

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE CÁNCER Y HERBICIDAS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES ABOUT CANCER AND HERBICIDES

Eduardo Cuestas

La investigación es el fundamento del progreso de la medicina, pues proporciona las evidencias sobre las que se basa la práctica clínica. Es la única forma de obtener la información necesaria sobre la eficacia y seguridad de las intervenciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas, como así también para el conocimiento de la etiología, la fisiopatología y los factores de riesgo de las enfermedades.

La investigación reporta cuando la realizan científicos idóneos y probos, un importante beneficio social, y por ello se considera un deber moral de la medicina. El resultado de la investigación es el conocimiento, que debe publicarse luego de una pormenorizada revisión por pares independientes y sólo si éstos la aceptan para su publicación en una revista científica reconocida.

Como es un proceso que está sujeto a importantes conflictos de intereses, su valoración metodológica, científica, moral y ética son fundamentales para garantizar transparencia hacia la sociedad y protección de los derechos y de la dignidad de los seres humanos, otros seres vivos y el medioambiente.

Todos los estudios epidemiológicos son observacionales y por ende, propensos a sesgos, errores de medición, y a presentar múltiples factores de confusión que pasan inadvertidos a los investigadores. Los errores de medición de las variables en estudio son un problema frecuente en los estudios observacionales, y por ello, es difícil estimar la magnitud y dirección de cualquier sesgo de información que resulta de no poder recoger datos adicionales de importancia en la cadena de causalidad, que se desconocen siempre a priori y son imposibles de identificar en la práctica aun para los más expertos epidemiólogos (un ejemplo típico es el sesgo de memoria en dónde los participantes no recuerdan, especialmente si están sanos, todos los detalles atinentes a su relación con la exposición o factor de riesgo en estudio, o inversamente lo sobre-representan si tienen un ser querido afectado, especialmente por una enfermedad grave).

El tema de la medición de la exposición y la validación de éstas mediciones es crucial para valorar los resultados finales en estudios observaciona-

les de este tipo. Además, la causalidad no puede deducirse directamente de los estudios observacionales individuales, por más bien ejecutados que estén, sino que requieren la consideración de todas las investigaciones relevantes que deben arrojar resultados congruentes. Al momento de valorar los trabajos, se debe tener en cuenta la fuerza de la asociación, la consistencia de los hallazgos de los estudios, y la relación dosis-respuesta, entre otras. Desafortunadamente, muchas de las posibles asociaciones entre un herbicida específico y un tipo particular de cáncer han sido evaluadas en estudios que incluían múltiples agentes químicos y cánceres en general, por lo tanto, no se puede hacer una determinación de consistencia en relación a un tipo específico de cáncer, en ninguno de los numerosos herbicidas estudiados hasta el momento, cuyos resultados han sido publicados en revistas científicas indexadas, con revisión de pares independientes. Tampoco los estudios de cohortes realizados en forma independiente en el programa AHS (Agricultural Health Study) en EE.UU informó resultados estadísticamente significativo entre la exposición a un herbicida específico y un tipo de cáncer específico, tanto en adultos como en niños.

Existe un trabajo retrospectivo dónde el riesgo relativo para el mieloma múltiple informado por De Roos et al. (2005) fue mayor que 2.0 (OR = 2,1). En cambio Brown et al. (1993) reportaron una asociación estadísticamente no significativa OR de 1,7 en su estudio de casos-control de mieloma múltiple, pero los autores sugirieron que el sesgo de memoria y azar pueden haber sido factores contribuyentes para no poder establecer una relación firme entre ambos eventos. Hallazgos similares fueron reportados por Eriksson et al. (2008). Los odds ratio fueron superiores a 1.0 para todos los tipos de linfoma no Hodgkin en el estudio de casos-controles, y fueron estadísticamente significativos, pero los intervalos de confianza correspondientes fueron demasiado amplios. En contraste, los estudios prospectivos del proyecto AHS no corroboraron la asociación con el estudio sueco de casos-controles. Los análisis por estratos de exposición a herbicidas han dado

tasas de Riego Relativo que estaban por debajo de la valor nulo de 1,0 en los estudios de cohorte mencionados con anterioridad, dejando muchos interrogantes como para afirmar que existe una relación dosis-respuesta creciente o decreciente. Por lo tanto, no hubo un patrón consistente de asociaciones positivas, estadísticamente significativas entre el algún herbicida específico y cualquier tipo de cáncer. Por otra parte, sólo hay evidencia limitada de aumento del riesgo con el aumento de la exposición en los estudios que tenían datos para analizar los patrones de exposición-respuesta (Eriksson et al., 2008). Un solo meta-análisis que presenta criterios de inclusión demasiado amplios y tiene defectos serios de diseño (por ejemplo incluye más de 40 tipos de cáncer, 80 herbicidas, en un período de 30 años y sólo en países desarrollados) concluye que la exposición a herbicidas en general aumenta la incidencia del linfoma No-Hodgkin (Schinasi et al. 2014).

Se sugiere una interpretación cautelosa de las pocas asociaciones positivas reportadas en los estudios retrospectivos de casos-control, pues la mayoría de los estudios prospectivos bien diseñados coinciden con muy elevada concordancia que no hay evidencias de una asociación causal entre la exposición a un tipo determinado de herbicida y cualquier clase de cáncer específico.

La validez de los estudios epidemiológicos que evalúan la relación de la exposición a sustancias químicas ambientales (herbicidas) y los efectos adversos para la salud (por ejemplo, cáncer) depende en gran parte en la capacidad de cuantificar y clasificar correctamente la unidad observacional individuo/exposición. Todos los estudios epidemiológicos retrospectivos se basan principalmente en cuestionarios y entrevistas para caracterizar la relación pasada de los participantes y la exposición al herbicida. Los cuestionarios por más validados que sean están sujetos a errores de clasificación y sesgo de recuerdo.

Hoppin et al. (2002) evaluaron la exactitud de la exposición a herbicidas informado por parte de los participantes de la AHS en base a años de exposición y concluyeron que los participantes proporcionaron información verosímil sobre el uso de herbicidas sólo en períodos cortos y cuando se utilizaron definiciones muy amplias para definir las categorías analíticas.

En un estudio realizado por Blair y Zahm (1993), comparando la exposición por auto-reporte con

la información proporcionada por los principales proveedores (cantidades expedidas), el acuerdo fue de sólo 60% en un estudio retrospectivo de casos-controles. La clasificación errónea da lugar a subestimaciones del riesgo relativo.

Los estudios de cohorte prospectivo con diseño de biomonitorio para una medición objetiva de la exposición por medio de marcadores químicos de los herbicidas, y sus productos de degradación química, es la forma más útil, eficaz y eficiente de estimación sistémica de las dosis que se van recibiendo en forma acumulativa a través del tiempo, así como en la validación de otras herramientas de evaluación de la exposición, tales como contadores externos de dosis. El algoritmo inicialmente desarrollado por la AHS para información de puntajes de estimación de intensidad a la exposición a los pesticidas utilizados a partir de los cuestionarios debería ser tomado con mucho cuidado hasta que sea completamente validado como instrumento de medición de exposición a dosis de herbicidas objetivas y reproducibles.

Para evaluar la exposición al pesticida es necesario desarrollar biomarcadores específicos urinarios, cutáneos y sanguíneos, además de sensores medioambientales de aire, agua, suelo y aire, estudiando previamente su precisión y exactitud.

Las propiedades físicas y químicas específicas, las formulaciones y las prácticas de aplicación del plaguicida, las condiciones de exposición (agricultor, trabajador rural, poblador de zonas aledañas, consumidor de productos finales, etc.) junto a las diferentes susceptibilidades individuales, dan seguramente lugar a diferentes tipologías toxigénicas.

Los resultados de los estudios de biomonitorio, considerados en conjunto, sugieren una cautelosa parsimonia a la hora de interpretar los resultados de una manera única.

Por otra parte, es necesario instar a la precaución en la extrapolación de los resultados de estudios realizados con diferentes productos químicos y sobre diferentes tipos de población con diferente exposición a un determinado herbicida.

Finalmente, los costos de estos análisis deben ser considerados y las muestras biológicas pueden ser factibles sólo para un subconjunto de una población de estudio. Sin embargo, si se recogen cuidadosamente estos datos pueden aportar información útil y permitir la corrección de algunos errores de clasificación (Barr et al., 2006).

Esta revisión de la literatura sobre herbicidas y

cáncer no encontró evidencias de un perfil persistente de asociaciones positivas que fuera indicativo de una relación causal entre cualquier tipo de cáncer específico y la exposición a un herbicida específico. Tanto los estudios de cohortes y los estudios de casos-controles de cánceres específicos han reportado de manera similar los resultados consistentes generalmente con la hipótesis nula (que no se ha podido demostrar asociación). Estos resultados no son sorprendentes, dado que los productos de uso permitido en la República Argentina son los que han sido clasificados como agentes químicos no mutagénicos (OMS / FAO, 2004). Aunque sendos estudio realizados en modelos *in vitro* e *in vivo* y publicados por científicos argentinos encabezados por Mañas et al. (2009) y Aiassa et al. (2015) de la Universidad Nacional de Río Cuato, concluyen que algunos herbicidas utilizados en nuestro país podrían ser mutagénicos (los estudios fueron realizado sobre linfocitos humanos en modelos celulares de laboratorio, no son estudios epidemiológicos que demuestren causalidad o asociación entre herbicidas y cáncer y están sujeto a posibles sesgos de dosis respuesta (muchas sustancias a dosis elevadas son mutagénicas en cultivos celulares). Como corolario, para poder afirmar que existe realmente una asociación entre un herbicida específico y un tipo particular de cáncer, deben diseñarse estudios de cohorte prospectivos controlados, con muestras tomadas al azar, donde se realicen mediciones objetivamente inobjektivas y reproducibles, por medio de técnicas de biomonitorio de marcadores químicos, dirigidas por investigadores formados, liderando equipos de investigadores entrenados y certificados para relevar los datos de las variables en estudio, analizados por epidemiólogos formados y finalmente publicados en revistas científicas indizadas con revisión de pares de nivel internacional. Con anterioridad la calidad del proyecto debe ser avalada por una institución oficial de Ciencia y Tecnología que de fe de la probidad del director, el equipo de investigadores y de los resultados obtenidos y aprobado por un Comité de Ética. Hacerlo de otra manera escapa a las más elementales directrices de la metodología científica y de la ética de la investigación.

Referencias

1: Pahwa M, Beane Freeman L, Spinelli JJ, Blair A, Pahwa P, Dosman JA, McLaughlin

- JR, Demers PA, Hoar Zahm S, Cantor KP, Weisenburger DD, Harris SA. 0409 The North American Pooled Project (NAPP): Pooled analyses of case-control studies of pesticides and agricultural exposures, lymphohematopoietic cancers and sarcoma. *Occup Environ Med*. 2014 Jun;71 Suppl 1:A116.
- 2: Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Apr 23;11(4):4449-527.
- 3: Mink PJ, Mandel JS, Scurman BK, Lundin JI. Epidemiologic studies of glyphosate and cancer: a review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2012 Aug;63(3):440-52.
- 4: Mink PJ, Mandel JS, Lundin JI, Scurman BK. Epidemiologic studies of glyphosate and non-cancer health outcomes: a review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011 Nov;61(2):172-84.
- 5: Mañas F, Peralta L, Raviolo J, García Ovando H, Weyers A, Ugnia L, Gonzalez Cid M, Larripa I, Gorla N. Genotoxicity of AMPA, the environmental metabolite of glyphosate, assessed by the Comet assay and cytogenetic tests. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2009 Mar;72(3):834-7.
- 6: Eriksson M, Hardell L, Carlberg M, Akerman M. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. *Int J Cancer*. 2008 Oct 1;123(7):1657-63.
- 7: De Roos AJ, Blair A, Rusiecki JA, Hoppin JA, Svec M, Dosemeci M, Sandler DP, Alavanja MC. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*. 2005 Jan;113(1):49-54.
- 8: De Roos AJ, Zahm SH, Cantor KP, Weisenburger DD, Holmes FF, Burmeister LF, Blair A. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occup Environ Med*. 2003 Sep;60(9):E11.
- 9: Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case control studies. *Leuk Lymphoma*. 2002 May;43(5):1043-9.
- 10: Acquavella J, Farmer D, Cullen MR. A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer*. 1999 Aug 15;86(4):729-31.
11. Bernardi N, Gentile N, Mañas F, Méndez Á, Gorla N, Aiassa D. Assessment of the level of damage to the genetic material of children exposed to pesticides in the province of Córdoba. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113:6-11.