

Tendencia en la incidencia de cánceres en área expuesta a arsénico en Chile, 2003-2015

Autor:

Alvaro Luis Enrique Montiel Ardiles

Tutor:

Patricia Matus

Fecha de Defensa:

10.03.2023

Antofagasta, Chile. Jueves, 12 de enero de 2023.

Estimado Editor de la Revista Panamericana de Salud Pública,

Nos complace presentar este artículo como trabajo de investigación original sobre la "*Tendencia en la incidencia de cánceres en áreas expuestas a arsénico en Chile, 2003-2015*"; para ser considerado en un número regular en vuestra revista y espero que lo tenga en cuenta para su publicación. Este artículo describe la tendencia de la incidencia del cáncer en una localidad expuesta a hidro-arsenicismo natural y postula que existen otros factores ambientales que pueden explicar las tendencias observadas y que las políticas de prevención debieran considerar.

Creemos que los hallazgos de este estudio serán de interés para un amplio número de lectores a nivel mundial y, por lo tanto, tomamos la decisión de enviarlos a su revista.

El autor 1 contribuyó a la elaboración del diseño del estudio, adquisición de los datos, plan y ejecución del análisis de estos, interpretación de resultados, redacción del primer borrador y de los subsiguientes del artículo.

El autor 2, contribuyó al diseño del estudio, redacción del artículo, revisión crítica de este y la aprobación final de la versión para la publicación.

Todos los autores han leído y aprobado el manuscrito final para su envío.

Agradecido sinceramente,

Autor 1 en representación de los coautores.

Autor 1

Autor 2

Tendencia en la incidencia de cánceres en área expuesta a arsénico en Chile, 2003-2015.

Qué aporta este estudio:

Muestra la tendencia de la incidencia de cánceres en una localidad expuesta a hidro-arsenicismo natural.

Postula que existen otros factores ambientales que pueden explicar las tendencias

Resumen.

Objetivo: Determinar la evolución en la tendencia por tumores de bronquios y pulmón, vejiga urinaria y piel no melanoma en zona expuesta a arsénico (Antofagasta, Chile) en el periodo 2003-2015.

Método: Análisis de las tendencias de incidencia; se calcularon las tasas de incidencia estandarizadas por edad y sexo. Mediante regresión de Joinpoint se estimó el porcentaje de cambio anual y la identificación de puntos de quiebre en las tendencias.

Resultados: En el periodo analizado las tendencias por tumores de bronquios y pulmón han sido decrecientes, las tendencias por tumores de vejiga han sido estacionarias y las de tumores de piel no melanoma han mostrado una tendencia creciente. Solo se ha observado un quiebre estadísticamente significativo en la tendencia en tumores de piel no melanoma.

Conclusiones: La exposición al arsénico inorgánico en el agua potable ha sido un factor determinante en las actuales tasas de incidencias en los tumores de bronquios y pulmón, vejiga urinaria y piel no melanoma. Sin embargo, existirían otras fuentes y/o factores de riesgo que estarían explicando la evolución en las tendencias de estos tumores. Es necesario identificar los factores que expliquen la permanencia de estos cánceres para implementar políticas públicas que tengan como objetivo reducir la incidencia de tumores en la región de Antofagasta.

Summary:

Objective: To determine the evolution in the trend for tumors of the bronchus and lung, urinary bladder and non-melanoma skin in an area exposed to arsenic (Antofagasta, Chile) in the period 2003-2015.

Method: Analysis of incidence trends; age and sex standardized incidence rates were calculated. Using Joinpoint regression, the percentage of annual change and the identification of breaking points in the trends were estimated.

Results: In the period analyzed, the trends for lung and bronchus tumors have been decreasing, the trends for bladder tumors have been stationary and those for non-melanoma skin tumors have shown an increasing trend. Only one break in the trend was observed in non-melanoma skin tumors, which was statistically significant.

Conclusions: Exposure to inorganic arsenic in drinking water has been a determining factor in the current incidence rates in non-melanoma bronchus and lung, urinary bladder, and skin tumors. However, the evidence indicates that there would be other sources or risk factors that would be affecting the evolution of the trends for these tumors. Therefore, it is necessary to identify the factors that explain the permanence of these cancers to strengthen and implement public policies that aim to reduce the incidence of tumors in Antofagasta.

Palabras claves: Cáncer de Pulmón, Cáncer de Piel, Neoplasias de la Vejiga Urinaria, Incidencia, Análisis de Regresión, Tendencias, Chile.

Introducción.

Los cánceres o tumores malignos son enfermedades producidas por influencias combinadas de factores genéticos, biológicos, exposiciones ambientales, infecciones crónicas y estilos de vida no saludables (1). El envejecimiento en la población y el aumento en la prevalencia de factores de vida no saludables podrían explicar en gran medida el aumento del cáncer en Chile y el mundo (2).

El cáncer es la principal causa de muerte prematura en 57 países del mundo y puede transformarse en la principal causa de muerte en la mayoría de los países a lo largo de este siglo (3). A nivel mundial se estima que en el 2020 ocurrieron 19.3 millones de casos nuevos de cáncer y por lo menos 10 millones de muertes por esta enfermedad, siendo el cáncer de mama el más diagnosticado, seguido por el cáncer de pulmón. Este último lidera como causa de muerte por cáncer, seguido de los tumores colorrectales (4).

Para el 2021 las tendencias de mortalidad por cáncer disminuirían en 7 países estudiados en latino américa, incluyendo a Chile, en este se estima que la mortalidad disminuiría un 9,4%, en comparación a lo observado en el trienio 2015-2017 (5).

Desde el 2015 el cáncer (CIE-10 C00-D48) se transformó en la primera causa de muerte en Chile, desplazando a un segundo lugar a las muertes por enfermedades del Sistema Circulatorio (6). En este sentido, ya desde 1998 se puede observar cómo la región de Antofagasta lidera el cáncer como primera causa de muerte (7). Las tendencias en incidencia y mortalidad se han visto influenciadas por el hidroarsenismo que afectó a esta población entre 1958 y 1970 (8), cuando el agua de consumo humano de la ciudad de Antofagasta fue provista por los ríos Toconce y Hojalar, cuyos niveles de arsénico estaban entre 800 y 900 ug/L (9).

La contaminación del agua de bebida por arsénico afectó principalmente a la comuna de Antofagasta (860 ug/l) y en menor medida a las comunas de Calama (150 ug/l) y Tocopilla (250 ug/l) (9). Desde 1972 se comenzaron a construir plantas de abatimiento que lograron disminuir la concentración de este metaloide en el agua de consumo humano (10).

El Arsénico es uno de los metales más tóxicos del ambiente natural y la mayoría de los efectos nocivos que produce son derivados del consumo de este en el agua de bebida. Esta contaminación se puede dar por mecanismos naturales o por actividades antropogénicas como la minería (11) y está fuertemente relacionado a los tumores de pulmón (12), vejiga urinaria (13) y piel (14). Su consumo en el agua de bebida también se relaciona a otros problemas de salud como el aumento de la mortalidad infantil (15), bajo peso al nacer (16), infartos agudos al miocardio (17), entre otros.

La región de Antofagasta se ha transformado en la zona con mayor incidencia de tumores relacionados al Arsénico en el país (18), sumado a lo anterior, al 2014 presenta una esperanza de vida al nacer de 78,01 años en ambos sexos, 2,63 años más baja que la esperanza de vida al nacer en Chile (80,64 años) (19) a pesar de tener menor pobreza por ingresos que el país (20). Una publicación muestra que la mortalidad por estos cánceres se ha mantenido elevada evidenciando riesgo hasta 40 años después de haberse reducido la exposición a arsénico en agua potable y plantea que el riesgo mantenido se debería a la gran latencia del arsénico como cancerígeno (21) Se hace evidente la necesidad de revisar la evolución de la incidencia de los cánceres asociados al metaloide. Es importante destacar que la región de Antofagasta es una de las pocas regiones de Chile que cuenta con un Registro de Cáncer con base poblacional. Este comenzó en 1998 y desde el 2001 asociado a la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC).

Metodología.

Se analizaron las tendencias de incidencia por tumores malignos de bronquios y pulmón; piel no melanoma y vejiga urinaria en la población de la región de Antofagasta (Chile) y en las principales comunas de esta zona (Antofagasta, Calama y Tocopilla). Las tendencias analizadas abarcaron los años 2003 al 2015 con una desagregación por sexo. Los tumores incidentes fueron identificados con los códigos C34 (Tumores malignos de los bronquios y del pulmón), C44 (Otros tumores malignos de la piel) y C67 (Tumor maligno de la vejiga urinaria) de la 10ª Edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (3ª edición).

La base de datos de incidencia se obtuvo del registro de cáncer con base poblacional de la Secretaría Regional Ministerial de Salud (SEREMI) de la región de Antofagasta; se calcularon tasas de incidencia específicas por año, estandarizadas por edad y sexo, a través del método de ajuste directo basados en la población estándar introducida por Sergi-Doll en 1966 (22), esto para asegurar comparabilidad con otras publicaciones.

La tendencia en las tasas de incidencia se ajustó con modelos de regresión de Joinpoint (23) y se estimó el porcentaje de cambio anual (PCA) con intervalos de confianza al 95% y su respectivo valor-p. Para aplicar este modelo de regresión se necesita el recuento de casos nuevos por grupos de edad, sexo y año calendario y las proyecciones de población para los mismos estratos (24); el sexo fue incluido como variable de ajuste para ajustar el modelo de regresión. El análisis se realizó con R, en su versión 4.2.2 y con Joinpoint Regression Program, versión 4.9.1.0 (23).

Resultados.

En el periodo 2003-2015 se registraron 2224 casos de cáncer de pulmón, 1554 (69,87%) en hombres y 670 (30,13%) en mujeres; 918 casos de cáncer de vejiga, 595 (64,81%) en hombres y 323 (35,19%) en mujeres y 3986 casos de cáncer de piel no melanoma, 2058 (51,63%) en hombres y 1928 (48,37%) en mujeres.

En las principales zonas urbanas de la región de Antofagasta, comunas de Antofagasta, Calama y Tocopilla, se registraron 1725 (77,56%), 213 (9,58%) y 156 (7,01%) casos de cáncer de pulmón; 695 (75,71%), 111 (12,09%) y 75 (8,17) casos de cáncer de Vejiga; 3094 (77,62%), 498 (12,49%) y 210 (5,27%) casos de cáncer de piel no melanoma, respectivamente. Desagregando además por sexo, en la comuna de Antofagasta se registraron 1179 (68,35%) casos de cáncer de pulmón en hombres y 546 (31,65%) en mujeres; 442 (63,6%) casos de cáncer de vejiga en hombres y 253 (36,4%) en mujeres y 1586 (51,26%) casos de cáncer de piel en hombres y 1508 (48,74%) en mujeres. En la comuna de Calama se registraron 157 (73,71%) casos de cáncer de pulmón en hombres y 56 (26,29%) en mujeres; 81 (72,97%) casos de cáncer de vejiga en hombres y 30 (27,03%) en mujeres; 271 casos de cáncer de piel en hombres (54,42%) y 227 (45,48%) en mujeres. En la comuna de Tocopilla se registraron 119 (76,28%) casos de cáncer de pulmón en hombres y 37 (23,72%) ; 45 (60%) casos de cáncer de vejiga en hombres y 30 (40%) en mujeres; 96 (45,71%) casos de cáncer de piel no melanoma en hombres y 114 (54,29%) en mujeres.

La media de edad por tumores de pulmón es de 67 años, con un mínimo de 19 años y un máximo de 95 y una desviación estándar de 10,71 años. La media de edad para los tumores de Vejiga es de 66,6 años con un mínimo de 20 y un máximo de 97 años y una desviación estándar de 12,71 años y la media de edad para los tumores de piel es de 64,57 años con un mínimo de 13 y un máximo de 99 años, y una desviación estándar de 14,02 años.

En la región, la tasa de incidencia ajustada por edad de cáncer de pulmón presenta una tendencia a la baja; de 32,18 el 2003 a 26,25 casos nuevos por 100.000 habitantes el 2015. Para los tumores de vejiga esta tendencia es más bien estable en el mismo periodo; de 11,41 el 2003 a 10,12 casos nuevos por 100.000 habitantes el 2015 y para los tumores de piel no melanoma, se observa un aumento en la tendencia de 37,51 el 2003 a 60,28 casos nuevos por 100.000 habitantes el 2015 (figura 1a).

Desagregando por sexo, se observa que la tendencia por cáncer de pulmón tiende a la disminución en hombres y es más bien estacionaria en mujeres (figura 1b), mientras que en tumores de vejiga se mantiene estable en todo el periodo en ambos sexos (figura 1c) y en tumores de piel la tendencia es al alza en ambos sexos (figura 1d). Los tumores de pulmón son los que presentan la mayor diferencia entre hombres y mujeres en todo el periodo estudiado (figura 1b, c y d). Al desagregar por comunas, se puede observar que los tumores de pulmón tienen una tendencia a la baja en la tasa de incidencia en las comunas de Antofagasta y Tocopilla y es más bien estacionaria en la comuna de Calama (figura 2a). De la misma forma los tumores de vejiga presentan una tendencia aparentemente estacionaria en las tres comunas analizadas (figura 2b) y por tumores de piel presenta una tendencia al alza en las tres comunas analizadas (figura 2c).

En los tumores de pulmón el PCA es decreciente en todas las zonas estudiadas, tanto en hombres como en mujeres (valor p menor a 0,05), con la excepción de las mujeres de las comunas de Antofagasta y Tocopilla (valor p mayor a 0,05). En los tumores de vejiga la tendencia también fue decreciente pero sin significancia estadística (valor p mayor a 0,05), salvo las mujeres de la comuna de Calama. Tanto en tumores de pulmón como en los de vejiga no se detectó ningún quiebre en la tendencia que fuese estadísticamente significativo (Cuadro 1).

En los tumores de piel no melanoma se detectó un periodo de aumento en el PCA entre el 2003 y el 2011 en ambos sexos en todas las zonas estudiadas (valor p menor a 0,05), seguido de una tendencia decreciente entre el 2011 y el 2015 (valor p menor a 0,05). Desagregando por sexo se puede observar una tendencia creciente en el PCA en todas las zonas estudiadas, tanto en hombres como en mujeres (valor p menor a 0,05) (cuadro 2 y figura 3).

Discusión

En el periodo analizado la tendencia por tumores de pulmón bajó en toda la región de Antofagasta, tanto a nivel regional como en las comunas analizadas, al desagregar por sexo también se observa esta disminución en la tendencia; salvo las mujeres de las comunas de Antofagasta y Tocopilla, en las cuales no hay evidencia estadística para afirmar que la tendencia sea distinta de cero. Es importante destacar que existe una gran diferencia entre las tasas ajustadas entre hombres y mujeres a nivel regional, siendo mayor en hombres 13,45 puntos en promedio, otra diferencia en las tasas de incidencia tiene relación con la desagregación por comunas, en donde las comunas de Antofagasta y Tocopilla presentan las mayores incidencias en comparación con la región y con la comuna de Calama, es más, en promedio la diferencia entre la comuna de Antofagasta y Calama es de 27,76 puntos y la diferencia entre la Comuna de Antofagasta y Tocopilla es de 2,38. Lo último refleja la diferencia existente entre la exposición a arsénico inorgánico (AsIn) entre las comunas de Antofagasta, Tocopilla y la comuna de Calama, siendo esta última la menos afectada por el AsIn en la década de 1970 (9). Por otra parte, la tendencia en los tumores de vejiga, expresada en términos del PCA, presenta una disminución en todas las zonas analizadas que no es estadísticamente significativa, por lo tanto, no se puede afirmar que esta sea diferente de 0, salvo en las mujeres de la comuna de Calama (PCA -4,4%; IC 95% -8,5 a -0,2), en este tipo de tumores la diferencia observada por sexo en la región es considerablemente menor que la diferencia observada en los tumores de pulmón, en promedio esta diferencia es de 3,73 puntos. No obstante, las diferencias en las tasas ajustadas observadas por comunas; al igual que en tumores de pulmón, también son considerables; existiendo en promedio una diferencia de 9,72 puntos entre la comuna de Antofagasta y la comuna de Calama y de 2,17 puntos entre la comuna de Tocopilla y la de Antofagasta, mostrando una vez más la importancia de la exposición al AsIn en las comunas de Antofagasta y Tocopilla. En este punto, es necesario

hacer énfasis en que a pesar del tiempo que ha pasado desde la implementación de las primeras plantas de abatimiento en la región hasta el corte del presente análisis, los tumores de pulmón y vejiga presentan comportamientos diferentes, llevando esto a pensar en la existencia de otros factores de riesgo u otras vías de exposición a arsénico, principalmente el aire (25) que pueden ser importantes para explicar la diferencia en las tasas de incidencia en estos dos tipos de tumores (26) (27). Es conocido el efecto del tabaco sobre el desarrollo del cáncer de pulmón (28) y hay evidencia que sugiere un menor riesgo en la exposición a tabaco y el desarrollo de tumores de vejiga en comparación al riesgo de estar expuesto al tabaco y desarrollar cáncer de pulmón (29). En base a esto último, es necesario mencionar que en 2013 se promulga la ley 20660 del Ministerio de Salud de Chile (modificación a la Ley 19419), la cual, entre otros, implementa los espacios libres de humo. Esto sumado a los cambios en la prevalencia del hábito tabáquico en la región (30) podrían explicar en cierta medida la disminución en la tendencia decreciente en tumores de pulmón y la tendencia estacionaria en tumores de vejiga, dado que estos últimos son menos sensibles a las medidas tendientes a disminuir el hábito de fumar.

Con respecto a los tumores de pulmón y las diferencias observadas por sexo en este grupo, hace necesario evaluar la exposición a cancerígenos de origen laboral y las medidas tomadas al respecto. En este orden de ideas, cabe destacar que la principal actividad económica de la región de Antofagasta es la industria minera, la cual es una fuente de Arsénico de origen antropogénico y otros posibles agentes cancerígenos, este es un rubro con mayor participación de hombres lo cual podría explicar las tendencias observadas entre ambos sexos. Es menester indicar que no es el alcance de esta investigación determinar relaciones causales que expliquen las tendencias observadas, por lo tanto, se hace necesario poder conducir investigaciones que puedan traer luz sobre el peso que tienen otras fuentes o vías de exposición sobre las tasas de incidencia de cánceres asociados al arsénico en la región.

Todo lo mencionado con anterioridad se ve reforzado al observar las tendencias en tumores de piel no melanoma, la cual ha sido creciente entre el 2003 y el 2011, con un quiebre en la tendencia entre el 2011 y el 2015, que no es estadísticamente significativo, esto se repite en todas las zonas estudiadas sin desagregar por sexo, dado que, al desagregar por sexo la tendencia es creciente en todo el periodo analizado y en todas las zonas estudiadas y al igual que en los tumores de vejigas, las diferencias por sexo son menores en comparación con los tumores de pulmón. Factores diferentes al AsIn, como la exposición a radiación ultravioleta (UV), son preponderantes en el desarrollo de tumores de piel no melanoma. La región de Antofagasta se ve expuesta a altos índices de radiación UV, tanto de forma poblacional como laboral, siendo este factor el que podría explicar la mayor parte de la tendencia creciente en la incidencia en el periodo 2003-2011. El 2011 se publicó el Decreto 97 del Ministerio de Salud de Chile, el cual, entre otras medidas obliga a los empleadores de trabajadores expuestos a la radiación solar UV otorgar los elementos de protección personal para ejercer su trabajo. Este tipo de política pública podría explicar el quiebre en la tendencia observado. Dado que el corte de esta investigación es el año 2015, es importante analizar más años de incidencia en cuanto estén disponibles y ratificar que la tendencia decreciente cuente con significancia estadística a 5%.

Siendo la exposición al AsIn un factor de riesgo importante para el desarrollo de tumores de pulmón, vejiga y piel, también deben considerarse otras fuentes de exposición a arsénico (alimentos, aire, polvo suspendido) (31) (32) y otros factores de riesgo que en interacción con el arsénico puedan provocar el desarrollo de este tipo de tumores malignos (33). Teniendo como base conservar los niveles de AsIn en el agua potable bajo los límites establecidos por la norma chilena 409 (NCh 409) y mantener las medidas enfocadas en la reducción de factores de riesgo, como la exposición al tabaco, se pueden sostener en el tiempo las tendencias en tumores de piel y pulmón. No obstante, estas medidas se vuelven insuficientes al observar la

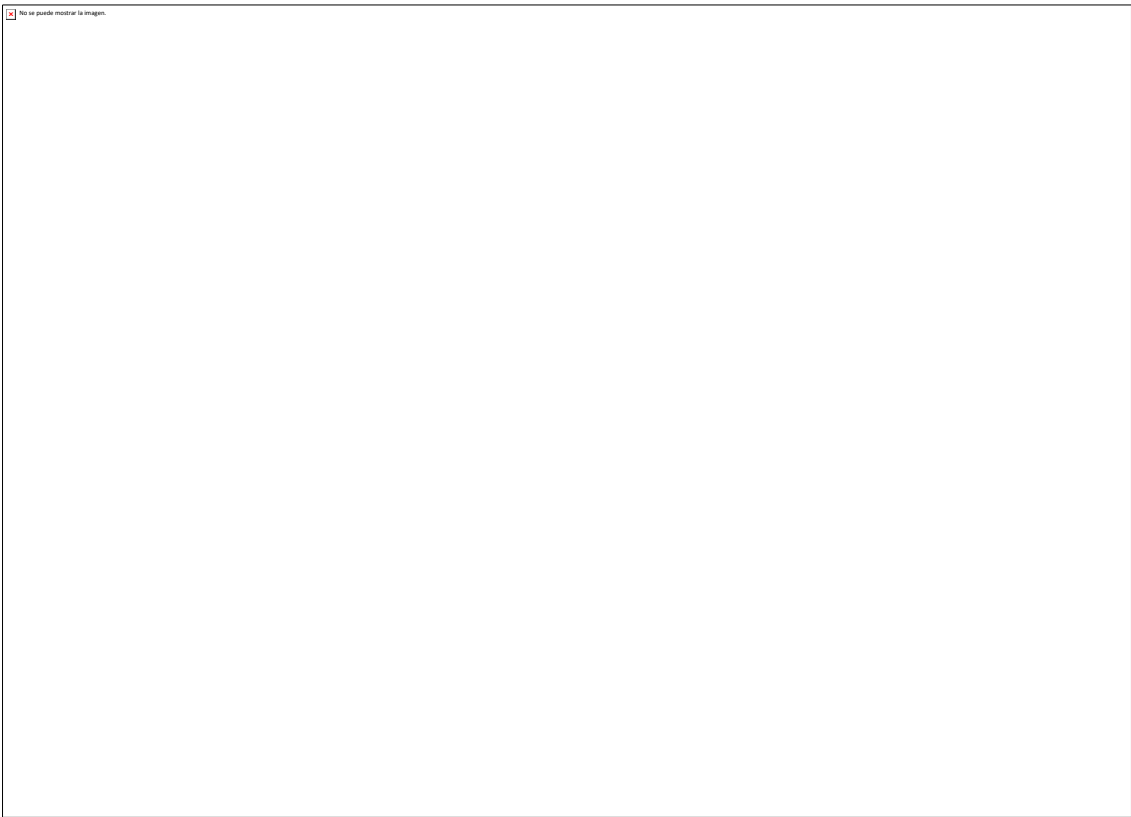
tendencia estacionaria de los tumores de vejiga y la falta de puntos de quiebre en la tendencia por tumores de pulmón, por lo cual, es imperante la búsqueda de nuevas estrategias que puedan reducir la incidencia por estos tumores de manera significativa en los años venideros, ya que, tanto los tumores de pulmón como los de vejiga tienen una alta tasa de mortalidad y una baja sobrevivencia media y la elaboración de políticas públicas tendientes a reducir la incidencia y aumentar la pesquisa temprana de este tipo de tumores puede significar un impacto considerable en la esperanza de vida al nacer, la cual es 2,63 años inferior en la región de Antofagasta comparada con el país, aun considerando que esta zona tiene un PIB per cápita mayor que la media nacional y es uno de los más altos entre todas las regiones de Chile.

Referencias

1. **International Agency for Research on Cancer.** *World Cancer Report 2014*. IARC. Lyon : WHO Press, 2014. pp. 82-259.
2. *Global Cancer Statistics.* **Jemal, Ahmedin, et al.** 2, s.l. : American Cancer Society, March 08, 2011, CA: A Cancer Journal for Clinicians, Vol. 61, pp. 69-90.
3. *The Ever-Increasing Importance of Cancer as a Leading Cause of Premature Death Worldwide.* **Bray, Freddie, et al.** 16, June 04, 2021, Cancer, Vol. 127, pp. 3029-3030.
4. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.* **Sung, Hyuna, et al.** 3, 2021, CA: A Cancer Journal for Clinicians, Vol. 71, pp. 209-249.
5. *Cancer mortality predictions for 2021 in Latin America.* **Cariolia, Greta, et al.** 3, May 10, 2021, European Journal of Cancer Prevention, Vol. 31, pp. 217-227.
6. **Ministerio de Salud. Departamento de Epidemiología.** *Informe de Vigilancia de Cáncer. Análisis de Mortalidad. Década 2009-2018*. Santiago. Chile : s.n., 2020. pp. 8-9.
7. *Cancer mortality in Chile:.* **Medina, Ernesto L and Kaempffer R, Ana M.** 10, Santiago : s.n., October 2001, Revista médica de Chile, Vol. 129, pp. 1195-1202.
8. *Marked Increase in Bladder and Lung Cancer Mortality in a Region of Northern Chile Due to Arsenic in Drinking Water.* **Smith, Allan H, et al.** 7, 1998, Vol. 147, pp. 660-669.
9. **Blanco, Estela and Ferreccio, Catterina.** Arsénico en el agua; Chile 1950-2021: Impacto en la salud de la población expuesta. [ed.] Patricia Matus, et al. *Agua, Ecosistemas y Salud Pública*. s.l. : Universidad de Concepción, 2022, pp. 126-128.
10. *Full-scale Application of Coagulation Processes for Arsenic Removal in Chile: A Successful Case Study.* **Sancha, Ana María.** [ed.] Willard R. Chappell, O. Charles Abernathy and Rebecca L. Calderon. San Diego : Elsevier Science Ltd, 1999, Arsenic Exposure and Health Effects III, pp. 373-378. 9780080436487.
11. *Acute and chronic arsenic toxicity.* **Ratnaike, R N.** 933, November 14, 2002, Vol. 79, pp. 391-396.
12. *Lung Cancer and Arsenic Concentrations in Drinking Water in Chile.* **Ferreccio, Catterina, et al.** 6, April 18, 2000, Epidemiology, Vol. 11, pp. 673-679.
13. *Bladder cancer and arsenic through drinking water: A systematic review of epidemiologic evidence.* **CHRISTOFORIDOU, ELENI P., et al.** 14, 2013, Journal of Environmental Science and Health, Part A, Vol. 48, pp. 1764-1775.
14. *Arsenic and skin cancer in the USA: the current evidence regarding arsenic-contaminated drinking water.* **Mayer, Jonathan E. and Goldman, Rose H.** 11, 2016, International Journal of Dermatology, Vol. 55, pp. e585-e591.

15. *Arsenic Exposure and Risk of Spontaneous Abortion, Stillbirth, and Infant Mortality.* **Rahman, Anisur, et al.** 6, June 21, 2010, Vol. 21, pp. 797-804.
16. *Arsenic Exposure from Drinking Water and Birth Weight.* **Hopenhayn, Claudia, et al.** 5, September 2003, Vol. 14.
17. *Acute Myocardial Infarction Mortality in Comparison with Lung and Bladder Cancer Mortality in Arsenic-exposed Region II of Chile from 1950 to 2000.* **Yuan, Yan, et al.** 12, July 27, 2007, Vol. 166, pp. 1381-1391.
18. **Ministerio de Salud, Chile.** *Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile.* Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud. Santiago : s.n., 2012. pp. 143-145.
19. **Secretaría Regional Ministerial de Salud Antofagasta.** *Informe de Incidencia y Mortalidad en la región de Antofagasta, Trienio 2013-2015.* Secretaría Regional Ministerial de Salud Antofagasta. Antofagasta : s.n., 2022. pp. 9-13.
20. **Oficina de Estudios y Políticas Agrarias.** *Región de Antofagasta.* Ministerio de Agricultura. Santiago : s.n., 2020. pp. 5-6.
21. *Lung, Bladder, and Kidney Cancer Mortality 40 Years After Arsenic Exposure Reduction.* **Smith, Allan H, et al.** 3, October 24, 2017, Journal of the National Cancer Institute, Vol. 110, pp. 241-249. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx201>.
22. **Doll, Richard, Payne, J and Waterhouse, J.** *Cancer Incidence in Five Continents: A technical Report.* Berlin : Springer-Verlag, 1966.
23. **National Cancer Institute.** *Joinpoint Trend Analysis Software.* Washington D.C., U.S. : s.n.
24. *Tendencia de la mortalidad por cáncer de cuello uterino en Chile: aplicación de modelos de regresión joinpoint.* **Vidal, Carolina, Hoffmeister, Lorena and Biagini, Leandro.** 5, 2013, Revista Chilena De Obstetricia Y Ginecología, Vol. 71, pp. 307-312.
25. *Global impact of atmospheric arsenic on health risk: 2005 to 2015.* **Zhang, Lei, et al.** 5, June 8, 2020, Proceedings of the National Academy of Sciences, Vol. 117, pp. 13975-13982. [10.1073/pnas.2002580117](https://doi.org/10.1073/pnas.2002580117).
26. *Health effects of arsenic exposure in Latin America: An overview of the past eight years of research.* **Khan, Khalid M, et al.** March 25, 2020, Science of the Total Environment, Vol. 710, pp. 1-17. [10.1016/j.scitotenv.2019.136071](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.136071).
27. *Seven potential sources of arsenic pollution in Latin America and their environmental and health impacts.* **Bundschuh, Jochen, et al.** August 1, 2021, Science of The Total Environment, Vol. 780, p. 146274. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146274>.
28. *Tabaquismo y cáncer de pulmón.* **Zinser-Sierra, Juan W.** 1, 2019, Salud Pública de México, Vol. 6, pp. 303-307. <https://doi.org/10.21149/10088>.

29. *Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis*. **Gandini, Sara, et al.** 2008, International Journal of Cancer, pp. 155-164. 10.1002/ijc.23033.
30. **Ministerio de Salud**. *Informe Encuesta Nacional de Salud 2016-2017: Consumo tabaco [Internet]*. Santiago, Chile : s.n., 2018. p. 15. Disponible en: <https://goo.gl/oe2iVt>.
31. *Correlation between the arsenic concentrations in the air and the SMR of lung cancer*. **Yoshikawa, Masaharu, et al.** April 26, 2008, Environmental Health and Preventive Medicine, Vol. 13, pp. 207-218. DOI 10.1007/s12199-008-0032-2.
32. *Health Effects and Risk Assessment of Arsenic*. **Abernathy, Charles O, Thomas, David J and Calderon, Rebecca L.** 5, May 1, 2003, Journal of Nutrition Sciences, Vol. 133, pp. 1536S-1538S. <https://doi.org/10.1093/jn/133.5.1536S>.
33. *Arsenic, tobacco use, and lung cancer: An occupational cohort with 27 follow-up years*. **Zheng, Su, et al.** 2022, Environmental Research, Vol. 206. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112611>.
34. *The Association Between Income and Life Expectancy in the United States, 2001-2014*. **Chetty, Raj, et al.** 16, April 26, 2016, JAMA, Vol. 315, pp. 1750-1766.
35. *Time series regression studies in environmental epidemiology*. **Bhaskaran, Krishnan, et al.** 4, 2013, International Journal of Epidemiologic, Vol. 42, pp. 1187-1195.





 No se puede mostrar la imagen.



No se puede mostrar la imagen.