin de tomar ventaja de toda la información disponible
- 6 fuentes principales de información:
 - Registro Nacional de Tumores (Ministerio de Salud)
 - Censos de Población (INEC-CCP)
 - Estadísticas Vitales (INEC-CCP)
 - Padrones Electorales (TSE-CCP)
 - Datos sobre acceso a servicios de salud (Dr. Rosero)
 - Datos del índice de exposición a plaguicidas en 1984 (Dra. Wesseling)

Métodos

- Estudio ecológico: datos agregados
- Técnicas de análisis espacial
- Análisis de Regresión de Poisson
- Regresión de Poisson con pesos geográficos

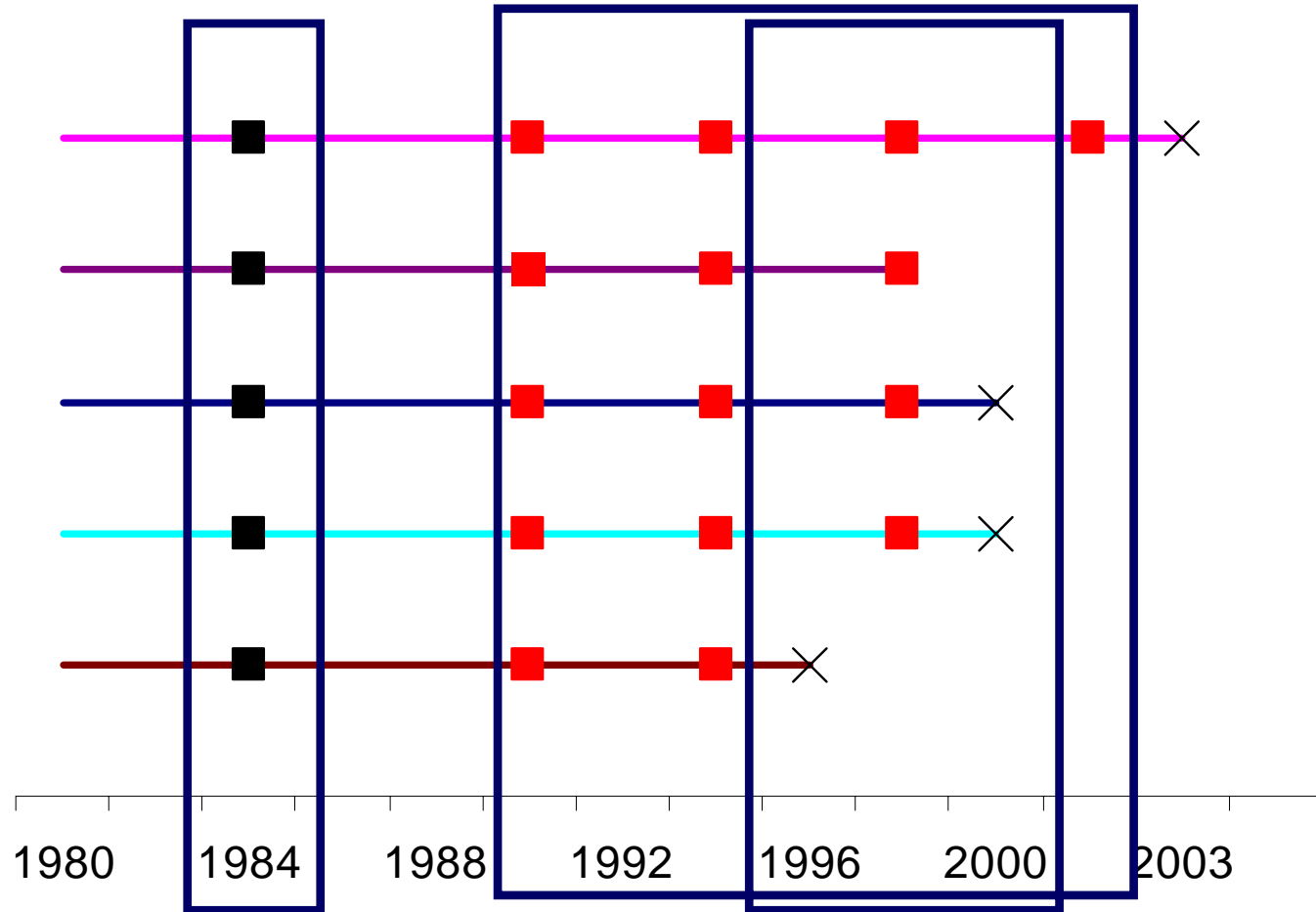
Datos de cáncer en 96-00 con datos de plaguicidas en el 84

- Cáncer de mama tiene largos períodos de latencia
- Si la exposición a plaguicidas en realidad está asociada con la iniciación del cáncer de mama, lo más probable es que esté relacionada con los niveles de exposición pasada y no de exposición actual a plaguicidas
- Existe un rezago temporal entre la exposición y el desarrollo de cáncer de mama, pero la extensión de ese período de latencia es desconocido hasta ahora
- El uso del Índice de Exposición a Plaguicidas en 1984 permite un rezago temporal de hasta 16 años

¿Y las mujeres que cambiaron de residencia entre el 84 y el 00?

- Asumir que el lugar de residencia al momento del diagnóstico ha sido el lugar en que siempre han vivido las pacientes, y por lo tanto el lugar más probable de exposición ambiental, puede ser erróneo
- Cualquier hipótesis relacionada con exposición ambiental carece de credibilidad si no se intenta controlar por el sesgo de migración
- En el país no existen registros sobre cambios en el lugar de residencia a nivel nacional
- Historias de lugar de residencia fueron recreadas hasta por 13 años usando padrones electorales
- Para mitigar sesgo de migración se asignaron los casos a cada distrito si la mujer vivió durante 5+ años en el mismo distrito

Líneas de tiempo



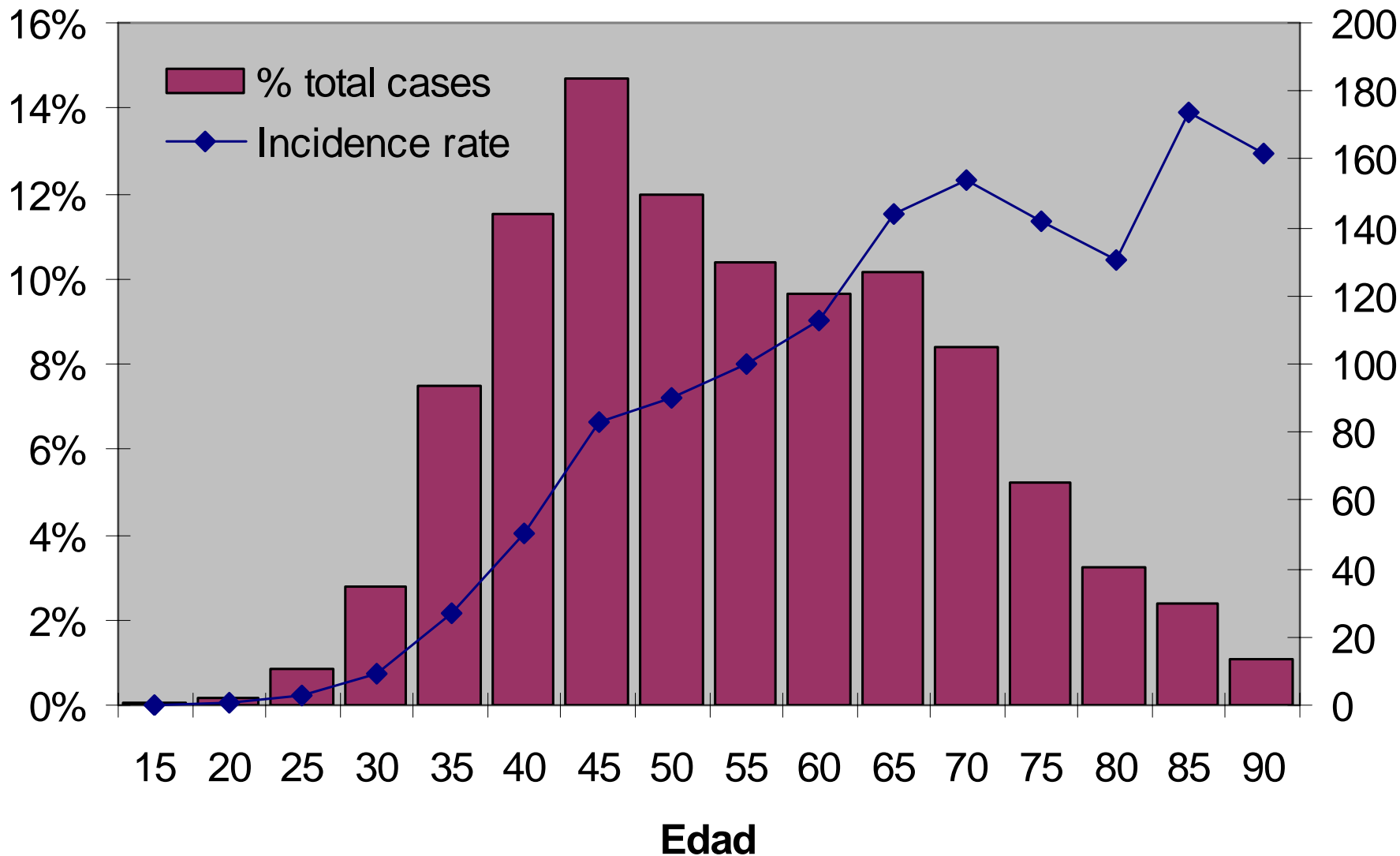
N=2,472 después de controlar por migración

Variables

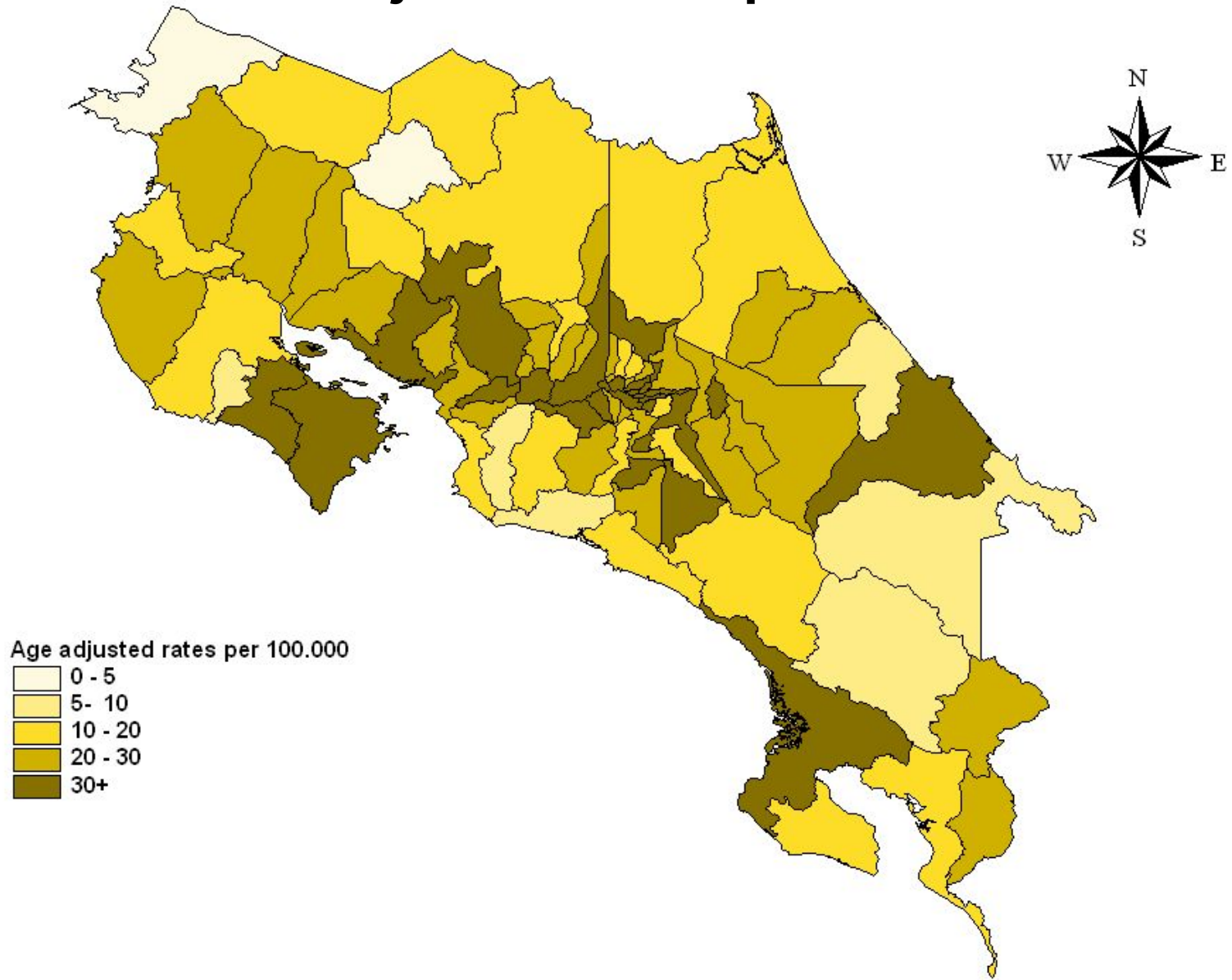
Variable	Comentario
Casos nuevos Ca mama (Var dep)	Todas, <45, >=45
<i>Variable compensadora = # esperado de casos ajust. edad</i>	
<i>Variables Independientes</i>	
Tasa Global Fecundidad cohorte	# medio de hijos
Proporción mujeres 1er emb>=30	Cohorte 1951-1955
Acceso a servicios de salud	Índice basado SIG
Índice de Rezago Social	Educación+Vivienda
Índice de exposición a plaguicidas en 1984 (cantón)	Carga promedio de plaguicidas/persona

Resultados

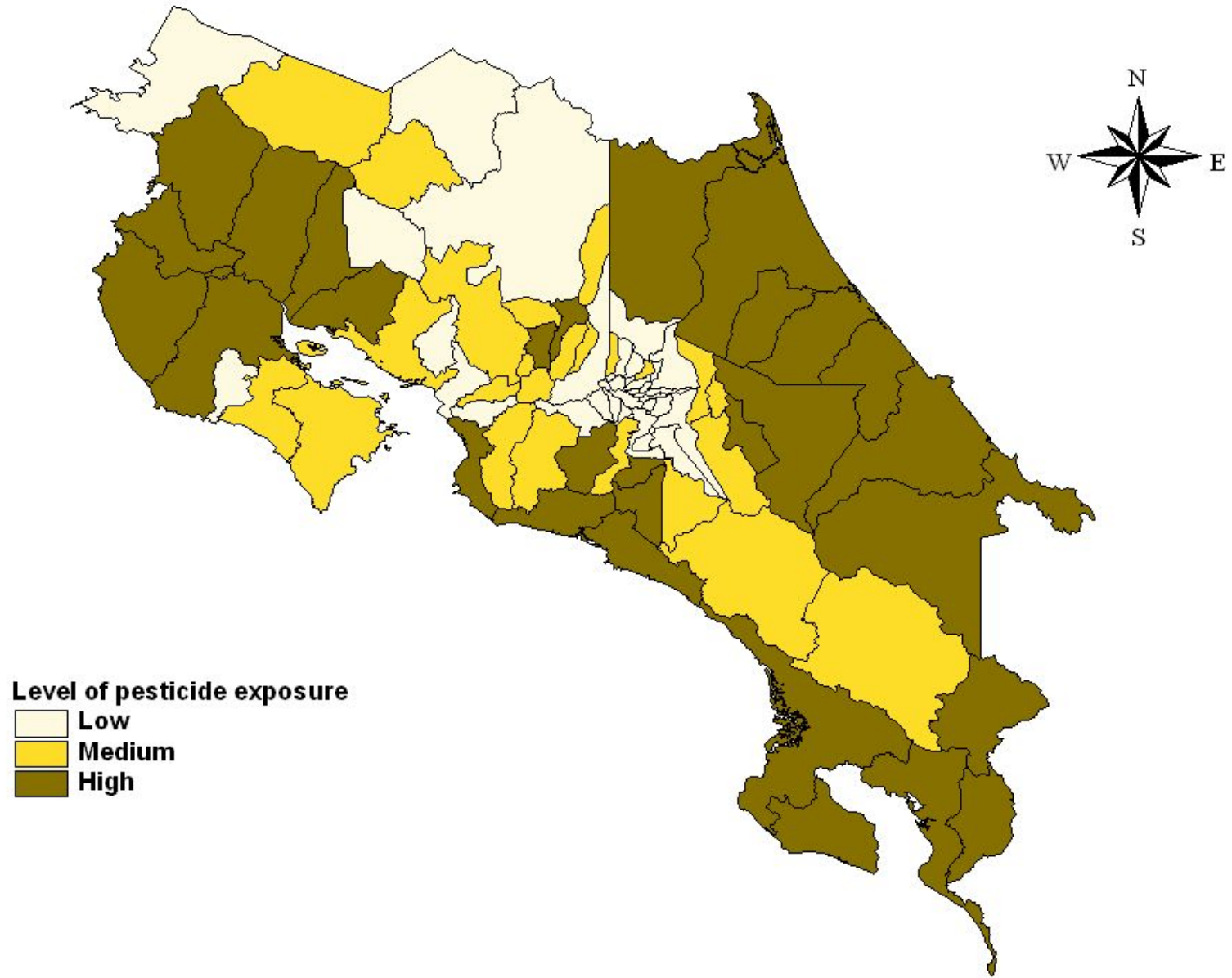
Grafico 3. Tasas de incidencia de cancer de mama y distribucion de casos por edad. Costa Rica 1996-2000



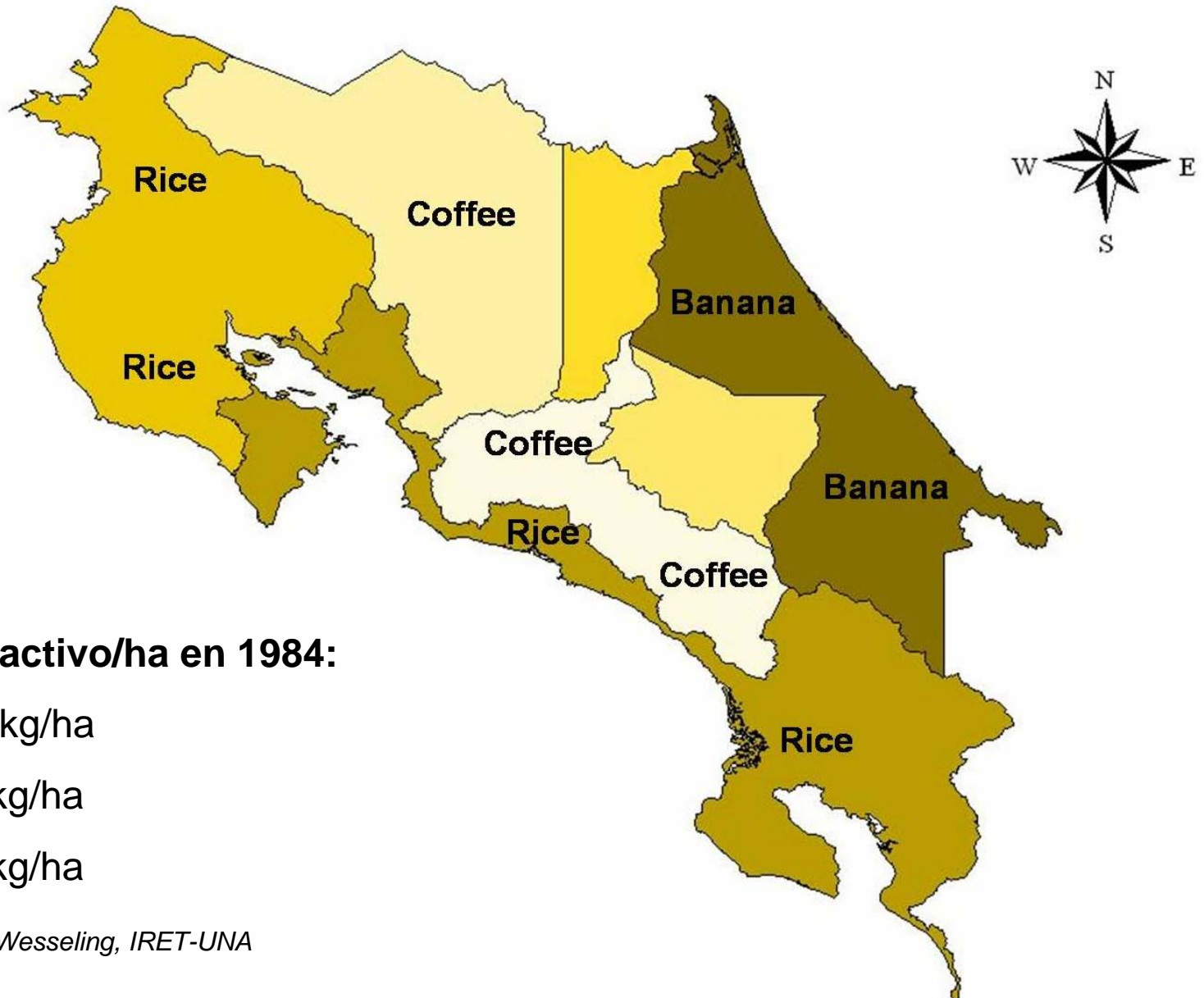
Tasas de incidencia de cáncer de mama ajustadas por edad



Exposición a plaguicidas en 1984



Principales cultivos



Ingrediente activo/ha en 1984:

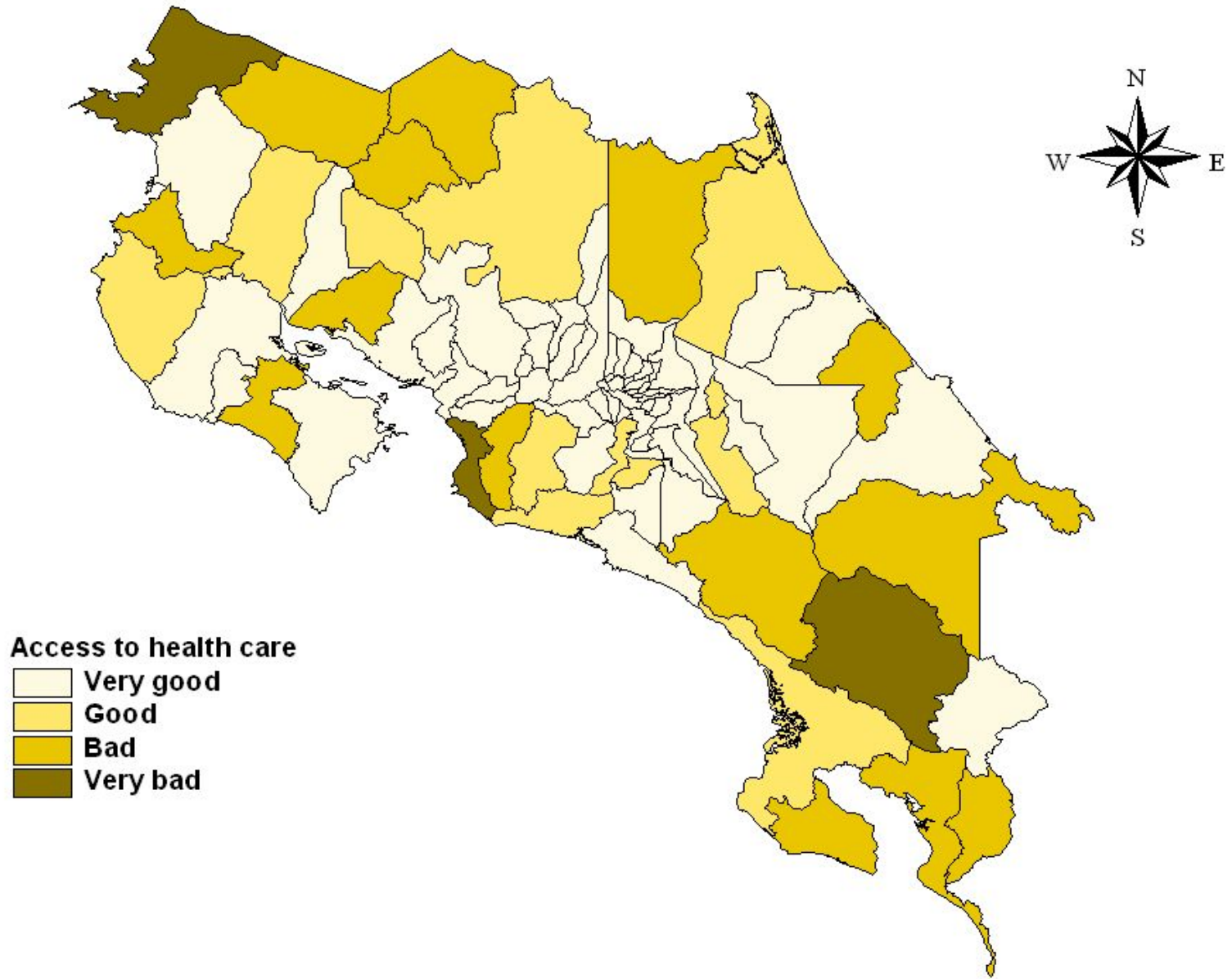
Café 6,5 kg/ha

Arroz 10 kg/ha

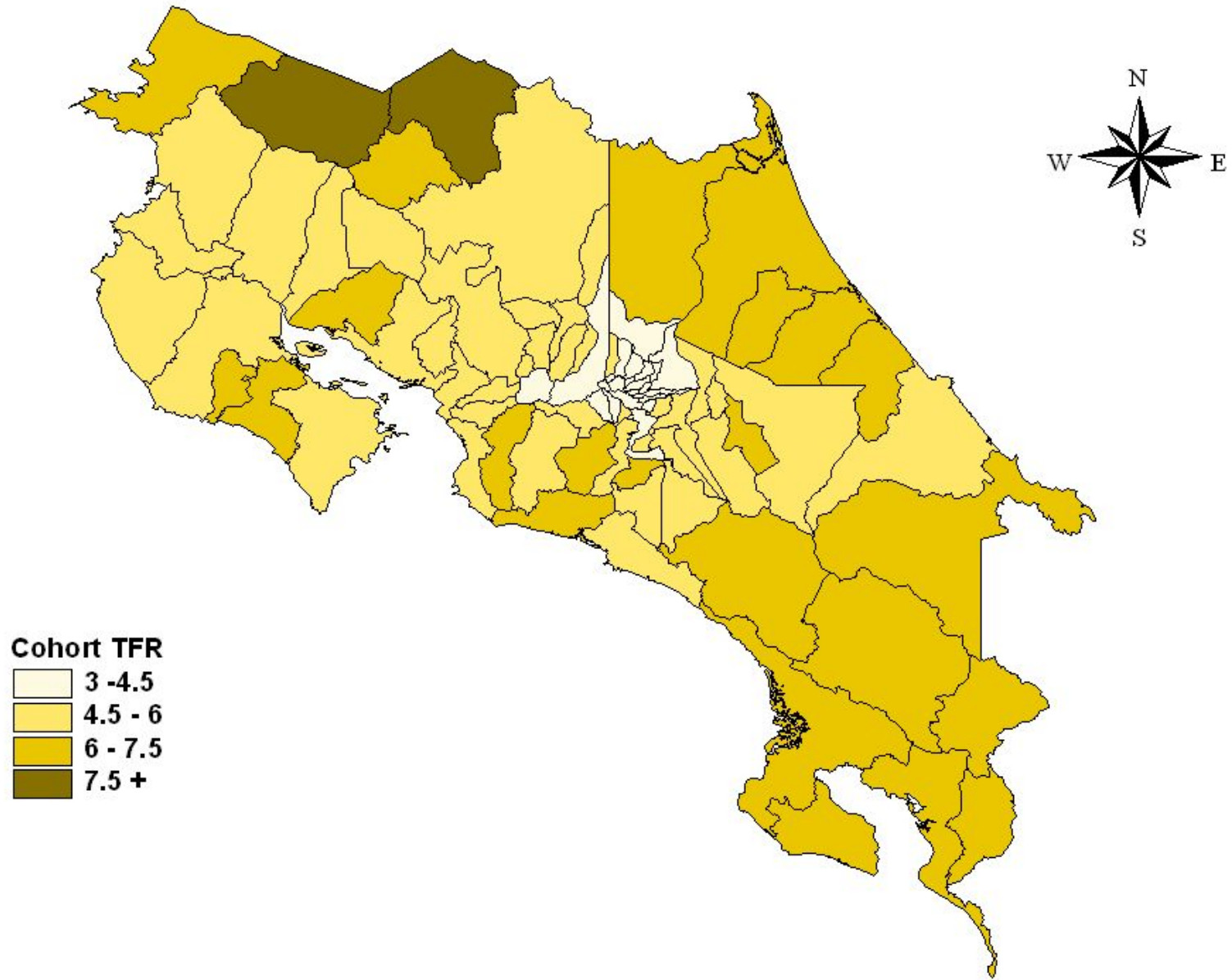
Banano 45 kg/ha

Fuente: Catharina Wesseling, IRET-UNA

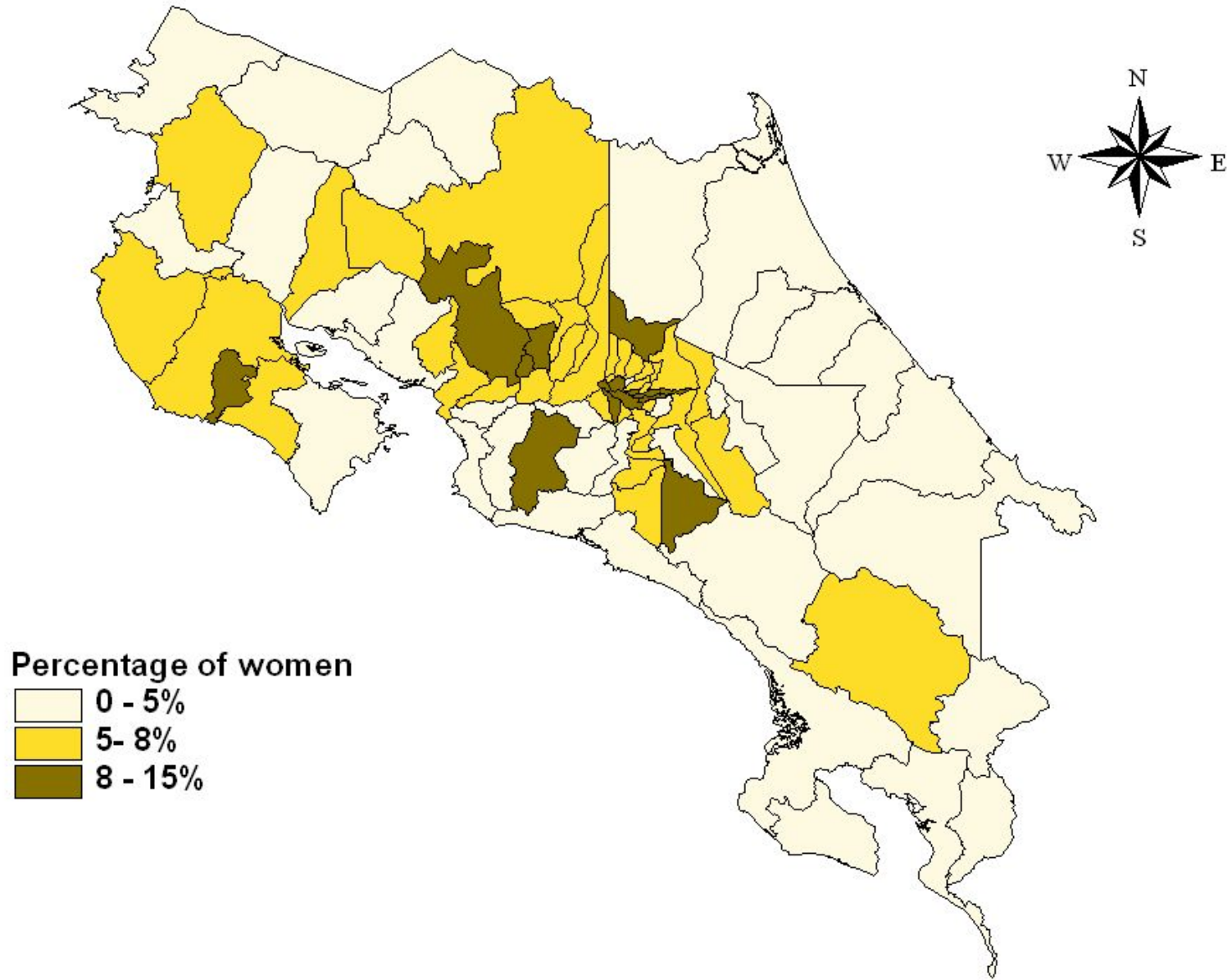
Acceso a los servicios de salud



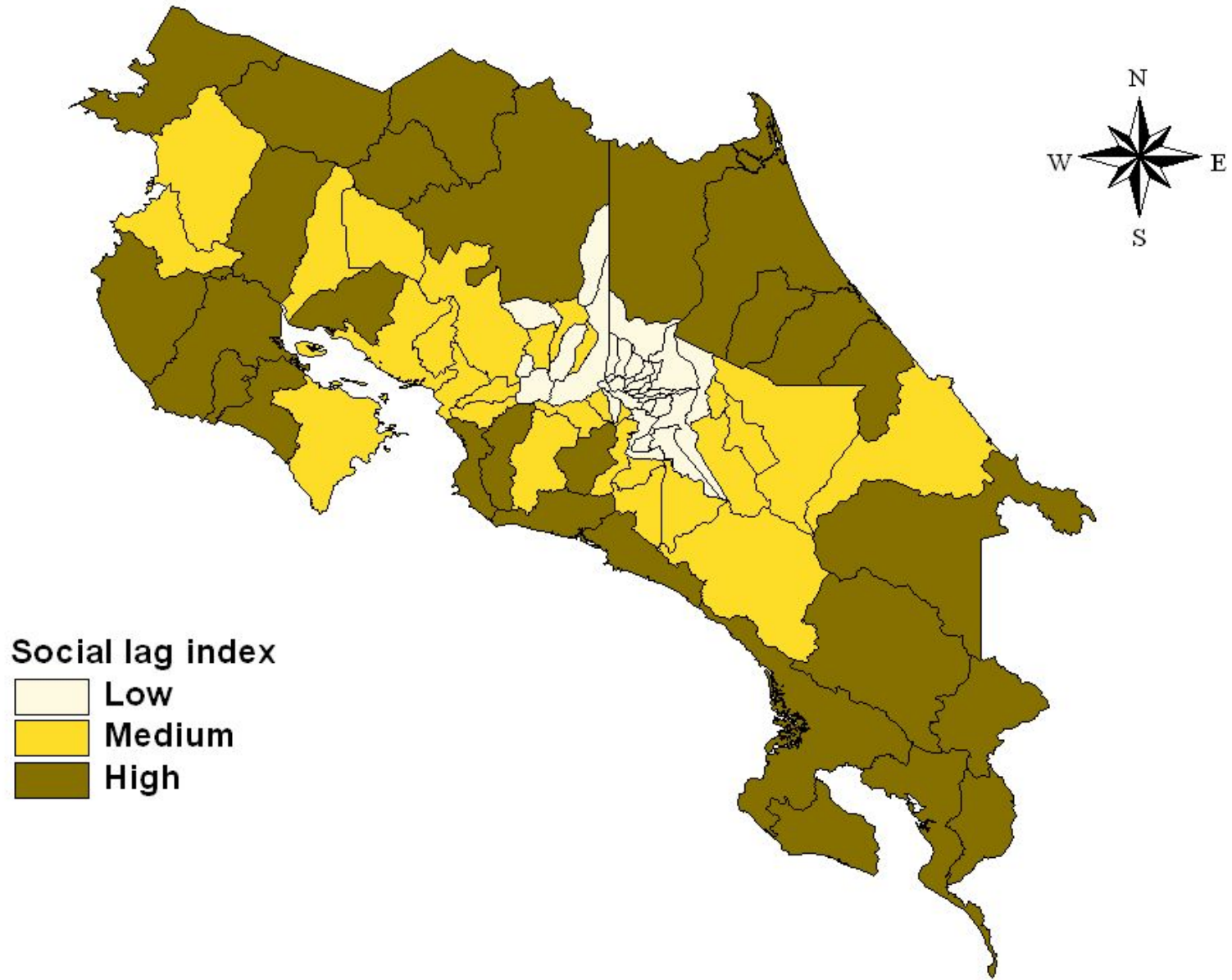
Tasa Global de Fecundidad de Cohorte



Edad tardía al primer embarazo a término



Índice de Rezago Social



Motivación para considerar aspectos espaciales

- Es probable que en las regiones que se encuentren cercanas entre sí las tasas de incidencia de cáncer de mama sean similares si estas poblaciones comparten una exposición en común
- Es probable que la exposición a plaguicidas tenga un patrón espacial específico
- La historia reproductiva de cada mujer es un conjunto de características individuales, pero no es independiente del contexto espacial en que se encuentran las mujeres

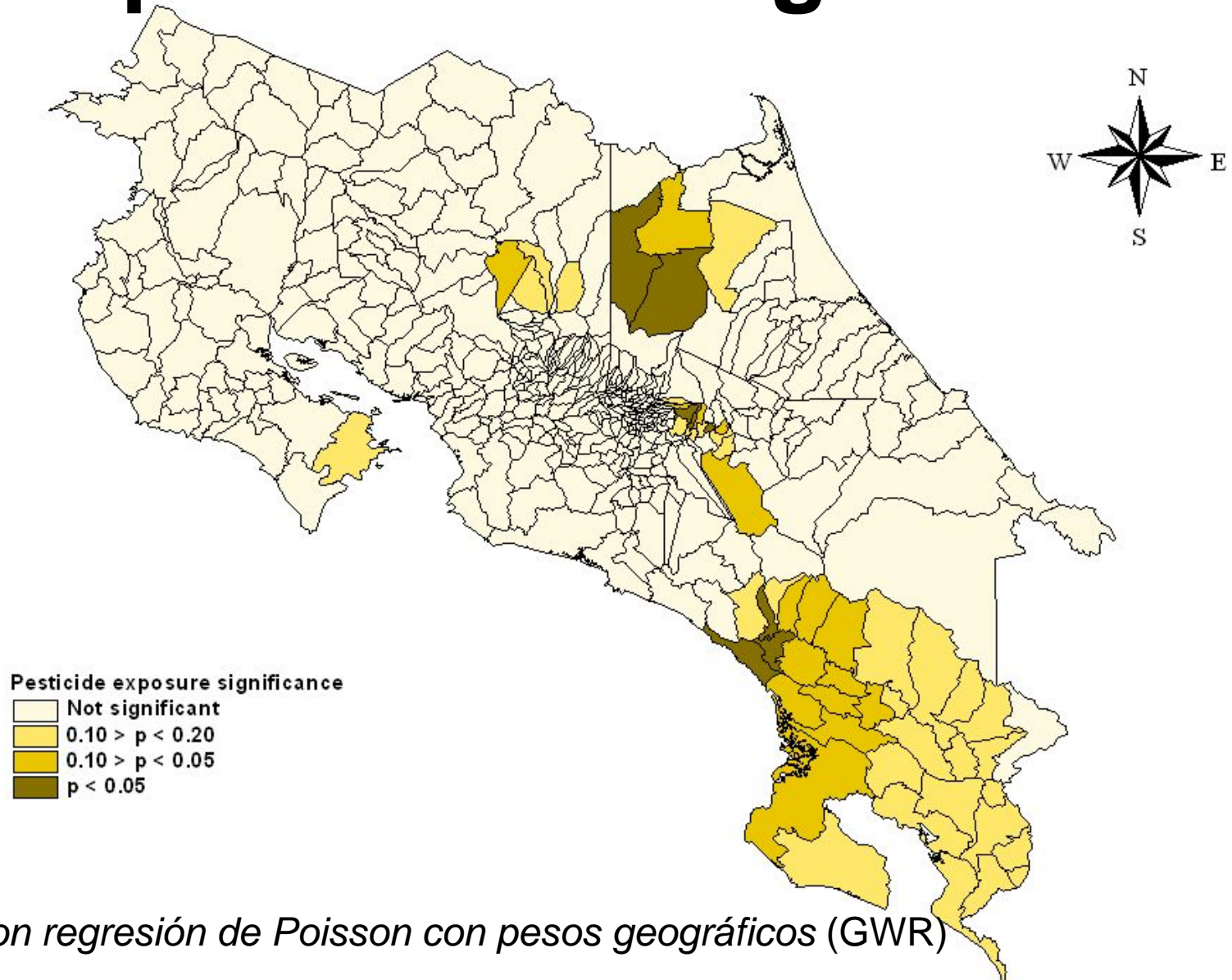
Autocorrelación espacial

- Ocurre cuando la relación entre variables dependientes e independientes varía a lo largo del espacio, o cuando observaciones individuales influyen en las observaciones vecinas
- *I de Moran (GeoDa)* prueba si los residuos de la regresión están autocorrelacionados espacialmente, y de ser así permite correr modelos de regresión espacial que toman en consideración esta característica de los datos. Se obtuvo que:
 - Cada una de las variables tiene autocorrelación espacial significativa
 - Pero el modelo no tiene problemas de autocorrelación espacial
- Las variables independientes incluidas en el modelo han controlado la autocorrelación espacial original de las variables
- No es necesario utilizar modelos de regresión espacial
- Se realizó regresión de Poisson en STATA, y regresión de Poisson con pesos geográficos en GWR

Principales Resultados muj 45+

- Mayor número de hijos: factor protector
- Edad tardía al 1er embarazo: factor riesgo
- Acceso a los servicios de salud tiene una relación inversa a la incid cáncer de mama
- Rezago social tiene una asociación directa con la incidencia de cáncer de mama
- La exposición ambiental a plaguicidas está directamente asociada a la incidencia cáncer de mama $RRI=1.29$

Significancia Índice de Exposición a Plaguicidas



Estimado con regresión de Poisson con pesos geográficos (GWR)

Concluyendo

- ¿Puede estar la exposición ambiental a plaguicidas relacionada al cáncer de mama?
 - Sí, puede existir una relación en algunas zonas agrícolas de Costa Rica
- ¿Y esto qué importancia tiene?
 - Es importante porque los factores de exposición ambiental son prevenibles, mientras que los factores relacionados con la historia reproductiva y con la predisposición genética no lo son
- ¿Debería este tipo de resultados impactar las políticas en salud?
 - Idealmente sí. Estos resultados se agregan a la evidencia previamente existente y sugieren la aplicación del principio precautorio

Principio precautorio

- Tomar acciones preventivas de cara a una *incertidumbre científica razonable* relacionada con las exposiciones ambientales que amenacen dañar la salud humana
- La existencia de duda razonable y no la prueba de daño debería impulsar la acción, especialmente si un atraso en actuar puede causar daño irreparable

¿Qué agrega esta investigación?

- Basada en datos de incidencia más recientes
- Utiliza técnicas de análisis espacial para:
 - Probar si existe autocorrelación espacial por la que se deba corregir el análisis
 - Determinar si existe heterogeneidad en la relación entre este cáncer y los plaguicidas
- Se toma ventaja del índice de exposición a plaguicidas desarrollado por Wesseling et al. (1999), y se hace una importante contribución al controlar por factores de riesgo
- Se mitiga el efecto de migración
- PERO, se debe tener presente que a partir de un estudio ecológico como lo es esta investigación, no se pueden extraer conclusiones sobre causalidad

Limitaciones

- Exposición a plaguicidas a nivel cantonal introduce menor variabilidad
- No se han considerado en esta investigación datos sobre factores genéticos (como prevalencia poblacional de mutaciones) así como factores de riesgo relacionados con el estilo de vida (como actividad física o consumo de alcohol)
- Este trabajo está enfocado en proveer pistas sobre los factores causales del cáncer de mama en Costa Rica, con base en características demográficas, socioeconómicas, y ambientales

Agradecimientos

- Dra. Catharina Wesseling, IRET-UNA:
indicador de exposición a plaguicidas a nivel cantonal para todo el país
- Dr. Luis Rosero, CCP-UCR:
indicador de acceso a servicios de salud a nivel distrital para todo el país



¡Gracias!