



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
SECRETARÍA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD



TESIS DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

**Patrones alimentarios y contaminantes ambientales
asociados al cáncer de próstata en Córdoba.**

María Dolores Román

Córdoba, Argentina.

- Año 2014 -

DIRECTORA

Prof. Dra. Sonia E. Muñoz

CO-DIRECTORA

Prof. Dra. María del Pilar Díaz

COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE TESIS

Prof. Dr. Daniel Wunderlin

Prof. Dr. Oscar Pautasso

Prof. Dra. Sonia E. Muñoz

**“LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE HACE SOLIDARIA
CON LAS OPINIONES DE ESTA TESIS”.**
RHCD N° 53/02 Y RHCS 195/02.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera hacer explícito mi más sincero agradecimiento a aquellas personas que colaboraron con este trabajo y me acompañaron a lo largo de este camino:

A mi directora, Dra. Sonia Muñoz, a quien estaré siempre agradecida por haber asumido este compromiso, por impulsar mi crecimiento, por la confianza, el cariño y su contagioso entusiasmo por la investigación que me acompañará toda la vida.

A mi codirectora, Dra. María del Pilar Díaz, por darme la oportunidad de ser parte de este equipo, por tantos años de acompañar mi formación y por todo lo que aprendí en este recorrido.

Al Dr. Oscar Pautasso y al Dr. Daniel Wunderlin por los valiosos aportes que realizaron a este trabajo.

A CONICET, FONCYT y SECYT UNC por el apoyo económico a esta investigación.

A todas las personas que nos regalaron parte de su tiempo aceptando participar de esta investigación y a los profesionales que colaboraron facilitando el trabajo de campo.

A los directivos y a **todos** quienes forman parte del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud y la Escuela de Nutrición de esta Facultad, por el apoyo en cada etapa de este trabajo y por brindarme siempre un espacio para la participación y el crecimiento académico-científico.

A la Dra. Alicia Navarro, por haber motivado mi acercamiento a esta línea de trabajo y por ser referente fundamental para los Lic. en Nutrición que elegimos el camino de la investigación y la docencia.

Al Dr. Aldo Eynard, porque sus palabras lograron trascender generaciones de investigadores, impronta que llevaré siempre conmigo.

Al Dr. Alberto Osella porque, aunque aún le debo la visita, sus aportes al grupo de investigación están plasmados también en esta Tesis.

A mis colegas Vero Pazos, Pía Ermeninto, Caro López, Nati Bertorello, Juli Morelli, Carla Monsello, Poli Nicolaidis, Viki Campo y Pili del Águila, por su colaboración en el trabajo de campo y por haberme permitido formar parte de la instancia final de su carrera.

Gracias a la amistad, al inmenso cariño y los momentos compartidos que me brindaron compañeros y **amigos** del INICSA y la Escuela de Nutrición, muy especialmente a Soni, Naty, Ger, Mary, Juli, Elio, Lali, Pola, Ale, Vale, Gaby, Marianita y Ana, por el apoyo y los (muchísimos) mates compartidos en jornadas enteras de trabajo.

A la Dra. Laura Aballay y a la Dra. Camila Niclis por (todo lo anterior!!! y por...) la generosa disposición para ayudarme siempre que lo necesité.

A Cintia, Ceci, Agu, Ale, Majo, Gime, Pauli, Luisi, Jose, Virgi y Viki, compañeras de la Cátedra Nutrición Materno Infantil, por acompañarme y aportarme esa dosis semanal de frescura que contagia tanta alegría y deseos de ir siempre por más.

A la Mgter Marita Grande, maestra, compañera y amiga incondicional, por la contención y el cariño, por tener siempre palabras de aliento y una mirada esperanzadora que me empujó a seguir adelante a pesar de las dificultades.

A Carmen, Graciela, Alfredo, Ada, Bumbula, Mara, Rodri, Flor (Edreira), Flor (Roqué), a mi Tía Susana y a mi primo Seba, por aportarme cada uno desde distintos lugares, una forma u otra de

apoyo a lo largo de este camino. También a Raúl, porque sé que hoy está a mi lado acompañándome y disfrutando este momento.

A mi hermano Pablo y a Silvia por las (muchas) horas de Skype que dedicaron a escuchar mis logros y temores, por sus valiosos consejos, por ayudarme cada vez que pudieron y acompañarme a pesar de la distancia.

A dos personas a las que les debo mucho más de lo que puedo recordar, mis padres Lina y Polo, por ser un ejemplo de lucha, un canto a la vida y una inagotable fuente de amor incondicional.

A Alvaro, por creer en mí mucho más que yo misma. Por estar conmigo siempre, acompañando a veces en silencio y otras veces con las palabras más acertadas, por darme tanto amor, por su paciencia infinita y por ser parte importante de esta meta.

A mis hijos, Juan y Santiago, porque sin ellos seguramente hacer esta Tesis hubiera sido más fácil, pero yo no sería **tan feliz!** Qué más decirles!... simplemente *GRACIAS POR EXISTIR!!!*

ÍNDICE

Resumen	8
Summary	10
Capítulo 1. Introducción	
1.1. Generalidades.....	12
1.2. Epidemiología del cáncer.....	14
1.3. Cáncer de próstata.....	15
1.3.1. Alimentación y riesgo de cáncer de próstata.....	19
1.3.2. Exposición a contaminantes ambientales y riesgo de cáncer de próstata.....	20
1.4. Hipótesis.....	25
1.5. Objetivos.....	25
Capítulo 2. Métodos	
2.1. Descripción general de la investigación.....	26
2.2. Estudio Ecológico: exposición global a contaminantes.....	26
2.2.1. Diseño del estudio ecológico.....	26
2.2.2. Variables de estudio.....	27
2.2.3. Análisis estadístico.....	28
2.3. Estudio caso-control: exposición individual a patrones alimentarios, contaminantes y otros factores de riesgo.....	29
2.3.1. Diseño del estudio caso-control.....	29
2.3.2. Toma de muestras de agua y determinación del contenido de arsénico.....	32
2.3.3. Zonas de recolección de datos.....	33
2.3.4. Identificación de patrones alimentarios y cálculo de escores de adherencia.....	35
2.3.5. Variables de estudio	36
2.3.6. Análisis estadístico.....	41
Capítulo 3. Resultados	
3.1. Exposición global a contaminantes: Estudio ecológico.....	44
3.1.1. Análisis exploratorio.....	44
3.1.2. Asociación entre tasas de incidencia de cáncer de próstata y exposición a contaminantes.....	50

3.2. Exposición individual a factores alimentarios y a contaminantes: Estudio caso-control para cáncer de próstata en la Provincia de Córdoba.....	51
3.2.1. Análisis exploratorio.....	51
3.2.2. Análisis de riesgo.....	63
3.2.3. Interacción entre factores alimentarios y exposición a contaminantes.....	65
Capítulo 4. Discusión.....	67
Capítulo 5. Conclusiones.....	87
Capítulo 6. Bibliografía.....	90
Anexos	
Anexo I: Consentimiento informado.....	106
Anexo II: Formulario de encuesta.....	108
Anexo III: Aprobación de Comité de Ética.....	121
Anexo IV: Registro Provincial de Investigación en Salud.....	122
Anexo V: Clasificación del nivel socio-económico.....	126
Anexo VI: Publicaciones científicas.....	130

Resumen

La creciente incidencia del cáncer ha motivado el desarrollo de investigaciones tendientes a analizar la red causal que determina su ocurrencia. En la etiología del cáncer de próstata (CP), la neoplasia maligna más incidente en la población masculina de la Provincia de Córdoba, se reconocen factores biológicos, ambientales y otros relacionados al estilo de vida, por lo que su estudio requiere un abordaje que considere las múltiples dimensiones del fenómeno tanto a nivel individual como contextual. La evidencia sugiere que algunos contaminantes ambientales como el arsénico y los plaguicidas pueden incidir en el riesgo de desarrollar CP. Asimismo hábitos alimentarios, tóxicos, ocupacionales, entre otros, resultan importantes factores moduladores de la enfermedad.

La presente Tesis propuso analizar el efecto de la presencia de arsénico y plaguicidas, en la distribución de CP en la Provincia de Córdoba, considerando las características bio-socio-culturales y alimentarias de las poblaciones de regiones con diferentes niveles de exposición.

En primer lugar se realizó estudio ecológico para analizar la distribución espacial de la incidencia de CP y su asociación con la exposición a arsénico y a plaguicidas, empleando mediciones de arsénico de aguas subterráneas y construyendo índices de exposición a los plaguicidas más utilizados en la provincia (glifosato, cipermetrina y "Ópera"), respectivamente. Se ajustó un modelo Poisson multinivel con un componente de varianza usando la tasa de incidencia de CP estandarizada y ajustada por edad de cada pedanía como variable respuesta (nivel 1), dentro de cada departamento (nivel 2) de la Provincia de Córdoba. La concentración media de arsénico de cada pedanía, los índices de exposición a plaguicidas y la mortalidad por cáncer de pulmón como *proxy* del hábito de fumar, se incluyeron como variables de efectos fijos en el nivel 1. El desarrollo socioeconómico de los departamentos fue incluido como coeficiente aleatorio de segundo nivel.

En una segunda etapa se desarrolló un estudio caso-control en cuatro zonas de la provincia con diferente exposición teórica a arsénico y a plaguicidas, incluyendo 138 casos de CP y 288 controles de igual edad (± 5 años) y lugar de residencia que los casos. Cada participante respondió una encuesta sobre características bio-socio-culturales y un cuestionario de frecuencia alimentaria previamente validado a partir del cual se estimó la adherencia de cada sujeto a los patrones alimentarios más representativos de esta población denominados *Tradicional* y *Bebidas Azucaradas*. Al momento de la entrevista se tomaron muestras de agua de consumo habitual a fines de analizar su contenido de arsénico. Para evaluar el riesgo de CP en relación a las variables de interés, se estimaron los *odds ratio* (OR)

y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) empleando un modelo de regresión logística a dos niveles. El modelo incorporó la adherencia a los patrones alimentarios, la concentración de arsénico en agua de bebida, la edad, el índice de masa corporal y el valor energético total como covariables en el nivel individual. Se evaluó además, el posible efecto sinérgico de la dieta y la exposición a contaminantes. La adherencia a los patrones alimentarios junto con los términos de interacción de la exposición laboral a plaguicidas y el contenido de arsénico en agua fueron covariables en el primer nivel. En ambos modelos se incorporó como variable de agrupamiento en el nivel contextual a los antecedentes familiares de CP.

Los principales hallazgos del estudio ecológico mostraron una mayor ocurrencia de CP en regiones de la Provincia que presentaron una concentración de arsénico en agua subterránea superior a 10µg/L (CTI: 2,242; IC 95% 1,989-2,511). Asimismo, la exposición elevada a cipermetrina se asoció positivamente a la ocurrencia de CP (CTI: 2,518; IC 95% 0,124 - 5,092). No se encontró asociación con la exposición a glifosato y "Ópera".

A partir del estudio caso-control se observó que el 90% de los residentes en los departamentos Gral. San Martín, Juárez Celman y Río Cuarto consumen agua con niveles de arsénico superiores a 10 µg/L. La alta adherencia al *Patrón Tradicional* aumenta el riesgo de CP (OR 1,82; IC95% 0,867-2,821), siendo este riesgo aún mayor en fumadores (OR 2,86; IC95% 1,108-6,653). Asimismo la alta adherencia al *Patrón Bebidas Azucaradas* aumenta moderadamente el riesgo de CP en fumadores (OR: 1,83; IC 95% 1,013-3,530), mientras que en los no fumadores se observó un incremento del riesgo leve (OR 1,73; IC95% 0,636-3,395). Se observó un mayor riesgo en individuos que desarrollan actividades laborales agropecuarias respecto a aquellos en actividades de bajo riesgo (OR 3,53; IC95% 1,882-5,929). El consumo de agua con niveles de arsénico superiores a 10 µg/L combinado con la exposición ocupacional a actividades agrícolas, incrementa significativamente el riesgo de CP (OR 6,26; IC95% 1,584 - 24,786). En todas las estimaciones de riesgo se evidenció agregación de orden familiar vinculada a la presencia de antecedentes familiares de CP.

Estos resultados brindan aportes originales al conocimiento de la red causal del cáncer de próstata en Córdoba y reafirma la necesidad de considerar en el análisis las características propias del individuo y sus hábitos de vida, como así también aspectos relacionados al contexto en el que vive. Asimismo, en el futuro próximo, también las medidas de prevención pertinentes, debieran considerar la multidimensionalidad de la problemática estudiada.

Palabras clave: patrones alimentarios, arsénico, plaguicidas, cáncer de próstata, estudio caso-control, Córdoba, Argentina.

Summary

The increasing incidence of cancer has motivated the development of studies analyzing the causal network that determines its occurrence. Prostate cancer (PC) is the most incident malignant neoplasm in male population of the Province of Córdoba. Due to the etiology of PC, including biological, environmental, and other lifestyle-related factors, its study requires an approach considering the multiple dimensions of the phenomenon both at individual and contextual levels. Evidence suggests that some environmental contaminants such as arsenic and pesticides can affect the risk of developing CP. Moreover diet, cigarette smoking, occupation, among other factors are important modulators of the disease.

The main objective of this research was to analyze the effect of arsenic and pesticides on the distribution of CP in the Province of Córdoba, considering bio-socio-cultural and nutritional characteristics of the populations in regions with different exposure levels.

In a first step, an ecological study was carried out to analyze the association between spatial distribution of PC incidence and exposure to arsenic content in groundwater and pesticides. Cumulative exposure indexes (CEI), from 1997 to 2007, were built to quantify exposure to the most widely used pesticides in Córdoba's territory (glyphosate, cypermethrin and "Opera"). Arsenic exposure was calculated using measurements of groundwater supplies. The multilevel Poisson coefficient model was fitted using PC Age Standardized Incidence Rates of each district as the outcome (level 1), into each county (level 2) of Córdoba. Arsenic mean concentration for each district, CEI and lung cancer mortality as a surrogate for tobacco smoking, were included as fixed effects in level 1. Socioeconomic development of the counties was included as a random coefficient in the second level.

In a second step, a case-control study was conducted in four areas of the province with different theoretical exposure to arsenic and pesticides. This study included 138 cases of PC and 288 controls of the same age (± 5 years) and place of residence as cases. Each participant answered a previously validated Food Frequency Questionnaire including also questions about bio-socio-cultural characteristics. Adherence of each subject to the most representative dietary patterns of this population, called Traditional Pattern and Sugary Beverages Pattern, were estimated. At the time of interview, a sample of drinking water was taken to analyze arsenic concentration. A two level logistic regression model was fitted in order to obtain Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) for the variables of interest. At level 1, the model incorporates the adherence to dietary patterns, arsenic

concentration in drinking water, age, body mass index and total energy intake as covariates. Another model was fitted in order to assess a potential synergistic effect of diet and contaminant exposure. Adherence to dietary patterns and interaction terms of occupational exposure to pesticides and arsenic concentration in drinking water, were included as covariates of level 1. Both models included the family history of PC as grouping variable at contextual level.

The main findings of ecological study showed that arsenic groundwater concentrations greater than 10µg/L, increased two times the PC occurrence (IRR 2.242, 95% CI 1.989-2.511). In addition, high exposure to cypermethrin was positively associated with CP occurrence of (IRR 2.518, 95% CI 0.124-5.092). No associations with exposures to glyphosate and "Opera" were found.

The results of the case-control study showed that 90% of the residents in the General San Martín, Juárez Celman and Río Cuarto counties, drink water containing arsenic levels above 10µg/L. High adherence to *Traditional Pattern* increases the risk of PC (OR 1.82; 95% CI 0.867-2.821), and being this risk greater for smokers (OR 2.86, 95% CI 1.108-6.653). Also, a high adherence to *Sugary Beverages Pattern* moderately increases the risk of PC in smokers (OR 1.83, 95% CI 1.013-3.530), whereas in nonsmokers, a mild increased risk was observed (OR 1.73; 95% CI 0.636-3.395). Higher risk was found in subjects who develop agricultural work activities in relation to subjects at low risk jobs (OR 3.53; 95% CI 1.882-5.929). Drinking water with arsenic levels above 10µg/L combined with occupational exposure to agricultural activities, significantly increases the risk of PC (OR 6,26; IC 95% 1,584 - 24,786) In all risk estimates of, a significantly aggregation linked to the presence of a family history of PC was evident.

These results provide original contributions to the knowledge of the causal network of PC in Córdoba and reaffirm the need to consider into the risk analysis,, characteristics not only of individuals and their lifestyle, but also issues related to their living context. In the near future, also the preventive actions should consider the multidimensionality of the studied problem.

Key words: dietary patterns, arsenic, pesticides, prostate cancer, case-control study, Córdoba, Argentina.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. Generalidades

El incesante dinamismo de la salud humana se manifiesta desde la aparición del hombre. Sobre el trasfondo de las características biológicas, la permanente interacción de los individuos entre sí y con el ambiente, ha determinado a lo largo de la historia, la sucesiva aparición y desaparición de enfermedades y diferentes causas de muerte. Los patrones de morbilidad se presentan entonces en constante cambio como respuesta a transformaciones poblacionales de índole demográfica, económica, tecnológica, política, sociocultural y biológica, poniendo en evidencia la naturaleza compleja tanto de las condiciones de salud como de sus determinantes (Frenk *et al*, 1991). Este proceso de continua transformación, conceptualizado por Omran (1971) como *Transición Epidemiológica*, se caracteriza en este último siglo por una disminución de la mortalidad, ocasionando un paulatino envejecimiento poblacional, menor incidencia de enfermedades infecciosas y parasitarias y mayor morbilidad y mortalidad por enfermedades crónicas degenerativas tales como las cardiovasculares, las respiratorias, la diabetes y el cáncer (Omran, 1971).

La Epidemiología es una herramienta fundamental para el estudio de la distribución de los procesos de salud-enfermedad en las poblaciones y el análisis de los factores que determinan tal distribución (Gordis, 2009), constituyendo por lo tanto un cimiento para la salud pública que colabora en el diseño e implementación de programas tendientes a resolver las problemáticas resultantes de dichos procesos (Dos Santos Silva, 1999). Durante las últimas décadas, la Epidemiología Tradicional se ha visto enriquecida por los aportes de la Epidemiología Social que enfatiza en el reconocimiento de un amplio espectro de determinantes de la salud, desde el nivel micro en el que operan los factores biológicos individuales, hasta niveles macro representados por los escenarios sociales propios de cada población (Krieger, 2000). Así, las condiciones ambientales y sociales influyen tanto en la disponibilidad de recursos como en la presencia de nichos ecológicos particulares para distintos agentes infecciosos, o la exposición a diferentes contaminantes, entre otros. Asimismo, las características socioeconómicas y culturales de cada región, condicionan en gran medida su desarrollo y la accesibilidad a los recursos, aspectos que influyen también en los hábitos que caracterizan el estilo de vida de los individuos y grupos sociales.

Estas diferencias se manifiestan también en la ocurrencia de enfermedad, de hecho, las tasas de incidencia y mortalidad por diferentes causas varían espacialmente (Ferlay *et*

al., 2013; Díaz *et al.*, 2009, 2010). Es lógico suponer entonces que la distribución de factores que hacen al espacio y momento en el que viven las poblaciones –*tiempo*- como factores propios del individuo –*persona*- y factores del medio en el que vive –*lugar*- podrían tener una decidida influencia sobre la salud, y así, todos los componentes de la tríada epidemiológica (Woodward, 1999), como ya lo sugiriera Hipócrates¹, merecen ser considerados de manera conjunta.

Las poblaciones, situadas en determinados contextos sociales e históricos, generan su geografía y modelan su ecología, cambios que contribuyen a su propia transformación y a la de sus modos de enfermar y morir, así como sus maneras de protegerse y promocionar la salud. Desde un enfoque crítico de la epidemiología, surge entonces para una mejor interpretación de los procesos sanitarios, la necesidad de integrar a los aspectos biológicos de la salud humana individual, elementos sociales, geográficos y ecológicos que reúnen a los individuos en dimensiones colectivas de mayor complejidad (Breilh, 2003).

Comprendiendo que la distribución de los procesos de salud no puede reducir su explicación solamente en base a características medidas a nivel individual, y considerando que la integración de los aspectos antes mencionados requieren también de procesos de evaluación, los modelos multinivel surgen como respuesta metodológica a la necesidad de incorporar simultáneamente variables de diferentes niveles jerárquicos de agregación (individual, lugar de trabajo, región geográfica, etc.) permitiendo un apropiado conocimiento del fenómeno en estudio. Estos modelos, desarrollados inicialmente en el campo de las Ciencias Sociales, permiten determinar si la salud de una persona es modelada no solo por sus características individuales, sino también por las características de la población, área o contexto en el que vive (Krieger, 2000).

El importante desarrollo de la Epidemiología a lo largo de la historia, proporciona valiosos elementos conceptuales y metodológicos para interpretar la dinámica del proceso salud-enfermedad (Kleinbaum *et al.*, 2007). Uno de los grandes desafíos que se presentan en este último siglo, está centrado en intentar dilucidar la compleja red causal de enfermedades crónicas, como el cáncer, de creciente ocurrencia a nivel global.

De acuerdo a lo expuesto, en la presente Tesis Doctoral se analizan diversos factores asociados a la ocurrencia del cáncer de próstata en la Provincia de Córdoba, considerando múltiples dimensiones en la etiología de dicho fenómeno mediante la integración de aspectos propios del individuo con aspectos inherentes al contexto en el que vive. Desde este enfoque, tanto las características biológicas y del estilo de vida de los individuos

¹ Fuente: Extracto de: Hipócrates, " *Airs, Waters, Places*" W. H. S. Jones (ed.). Cambridge, *Harvard University Press*, 1948. En: Buck *et al.*, 1994. "El desafío de la epidemiología", *OPS*, PC 505:1077 p., Washington, D. C.

(patrones alimentarios, ocupación laboral, hábito de fumar, entre otros), como la presencia de contaminantes naturales y de origen antrópico en el territorio de la Provincia de Córdoba, tales como el arsénico y los plaguicidas, fueron analizados de manera conjunta a fines de brindar un aporte al entendimiento de la red causal del cáncer más incidente en la población masculina.

1.2. Epidemiología del cáncer

El control de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) representa uno de los mayores retos que enfrenta la salud pública debido al gran número de afectados, su creciente contribución a la mortalidad, por ser la causa más frecuente de incapacidad prematura y por el elevado el costo que esto demanda al sistema de salud (WHO, 2005). Las ECNT son la principal causa de muerte en el mundo, siendo estas responsables del 68% de las 56 millones de defunciones ocurridas en el año 2012, de las cuales alrededor del 20% se debieron a algún tipo de cáncer (WHO, 2014). El alarmante incremento de la mortalidad e incidencia de esta enfermedad ha motivado desarrollo de numerosas investigaciones para profundizar el estudio de sus causas y los posibles modos de prevenirla.

El término "cáncer" hace referencia a un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar diversos sitios del organismo (OMS, 2014). Se caracteriza principalmente por la generación rápida de células anormales que crecen más allá de sus límites y pueden invadir zonas adyacentes del organismo o diseminarse a otros órganos, compitiendo con tejidos y células normales por el suministro de energía y sustratos nutritivos (Kumar *et al.*, 2008). Así, el cáncer, en cuya etiología se reconoce la coexistencia de numerosos factores genéticos, ambientales y otros relacionados al estilo de vida de los individuos, representa en el mundo una de las principales causas de muerte, habiéndose registrado 8,2 millones de defunciones causadas por esta enfermedad en el año 2012. Ese mismo año la International Agency for Research on Cancer (IARC) registró 14,1 millones de nuevos casos entre los cuales el cáncer de mama, colon y cuello uterino se presentan como los más frecuentes en el sexo femenino y el de pulmón, próstata y colon en el sexo masculino (Ferlay *et al.*, 2013).

Existe una importante variabilidad regional en las tasas de mortalidad que se muestran 12% más elevadas en las regiones más desarrolladas, respecto a las regiones de menor desarrollo. Los patrones de distribución geográfica del cáncer parecen deberse a la variabilidad existente en la exposición a diversos factores de riesgo de una población a otra. Estudios en poblaciones de migrantes, quienes adoptan patrones de incidencia de cáncer del país de adopción, proveen evidencia acerca del efecto que los factores ambientales y del estilo de vida ejercen sobre el desarrollo de esta enfermedad (Wild, 2012).

Argentina se encuentra entre los países cuya incidencia de cáncer es considerada media-alta (INC, 2014). El último reporte de la IARC, publicado en el año 2013, que incluye la información aportada por seis Registros de Tumores de la República Argentina², incluyendo el de la provincia de Córdoba, muestra para el año 2012 una tasa de incidencia de tumores malignos ajustada por edad de 230,4 por 100.000 habitantes en el sexo masculino y 211,3 por 100.000 habitantes en el sexo femenino, lo que representa un total de 55.000 hombres y 60.200 mujeres diagnosticadas con cáncer ese año (Ferlay *et al.*, 2013).

En la Provincia de Córdoba, se ha estimado una tasa de incidencia estandarizada por edad (TIE) de tumores malignos, para el año 2009, de 248 por 100.000 habitantes. Los sitios tumorales más frecuentes fueron, para el sexo masculino próstata (TIE 37,20), pulmón (TIE 32,40) y colon (TIE 19,30) y en el sexo femenino mama (TIE 86,70), colon (TIE 19,50) y cervix (TIE 14,60) (RPTC, 2013). Se ha observado además, que las tasas de incidencia de cáncer en esta provincia, exhiben un patrón de distribución espacial no aleatorio, que sugiere que la ocurrencia de esta enfermedad podría estar correlacionada con ciertas condiciones ambientales o contextuales y otros factores relacionados al estilo de vida de los individuos que podrían influenciar tal distribución (Díaz *et al.*, 2009).

1.3. Cáncer de Próstata

El cáncer de próstata es el segundo más incidente en la población mundial. En el año 2012 los casos de cáncer de próstata representaron un 15% del total de las neoplasias malignas diagnosticadas en hombres, de las cuales alrededor del 70% fueron registradas en países desarrollados. Se observan tasas más altas en Australia, Nueva Zelanda, América del Norte y en Europa Occidental y del Norte, debido en parte a que en esas regiones se ha generalizado la aplicación del test de antígeno prostático específico (PSA) y la posterior biopsia, práctica que permite obtener mayor número de diagnósticos incluso en períodos silentes de la enfermedad. Las tasas de incidencia son también relativamente altas en ciertas regiones de menor desarrollo, como el Caribe, Sudáfrica y Sudamérica, pero continúan siendo bajas en Asia (OMS, 2014).

En Argentina, el cáncer de próstata resulta ser el más incidente en la población masculina con una TIE de 44,1 cada 100.000 habitantes para el año 2012 (INC, 2014). Asimismo en la Provincia de Córdoba, con una TIE de 37,20 cada 100.000 habitantes, el cáncer de próstata representó el cáncer de mayor incidencia en el periodo 2004-2009 (RPTC, 2013). Se ha estimado que en la provincia mencionada, alrededor de 6.000 personas

² Registro de Tumores de: Bahía Blanca, Entre Ríos, Córdoba, Mendoza, Tierra del Fuego y Santa Fe.

murieron por esta enfermedad durante 1986-2006. En ese lapso de 20 años, la tasa de mortalidad estandarizada por edad (TMEE) por cáncer de próstata se incrementó de 14,8 a 15,9 aunque las tendencias no siguieron un patrón lineal, observándose un descenso en la mortalidad desde 1995 a 2006 y una disminución de la incidencia en las generaciones más jóvenes, lo que indica la fuerte correlación entre el envejecimiento y la mortalidad por cáncer de próstata (Niclis *et al.*, 2011).

La próstata es un órgano de naturaleza glandular que forma parte del aparato genitourinario masculino y cuya principal función es la producción de líquido seminal. Presenta una localización retroperitoneal, debajo de la vejiga y rodea la parte superior de la uretra. Esta glándula está poco desarrollada hasta la pubertad, momento en que comienza a crecer bruscamente llegando a medir aproximadamente 3,5 cm en su base y 2,5 cm en sus dimensiones vertical y anteroposterior en el adulto joven (Latarjet y Ruiz Liard, 2004). El parénquima prostático puede dividirse en cuatro zonas o regiones en las cuales pueden aparecer lesiones proliferativas diferentes: las zonas periférica, central, transicional y periuretral. La mayoría de las hiperplasias aparece en las zonas transicional y periuretral mientras que los carcinomas se forman generalmente en la zona periférica. Histológicamente la próstata es una glándula tubuloalveolar compuesta que en su superficie de corte presenta espacios glandulares de tamaño variable revestidos por epitelio. Todas las glándulas tienen una membrana basal bien definida y están separadas por un estroma fibromuscular abundante. Los andrógenos testiculares son de primordial importancia para la regulación del crecimiento y función de la próstata (Kumar *et al.*, 2005).

Los tres procesos patológicos más frecuentes de esta glándula son la inflamación, la hipertrofia o hiperplasia benigna y las neoplasias. En general el carcinoma prostático se desarrolla lentamente, pudiendo existir lesiones displásicas precedentes a la formación de tejido maligno. Estudios realizados a partir de autopsias señalan que el cáncer de próstata puede permanecer asintomático durante décadas antes de progresar a una forma clínicamente significativa (Frankel *et al.*, 2003).

Como resultado de numerosos estudios acerca de la etiología del cáncer de próstata, pueden reconocerse diversos factores genéticos y epigenéticos que interactúan conformando la compleja red causal de la enfermedad. Se reconoce que la edad, la raza, los antecedentes familiares, la regulación hormonal y la exposición a diversas influencias ambientales y del estilo de vida, se asocian a la ocurrencia de este tipo de neoplasias.

Durante el envejecimiento se incrementa la incidencia del cáncer, probablemente debido a la acumulación de exposiciones a factores de riesgo, combinada con la tendencia a la pérdida de eficacia de los mecanismos de reparación celular a medida que aumenta la

edad (Kumar *et al.*, 2005). Así, el cáncer de próstata es muy poco frecuente en hombres menores de 40 años, pero su ocurrencia aumenta notablemente a partir de los 50 años. Se estima que alrededor de 6 de cada 10 casos de cáncer de próstata se producen en edades superiores a 65 años. Asimismo se ha observado que los hombres de raza negra presentan una incidencia dos veces mayor y una mortalidad más elevada por esta enfermedad que los hombres blancos aunque no se conocen aún con certeza las causas de tales diferencias raciales o étnicas (Bigler *et al.*, 2011).

El papel de algunas hormonas sobre el desarrollo del cáncer de próstata está siendo ampliamente estudiado. Se sabe que los andrógenos desempeñan un rol importante en la carcinogénesis dada la presencia de receptores para andrógenos en células epiteliales neoplásicas (Kumar *et al.*, 2005). Asimismo, se ha sugerido que la disminución de los niveles de testosterona característica de la edad avanzada, podría también contribuir al desarrollo de este cáncer debido a que los altos niveles de esta hormona promueve la diferenciación celular, protegiendo así de la carcinogénesis (Cuhna *et al.*, 2003). Otras hormonas como la insulina y ciertos factores de crecimiento como IGF-I (Insulin Grow Factor-I) podrían también incrementar el riesgo mediante la estimulación de la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis, promoviendo el crecimiento tumoral (Allen *et al.*, 2007).

El cáncer de próstata es más frecuente en algunas familias lo que sugiere la existencia de algún factor genético hereditario que incrementa el riesgo en hombres con historia familiar de la enfermedad. La evidencia muestra además que este riesgo varía de acuerdo al grado de parentesco y la edad en la cual fueron afectados (Gann, 2002). No obstante, resulta importante considerar que la existencia de factores ambientales comunes a los miembros de una misma familia, podría explicar el aumento de la ocurrencia en algunos grupos familiares más allá de la susceptibilidad genética (Grönberg, 2003).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado que alrededor de un tercio de todos los casos de cáncer podrían prevenirse evitando factores de riesgo relacionados al estilo de vida como el tabaco, el consumo excesivo de alcohol, la dieta poco saludable y la inactividad física (OMS, 2014).

El hábito de fumar es uno de los principales factores de riesgo evitables asociado a una mayor incidencia y mortalidad por diversos tipos de cáncer. El humo del tabaco es una vasta fuente de numerosos compuestos químicos que según la IARC han mostrado suficiente evidencia de carcinogenicidad tanto en modelos animales como humanos (IARC, 2004). Los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las nitrosaminas derivadas de la nicotina han sido identificados como los componentes genotóxicos más abundantes (Hecht, 2006). Si bien la evidencia epidemiológica no resulta aún convincente para demostrar la asociación entre el

hábito de fumar y el riesgo de desarrollar cáncer de próstata (Butler *et al.*, 2009 ; Waters *et al.*, 2009) se ha sugerido que la exposición al tabaco podría favorecer la progresión de tumores más agresivos (Zu *et al.*, 2009) además de aumentar la susceptibilidad del individuo frente a otros factores de riesgo como la dieta (Dietrich *et al.*, 2003 ; Tomita *et al.*, 2011).

Existe una vasta evidencia que afirma que la alimentación juega un papel preponderante en la prevención del cáncer. La dieta representa una fuente de exposición a innumerables componentes que pueden modular el riesgo de enfermar por cáncer, a la vez que determina el estado nutricional del individuo, el cual es también un factor determinante para esta enfermedad (WCRF, 2007). Debido a la importancia de la misma y considerando la complejidad que requiere su análisis, este tema será desarrollado con mayor profundidad en el apartado 1.3.1. de este capítulo.

Uno de los problemas emergentes para la salud pública es la obesidad, que se ha convertido en el trastorno metabólico más prevalente, incluso desde edades tempranas. El exceso de peso a expensas de tejido adiposo, se acompaña de una serie de alteraciones en la regulación de múltiples vías hormonales, entre ellas el incremento de la secreción de insulina y citoquinas inflamatorias y la disminución de los niveles de adiponectina y testosterona. Estos mecanismos han sido asociados a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata (Tewari *et al.*, 2012).

La práctica de actividad física regular es también un importante factor modulador del riesgo de desarrollar ECNT. Si bien la evidencia es aún inconsistente para afirmar una asociación directa entre el nivel de actividad física y la ocurrencia de cáncer de próstata, diversos estudios epidemiológicos reportaron un menor riesgo de desarrollar los tipos de tumores malignos de próstata más agresivos ante niveles crecientes de actividad física (Wilson *et al.*, 2012).

Como fue mencionado anteriormente, el estudio de la red causal del cáncer requiere de un abordaje holístico que considere no solo las características propias del individuo, sino también aquellas variables del contexto que pueden influir en la ocurrencia de la enfermedad. Tal es el caso de algunos contaminantes ambientales tanto naturales como provenientes de la actividad humana, que pueden aumentar el riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer en individuos expuestos. Entre los contaminantes naturales más abundantes en la Provincia de Córdoba se encuentra el arsénico cuyas altas concentraciones en gran parte del territorio de esta provincia son ampliamente reconocidas (Francisca y Carro Pérez, 2009). Asimismo los plaguicidas, como producto del fuerte crecimiento de la actividad agropecuaria de las últimas décadas, resultan un importante aporte al estudio de

la etiología del cáncer (Lantieri *et al.*, 2011) por lo que merecen una atención especial que se desarrollará en el apartado 1.3.2. de este capítulo.

1.3.1. Alimentación y riesgo de cáncer de próstata

La alimentación es un fenómeno complejo que implica no solo la satisfacción de requerimientos fisiológicos del organismo, sino además es un hecho social y cultural que ha variado a lo largo de la historia del hombre en respuesta a diversos procesos de urbanización, industrialización, globalización, entre otros (WHO, 2002). Las transformaciones cualitativas y cuantitativas de los sistemas de producción de alimentos y por lo tanto de los patrones de consumo de los individuos, han permitido reducir algunas deficiencias nutricionales específicas. Sin embargo, en las últimas décadas estas mejoras se han visto acompañadas de algunos cambios adversos en la composición de la dieta tales como el incremento del aporte energético a expensas de un elevado consumo de grasas, azúcares y otros carbohidratos refinados y una disminución en la ingesta de alimentos de origen vegetal fuente de fibra, ácidos grasos poliinsaturados y micronutrientes. Estos cambios en las características de la dieta, se presentan frecuentemente asociados a la obesidad y a una vida sedentaria. De este modo, los hábitos alimentarios, como parte del estilo de vida de los individuos, influyen de diversas maneras en la composición corporal, el nivel de actividad física, la expectativa de vida, en los procesos de salud-enfermedad y por lo tanto se reflejan en los patrones de morbi-mortalidad de la población, mostrándose así, cómo el fenómeno de *Transición Nutricional*, acompaña a la *Transición Epidemiológica* (Popkin, 2002).

Numerosos estudios epidemiológicos han analizado los hábitos alimentarios en relación a diversos tipos de cáncer. La evidencia sugiere que el consumo de algunos alimentos, sus formas de cocción y los nutrientes contenidos en ellos, pueden actuar modulando el riesgo de enfermar por cáncer (WCRF, 2007). Se ha sugerido un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata asociado a elevadas ingestas de productos lácteos y grasas así como a patrones alimentarios caracterizados por una alta ingesta de carnes rojas, alimentos procesados y un bajo consumo de vegetales. En contraste, aquellos patrones que incluyen elevadas ingestas de pescados, vegetales, cereales integrales y legumbres, disminuirían el riesgo (Nielis *et al.*, 2012).

Tradicionalmente, en el campo de la Epidemiología Nutricional, se ha estudiado la dieta enfatizando el análisis en algunos nutrientes y alimentos de manera aislada. Sin embargo, con el tiempo este enfoque presentó algunas limitaciones conceptuales y

metodológicas debido a que la alimentación implica la incorporación de diversos nutrientes de manera simultánea a través del consumo de numerosos y variados alimentos combinados en una misma preparación. Por lo tanto, analizar individualmente el efecto de cada componente alimentario por separado, puede ocasionar interpretaciones incorrectas dado que no permite considerar las interacciones de unos con otros. Además el efecto de un solo nutriente puede ser muy pequeño para ser detectado, mientras que, el efecto acumulativo de múltiples nutrientes presentes en la alimentación habitual podría detectarse con mayor precisión (Hu, 2002).

De acuerdo a lo expuesto, la identificación de patrones alimentarios, resulta ser una herramienta metodológica superadora tanto para la interpretación de los resultados como para el posterior diseño de recomendaciones alimentarias como medida de prevención dirigida a la comunidad. Un patrón alimentario resume en una única medida de exposición a la dieta, información acerca de la naturaleza, calidad, cantidad, proporciones y frecuencia de consumo de diferentes alimentos y bebidas que resultan dominantes en la alimentación de un individuo (WCRF, 2007; Kac *et al.*, 2007.)

En la línea de investigación que integra el presente trabajo, se están desarrollando desde el año 2007, estudios para caracterizar los patrones alimentarios de la población de Córdoba y su asociación con el cáncer colorrectal, mamario, prostático y de vías urinarias (Pou *et al.*, 2014; Tumas *et al.*, 2014; Pou *et al.*, 2012). Respecto al cáncer de próstata, se han identificado cuatro patrones alimentarios que resultaron característicos de la población estudiada denominados *Patrón Tradicional* (cuyos alimentos dominantes fueron las carnes rojas grasas, huevos y cereales y vegetales amiláceos), *Patrón Bebidas Azucaradas* (gaseosas y jugos con azúcar), *Patrón Típico Mesurado* (carne roja magra e infusiones) y *Patrón Prudente* (frutas y vegetales no amiláceos y lácteos) (Niclis, 2013). Esta investigación mostró que una alta adherencia al *Patrón Tradicional* y al *Patrón Bebidas Azucaradas*, se asocia a un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de próstata. Se observó además que la adherencia media al *Patrón Típico Mesurado*, presenta un efecto promotor de este cáncer. La adherencia al *Patrón Prudente*, no mostró asociación.

Considerando la necesidad de ahondar en el estudio de la relación dieta-cáncer de próstata, es que el presente trabajo de investigación retoma los patrones alimentarios definidos por Niclis (2013), incorporando al análisis otras variables de exposición como los contaminantes ambientales que se describirán a continuación.

1.3.2. Exposición a contaminantes ambientales y riesgo de cáncer de próstata

1.3.2.1. Arsénico

El arsénico es un metaloide ampliamente distribuido en la corteza terrestre, presente en cantidades variables en todo tipo de rocas, suelos, aire y agua tanto subterránea como superficial (OMS, 2001). Es uno de los elementos tóxicos más abundantes de la naturaleza y su impacto sobre la salud representa una problemática importante para países como Argentina, Chile, Bolivia, Brasil, Perú, México, India, China, Bangladesh, Tailandia y Estados Unidos, por ser las regiones más afectadas por este contaminante.

En América del Sur, la presencia de arsénico en el ambiente se debe tanto a procesos geológicos relacionados al volcanismo terciario y cuaternario que se generan en la Cordillera de los Andes, como a la explotación minera y producción y refinación de metales y en menor proporción al empleo de plaguicidas arsenicales orgánicos (Castro de Esparza, 2004).

Este contaminante natural llega a la población por dos vías principales de exposición, la inhalación y la ingesta a través de un componente dietario, el agua de bebida. En Argentina, la presencia de arsénico en el agua es fundamentalmente de origen natural y en menor medida procede de la actividad agrícola. Las aguas subterráneas en las zonas de la llanura Chaco-Pampeana, Puna y Cuyo, presentan concentraciones de arsénico que varían desde 0,05 mg/L hasta valores mayores a 1mg/L (Benitez *et al.*, 2000).

El arsénico se acumula en el organismo por exposición crónica produciendo diferentes afecciones. Las primeras manifestaciones patológicas asociadas a la ingesta prolongada de aguas arsenicales, fueron descriptas a principios del siglo pasado (1913) por el Dr. Mario Goyenechea, quién las denominó "enfermedad de Bell Ville" nombre de la ciudad de la Provincia de Córdoba donde se observó el mayor número de enfermos (Goyenechea, 1917). La patología fue estudiada en profundidad por Ayerza (1917) y posteriormente Tello (1951) acuñó el nombre "Hidro-Arsenicismo Crónico Regional Endémico" (HACRE) a esta enfermedad que se caracteriza por hiperqueratosis y otras lesiones dérmicas, así como alteraciones sistémicas cancerosas y no cancerosas luego de un periodo variable de exposición a concentraciones mayores a 10 µg/L de arsénico en el agua de bebida. El consumo crónico de agua contaminada con este metaloide también se ha asociado a patologías vasculares de las extremidades inferiores, diabetes, hipertensión arterial, trastornos reproductivos y diversos tipos de cáncer, entre ellos cáncer de piel, pulmón, vejiga, riñón y próstata (Christoforidou *et al.*, 2013; Rahman y Naidu, 2009; Brüske-Hohlfeld, 2009; Benbrahim-Tallaa y Waalkers, 2008).

Estudios epidemiológicos llevados a cabo en Córdoba, encontraron elevadas tasas de mortalidad por cáncer de vejiga y pulmón en regiones con altos niveles de arsénico en agua (Bergoglio, 1968). Investigaciones posteriores en Argentina y Chile observaron además un riesgo incrementado de cáncer de pulmón (Aballay *et al.*, 2012; Hopenhayn-Rich *et al.*, 1998; Smith *et al.*, 1998; Ferreccio *et al.*, 2000), vejiga, (Aballay *et al.*, 2012; Hopenhayn-Rich *et al.*, 1996; Bates *et al.*, 2004; Pou *et al.*, 2011), y riñón (Hopenhayn-Rich *et al.*, 1998; Rivara *et al.*, 1997) en poblaciones expuestas.

Los principales mecanismos celulares que regulan la carcinogénesis inducida por la exposición crónica a arsénico se relacionan a reacciones de genotoxicidad, desregulación del ciclo celular, alteraciones en la diferenciación celular, alteración de señales de transducción, inhibición enzimática y bloqueo de la cadena respiratoria; todos mecanismos relacionados directa o indirectamente con un incremento del estrés oxidativo (Bhadauria y Flora, 2007). Se ha sugerido que estos efectos prooxidantes pueden ser controlados por algunas vitaminas, zinc, selenio y polifenoles flavonoides aportados por la dieta (Soria *et al.*, 2010).

En base a la vasta evidencia experimental y epidemiológica referida a los efectos que produce la exposición crónica a arsénico sobre la salud humana, el grupo de expertos de la IARC lo ha clasificado dentro del Grupo I: carcinógeno para humanos (IARC, 2004) y han llevado a disminuir las concentraciones máximas permitidas en el agua para consumo humano. El valor sugerido por la OMS es de 10 µg/L (OMS, 2006); este valor representa la cantidad total de arsénico en el agua incluyendo sus formas orgánicas e inorgánicas y coincide con el nivel máximo establecido desde el año 2006 por la Agencia de Protección Ambiental de EEUU (EPA, 2014). A partir de 2007, este valor también fue adoptado por el Código Alimentario Argentino (ANMAT, 2007).

En las investigaciones precedentes llevadas a cabo en la Provincia de Córdoba, la valoración de la exposición a través del agua de bebida ha sido realizada a partir de mediciones del contenido de este contaminante en el agua de pozos que, en ese entonces, abastecían diferentes departamentos provinciales. Sin embargo, el contenido de arsénico en el agua que esta población utiliza efectivamente para beber y preparar alimentos, no ha sido aún indagada, así como tampoco se ha investigado acerca de su asociación con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Por tal motivo, y considerando que en esta provincia existe un 89,8% de superficie cuyas aguas subterráneas están afectadas con concentraciones superiores al nivel permitido por la legislación vigente (Francisca y Carro Pérez, 2009), uno de los objetivos de esta investigación se centra en analizar la posible asociación entre la ingestión habitual de agua con diferentes concentraciones de arsénico y el riesgo de desarrollar neoplasias malignas de próstata.

1.3.2.2. Plaguicidas

El crecimiento poblacional a nivel mundial ha determinado en gran medida la necesidad de aumentar la producción de alimentos y con ello la actividad agrícola. La Provincia de Córdoba no es ajena a esa realidad habiéndose registrado un notable incremento en la superficie cultivada que casi se triplicó en los últimos 20 años (2.797.800 hectáreas sembradas en la campaña 1992-93 a 8.378.143 hectáreas en la campaña 2012/13) (MAGyP, 2013). Los principales cultivos de esta provincia son maíz, trigo, sorgo, maní y soja, ésta última principal responsable del incremento de hectáreas sembradas en las últimas décadas.

Esta expansión de la superficie agrícola y el tipo de modelo productivo vigente, han favorecido la utilización de volúmenes crecientes de productos químicos empleados como fertilizantes y para el control de plagas. Si bien estos productos ayudan a maximizar el rendimiento de la cosecha, presentan un importante impacto ambiental por la contaminación que provocan en el suelo, el agua y el aire además de causar intoxicación de animales, inclusive el hombre (Ministerio de Salud de la Nación, 2007).

En un estudio llevado a cabo en la línea de investigación que enmarca el presente trabajo de tesis, se analizan las prácticas laborales en una cohorte de trabajadores agrícolas encargados de la aplicación de plaguicidas. Resultados preliminares respecto a la frecuencia de uso de los plaguicidas, mostraron que los herbicidas más difundidos son el glifosato (98%) seguido por el 2,4D (89,3%) y la atrazina (87,4%). En cuanto al uso de los insecticidas, se observó que el más aplicado fue la cipermetrina, empleada por 94,7% de los sujetos, seguida por clorpirifos (78,2%) y endosulfán (69,2%). Entre los fungicidas, se utilizan Pyraclostrobin + Epoxiconazole (34,6%), y Carbendazim (30,9%) (Lantieri *et al.*, 2009). Este estudio también encontró que el 30% de los trabajadores vive a una distancia de 100 metros o menos de la zona de cultivo más próxima y que más de la mitad de ellos tienen una antigüedad en su tarea mayor a los 5 años y trabajó una superficie anual aproximada de hasta 5.000 ha en el último año (Lantieri *et al.*, 2011).

Los efectos que la exposición a plaguicidas produce sobre la salud del hombre dependen del tipo de producto empleado, su toxicidad, la cantidad utilizada, el tiempo de exposición y las circunstancias en las que se los utiliza. Exposiciones masivas y en cortos períodos de tiempo pueden ocasionar intoxicaciones agudas graves, mientras que la exposición prolongada de menor intensidad, promueve afecciones asociadas a dosis acumulativas con largos periodos de latencia (Ministerio de Salud de la Nación, 2007).

La asociación entre la exposición a plaguicidas y la incidencia de cáncer está siendo investigada. El Agricultural Health Study (AHS), estudio longitudinal de gran envergadura

iniciado en Estados Unidos en 1993 para investigar acerca de los potenciales efectos que los plaguicidas tienen sobre la salud en una cohorte de trabajadores agrícolas y sus familias, ha mostrado asociación de diversos tipos de plaguicidas y una incrementada incidencia de cáncer de pulmón, páncreas, colon, vejiga, próstata, cerebro y leucemia, entre otros (Alavanja *et al.*, 2013)

La investigación del rol de los plaguicidas sobre el riesgo de desarrollar cáncer de próstata se torna dificultosa debido a la variedad de productos utilizados simultáneamente por los agro-aplicadores, lo cual dificulta la identificación de aquellos que poseen mayor capacidad carcinogénica y por ser esta patología propia de edades avanzadas, momento en que los individuos ya no se encuentran en actividad laboral (Koutros *et al.*, 2013). Sin embargo, algunos hallazgos han sido publicados sugiriendo que el cáncer de próstata estaría principalmente asociado a la utilización de fonofos y de bromuro de metilo; además el riesgo relativo parece ser mayor en individuos con antecedentes familiares de la enfermedad (Weichenthal *et al.*, 2010).

De acuerdo a la evidencia existente acerca del rol que tiene sobre la salud la exposición a contaminantes ambientales y los estilos de vida poco saludables y considerando además la escasez de investigaciones a nivel local, es que la presente investigación pretende realizar un aporte al conocimiento de la compleja red causal del cáncer, contribuyendo así a la detección de grupos poblacionales vulnerables y otorgando evidencia científica de utilidad como insumo a quienes toman decisiones en lo referido al diseño de políticas públicas inherentes a la salud humana y ambiental.

1.4. Hipótesis

El consumo de agua con concentraciones de arsénico superiores a 10 µg/L, la exposición a plaguicidas y los hábitos alimentarios poco saludables, presentan un efecto sinérgico que incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de próstata.

1.5. Objetivos

Objetivo General

- Determinar cómo influye la presencia de contaminantes naturales y de origen antrópico, en la distribución del cáncer de próstata en la provincia de Córdoba, considerando las características bio-socio-culturales y alimentarias de las poblaciones de regiones con diferentes niveles de exposición, brindando así herramientas para el diseño e implementación de políticas de prevención en salud pública.

Objetivos Específicos

- Analizar la asociación entre la exposición ambiental a contaminantes y la incidencia de cáncer de próstata.
- Identificar si el arsénico y los plaguicidas constituyen factores de riesgo para padecer cáncer de próstata, considerando las características bio-socio-culturales de los sujetos.
- Valorar la asociación existente entre el arsénico en agua de bebida y el cáncer de próstata en zonas de Córdoba con distinta actividad agropecuaria.
- Evaluar si existe sinergia entre la exposición a arsénico, plaguicidas y factores bio-socio-culturales y alimentarios en el riesgo de desarrollar cáncer de próstata en la provincia de Córdoba.

CAPÍTULO 2. MÉTODOS

2.1. Descripción general de la investigación

La presente Tesis Doctoral, es parte de una línea de investigación en Epidemiología Ambiental del Cáncer en Córdoba que data del año 2004 y se viene desarrollando en el marco de varios proyectos (FONCYT-ANPCYT PICT 2008 N° 1814, SECYT 2010 Res 214/10, SECYT 2012 Res 162/12, FONCYT-ANPCYT PICT 2012 N° 1019).

Esta investigación analizó en una primera etapa, la variabilidad territorial de las tasas de incidencia de cáncer de próstata en la Provincia de Córdoba en relación a la exposición ambiental a contaminantes naturales y de origen antrópico, tales como el arsénico y los plaguicidas, mediante un diseño de estudio ecológico y posteriormente, en regiones de la Provincia con exposiciones ambientales diferentes, valoró el riesgo de desarrollar la enfermedad a nivel individual mediante un estudio de casos y controles, considerando variables bio-socio-culturales y alimentarias de la población.

2.2. Estudio Ecológico: exposición global a contaminantes

2.2.1. Diseño del estudio ecológico

Los estudios ecológicos son de carácter exploratorio y examinan la frecuencia de un evento de salud en relación a un factor de interés, sobre un nivel poblacional. De este modo, las unidades de observación en este tipo de estudios corresponden a poblaciones delimitadas geográficamente, que pueden analizarse según diferentes niveles de agregación (pedanía, departamento, provincia) (Szklo y Nieto, 2007). Los estudios ecológicos resultan de utilidad para la exploración de patrones geográficos que sugieran la existencia de asociaciones de etiología ambiental así como la generación de hipótesis para un posterior estudio a nivel de los individuos.

La presente investigación propuso analizar una medida agregada de enfermedad (incidencia de cáncer de próstata) en cada unidad de análisis (pedanía) en relación a medidas ecológicas de exposición (concentración media de arsénico en agua subterránea y nivel de exposición a plaguicidas). Se consideraron además, en estructuras jerárquicas de agregación superiores, otras variables que colaboran en la explicación del fenómeno

contextual de exposición tales como el desarrollo socioeconómico de cada departamento y la mortalidad por cáncer de pulmón como variable *proxy* del hábito de fumar.

2.2.2. Variables de estudio

2.2.2.1. Variable respuesta

- *Tasa de incidencia de cáncer de próstata.*

Es una variable que indica la frecuencia de nuevas ocurrencias de un evento de salud que se produce en un periodo determinado en una población especificada (Bhopal, 2002). Para el presente trabajo se define como el número de nuevos casos de cáncer de próstata cada 100.000 habitantes en el periodo de un año y fue considerada como una variable de distribución Poisson para su análisis.

Las tasas de incidencia de cáncer de próstata del año 2007, ajustadas por edad y estandarizadas con la población mundial de referencia (Bray *et al.*, 2002) fueron calculadas para cada pedanía en base a los datos suministrados por el Registro de Tumores de la Provincia de Córdoba.

2.2.2.2. Covariables de exposición

- *Concentración media de arsénico en agua subterránea*

Es una variable que expresa la concentración de arsénico ($\mu\text{g/L}$) en el agua subterránea de cada pedanía de la provincia de Córdoba. Estos datos provenientes de las bases combinadas de DIPAS, OSN y UNC, se obtuvieron de mediciones de pozos de agua rurales utilizados para el abastecimiento de agua de la población (Francisca y Carro Pérez, 2009). Para algunos análisis esta variable fue categorizada tomando como punto de corte para establecer la categoría de referencia, el nivel máximo de arsénico en agua establecido por la OMS como apto para consumo humano ($10 \mu\text{g/L}$).

-Índice de exposición a plaguicidas

Para cuantificar la exposición a plaguicidas, se construyeron índices de exposición acumulada (IEP) a los plaguicidas más frecuentemente utilizados en la Provincia de Córdoba desde el año 1997 hasta el 2007: glifosato (herbicida), cipermetrina (insecticida) y ópera (fungicida resultante de la combinación de los principios activos pyraclostrobin y epoxiconazol) (Lantieri *et al.*, 2011). El índice se calculó para cada plaguicida como la sumatoria de la cantidad de hectáreas sembradas en el periodo mencionado de cada cultivo que utiliza glifosato/cipermetrina/ópera, multiplicado por la cantidad de aplicaciones anuales, dividido por la superficie del departamento (Santamaría-Ulloa, 2009). Los datos de la superficie sembrada en cada departamento de la Provincia de Córdoba, se obtuvieron del Sistema Integrado de Información Agropecuaria del Ministerio de Agricultura Ganadería y Pesca de la Nación (MAGyP, 2013).

$$IEP = \frac{\sum_{i=1}^n h_i n_i}{\text{superficie del departamento}}$$

Donde i representa a los cultivos agrícolas (1,2,...k), h_i representa la cantidad de hectáreas cultivadas tratadas con plaguicida para el cultivo i desde 1997 hasta 2007 y n_i el promedio anual de aplicaciones de plaguicida para cada cultivo i .

2.2.3. Análisis estadístico

Con el propósito de describir los patrones de distribución geográfica de la ocurrencia de cáncer de próstata, se construyó un mapa que representa las tasas de incidencia de la enfermedad de cada departamento provincial calculadas previamente. Asimismo, la exposición a los contaminantes estudiados fueron representados en mapas en los cuales, según gradiente de color descendente, se muestran las regiones de la provincia de mayor a menor exposición. El mapa de la exposición a arsénico fue construido a partir de la concentración de arsénico de agua subterránea de cada pedanía. Para describir la exposición a plaguicidas, se construyó un mapa para cada plaguicida (glifosato/cipermetrina/ópera), que muestra de acuerdo a los índices calculados, la intensidad de la exposición en cada departamento de la Provincia de Córdoba.

En una etapa posterior de análisis, se aplicó un Modelo Poisson Multinivel con dos componentes de varianza para valorar la asociación entre los patrones de incidencia del cáncer de próstata y la exposición a los contaminantes ambientales anteriormente mencionados.

Los modelos multinivel están siendo aplicados en un número creciente de investigaciones epidemiológicas debido a que permiten considerar las estructuras jerárquicas de los datos y controlar de la variabilidad proporcionada por algunas variables medidas a diferentes niveles de agregación (Rabe-Hesketh y Skrondal, 2004; Merlo *et al.*, 2005).

Se ajustó un modelo de dos niveles, que agrupó los datos en estructuras jerárquicas (pedanías dentro de departamentos de la provincia) permitiendo así considerar la variabilidad aportada por fenómenos contextuales. La tasa de incidencia de cáncer de próstata fue la variable respuesta para cada pedanía (nivel 1 o unidad de análisis), dentro de cada departamento (nivel 2). Se incluyeron en el modelo, como covariables de efectos fijos del primer nivel, la concentración media de arsénico de cada pedanía (como variable categórica: $\leq 10\mu\text{g/L}$ - $> 10\mu\text{g/L}$) y los índices de exposición acumulada a glifosato (IEP glifosato), cipermetrina (IEP cipermetrina) y ópera (IEP ópera), como variables continuas. Debido a que no existen datos locales acerca de la exposición de la población a otros agentes tóxicos de singular importancia para el riesgo de cáncer, como es el caso del humo del cigarrillo, se ajustó este primer nivel del modelo incluyendo la mortalidad por cáncer de pulmón, como variable *proxy* del hábito de fumar (Ezzati y Lopez, 2004; Pou *et al.*, 2011). Como covariable con coeficiente aleatorio del segundo nivel se incluyó el índice de desarrollo socioeconómico de cada departamento (Díaz *et al.*, 2009). En este modelo, la varianza del valor esperado de la variable respuesta es descompuesta como la suma de las varianzas del nivel 1 y el nivel 2, controlando así las dos fuentes de variabilidad reconocidas.

Adicionalmente se ajustó un modelo de idénticas características al descrito a excepción de la concentración de arsénico en agua subterránea, que en este nuevo modelo fue categorizada en: $\leq 10\mu\text{g/L}$; 11 a $50\mu\text{g/L}$; $> 50\mu\text{g/L}$.

2.3. Estudio caso-control: exposición individual a patrones alimentarios, contaminantes ambientales y otros factores de riesgo

2.3.1. Diseño del estudio caso-control

Los estudios caso-control responden a la clasificación de estudios epidemiológicos observacionales analíticos y son frecuentemente utilizados para investigar la etiología de enfermedades raras con largos periodos de latencia. En este tipo de estudio se seleccionan de una misma población, un grupo de sujetos que posee la enfermedad que se desea estudiar (casos) y otro grupo de sujetos sanos, sin la enfermedad (controles). En ambos grupos se evalúan los posibles factores de riesgo a los que estuvieron expuestos en el pasado y a continuación se comparan las medidas de asociación entre los factores de riesgo y la enfermedad de interés (Kleinbaum *et al.*, 2007; Rothman y Greenland, 1998).

Desde el año 2007, y en la línea de investigación mencionada *ut supra* se vienen desarrollando estudios de tipo caso-control a fines de investigar acerca de factores ambientales asociados al desarrollo de los cánceres más incidentes en la Provincia de Córdoba.

En el estudio caso-control de cáncer de próstata (2008-2013), se identificaron 138 sujetos (casos) de sexo masculino con diagnóstico incidente histopatológicamente confirmado de adenocarcinoma de próstata (CIE-10 C61). De manera simultánea a la identificación de los casos, se seleccionaron al menos dos sujetos sanos (controles) por cada caso, de similares características a éstos en cuanto a edad (± 5 años) y lugar de residencia. Así, el grupo control quedó constituido por 288 individuos que además de reunir las características antes mencionadas, no habían desarrollado al momento del estudio ninguna enfermedad de tipo neoplásica ni condición crónica asociada. Fueron excluidos de la investigación aquellos individuos (casos o controles) que hubieran modificado sus hábitos alimentarios debido a creencias religiosas, culturales o por alguna patología que así lo requiriese. Para la identificación de los casos, se contó con la colaboración de profesionales de centros de salud estatales y privados de Córdoba Capital y otras localidades del interior provincial. La selección de los controles se efectuó mediante un muestreo aleatorio de los datos censales locales. Los sujetos seleccionados fueron invitados a participar voluntariamente de la investigación luego de ser informados adecuadamente acerca de la naturaleza del estudio, según las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos establecidas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS/OMS, 2002 y modificaciones). Luego de firmar el

consentimiento informado (Anexo I), los participantes fueron encuestados por la tesista y encuestadores entrenados a tal fin, para valorar la exposición en el pasado, a diversos factores de riesgo.

Se utilizó un cuestionario semi-estructurado para obtener datos antropométricos, socio-demográficos y del estilo de vida de los sujetos, así como también acerca de su historia médica personal y familiar. Para la obtención de datos alimentarios se utilizó un cuestionario de frecuencia cuali-cuantitativa de alimentos ya validado para otros estudios epidemiológicos llevados a cabo en la población de Córdoba (Navarro *et al.*, 2001). El cuestionario permitió obtener datos acerca de la frecuencia, cantidad y formas de cocción de los alimentos y bebidas consumidos habitualmente por el entrevistado en los 5 años previos al diagnóstico en los casos y al momento de la entrevista en los controles (Anexo II). Para precisar el tamaño de las porciones se utilizó un atlas fotográfico de alimentos también validado (Navarro *et al.*, 2000; Navarro *et al.*, 2007). La conversión de las porciones de cada alimento reportado a gramos (g) o centímetros cúbicos (cc) de alimento consumido por día y su posterior cuantificación de la ingesta diaria en términos de Calorías, macro y micronutrientes, se llevó a cabo empleando el software de análisis nutricional Nutrio 2.0 (Peyrano *et al.*, 1998).

En el momento de la encuesta se recolectó además, una muestra de agua de bebida de consumo habitual en el domicilio del entrevistado, a fin de determinar su contenido de arsénico.

Este proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Ética de Investigación en Salud (CIEIS), asignado por el Consejo de Evaluación Ética de Investigaciones en Salud (CoEIS) del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba (Anexo III) Luego de su aprobación, el protocolo de investigación y la responsable del mismo, fueron inscriptos en el Registro Provincial de Investigador en Salud –RePIS-: (Registro N° 345. Fecha 27/05/09) y en el Registro Provincial de Investigación en Salud –RePIS-: (Registro N° 1056. Fecha 04/09/09), ambos dependientes del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba (Anexo IV).

Criterios de inclusión de casos y controles:

Para los casos:

- Presentar diagnóstico incidente de adenocarcinoma de próstata cuya confirmación por análisis histopatológico haya sido realizado en no más de dos años previos a la aplicación de la encuesta.

- Tener residencia habitual en alguno de los departamentos de la Provincia de Córdoba que se mencionan a continuación: Córdoba Capital, Colón, Gral. San Martín, Juárez Celman, Punilla, San Alberto, San Javier o Río Cuarto.
- Dar su conformidad para participar en la investigación según los procedimientos bioéticos ya mencionados en el apartado 2.3.1.

Para los controles:

- Presentar como lugar de residencia la misma localidad que el caso correspondiente.
- Similar edad (± 5 años) que el caso correspondiente.
- No presentar ninguna de las siguientes patologías: diabetes, pólipos intestinales, gota, litiasis biliar, enfermedad de Chagas, asma, úlceras gástricas o duodenales, insuficiencia renal crónica, tumores benignos o malignos.

2.3.2. Toma de muestras de agua y determinación del contenido de arsénico

Como se mencionó en el apartado 2.3.1. al momento de la encuesta se recolectó una muestra de agua en el domicilio de 257 participantes seleccionados aleatoriamente en cada una de las zonas de recolección de datos del estudio caso-control, para analizar su contenido de arsénico con la finalidad de conocer si los individuos se encuentran expuestos a concentraciones no permitidas de este contaminante en el agua que consumen habitualmente. El origen del agua de la muestra correspondió al agua que los individuos declararon ingerir a diario como bebida.

Las muestras de agua se recolectaron en envases de polietileno previamente lavados y remojados en ácido nítrico al 10% durante 48 horas y enjuagados 8 veces con agua destilada y 3 veces con agua ultrapura. Una vez recolectadas, las muestras fueron acidificadas con ácido nítrico al 1%, filtradas con filtros de 0,45 μm y conservadas a 4°C hasta el momento del análisis (Meza *et al.*, 2004). La concentración de arsénico se determinó por Espectrofotometría de Absorción Atómica con Sistema de Inyección en Flujo (FIAS), ya que es un procedimiento muy utilizado para la medición de arsénico por permitir el análisis con menor volumen de muestra, disminuir la cantidad de residuos y de arsina (de alta toxicidad), y posibilitar la automatización de la técnica. El límite de detección de este método es 0,10 $\mu\text{g/L}$ (Armienta *et al.*, 2009). Las muestras fueron analizadas por el Instituto

2.3.3. Zonas de recolección de datos

El estudio caso-control fue desarrollado en cuatro zonas del territorio provincial, que presentaron diferente exposición ambiental a arsénico y plaguicidas y en el departamento Capital. Las zonas se definieron según se muestra en la Figura 1 considerando los departamentos de mayor y menor contenido de arsénico en agua subterránea (Francisca y Carro Pérez, 2009) y aquellos cuyos índices de exposición acumulada a glifosato/cipermetrina/ópera, mostraron mayor y menor intensidad. En la Figura 2 se observa la distribución geográfica de las zonas con diferente exposición en el territorio de la Provincia de Córdoba, según los departamentos seleccionados.

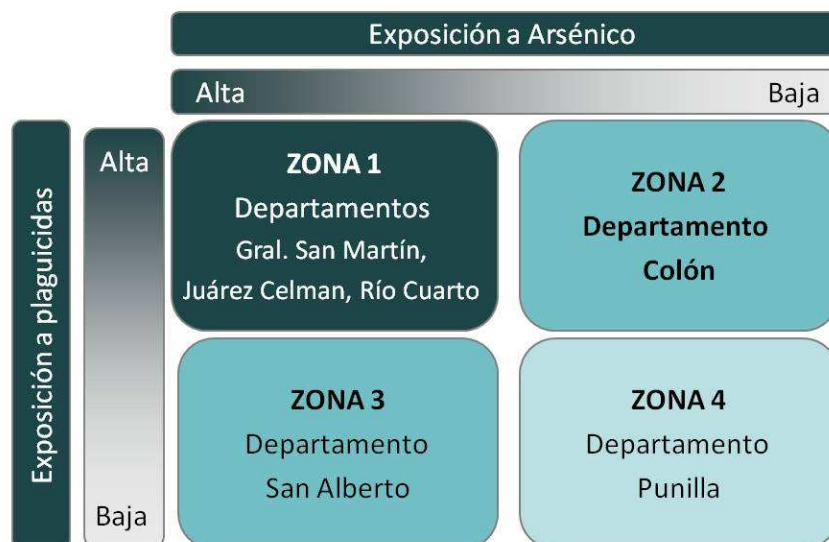
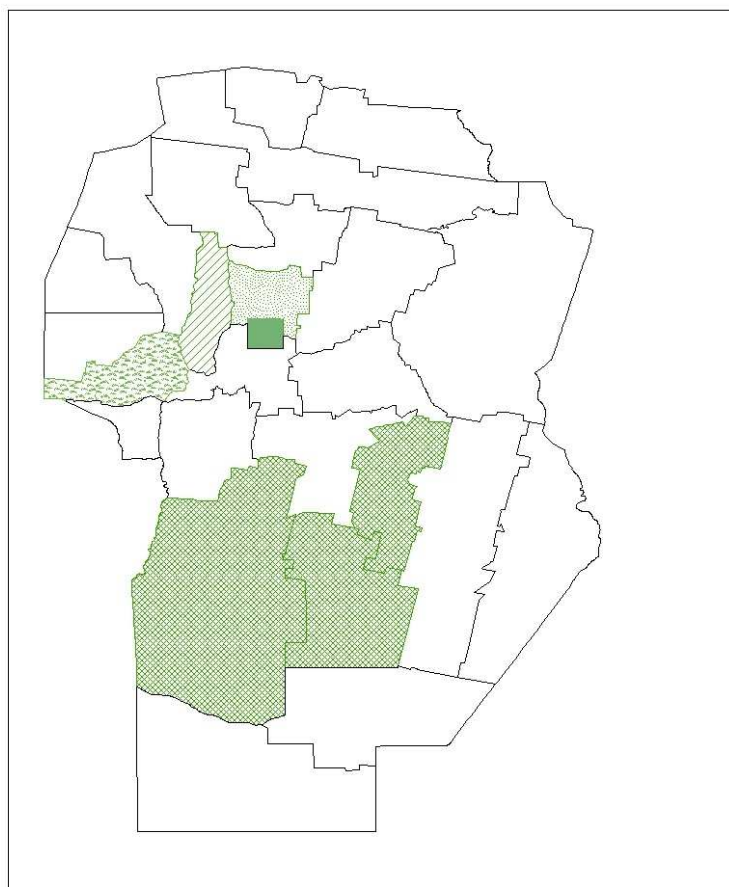

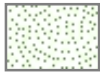



Figura 1. Cuadro determinación de las zonas según intensidad de exposición a arsénico y plaguicidas.



- 
Zona 1: Departamentos Gral. San Martín, Juárez Celman, Río Cuarto.
Alta exposición a plaguicidas – Alta exposición a arsénico.

- 
Zona 2: Departamento Colón.
Alta exposición a plaguicidas – Baja exposición a arsénico.

- 
Zona 3: Departamento San Alberto.
Baja exposición a plaguicidas – Alta exposición a arsénico.


- 
Zona 4: Departamento Punilla. Baja exposición a plaguicidas – Baja exposición a arsénico.

Figura 2. Zonas de la Provincia de Córdoba con diferente exposición a arsénico y plaguicidas.

2.3.4. Identificación de Patrones Alimentarios y cálculo de escores de adherencia.

Como ha sido descripto previamente, uno de los ejes de la línea de investigación en la que se desarrolla este trabajo, se ha centrado en la identificación de patrones alimentarios característicos de la población de la Provincia de Córdoba y su asociación con el riesgo de desarrollar cáncer.

Específicamente para cáncer de próstata, Niclis *et al.* (2013) identificaron cuatro patrones denominados *Patrón Tradicional*, *Patrón Bebidas Azucaradas*, *Patrón Típico Mesurado* y *Patrón Prudente* (Niclis, 2013). Estos patrones surgen a partir del análisis de los datos alimentarios de un colectivo de sujetos sanos de sexo masculino procedentes del grupo de controles de todos los estudios caso-control del Grupo de Epidemiología Ambiental del Cáncer en Córdoba durante el periodo 2006-2012. La estrategia metodológica empleada por Niclis (2013) es descripta brevemente a continuación ya que en este trabajo es tomada como base para calcular la adherencia de los participantes del estudio caso-control a cada uno de los patrones alimentarios.

Los cuatro patrones alimentarios mencionados anteriormente fueron identificados mediante un análisis factorial de componentes principales (AFCP) (Johnson y Wichern, 2002) . Este análisis permite reducir la dimensión de trabajo para explicar la variabilidad entre las variables alimentarias observadas (consumo de grupos de alimentos) en términos de un menor número de variables no observadas llamadas factores (patrones). El AFCP examina la matriz de correlaciones entre las variables alimentarias y detecta características subyacentes (o factores) que explican la mayor parte de la variabilidad total de la matriz. Así, este procedimiento fue empleado para describir de manera sintética un gran número de variables, en este caso las numerosas variables alimentarias fueron resumidas en un conjunto más pequeño de variables (patrones) que capturan las principales características alimentarias de la población en estudio (Reedy *et al.*, 2010).

En el AFCP implementado, se incluyeron los consumos de 12 grupos de alimentos³ y se retuvieron 4 factores (patrones) los cuales fueron denominados de acuerdo al significado de la combinación de los alimentos o grupos de alimentos que resultaron dominantes en el análisis (carga absoluta del factor rotado mayor o igual a 0,60) (Edefonti *et al.*, 2008). Para la

³ La totalidad de los ítems alimentarios fueron clasificados en 12 variables alimentarias de acuerdo a su potencial efecto sobre el riesgo de cáncer de próstata, considerando además su representatividad en la dieta argentina. Estas variables fueron los consumos medios diarios de lácteos, carnes rojas magras, carnes rojas grasas, huevos, frutas y vegetales no amiláceos, cereales refinados y vegetales amiláceos, azúcares y confituras, grasas, aceites vegetales, infusiones, vino, bebidas azucaradas.

determinación del número de componentes a ser retenidos, se consideró el porcentaje de la varianza explicada por cada factor así como la interpretabilidad de los mismos (Hu, 2002).

Así, en este estudio se calcularon los coeficientes de puntuación o escores de cada factor estimado. A cada sujeto le corresponde entonces, un valor o escore para cada patrón que indica el grado en que su dieta se ajusta (o adhiere) a cada uno de los patrones alimentarios identificados.

2.3.5. Variables de estudio

A partir de la hipótesis propuesta se estableció como variable respuesta la presencia/ausencia de cáncer de próstata y como covariables la adherencia a los patrones alimentarios *Tradicional* y *Bebidas azucaradas*, el contenido de arsénico en agua de bebida, la ocupación del entrevistado. Otras variables intervinientes (o de ajuste) también consideradas en la etapa de modelación para la estimación de riesgos fueron la edad, el índice de masa corporal (como indicador del estado nutricional del individuo), el aporte calórico de la dieta, el hábito de fumar y el tiempo de exposición al agua de bebida de la cual se obtuvo la muestra para determinar su contenido de arsénico. La presencia de antecedentes familiares de la enfermedad, fue incorporada en los modelos como variable de agrupamiento (variable *cluster*). Asimismo fueron definidas otras variables presentadas a fines descriptivos en la fase exploratoria del análisis de datos, como el nivel educacional y socioeconómico, la actividad física y el consumo de alimentos y nutrientes.

2.3.5.1. Variable respuesta

- *Ocurrencia de cáncer de próstata*: variable de naturaleza dicotómica definida como la presencia/ausencia de adenocarcinoma de próstata (CIE-10 C61).

2.3.5.2. Variables de exposición

- *Escore de adherencia a Patrones Alimentarios*: variable cuantitativa continua que indica el grado en que el consumo alimentario de cada sujeto se ajusta al *Patrón Tradicional*

y *Patrón Bebidas Azucaradas*. A partir de la distribución de este score, se establecieron tres categorías definiendo los puntos de corte según terciles de dicha distribución para el grupo de individuos sanos (controles). Cada participante del estudio caso-control fue asignado a una categoría, adherencia baja, media o alta, según su score corresponda al primer, segundo o tercer tercil respectivamente.

- *Contenido de arsénico en agua de bebida* ($\mu\text{g/L}$): variable cuantitativa continua obtenida a partir de la medición por espectrofotometría de absorción atómica (FIAS) de la concentración de arsénico contenida en el agua de bebida habitual de cada participante del estudio. Para algunos análisis esta variable fue categorizada considerando el nivel máximo de arsénico en agua establecido por la OMS como apto para consumo humano (OMS, 2006), como punto de corte para establecer la categoría de referencia quedando definidas 3 categorías: $\leq 10 \mu\text{g/L}$; 11 a $30 \mu\text{g/L}$; $>30 \mu\text{g/L}$.

- *Exposición ocupacional*: variable nominal que categorizó a los participantes según su ocupación laboral. Se consideró la ocupación principal del entrevistado desarrollada por al menos 10 años, ya sea que se encontrara en ejercicio de la misma al momento de la entrevista o que ya hubiera cesado la actividad. Así las categorías establecidas fueron:

- Trabajadores agropecuarios: trabajadores que desarrollan su actividad laboral realizando tareas agrícolas en ámbitos rurales.
- Trabajadores de industrias con exposición a productos químicos: colorantes, pinturas, textil, plástico, caucho, cuero, carbón, automotor.
- Trabajadores con ocupaciones de bajo riesgo: ocupaciones no relacionadas a la actividad agropecuaria ni industrial.

2.3.5.3. Variables de ajuste

- *Edad*: edad cumplida en años al momento de la entrevista. Es una variable de naturaleza cuantitativa continua.

- *Zona de residencia*: lugar de residencia del sujeto según lo descrito previamente en el apartado 2.3.3.

- *Índice de masa corporal (IMC)*: este índice es un indicador del estado nutricional que se calcula dividiendo el peso del individuo (kg) por la talla (m) elevada al cuadrado (kg/m^2). Para su cálculo se usaron medidas de peso y talla reportados por el individuo al momento de la encuesta, y se consideró el peso correspondiente a 5 años atrás. Es una variable de naturaleza cuantitativa continua.

- *Valor energético total (VET)*: es una variable de naturaleza cuantitativa continua que representa la ingesta energética promedio por día (Calorías/día) y se calculó a partir de la sumatoria del aporte calórico de cada uno de los alimentos y bebidas consumidos por el encuestado en promedio por día.

- *Tiempo de exposición al agua de bebida habitual*: variable cuantitativa continua definida como el tiempo transcurrido (en años) que el individuo utilizó el agua de la cual se obtuvo la muestra para la determinación del contenido de arsénico, como agua de bebida habitual.

- *Hábito de fumar*: es una variable dicotómica (fumador/no fumador), en la cual la categoría de fumador implica que el entrevistado presenta dicho hábito al momento de la entrevista o lo ha mantenido al menos durante un año en el pasado. La categoría de no fumador, contiene a aquellos individuos que declararon nunca haber fumado, o haberlo hecho durante un periodo menor a un año.

- *Antecedente familiar de cáncer de próstata*: variable dicotómica (presenta/no presenta). Se consideró la respuesta positiva (con antecedente) cuando el individuo declaró que al menos un familiar de primer grado (padre, madre o hermanos) padecía o había padecido cáncer de próstata.

2.3.5.4. Otras variables descriptas

Variables socio-demográficas

- *Edad*: variable cuantitativa continua que a fines descriptivos fue categorizada en cuatro estratos: menor o igual a 60 años, de 61 a 70 años, de 71 a 80 años y mayor o igual a 81 años.

- *Nivel de instrucción*: máximo nivel de instrucción alcanzado por el entrevistado o jefe de hogar. Esta variable fue categorizada de la siguiente manera:

- Bajo: personas sin instrucción, que nunca concurren a la escuela primaria o que, habiendo comenzado a cursarla, no alcanzaron a terminarla.
- Medio: aquellos sujetos que terminaron la escuela primaria y aquellos que ingresaron a la escuela secundaria pero no finalizaron ese nivel.
- Alto: personas que completaron sus estudios secundarios y aquellos que presentaron estudios terciarios o universitarios completos o incompletos.

- *Nivel socioeconómico (NSE)*: esta variable fue construida a partir de la combinación de las de la situación ocupacional y nivel de instrucción según se detalla en el anexo V Así, surgen cinco estratos de NSE: alto, medio-alto, medio, bajo y carenciado (Navarro *et al*, 2001). Para el presente trabajo estos estratos fueron reagrupados en tres categorías: bajo (NSE bajo + NSE carenciado), medio (NSE medio), y alto (NSE medio-alto + NSE alto).

Variables relacionadas al estilo de vida

- *Actividad Física*: corresponde a la actividad física habitual desarrollada por el individuo en su trabajo y en su tiempo libre, hace 5 años atrás o más, categorizada como leve, moderada o intensa según la intensidad.

- *Estado nutricional*: Esta variable se categorizó según el criterio de la OMS (WHO, 2006) tomando como referencia el índice de masa corporal de cada entrevistado. Así las categorías quedan establecidas en: Bajopeso: IMC <18,5, Normopeso: IMC entre 18,5 y 24,9, Preobesidad: IMC entre 25 y 29,9 y Obesidad: IMC ≥ 30.

- *Hábito de fumar*: además de la condición de fumador o no fumador, a fines descriptivos también se consideraron la cantidad de años que se presentó el hábito y el número de cigarrillos consumidos por día, ambas variables de naturaleza cuantitativa continua.

Variables alimentario nutricionales

- *Valor energético total (VET)*: variable cuantitativa continua obtenida según se detalla en el apartado 2.3.4.3. que a fines descriptivos se categorizó en terciles de acuerdo a la distribución de los controles. Así quedaron establecidas las categorías ingesta baja (primer tercil), ingesta media (segundo tercil), ingesta alta (tercer tercil).

- *Consumo de macronutrientes*: variables cuantitativas continuas representadas por la ingesta media diaria de hidratos de carbono, proteínas y grasas (g/día).

- *Consumo de micronutrientes*: variables cuantitativas continuas representadas por la ingesta media diaria de vitaminas A ($\mu\text{g}/\text{día}$), C (mg/día), E (mg/día) y D (mg/día) y minerales: calcio (mg/día), selenio (mg/día), fósforo (mg/día), hierro (mg/día) y zinc (mg/día).

- *Consumo de alimentos y bebidas*: variables cuantitativas continuas determinadas a partir de la estimación de la ingesta promedio diaria de cada alimento, los cuales fueron agrupados según su naturaleza y características nutricionales. Así quedaron establecidos los grupos de alimentos que se detallan a continuación:

- Lácteos (g ó cc/día): leche fluida o en polvo reconstituida, entera y descremada, yogur entero y descremado, ricota, quesos blandos, semiduros y duros. Debido a que todos los alimentos que constituyen este grupo tienen una composición nutricional similar pero presentan los nutrientes a diferentes concentraciones, se realizó una conversión de la ingesta diaria de leche y yogur a equivalentes de queso de la siguiente manera: 100cc de leche o yogur=30g de equivalentes de queso. Esta última medida fue usada en la sumatoria final del grupo a fines de equiparar el volumen de la ingesta de la leche y el yogur al volumen de los quesos.
- Carnes magras (g/día): cortes de carne (de vaca, cerdo, pollo o pescado) cuyo contenido lipídico sea menor a 14%. Se consideraron todos los métodos de cocción.
- Carnes grasas (g/día): cortes de carne roja (de vaca, cerdo, pollo o pescado) con alto contenido lipídico ($\geq 14\%$). Se consideraron todos los métodos de cocción.
- Huevos (g/día): clara, yema o huevo entero de gallina.
- Frutas (g/día): ananá, banana, ciruela, damasco, durazno, frutilla, kiwi, limón, manzana, mandarina, melón, naranja, sandía, uva. Se consideraron tanto las frutas frescas o cocidas.

- Vegetales no amiláceos (g/día): acelga, achicoria, ajo crudo o cocido, alcaucil, apio, arvejas frescas, berenjena, berro, brócoli, calabaza, cebolla cruda o cocida, coliflor, chaucha, espárrago, lechuga, pepino, pimiento, rabanito, repollo, tomate crudo o cocido, zanahoria cruda o cocida, zapallo. Se consideraron frescos o cocidos.
- Vegetales amiláceos (g/día): papa, batata y choclo. Se consideraron todas las formas de cocción.
- Cereales refinados (g/día): pan y productos de panadería, pastas, granos no integrales.
- Legumbres y cereales integrales(g/día): Lentejas, porotos, arvejas secas, garbanzos, soja, granos integrales y derivados.
- Azúcares y confituras (g/día): azúcar, cacao, caramelos, chocolates, dulce de leche, mermeladas, golosinas, helados, mantecol, miel.
- Grasas (g/día): manteca, margarina, grasa de vaca o cerdo, crema de leche.
- Aceites vegetales (g/día): aceites de semilla (puro o mezcla) de girasol, maíz, soja, maní, oliva, uva.
- Infusiones (cc/día): café, té, mate en bombilla, mate cocido.
- Bebidas azucaradas (cc/día): Gaseosas y jugos con azúcar, amargo serrano.
- Bebidas alcohólicas (cc/día): aperitivos, bebidas espirituosas, cerveza, grapa, ginebra, vino, whisky.

- *Consumo de etanol* (g/día): gramos de etanol aportados por las bebidas alcohólicas que el individuo consume en promedio por día.

- *Consumo de fibra alimentaria* (g/día): variable cuantitativa continua representada por la ingesta dietaria de fibra soluble e insoluble.

2.3.6. Análisis estadístico

2.3.6.1. Análisis exploratorio

En una primera etapa se llevó a cabo un análisis descriptivo de los datos recabados, a fines de caracterizar a la población estudiada en función de las variables consideradas. Este

análisis resultó una primera aproximación a los resultados que permitió orientar el diseño de los modelos de riesgo ajustados en una etapa posterior del análisis.

Se construyeron tablas y gráficos apropiados según la naturaleza de la variable. Para las variables cuantitativas continuas se estimaron medidas resumen y se realizaron pruebas de comparación de medias (Test *T* de Student) entre casos y controles. En el caso de las variables categóricas, se construyeron tablas de distribución de frecuencias y se evaluó la relación de las mismas con la variable respuesta mediante la estimación de *Odds Ratios* (OR) crudos.

2.3.6.2. Análisis de riesgo

En esta etapa se propusieron modelos de regresión logística multinivel para respuestas binarias (Rabe-Hesketh y Skrondal, 2008) con la finalidad de estimar el riesgo de desarrollar cáncer de próstata en relación a los patrones alimentarios y a la exposición a contaminantes ambientales, considerando además otras variables bio-socio-culturales. Estos modelos, estimados en el marco de los GLLAMM (Generalized linear latent and mixed models) (Skrondal y Rabe-Hesketh, 2004), permiten considerar la respuesta individual como resultante tanto de variables individuales inherentes al sujeto (nivel 1) como de variables contextuales o grupales (nivel 2). Así, en una sola formulación, es posible abordar simultáneamente el micronivel de los individuos y todas sus características personales y un macronivel de los grupos o contextos respetando los diferentes niveles jerárquicos de las fuentes que incorporan error en el modelo (Merlo *et al.*, 2005). Este enfoque resulta ser una importante herramienta metodológica para la epidemiología ya que aporta al logro de una mayor validez en los hallazgos y una mayor coherencia con la concepción teórica del problema.

En los modelos propuestos las variables medidas a nivel individual, incluidas como covariables de efectos fijos en el nivel 1, fueron la adherencia a los patrones alimentarios *Tradicional* y *Bebidas Azucaradas*, la concentración de arsénico en el agua de bebida y la ocupación laboral. La variable de agrupamiento o *cluster* que define el nivel 2 de estos modelos, fue el antecedente familiar de cáncer de próstata. Esto se debe a que, como se mencionó en el marco teórico referencial de esta investigación, el hecho de que los sujetos con antecedentes familiares de la enfermedad tengan un riesgo incrementado de desarrollarla, podría deberse no solo a una susceptibilidad genética heredada sino también a la exposición a factores ambientales comunes en los miembros de una misma familia. De esta manera dicha variable permite considerar medidas de variabilidad contextual que

agrupa a los individuos en dos grupos o *clusters* según la presencia o no de la característica mencionada.

De este modo, se construyeron modelos a dos niveles. En un primer modelo, se incluyeron el score de adherencia al Patrón *Tradicional*, la concentración de arsénico en el agua de bebida, la edad, el índice de masa corporal y el valor energético total como covariables de efectos fijos en el primer nivel y en el segundo nivel o *cluster* se incluyó la variable antecedente familiar de cáncer de próstata. Del mismo modo, este modelo se aplicó posteriormente incorporando el score de adherencia al Patrón *Bebidas Azucaradas*. Dado que en este estudio el hábito de fumar no mostró asociación con el riesgo de desarrollar la enfermedad, pero este es un reconocido factor de riesgo para el cáncer, el mismo modelo fue aplicado separadamente en fumadores y no fumadores.

Un segundo modelo fue propuesto para valorar la existencia de un posible efecto sinérgico de los factores de riesgo objeto de análisis de esta investigación y su asociación con el cáncer de próstata. Para ello se ajustó un modelo a dos niveles que incluyó la adherencia al Patrón *Tradicional* y *Bebidas Azucaradas*, como covariables del primer nivel junto con los términos de interacción de la variable exposición ocupacional y el contenido de arsénico en agua de bebida como variable categórica ($\leq 10 \mu\text{g/L}$; 11 a $30 \mu\text{g/L}$; $>30 \mu\text{g/L}$). Este modelo fue ajustado por la edad del individuo, el índice de masa corporal y el tiempo (años) de exposición al agua de bebida habitual (como variables continuas) así como por el hábito de fumar (fuma - no fuma). La variable antecedentes familiares de cáncer de próstata, fue incluida como variable de segundo nivel.

CAPÍTULO 3. RESULTADOS

3.1. Exposición global a contaminantes: Estudio Ecológico

3.1.1. Análisis exploratorio

El análisis exploratorio que se presenta a continuación muestra la distribución de las tasas de incidencia de cáncer de próstata del año 2007, la concentración de arsénico en agua subterránea y los resultados de los índices de exposición acumulada a plaguicidas en el territorio de la Provincia de Córdoba.

Las tasas de incidencia de cáncer de próstata correspondientes al año 2007 ajustadas por edad y estandarizada con la población mundial, para cada departamento de la Provincia de Córdoba se presentan en la Tabla 1. El mapa que acompaña dicha tabla (Figura 3), muestra la distribución de las mencionadas tasas en el territorio de la provincia, siendo los departamentos Sobremonte, Río Seco, Tulumba, Pocho y San Javier los que presentaron una mayor ocurrencia con tasas de incidencia entre 103,6 y 69,5 cada 100.000 habitantes.

En la Figura 4 se muestra la distribución de las concentraciones de arsénico en agua subterránea por pedanías de la provincia. Las pedanías para las que no se obtuvieron mediciones de arsénico están representadas con el color más claro. Luego, el color oscurece en tanto aumenta la concentración de arsénico medida. Puede observarse una importante variabilidad de las mediciones que oscilan entre 0 y 1,3 mg/L. Las concentraciones mayores se encontraron en la zona centro-este de la provincia, observándose valores elevados también al norte y sur del territorio provincial.

Las Tablas 2, 3 y 4 presentan, en orden descendente, los valores de los índices de exposición acumulada a glifosato (IEP Glifosato), cipermetrina (IEP Cipermetrina) y ópera (IEP Ópera) obtenidos para cada departamento de la Provincia de Córdoba. El mapa que acompaña a cada tabla (Figuras 5, 6 y 7), muestra la variabilidad de la exposición entre los departamentos según los índices calculados. Como se observa en la Figura 5, la región este y sur-este de la provincia es la que presenta mayor exposición a glifosato. Los índices de exposición más elevados para este plaguicida fueron los correspondientes a los departamentos Tercero Arriba, Marcos Juárez, Río Primero, Unión, General San Martín y Colón (Tabla 2). El IEP Cipermetrina calculado, mostró que el departamento capital presenta una intensidad de exposición notablemente más elevada que los restantes departamentos provinciales (Tabla 3). Seguidamente los departamentos Río Segundo, Tercero Arriba, Marcos Juárez y Río Primero fueron los más fuertemente expuestos a la cipermetrina. En la Tabla 4 se observa que los departamentos Río Cuarto, Colón y Marcos Juárez, presentaron

los IEP Ópera más elevados. Los mapas de distribución geográfica de exposición a plaguicidas muestran que para los tres contaminantes estudiados la zona del noroeste de la Provincia es la que presenta menor intensidad de exposición (Figuras 5, 6 y 7). Los valores más bajos para los índices de exposición calculados corresponden a los departamentos Minas, Cruz del Eje, Punilla, San Alberto y Pocho.

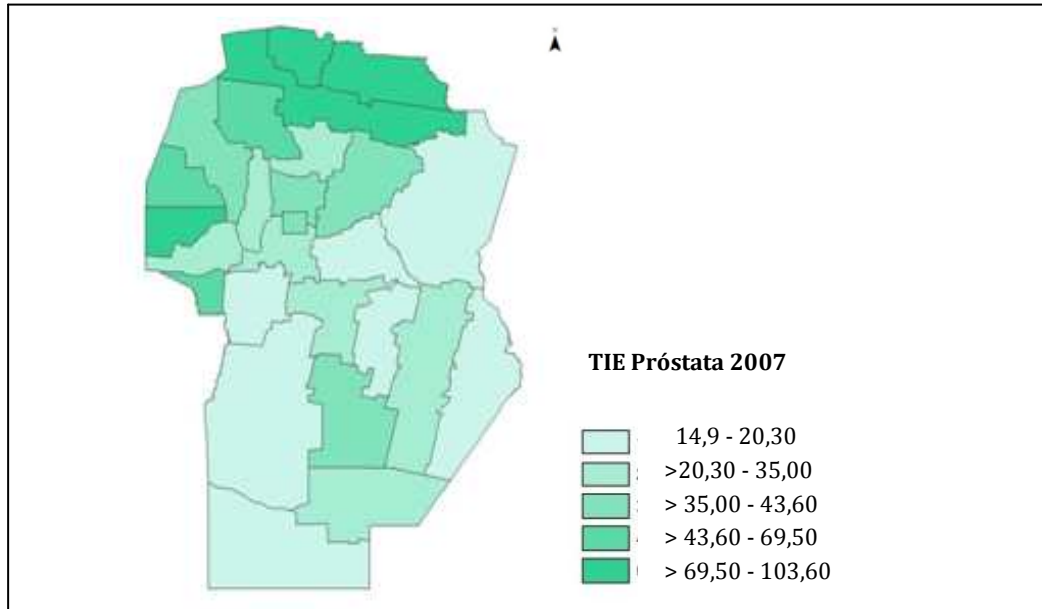


Figura 3. Mapa de distribución de las tasas de incidencia de cáncer de próstata ajustadas por edad. Provincia de Córdoba, año 2007.

Tabla 1. Tasas de incidencia de cáncer de próstata ajustadas por edad, por departamento de la Provincia de Córdoba, año 2007.

Departamento	TIE	Departamento	TIE
Calamuchita	20,3	Río Cuarto	16,00
Capital	37,9	Río Primero	43,5
Colón	43,6	Río Seco	103,6
Cruz del Eje	40,4	Río Segundo	17,9
Gral. San Martín	17,8	San Alberto	29,2
Gral. Roca	19,3	San Javier	69,5
Ischilín	52,3	San Justo	16,7
Iuárez Celman	41,4	Santa María	35,0
Marcos Iuárez	14,9	Sobremonte	96,9
Minas	52,6	Tercero Arriba	33,3
Pocho	83,3	Totoral	32,1
Pres. R. Saenz Peña	29,8	Tulumba	90,3
Punilla	28,8	Unión	34,3

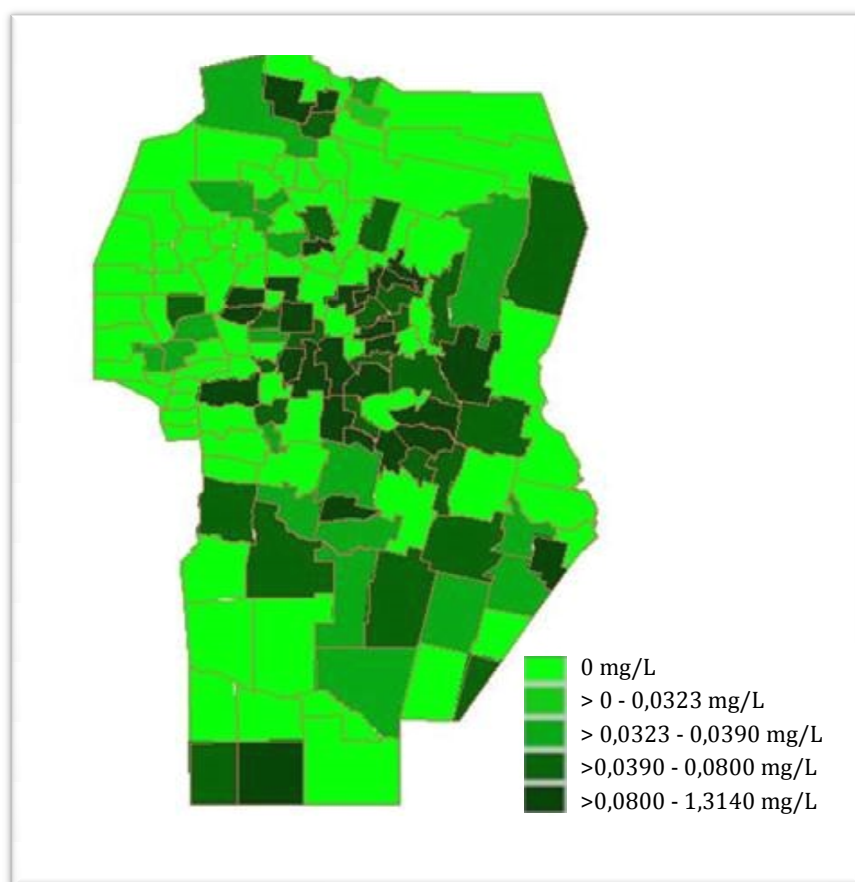


Figura 4. Mapa de distribución de concentraciones de arsénico en agua subterránea por pedanía de la Provincia de Córdoba.

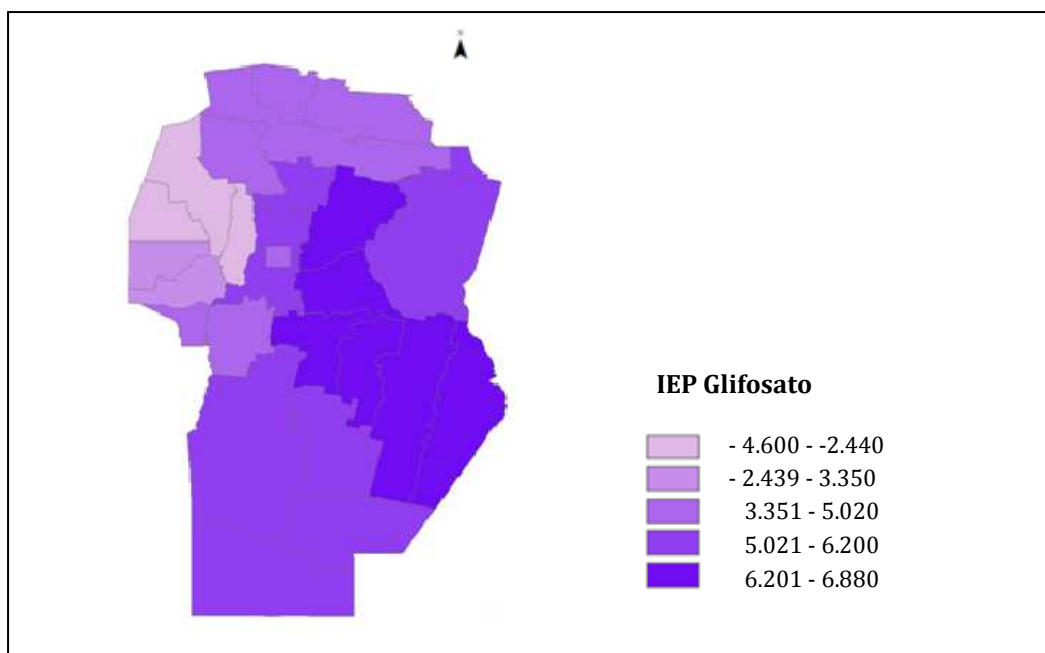


Figura 5. Mapa de distribución del Índice de Exposición a Glifosato (IEP Glifosato). Provincia de Córdoba, 1997-2007.

Tabla 2. Índice de Exposición a Glifosato (IEP Glifosato) por departamento. Provincia de Córdoba, 1997-2007.

Departamento	IEP Glifosato
Tercero Arriba	6.81
Marcos Juárez	6.75
Río Primero	6.51
Unión	6.45
General San Martín	6.3
Colón	6.2
Totoral	6.16
Juárez Celman	6.12
Santa María	6.11
Río Cuarto	5.97
San Justo	5.7
Pte. Roque Sáenz Peña	5.55
General Roca	5.42
Calamuchita	5.02
Capital	4.92
Tulumba	4.73
Ischilín	4.61
Río Seco	4.57
Sobremonte	4.31
San Javier	3.88
Pocho	3.35
San Alberto	2.54
Punilla	-2.44
Cruz del Eje	-2.77
Minas	-4.60

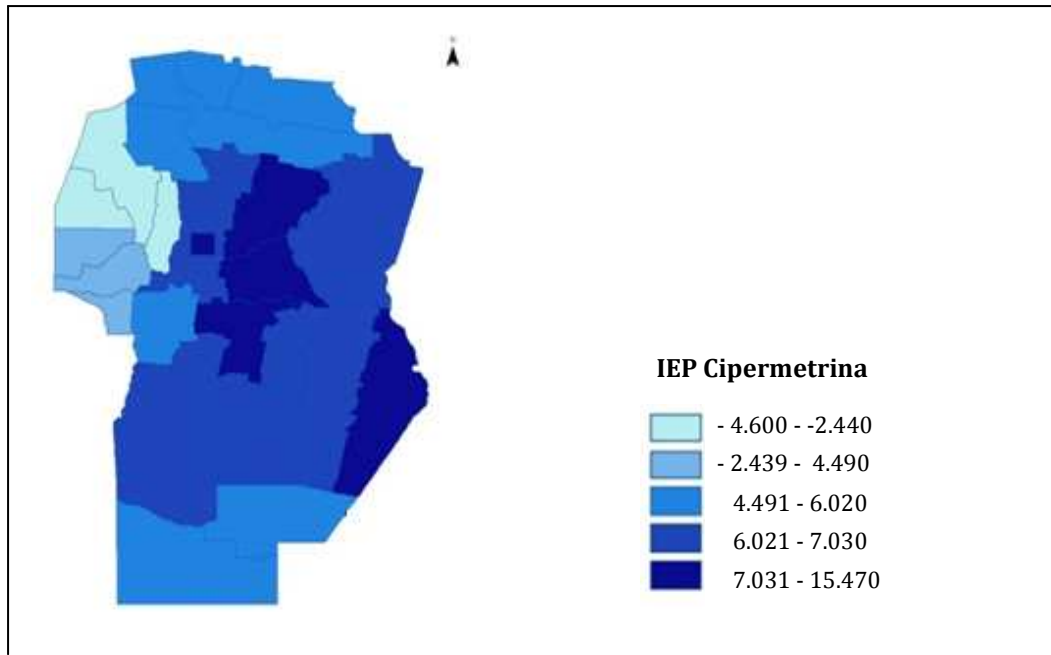


Figura 6. Mapa de distribución del Índice de Exposición a Cipermetrina (IEP Cipermetrina).
Provincia de Córdoba, 1997-2007.

Tabla 3. Índice de Exposición a Cipermetrina (IEP Cipermetrina) por departamento de la
Provincia de Córdoba, 1997-2007.

Departamento	IEP Cipermetrina
Capital	15.47
Río Segundo	7.43
Tercero Arriba	7.37
Marcos Juárez	7.33
Río Primero	7.13
Unión	7.03
Colón	6.82
Totoral	6.78
General San Martín	6.76
Santa María	6.73
Juárez Celman	6.69
Río Cuarto	6.54
San Justo	6.25
Pte Roque Sáenz Peña	6.02
General Roca	5.81
Calamuchita	5.68
Tulumba	5.29
Ischilín	5.27
Río Seco	5.17
Sobremonte	4.99
San Javier	4.49
Pocho	4.04
San Alberto	3.13
Punilla	-2.44
Cruz del Eje	-2.77
Minas	-4,60

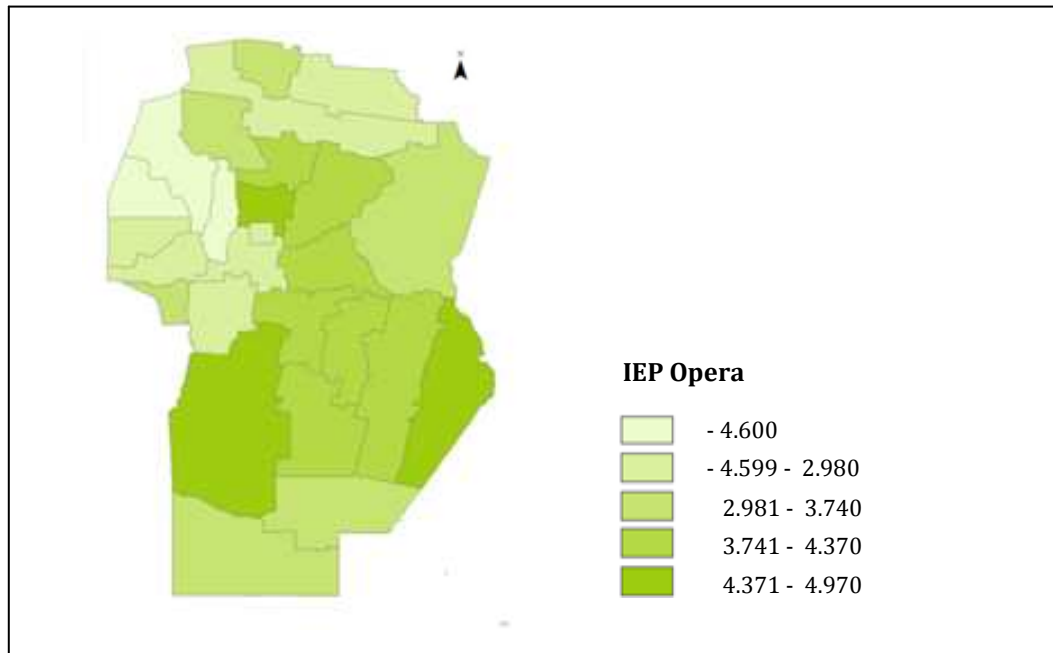


Figura 7. Mapa de distribución del Índice de Exposición a Ópera (IEP Ópera). Provincia de Córdoba, 1997-2007.

Tabla 4. Índice de Exposición a Ópera (IEP Ópera) por departamento de la Provincia de Córdoba, 1997-2007.

Departamento	IEP Ópera
Río Cuarto	4.97
Colón	4.71
Marcos Juárez	4.61
Juárez Celman	4.37
Río Segundo	4.34
Totoral	4.28
Río Primero	4.2
Tercero Arriba	4.17
General San Martín	4.15
Unión	4.12
General Roca	3.74
Pte Roque Sáenz Peña	3.69
San Justo	3.66
San Javier	3.65
Ischilín	3.63
Sobremonte	3.25
Pocho	2.98
Santa María	2.91
Capital	2.90
Río Seco	2.72
Calamuchita	2.44
San Alberto	2.33
Tulumba	2.11
Minas	-4.60
Punilla	-4.60
Cruz del Eje	-4.60

3.1.2. Asociación entre tasas de incidencia de cáncer de próstata y exposición a contaminantes.

A continuación se presentan los resultados de la valoración de la asociación entre los patrones de incidencia de cáncer de próstata y la exposición a arsénico y plaguicidas en la Provincia de Córdoba. En términos generales, el modelo Poisson multinivel propuesto resultó adecuado para captar la variabilidad espacial de la ocurrencia de cáncer de próstata en la Provincia de Córdoba y el componente de varianza utilizado permitió explicar de manera significativa la estructura jerárquica de esta variabilidad.

Según se observa en la Tabla 5, las regiones que presentaron concentraciones de arsénico en agua de pozo por encima de 10µg/L mostraron una ocurrencia más elevada de la patología (CTI 2,242; IC 95% 1,989-2,511). La exposición a cipermetrina se asoció positivamente a la ocurrencia de cáncer de próstata (IRR 2,518; IC 95% 0,124 - 5,092). No se encontró asociación de la exposición a glifosato (p=0,294) y ópera (p=0,707) con la incidencia de cáncer de próstata.

La mortalidad por cáncer de pulmón como variable *proxy* del hábito de fumar muestra que su inclusión en el modelo es significativa para explicar la variabilidad de la ocurrencia de la enfermedad en estudio (p=0,039).

Las tasas de incidencia de cáncer de próstata mostraron una significativa regionalización en los departamentos, y esta regionalización de la ocurrencia fue significativamente explicada por el desarrollo socioeconómico (Var: 7,191 - ES:1,273).

Tabla 5. Estimación de parámetros de ocurrencia de cáncer de próstata según covariables de interés, considerando variables de agrupamiento contextuales.

	CTI	IC 95%	P valor
Mortalidad por cáncer de pulmón	1,048	1,002 - 1,095	0,039
Concentración de arsénico en agua	2,242	1,989 - 2,511	0,000
IEA Glifosato	0,176	0,006 - 4,505	0,294
IEA Cipermetrina	2,518	0,124 - 5,092	0,247
IEA Opera	0,669	0,082 - 5,433	0,707
Desarrollo socioeconómico	1,459	0,066 - 32,083	0,774
Componente de varianza de segundo nivel			
	Varianza (ES)		IC 95%
Desarrollo socioeconómico	7,191 (1,273)		5,082 - 10,176

IEA: índice de exposición acumulada. CTI: Cociente de tasas de incidencia. IC: intervalo de confianza.

Se ajustó además un modelo de idénticas características al descrito anteriormente, a excepción de la variable arsénico en la que se establecieron tres categorías ($\leq 10 \mu\text{g/L}$; $11-50 \mu\text{g/L}$; $>50 \mu\text{g/L}$). Se observó una mayor incidencia de cáncer de próstata en regiones cuya concentración de arsénico en agua de pozo se corresponde a la segunda categoría de esta variable (CTI 2,542 IC 95% 2,257- 2,864). Asimismo, aunque en menor medida, las regiones con valores de arsénico en agua de pozo por encima de $50 \mu\text{g/L}$, presentaron tasas de incidencia de cáncer de próstata más elevadas (CTI 1,360 IC95% 1,155- 1,601).

3.2. Exposición individual a factores alimentarios y a contaminantes: Estudio caso-control para cáncer de próstata en la Provincia de Córdoba.

3.2.1. Análisis exploratorio

El estudio caso-control para cáncer de próstata desarrollado en el periodo 2008-2013 contó con la participación de 426 individuos de sexo masculino con edades entre 46 y 89 años. El grupo de casos, constituido por 138 sujetos con diagnóstico incidente histopatológicamente confirmado de adenocarcinoma de próstata (CIE-10 C61), presentó una edad promedio de 71 años ($\pm 8,46$). En el grupo control, formado por 288 individuos sanos de igual edad (± 5 años) y lugar de residencia que los casos, la media de edad fue de 70 años ($\pm 8,61$).

Como se mencionó en el diseño metodológico, este trabajo se desarrolló en zonas de la provincia de Córdoba con diferente exposición a contaminantes ambientales. Así, los casos y sus respectivos controles fueron identificados en cuatro zonas de la provincia de Córdoba como se describe en la Tabla 6. Se seleccionaron 37 casos y 76 controles en la Zona 1 (Departamentos Gral. San Martín, Juárez Celman y Río Cuarto), 35 casos y 75 controles en la Zona 2 (Departamento Colón), 15 casos y 30 controles en la Zona 3 (Departamento San Alberto) y 15 casos y 32 controles en la Zona 4 (Departamento Punilla). Asimismo, para algunos análisis se incluyeron sujetos del Departamento Capital (36 casos y 75 controles).

Tabla 6. Distribución de casos y controles según zonas de residencia. Estudio caso-control de cáncer de próstata, Provincia de Córdoba, 2008-2013.

Zona de residencia	Exposición a contaminantes	Casos (n)	Controles (n)
<i>Zona 1</i>	Alta exposición a As y alta exposición a plaguicidas	37	76
<i>Zona 2</i>	Baja exposición a As y alta exposición a plaguicidas	35	75
<i>Zona 3</i>	Alta exposición a As y baja exposición a plaguicidas	15	30
<i>Zona 4</i>	Baja exposición a As y baja exposición a plaguicidas	15	32
<i>Córdoba Capital</i>	-	36	75
Total		138	288

En la Tabla 7 se presenta la distribución de casos y controles según variables sociodemográficas y otras relacionadas al estilo de vida. La tabla denota además aquellas diferencias que fueron significativas al comparar la característica en cuestión entre casos y controles y los OR crudos con sus correspondientes intervalos de confianza de 95%.

Se observó que más del 80% de los casos y sus controles fueron mayores a 60 años. Más de la mitad de los casos presentaron un nivel socioeconómico medio o alto, sin observarse diferencias significativas entre casos y controles para esta variable. En relación al nivel educacional, se encontró que en los casos la proporción de individuos con nivel educacional bajo fue mayor que en los controles (23% en casos vs 16 % en controles, $p=0,09$). Asimismo, el OR crudo mostró que los individuos con nivel educacional alto presentaron un riesgo casi 50% menor con respecto a los individuos sin instrucción (OR: 0,53; IC 95%: 0,29-0,93).

No se observaron diferencias significativas entre casos y controles respecto a la actividad física ni al estado nutricional. No obstante, resulta importante destacar que ningún participante presentó bajo peso y que la mayoría (73% de casos y controles) presentó algún grado de sobrepeso. Además, la mayor parte de los individuos realizaban una actividad física moderada o leve.

Se observó que más de la mitad de los individuos, tanto casos como controles, fueron fumadores en algún momento de su vida. La totalidad de los encuestados que presentaron dicho hábito declaró fumar o haber fumado tabaco en forma de cigarrillos. Los casos fueron fumadores en promedio durante 26 años ($\pm 14,84$) y los controles durante 30 años ($\pm 16,41$). Asimismo, el número promedio de cigarrillos fumados por día fue similar en casos y controles (18 unidades; $\pm 13,73$ en casos y $\pm 14,99$ en controles).

En relación a la variable exposición ocupacional se observó una mayor proporción de controles con ocupaciones de bajo riesgo (59% de casos vs. 75% de controles; $p=0,002$) así como también una mayor proporción de casos que desarrollaron tareas agrícolas en relación a los controles (23% de casos vs. 10% de controles; $p=0,001$) (Figura 8). Se encontró además, que los trabajadores agropecuarios presentaron un riesgo de desarrollar cáncer de próstata casi 3 veces mayor con respecto a los trabajadores con ocupaciones de bajo riesgo (OR: 2,70; IC 95%: 1,54 - 4,75).

Tabla 7. Distribución de casos y controles según variables socio-demográficas y del estilo de vida. Estudio caso-control de cáncer de próstata, Provincia de Córdoba, 2008-2013.

	Casos (n=138) n (%)	Controles (n=288) n (%)	OR (IC 95%)
Edad			
≤ 60 años	17 (12,32)	39 (13,54)	-
61 - 70 años	44 (31,88)	104 (36,11)	0,97 (0,49 - 1,89)
71 - 80 años	59 (42,75)	111 (38,54)	1,22 (0,66 - 2,39)
≥ 81 años	18 (13,04)	34 (11,81)	1,21 (0,54 - 2,72)
Nivel socioeconómico			
Bajo	49 (35)	108 (37)	-
Medio	55 (40)	103 (36)	1,20 (0,72 - 2,03)
Alto	34 (25)	77 (27)	1,02 (0,61 - 1,74)
Nivel de estudios			
Bajo	31 (23)*	45 (16)*	-
Medio	68 (49)	134 (47)	0,73 (0,43 - 1,26)
Alto	39 (28)	106 (37)	0,53 (0,29 - 0,96)
Actividad Física			
Actividad leve	26 (19)	74 (26)	-
Actividad moderada	92 (67)	181 (63)	1,44 (0,86 - 2,41)
Actividad intensa	20 (14)	33 (11)	1,72 (0,85 - 3,52)
Estado Nutricional			
Normopeso	34 (25)	78 (27)	-
Pre-obesidad	80 (56)	146 (51)	1,26 (0,77 - 2,04)
Obesidad	24 (17)	64 (22)	0,86 (0,46 - 1,60)
Hábito de fumar			
No fumador	88 (31)	45 (33)	-
Fumador	200 (69)	93 (67)	0,91 (0,59 - 1,41)

*Diferencias significativas a un nivel $\alpha=0,10$. OR: Odds ratio crudo. IC 95%: Intervalo de confianza 95%.

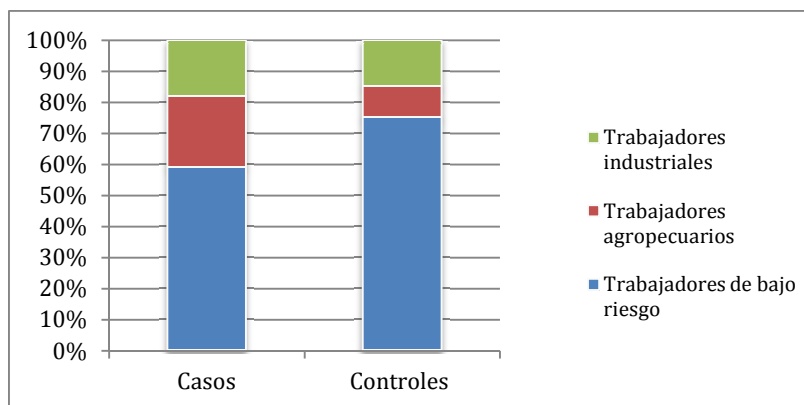


Figura 8. Distribución de la exposición ocupacional en casos y controles. Estudio caso-control de cáncer de próstata, Provincia de Córdoba, 2008-2013.

La variable antecedentes familiares de cáncer de próstata evidenció diferencias significativas entre casos y controles. Se halló que la proporción de casos que declaró tener algún familiar de primer grado que ha padecido la enfermedad fue mayor que la de controles (18% en casos vs. 5% en controles; $p < 0,001$) (Figura 9). El OR crudo estimado para esta variable, mostró que el riesgo en los sujetos que presentaron antecedentes familiares de la enfermedad fue casi 4 veces mayor comparado con quienes no presentaron dicho antecedente (OR: 3,99 – IC95%: 1,99 – 8,01).

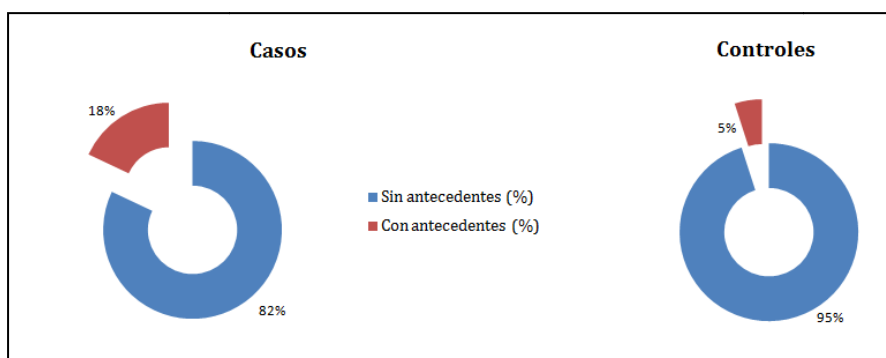


Figura 9. Distribución de los antecedentes familiares de cáncer de próstata en casos y controles. Estudio caso-control de cáncer de próstata, Provincia de Córdoba, 2008-2013.

Variables alimentario nutricionales

A partir de los datos recabados en la encuesta acerca de la alimentación habitual de los participantes de este estudio, fue posible estimar la ingesta promedio diaria de cada

alimento (g/día) y bebida (cc/día) consumido, además de las ingestas promedio diarias de nutrientes específicos (g, mg ó µg/día) y energía (Cal/día).

A fines de realizar una caracterización general de la dieta de los sujetos, los alimentos fueron agrupados según su naturaleza y cualidades nutricionales como fue especificado en el Capítulo 2 (apartado 2.3.5.4). En la Figura 10 se presenta el consumo promedio diario de los grupos mencionados en casos y controles. En general, la ingesta alimentaria fue similar entre ambos grupos. Sólo se encontraron diferencias significativas en el consumo cereales refinados ($p=0,07$), azúcares y confituras ($p=0,06$) y grasas de origen animal ($p<0,01$), cuyas ingestas medias fueron superiores en el grupo de los casos. Asimismo el consumo de bebidas alcohólicas, también fue superior en los casos ($p=0,07$).

La Figura 11 presenta la distribución de la ingesta energética en casos y controles. Se observó que la mediana fue más elevada en los casos (3487,85 Cal/día) que en los controles (3271,99 Cal/día), sin embargo la ingesta energética promedio diaria no presentó diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 7).

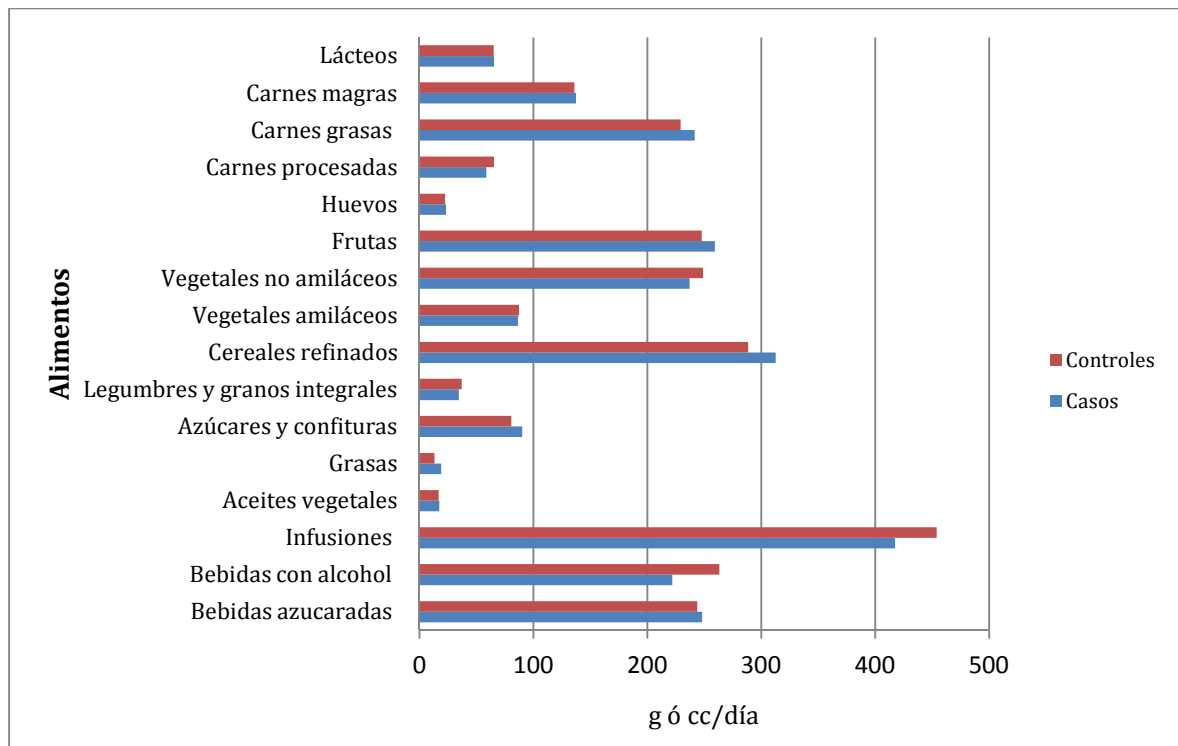


Figura 10. Ingesta promedio diaria por grupos de alimentos en casos y controles. Estudio caso-control. Provincia de Córdoba, 2008-2013.

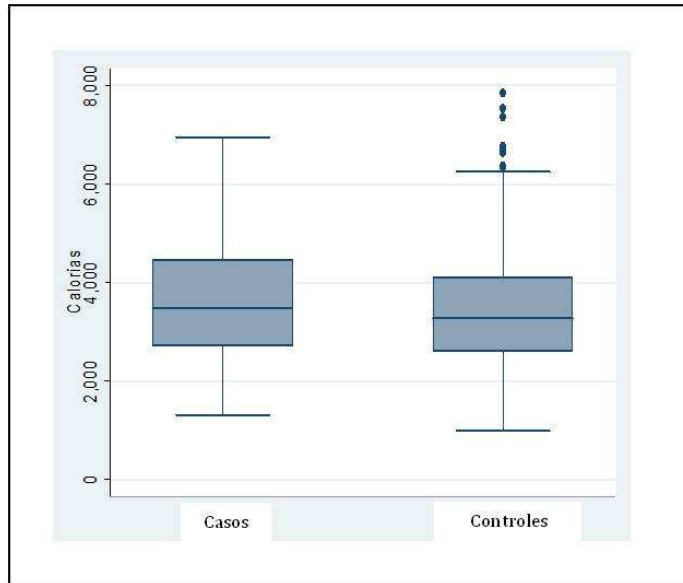


Figura 11. Box-plot de la ingesta energética promedio diaria (Cal/día) en casos y controles. Estudio caso-control de cáncer de próstata. Provincia de Córdoba, 2008-2013.

La Tabla 8 compara la ingesta media de energía, nutrientes, fibra y etanol provenientes del consumo alimentario habitual entre casos y controles. En la misma puede observarse que los casos presentaron una ingesta más elevada de ácidos grasos saturados y etanol ($p=0,09$). Los restantes nutrientes presentaron ingestas similares entre ambos grupos.

Cálculos de escores de adherencia a los Patrones Alimentarios Tradicional y Bebida Azucaradas

Como ya fuera mencionado oportunamente en el Capítulo 2, en este trabajo se calcularon los escores de adherencia a los Patrones Alimentarios que caracterizan la población en estudio denominados *Patrón Tradicional* y *Patrón Bebidas Azucaradas*. Para la identificación de estos patrones, los grupos de alimentos presentados previamente fueron reclasificados de acuerdo a su potencial efecto sobre el riesgo de ocurrencia de cáncer de próstata. En la Tabla 9 se muestra la distribución los participantes del estudio caso-control de acuerdo a los terciles de ingesta de las variables alimentarias que fueron incluidas en el AFCP para la construcción de los patrones mencionados. Los OR crudos allí presentados, muestran que la ingesta de azúcares y confituras por encima de 94 g/día se asocia a un incremento moderado del riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Asimismo, ingestas

diarias superiores a 10 g de alimentos grasos, tienen un fuerte efecto promotor de la patología (Tabla 9).

Tabla 8. Ingesta promedio diaria de energía y nutrientes. Estudio caso-control de cáncer de próstata, Provincia de Córdoba, 2008-2013.

	Casos Media (DE)	Controles Media (DE)
VET (Cal/día)	3602,52 (1144,15)	3483,92 (1235,23)
Hidratos de carbono (g)	396,71 (125,89)	381,38 (130,24)
Proteínas (g)	128,92 (45,35)	125,78 (45,31)
Lípidos totales (g)	150,26 (63,73)	140,81 (70,99)
Ácidos grasos saturados (g)	63,97 (29,43)*	58,01 (31,31)*
Ácidos grasos monoinsaturados (g)	58,43 (26,66)	54,27 (29,44)
Ácidos grasos poliinsaturados (g)	20,94 (10,62)	20,76 (12,19)
Colesterol	539,24 (294,42)	505,36 (275,97)
Vitamina A (µg)	2103,65 (1456,99)	2063,81 (1655,33)
Vitamina B1(mg)	1,42 (0,50)	1,41 (0,50)
Vitamina B2 (mg)	2,37 (0,98)	2,34 (1,01)
Vitamina B5 (mg)	25,92 (11,42)	24,91 (10,79)
Vitamina B6 (mg)	1,77 (0,75)	1,69 (0,71)
Vitamina C (mg)	218,69 (145,40)	218,18 (148,02)
Vitamina E (mg)	10,89 (6,70)	10,79 (6,856)
Vitamina K (mg)	972,06 (476,03)	925,36 (442,66)
Hierro (mg)	26,15 (10,78)	24,60 (9,11)
Calcio (mg)	899,68 (428,74)	894,25 (471,84)
Fósforo (mg)	1754,75 (556,97)	1746,48 (595,69)
Selenio (µg)	145,75 (54,68)	145,22 (53,73)
Zinc (mg)	13,78 (6,08)	13,47 (6,36)
Fibra total (g)	22,73 (7,89)	22,18 (8,12)
Etanol (g)	22,65 (24,19)*	28,28 (37,09)*

* Diferencias significativas a un nivel $\alpha=0,10$. DE: desvío estándar.

Tabla 9. Distribución frecuencia de ingesta alimentaria por grupos de alimentos que conforman los Patrones Alimentarios en casos y controles. Estudio caso-control de cáncer de próstata, Prov. de Córdoba, 2008-2013.

	Casos N (%)	Controles N (%)	OR (IC 95%)
Lácteos			
<i>Baja (<40 g)</i> °	46 (33,33)	99 (34,38)	-
<i>Media (40 - 75 g)</i>	41 (29,71)	94 (32,64)	0,93 (0,56 - 1,55)
<i>Alta (>75 g)</i>	51 (36,96)	95 (32,99)	1,15 (0,71 - 1,88)
Carnes rojas magras			
<i>Baja (<30 g)</i> °	49 (35,51)	115 (39,93)	-
<i>Media (30 - 60 g)</i>	45 (32,61)	85 (29,51)	1,24 (0,76 - 2,06)
<i>Alta (>60 g)</i>	44 (31,88)	88 (30,56)	1,17 (0,71 - 1,92)
Carnes rojas grasas			
<i>Baja (>50 g)</i> °	42 (30,43)	96 (33,33)	-
<i>Media (50 - 120 g)</i>	47 (34,06)	96 (33,33)	1,11 (0,67 - 1,85)
<i>Alta (>120g)</i>	49 (35,51)	96 (33,33)	1,17 (0,71 - 1,92)
Huevos			
<i>Baja (<15 g)</i> °	44 (31,88)	98 (34,03)	-
<i>Media (15 - 25 g)</i>	54 (39,13)	103 (35,76)	1,16 (0,72 - 1,90)
<i>Alta (>25g)</i>	40 (28,99)	87 (30,21)	1,02 (0,61 - 1,71)
Frutas y vegetales no amiláceos			
<i>Baja(<350 g)</i> °	49 (35,51)	96 (33,33)	-
<i>Baja(<350 g)</i> °	46 (33,33)	96 (33,33)	0,94 (0,57 - 1,53)
<i>Media (350 -540 g)</i>	43 (31,16)	96 (33,33)	0,88 (0,53 - 1,44)
<i>Alta (>540 g)</i>			
Cereales refinados y vegetales amiláceos			
<i>Baja(<330 g)</i> °	48 (34,78)	96 (33,33)	-
<i>Media (330 - 450 g)</i>	32 (23,19)	96 (33,33)	0,66 (0,39 - 1,13)
<i>Alta (>450 g)</i>	58 (42,03)	96 (33,33)	1,21 (0,75 - 1,94)
Azúcares y confituras			
<i>Baja (<45 g)</i> °	43 (31,16)	96 (33,33)	-
<i>Media(45 - 94 g)</i>	38 (27,54)	96 (33,33)	0,88 (0,52 - 1,49)
<i>Alta(>94 g)</i>	57 (41,30)	96 (33,33)	1,33 (1,81 - 2,15)
Grasas			
<i>Baja(No consume)</i> °	38 (27,54)	110 (38,19)	-
<i>Media(≤10 g)</i>	33 (23,91)	82 (28,47)	1,16 (0,67 - 2,01)
<i>Alta (>10 g)</i>	67 (48,55)	96 (33,33)	2,02 (1,25 - 3,27)
Aceites vegetales			
<i>Baja (<10 g)</i> °	71 (51,45)	143 (49,65)	-
<i>Media (10 - 20 g)</i>	44 (31,88)	98 (34,03)	0,90 (0,57 - 1,42)
<i>Alta (>20 g)</i>	23 (16,67)	47 (16,32)	0,98 (0,55 - 1,75)

*Diferencias significativas a un nivel $\alpha=0,10$. OR: Odds ratio crudo. IC 95%: Intervalo de confianza 95%. ◊ Nivel de referencia

Tabla 9 (continuación). Distribución frecuencia de ingesta alimentaria por grupos de alimentos que conforman los Patrones Alimentarios en casos y controles. Estudio caso-control de cáncer de próstata, Prov. de Córdoba, 2008-2013.

	Casos N (%)	Controles N (%)	OR (IC 95%)
Infusiones			
<i>Baja (<260 cc)°</i>	49 (35,51)	102 (35,42)	-
<i>Media (260 - 450 cc)</i>	41 (29,71)	92 (31,94)	0,93 (0,56 - 1,93)
<i>Alta (>260 cc)</i>	48 (34,78)	94 (32,64)	1,06 (0,65 - 1,73)
Vino			
<i>Baja (<50 cc)°</i>	56 (40,58)	105 (36,46)	-
<i>Media (50 - 350 cc)</i>	40 (28,99)	88 (30,56)	0,85 (0,52 - 1,40)
<i>Alta (>350 cc)</i>	42 (30,43)	95 (32,99)	0,83 (0,51 - 1,35)
Bebidas azucaradas			
<i>Baja (<100 cc)°</i>	43 (31,16)	96 (33,33)	-
<i>Media (100 - 300 cc)</i>	47 (34,06)	100 (34,72)	1,04 (0,63 - 1,73)
<i>Alta (>300 cc)</i>	48 (34,78)	92 (31,94)	1,16 (0,70 - 1,92)

*Diferencias significativas a un nivel $\alpha=0,10$. OR: Odds ratio crudo. IC 95%: Intervalo de confianza 95%. ◊ Nivel de referencia

Debido a la importancia de reducir en una única unidad de medida el efecto que ejerce la alimentación en toda su complejidad sobre el riesgo de la patología en estudio, se presenta a continuación los resultados de los escores de adherencia a los patrones *Tradicional* y *Bebidas Azucaradas*. Estos patrones se caracterizan por altas cargas factoriales de los grupos alimentarios carnes grasas, huevos y cereales refinados y vegetales amiláceos el primero y elevadas cargas para el grupo de gaseosas y jugos azucarados el segundo. Dichas variables alimentarias fueron las que resultaron dominantes en cada factor.

En la Tabla 10 se muestra la distribución de los casos y controles según terciles de los escores de adherencia a los patrones mencionados. Los terciles representan a los sujetos con ingestas bajas (tercil I), medias (tercil II) y altas (tercil III) de los grupos de alimentos dominantes de cada patrón. Se puede observar que en el grupo casos hubo una mayor proporción de sujetos con una alta adherencia al *Patrón Tradicional* ($p=0,03$). El OR crudo estimado evidencia un leve efecto promotor de una alta adherencia al *Patrón Bebidas Azucaradas* en referencia a una baja adherencia. Es decir, la dieta de los sujetos con cáncer de próstata estuvo más caracterizada por altas ingestas de carnes rojas grasas, huevos y cereales refinados y vegetales amiláceos, así como también de gaseosas y jugos azucarados, que la dieta de los sujetos sin la enfermedad.

Tabla 10. Distribución de casos y controles según terciles del escore de adherencia a los Patrones Alimentarios *Tradicional* y *Bebidas Azucaradas*. Estudio caso-control para cáncer de próstata, provincia de Córdoba, 2008-2013.

	Casos N (%)	Controles N (%)	OR (IC 95%)
Patrón Tradicional			
Tercil I	42 (30,43)	96 (33,33)	-
Tercil II	35 (25,36)	96 (33,33)	0,83 (0,49 - 1,42)
Tercil III	61 (44,20)*	96 (33,33)*	1,45 (0,89 - 2,36)
Patrón Bebidas Azucaradas			
Tercil I	37 (26,81)	96 (33,33)	-
Tercil II	44 (31,88)	96 (33,33)	1,19 (0,71 - 2,01)
Tercil III	57 (41,30)	96 (33,33)	1,54 (0,93 - 2,54)

* Diferencias significativas a un nivel $\alpha=0,05$

Entre las variables relacionadas al agua utilizada para beber o para preparar alimentos, se estudió el origen del agua consumida a lo largo de la vida y el tiempo en años que se mantuvo dicho hábito.

El 90% de los encuestados, tanto casos como controles afirmó consumir al momento de la entrevista o haber consumido anteriormente agua de red durante al menos 30 años. Asimismo, más de la mitad de los casos y sus controles (52% casos y 58% controles) declaró haber consumido agua de pozo en algún momento de su vida. La media de años de consumo de agua de pozo fue similar entre casos y controles en todas las zonas de la Provincia de Córdoba estudiadas, excepto en la Zona 1 en la que los casos presentaron un consumo de agua de pozo por un periodo más prolongado que los controles ($p=0,03$) (Tabla 11).

En relación a la cantidad de agua ingerida diariamente, casi la mitad de los sujetos (49,3%) reportó una ingesta diaria de 1000 a 1500 cc. La media del volumen de agua consumida por día fue similar entre casos y controles (1364 cc/día \pm 57,61 en casos y 1332 cc/día \pm 44,69 en controles).

Casi la totalidad de los entrevistados (98%) declaró consumir habitualmente agua de red. El 2% restante reportó consumir agua de pozo ($n=3$), agua potabilizada y comercializada en forma domiciliaria en envases plásticos de hasta 20 litros ($n=3$), agua filtrada en filtros domésticos ($n=2$) y agua mineral ($n=1$).

Se observó que el 90% de los participantes de este estudio cuyo lugar de residencia corresponde a los departamentos Gral. San Martín, Juárez Celman y Río Cuarto (Zona 1) consumen diariamente agua con niveles de arsénico superiores a 10 $\mu\text{g/L}$ (Tabla 12). No se

observaron diferencias significativas en la concentración media de arsénico en agua entre casos y controles en ninguna de las zonas estudiadas.

Tabla 11. Distribución de casos y controles según consumo de agua de pozo y tiempo promedio de consumo en cada zona estudiada. Estudio caso-control para cáncer de próstata, Provincia de Córdoba, 2008-2013.

Consumo de agua de pozo	Total N (%)	Casos N (%)	Controles N (%)
Zona 1			
No	42 (37,12)	10 (27,03)	32 (42,11)
Si	71 (62,83)	27 (72,97)	44 (57,89)
<i>Tiempo de consumo en años.</i>			
<i>Media (DE)</i>	<i>23,60 (17,19)</i>	<i>28,96 (20,33)*</i>	<i>20,23 (14,13)*</i>
Zona 2			
No	53 (49,07)	21 (60,0)	32 (43,84)
Si	55 (50,93)	14 (40,0)	41 (56,16)
<i>Tiempo de consumo en años.</i>			
<i>Media (DE)</i>	<i>31,53 (14,38)</i>	<i>31,75 (15,77)</i>	<i>31,45 (14,13)</i>
Zona 3			
No	18 (40,0)	7 (46,67)	11 (36,67)
Si	27 (60,0)	8 (53,33)	19 (63,33)
<i>Tiempo de consumo en años.</i>			
<i>Media (DE)</i>	<i>18,62 (14,80)</i>	<i>20,37 (13,83)</i>	<i>17,89 (15,50)</i>
Zona 4			
No	20 (42,55)	10 (66,67)	10 (31,25)
Si	27 (57,45)	5 (33,33)	22 (68,75)
<i>Tiempo de consumo en años.</i>			
<i>Media (DE)</i>	<i>23,74 (15,40)</i>	<i>24,40 (14,67)</i>	<i>23,59 (15,89)</i>
Córdoba Capital			
No	46 (41,82)	12 (33,33)	34 (45,95)
Si	64 (58,18)	24 (66,67)	40 (54,05)
<i>Tiempo de consumo en años.</i>			
<i>Media (DE)</i>	<i>17,23 (11,56)</i>	<i>16,12 (9,38)</i>	<i>17,9 (17,75)</i>

*Diferencias significativas a un nivel $\alpha=0,05$.

Tabla 12. Distribución por zona de residencia de casos y controles según nivel de arsénico en agua de bebida. Estudio caso-control para cáncer de próstata, Provincia de Córdoba, 2008-2013.

	Casos	Controles	Total
	N (%)	N (%)	N (%)
Zona 1			
As ≤ 10 µg/L	4 (13,33)	4 (8,0)	8 (10,0)
As > 10 µg/L	26 (86,67)	46 (92,0)	72 (90,0)
Zona 2			
As ≤ 10 µg/L	29 (93,55)	63 (100,0)	92 (97,87)
As > 10 µg/L	2 (6,45)	-	2 (2,13)
Zona 3			
As ≤ 10 µg/L	13 (92,86)	27 (93,10)	41 (93,02)
As > 10 µg/L	1 (7,14)	2 (6,90)	3 (6,98)
Zona 4			
As ≤ 10 µg/L	12 (100,0)	28 (100,0)	40 (100)
As > 10 µg/L	-	-	-

En la Tabla 13 se exponen los valores medios y desvíos estándar de la concentración de arsénico detectada en las muestras de agua de bebida de casos y controles según la zona de residencia. En la misma se presentan además los valores mínimo y máximo medidos de cada zona. Se observó que en la Zona 1 el nivel medio de arsénico supera el límite establecido por la OMS como apto para consumo humano, tanto en el grupo de casos como en el de controles, observándose valores similares entre ambos grupos.

Tabla 13. Valor medio, desvío estándar, mínimo y máximo de las concentraciones de arsénico en agua de bebida de los participantes del estudio caso-control para cáncer de próstata, Provincia de Córdoba, 2008-2013.

	Media µg/L (DE)	Total Mínimo - Máximo (µg/L)	Casos Media µg/L (DE)	Controles Media µg/L (DE)	Valor p
Zona 1					
Dptos Gral San Martín, Juárez Celman, Río Cuarto	30,04 (12,74)	0,29 - 49,4	28,63 (13,64)	31,45 (12,09)	0,332
Zona 2					
Dpto Colón	3,55 (2,75)	0 - 10,89	4,01 (2,94)	3,18 (2,64)	0,173
Zona 3					
Dpto San Alberto	1,50 (2,91)	0,09 - 14,31	1,98 (4,15)	1,78 (3,50)	0,435
Zona 4					
Dpto Punilla	0,64 (1,07)	0 - 3,68	1,19 (1,74)	0,39 (0,62)	0,234

DE: Desvío estándar

3.2.2. Análisis de riesgo

A continuación se presentan los resultados del análisis multinivel ajustado para la estimación del riesgo de desarrollar cáncer de próstata asociado a la concentración de arsénico en el agua de bebida y a la adherencia a los patrones alimentarios, considerando además otras covariables bio-socio-culturales que permiten una mejor explicación el fenómeno en estudio.

En la Tabla 14 se muestran los OR y sus IC 95% obtenidos de un modelo de regresión logística de dos niveles en el que los escores de adherencia a los Patrones *Tradicional* y *Bebidas Azucaradas* (categorizados en terciles) fueron incluidos en el primer nivel junto con la edad, el valor energético total aportado por la dieta y la concentración de arsénico en el agua de bebida y la ocupación del sujeto como covariables de ajuste. Como intercepto aleatorio del segundo nivel se incluyó la variable presencia/ausencia de antecedentes familiares de la enfermedad. Este modelo fue aplicado además separadamente en fumadores y no fumadores.

Según lo observado, la alta adherencia al Patrón *Tradicional* presentó un leve efecto promotor del cáncer de próstata (OR 1,82; IC95% 0,867-2,821 para el tercil III vs tercil I). Se encontró además que en el grupo de sujetos fumadores, aquellos con elevados consumos de carnes roja grasas, cereales refinados y vegetales amiláceos y huevos (tercil III del escore de adherencia al Patrón *Tradicional*) el riesgo de desarrollar la patología es casi 3 veces mayor frente a los fumadores con bajas ingestas de los mencionados alimentos (tercil I) (OR 2,86; IC95% 1,108-6,653). Entre los no fumadores no se evidenció asociación entre la adherencia al Patrón Tradicional y el riesgo de desarrollar la enfermedad (Tabla 14).

El Patrón *Bebidas Azucaradas* mostró una significativa asociación positiva con el cáncer de próstata (OR 1,81; IC95% 1,203-3,102). Como se muestra en la Tabla 14, el grupo de no fumadores presentó un incremento leve del riesgo de desarrollar la enfermedad ante consumos elevados de gaseosas y jugos azucarados (OR 1,73; IC95% 0,636-3,395) mientras que en los fumadores se evidenció una asociación significativa que denota el efecto promotor moderado del elevado consumo este grupo de alimentos para el desarrollo de la patología en estudio (OR: 1,83; IC 95% 1,013-3,530).

Con respecto a la exposición a arsénico a través del agua de bebida, no se observó asociación entre el contenido de este contaminante en el agua de consumo habitual y el desarrollo de cáncer de próstata.

La ocupación de los sujetos en tareas agropecuarias se asoció positivamente a la enfermedad. Puede observarse que el riesgo de desarrollar cáncer de próstata en estos individuos fue 3 veces mayor que en los trabajadores que desarrollan actividades de bajo

riesgo (OR 3,53; IC95% 1,882-5,929). Asimismo este riesgo fue mayor en el grupo de fumadores (OR 4,16; IC95% 1,261-8,779). Se evidenció además en el grupo de no fumadores, un incremento del riesgo leve en los sujetos expuestos laboralmente a químicos provenientes de la actividad industrial (OR 1,83; IC95% 0,861-3,899).

Como resultado de este enfoque de modelación, pudo observarse también que la variable antecedente familiar de cáncer de próstata evidenció la existencia de una posible dimensión de agrupamiento familiar de los sujetos. La varianza estimada para esta variable resultó significativa, (0,67; ES 0,037) mostrando que la probabilidad individual de ocurrencia de la enfermedad, es también estadísticamente dependiente de otro nivel de agrupamiento, en este caso la historia familiar de la patología.

Tabla 14. Estimación de medidas de asociación (ORs) para cáncer de próstata en fumadores y no fumadores. Estudio caso-control para cáncer de próstata, provincia de Córdoba, 2008-2013.

	Total OR (IC 95%)	No Fumadores OR (IC 95%)	Fumadores OR (IC 95%)
<i>Patrón Tradicional</i>			
Adherencia baja [°]	-	-	-
Adherencia media	0,77 (0,422-1,415)	0,61 (0,202 - 1,828)	0,84 (0,414 - 1,718)
Adherencia alta	1,82 (0,867 - 2,821)	0,86 (0,244 - 3,001)	2,86 (1,108 - 6,653)
<i>Patrón Bebidas Azucaradas</i>			
Adherencia baja [°]	-	-	-
Adherencia media	1,16 (0,663 - 2,053)	0,71 (0,212 - 2,378)	1,32 (0,683 - 2,581)
Adherencia alta	1,80 (1,203 - 3,102)	1,73 (0,636 - 3,395)	1,83 (1,013 - 3,530)
<i>Edad</i> †	1,01 (0,986 - 1,039)	1,02 (0,973 - 1,069)	1,01 (0,972 - 1,039)
<i>VET</i> †	0,99 (0,999 - 1,001)	1,01 (0,999 - 1,001)	0,99 (0,999 - 1,001)
<i>Arsénico en agua de bebida (µg/L)</i> †	0,99 (0,975 - 1,007)	0,99 (0,966 - 1,030)	0,99 (0,97 - 1,008)
<i>Exposición ocupacional</i>			
Trabajos de bajo riesgo [°]	-	-	-
Trabajadores agropecuarios	3,53 (1,882- 5,929)	3,27 (1,526 - 7,020)	4,16 (1,261 - 8,779)
Trabajadores Industriales	1,43 (0,778 - 2,637)	1,83 (0,861 - 3,899)	0,90 (0,305 - 2,671)

[°] Categoría de referencia. † Incluidas en el modelo como variables continuas. OR: Odds ratio. IC: Intervalo de confianza. VET: valor energético total.

3.2.3. Interacción entre factores alimentarios y exposición a contaminantes.

Los resultados de la modelación de riesgo para analizar las posibles interacciones entre los patrones alimentarios, la exposición ocupacional y el contenido de arsénico en el agua se presentan en la Tabla 15. Según puede observarse, el riesgo de desarrollar cáncer de próstata aumenta conforme aumenta el consumo de carnes rojas grasas, huevos y cereales refinados y vegetales amiláceos (*Patrón Tradicional*) así como el consumo de gaseosas y jugos azucarados (*Patrón Bebidas Azucaradas*). En individuos de similares características, por cada unidad que aumenta el score de adherencia al patrón *Tradicional*, la chance de desarrollar la enfermedad incrementa en un 20% (OR 1,20 IC 95% 0,972 - 1,503). Asimismo, el riesgo es 38% mayor por cada unidad de incremento del score de adherencia al patrón *Bebidas Azucaradas* (OR 1,38; IC95% 1,065 - 1,790).

Este modelo muestra además que, ajustando por edad, índice de masa corporal, hábito de fumar, adherencia a los patrones alimentarios *Tradicional* y *Bebidas Azucaradas* y considerando además los años de exposición al agua de bebida consumida habitualmente, el riesgo de desarrollar cáncer de próstata fue mayor en individuos que poseen una ocupación laboral en el ámbito agropecuario y que conjuntamente consumen agua con niveles de arsénico entre 11 y 30µg/L (OR 6,26; IC 95% 1,584 - 24,786) o superiores a 30µg/L (OR 4,82; IC 95% 1,670 - 13,933). Se evidencia entonces que la adherencia a patrones alimentarios poco saludables presentan un efecto aditivo para el riesgo de la enfermedad mientras que el contenido de arsénico en agua de bebida y la exposición a actividades agropecuarias presentan un efecto sinérgico para dicho riesgo.

El nivel de precisión de los OR estimados aumenta cuando la variabilidad es captada por la dimensión de agrupamiento de los sujetos según los antecedentes familiares de la enfermedad. Así, un 12,5% de la variabilidad del riesgo se captura cuando se agrupa a los individuos según esta variable (ICC=0,12)⁴. Asimismo el estadístico MOR⁵ estimado (MOR= 2,20), indica que en promedio el riesgo individual de ocurrencia de cáncer de próstata de un sujeto con antecedentes familiares de la enfermedad se incrementa aproximadamente 2 veces en relación a una persona de iguales características individuales pero sin este antecedente.

⁴ ICC: Correlación Intraclase

⁵ MOR: Odds Ratio Mediano

Tabla 15. Estimación de riesgo de cáncer de próstata considerando adherencia a patrones alimentarios, contenido de arsénico en agua de bebida y exposición ocupacional. Estudio caso-control de cáncer de próstata, Provincia de Córdoba, 2008-2013.

	OR (IC 95%)	P- value
Patrones Alimentarios		
Patrón Tradicional †	1,20 (0,972 - 1,503)	0,088
Patrón Bebidas Azucaradas †	1,38 (1,065 - 1,790)	0,015
Interacciones: arsénico en agua de bebida x ocupación laboral		
As ≤ 10 µg/L x Trabajador de bajo riesgo°	-	-
As ≤ 10 µg/L x Trabajador agrícola	2,01 (0,870 - 4,637)	0,102
As ≤ 10 µg/L x Trabajador industrial	1,58 (0,815 - 3,061)	0,175
As 11 a 30 µg/L x Trabajador de bajo riesgo	0,96 (0,273 - 3,380)	0,950
As 11 a 30 µg/L x Trabajador agrícola	6,26 (1,584 - 24,786)	0,009
As 11 a 30 µg/L x Trabajador industrial	0,89 (0,086 - 9,108)	0,921
As >30 µg/L x Trabajador de bajo riesgo	0,57 (0,267 - 1,206)	0,141
As > 30 µg/L x Trabajador agrícola	4,82 (1,670 - 13,933)	0,004
As > 30 µg/L x Trabajador industrial	0,35 (0,037 - 3,165)	0,347
Componente de varianza de segundo nivel		
	Varianza (ES)	IC 95%
Antecedente familiar de cáncer de próstata	0.69 (0.39)	0.221 - 2.133

Modelo multinivel ajustado por edad, índice de masa corporal, años de exposición al agua de bebida habitual (variables continuas) y hábito de fumar (fumador - no fumador).

†Incluidas en el modelo como variables continuas. ° Categoría de referencia. As: concentración de arsénico en agua de bebida habitual. OR: Odds ratio. IC: Intervalo de confianza. ES: Error estándar.

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN

El cáncer es una enfermedad crónica de origen multifactorial cuya creciente incidencia a nivel mundial ha despertado el interés por el estudio de sus causas como aporte a la planificación de medidas de control y prevención.

En el presente estudio se encontró que la variabilidad territorial de la ocurrencia de cáncer de próstata en la Provincia de Córdoba está asociada a concentraciones de arsénico en agua subterránea superiores a 10 µg/L y a la elevada exposición ambiental a cipermetrina medida a través del índice de exposición a este insecticida calculado. Debido a la necesidad de profundizar el estudio de los factores asociados a esta enfermedad se desarrolló un estudio de casos y controles para analizar el riesgo en relación a la exposición individual a contaminantes ambientales, factores alimentarios y otros relacionados al estilo de vida de los individuos. Se observó que el riesgo de desarrollar cáncer de próstata fue mayor en aquellos individuos que adhirieron a patrones alimentarios caracterizados por un elevado consumo de carnes rojas grasas, cereales y vegetales amiláceos y huevos como así también gaseosas y bebidas azucaradas. Esta asociación entre la adherencia a los patrones alimentarios denominados *Tradicional* y *Bebidas Azucaradas* respectivamente, fue mayor en los individuos fumadores. Asimismo se encontró que los sujetos que consumían agua con concentraciones de arsénico superiores a 10 µg/L y que desarrollaban alguna actividad laboral relacionada al trabajo agropecuario, evidenciaron un riesgo más elevado de desarrollar la patología que quienes no se encontraban expuestos a ambas condiciones de manera simultánea. Es decir que, en poblaciones de varones con edades entre 46 y 89 años, de semejantes características en cuanto a su estado nutricional, hábito de fumar, tiempo de exposición al agua de bebida habitual y de similar grado de adherencia a los patrones alimentarios *Tradicional* y *Bebidas Azucaradas*, aquellos individuos que consumen agua con niveles de arsénico superiores a 10µg/L y que conjuntamente se desempeñan como trabajadores en el ámbito agropecuario, representan los de mayor riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata.

El cáncer de próstata es, tanto a nivel nacional como en la Provincia de Córdoba, la neoplasia maligna más incidente en varones (Ferlay *et al.*, 2013; RPTC, 2013). El estudio de la distribución espacial de la incidencia de los cánceres más frecuentes en esta provincia muestra una marcada variación geográfica a lo largo del territorio provincial. Este patrón espacial no aleatorio de la distribución de las tasas de incidencia indica la posible existencia de determinadas características ambientales que influyen en tal distribución, así como también factores socioeconómicos y culturales, entre ellos los hábitos alimentarios, que

podrían también variar a escala geográfica y explicar, al menos en parte, las diferencias en la ocurrencia de esta enfermedad en el territorio de la provincia (Díaz *et al.*, 2009).

El estudio de los factores asociados al cáncer es complejo y requiere de un enfoque que permita integrar determinantes de la salud definidos a distintos niveles, desde las características biológicas del individuo y sus hábitos de vida hasta las características sociales y ambientales del lugar en el que vive. La presencia de múltiples niveles de organización poblacional (individuo-familia-barrio-ciudad) resulta en una importante diversidad de características o factores que pueden medirse en cada uno de estos niveles y por ende las diferencias en la exposición a factores con efectos sobre la salud humana deben valorarse considerando una serie de implicancias conceptuales y metodológicas indispensables para la epidemiología (Diez Roux, 2008). En años recientes, los estudios multinivel han aparecido como enfoque prometedor en las ciencias sociales y las ciencias de la salud ya que examinan simultáneamente, grupos e individuos dentro de ellos, otorgando así la posibilidad de conocer el efecto de variables de nivel grupal y de nivel individual para explicar la variabilidad entre los individuos y entre los grupos, lo que contribuye una mejor comprensión del fenómeno en estudio (Goldstein *et al.*, 2002).

De acuerdo a lo mencionado anteriormente, en este estudio se realizó, en una primera etapa, un análisis a escala global de la provincia para valorar la exposición de la población a algunos contaminantes ambientales, como el arsénico y los plaguicidas, y su relación con la distribución espacial del cáncer de próstata.

El arsénico es uno de los contaminantes naturales más abundantes en la corteza terrestre y su presencia en elevadas concentraciones en el agua potable representa un problema a nivel mundial con sustanciales repercusiones en la salud pública. Se estima que en la actualidad la presencia de arsénico en agua para consumo humano afecta potencialmente a alrededor de 140 millones de personas en todo el mundo. En Argentina, la población que habita en áreas con aguas arsenicales es de alrededor de 2,5 millones de habitantes, lo que representa casi el 7% de la población nacional, siendo las más afectadas, aquellas comunidades rurales dispersas, en extremas condiciones de pobreza que están forzadas a abastecerse de agua subterránea para satisfacer sus necesidades (Ministerio de Educación de la Nación, 2013). Sin embargo, el arsénico no sólo está presente naturalmente en aguas subterráneas, sino también puede hallarse como producto de la actividad humana como la minería o la agricultura que a través del uso de pesticidas arsenicales, contribuyen a la acumulación del metaloide en las fuentes de agua (Litter, 2010). En nuestro país las concentraciones de arsénico en agua varían desde menos de 1 µg/L en aguas superficiales, hasta más de 400 µg/L en ríos y lagos afectados por aguas residuales geotermales e

industriales. Las concentraciones en acuíferos (aguas subterráneas) también son muy variables, desde valores muy bajos hasta varios mg/L (Nicolli et al., 2012).

La literatura científica muestra una importante evidencia que afirma que el consumo prolongado de aguas arsenicales se asocia a cambios degenerativos, inflamatorios y neoplásicos en piel, vías respiratorias, sangre y sistemas linfático, cardiovascular, nervioso y reproductor (Singh *et al.*, 2007; Hughes *et al.*, 2011; Ren *et al.*, 2011). Como fue mencionado en el marco teórico introductorio a esta Tesis, desde principios del siglo pasado, en Argentina y otras regiones del mundo que presentan problemáticas similares respecto a la contaminación por arsénico, tales como Chile, Bangladesh, Taiwán, Australia, Estados Unidos, China y Tailandia, se han desarrollado numerosas investigaciones acerca de los efectos de la exposición a este contaminante sobre la salud encontrando además de las manifestaciones clínicas características del HACRE, una elevada mortalidad por cáncer de órganos internos (vejiga, pulmón, hígado y riñón) asociada a la exposición crónica a arsénico a través del agua (Smith *et al.*, 1998; Hopenhayn-Rich *et al.*, 1996, 1998; Morales *et al.*, 2000; Chen *et al.*, 2004; Cantor y Lubin, 2007; Ferreccio *et al.*, 2000; Marshall *et al.*, 2007; Steinmaus *et al.*, 2003; Pou et al., 2011; Navoni *et al.*, 2012).

La relación de la exposición a arsénico con el cáncer de próstata ha sido menos estudiada y la evidencia resulta aún insuficiente. Estudios ecológicos en Taiwán han reportado una asociación positiva entre los niveles de arsénico en agua de bebida y la mortalidad por cáncer de próstata (Chen *et al.*, 1988; Wu *et al.*, 1989; Chen y Wang, 1990). Asimismo Lewis, *et al* (1999) analizaron en una cohorte, la mortalidad por diversas patologías en relación a la exposición baja, media o elevada a arsénico y sus resultados mostraron que la exposición elevada a agua contaminada con arsénico se asocia a una mayor mortalidad por cáncer de próstata (Lewis *et al.*, 1999). Otras investigaciones en Australia encontraron tasas de incidencia de cáncer de próstata significativamente más altas en áreas geográficas con elevadas concentraciones de arsénico (>0,01mg/L) en agua de bebida, sin embargo, a nivel individual no se observó relación dosis-respuesta entre el nivel de arsénico en agua y la incidencia de cáncer de próstata (Hinwood *et al.*, 1999).

Los patrones de distribución territorial de los cánceres más incidentes en la Provincia de Córdoba en relación a los niveles de arsénico en el agua de pozos rurales han sido analizados en una investigación llevada a cabo en la línea de investigación a la que pertenece este trabajo. Los resultados de este estudio mostraron que la ocurrencia de cáncer de pulmón y vejiga en ambos sexos y el cáncer de colon en el sexo femenino, se asocia positivamente al incremento de los niveles de arsénico en el agua (Aballay *et al.*, 2012). Con un diseño de estudio similar, los resultados de esta Tesis evidenciaron una asociación

significativa entre la ocurrencia de cáncer de próstata y la concentración de arsénico en agua superior a 10 µg/L. Esta primera etapa de la investigación, con un diseño ecológico, aporta valiosos elementos para valorar la distribución territorial de la ocurrencia de cáncer de próstata en la Provincia de Córdoba y su asociación con la exposición ambiental a contaminantes como el arsénico y los plaguicidas de mayor uso en la mencionada provincia. Sin embargo, resulta oportuno mencionar algunas limitaciones de los estudios ecológicos que han sido consideradas en esta investigación para no incurrir en falacias producto de la inadecuada interpretación de los resultados, ya que los mismos refieren a grupos poblacionales por lo que resultaría inadecuado extrapolar a los individuos estas conclusiones estableciendo una relación exposición-respuesta a nivel individual (Dos Santos Silva, 1999). Así una falacia ecológica se pondría de manifiesto en el caso de suponer que la exposición a arsénico en agua de los pozos rurales que abastecen a las poblaciones, se asocia a un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de próstata en cada individuo de esa región. Esta es la más conocida de las falacias que surgen en Epidemiología debido a la presencia de múltiples niveles de organización de las poblaciones. La misma implica el hecho de hacer una inferencia falsa cuando se deduce incorrectamente acerca de la variabilidad interindividual a partir de información a nivel grupal (Morgenstern, 1995; NRC, 1997).

Por lo antedicho, para de evitar una interpretación inadecuada de los resultados antes mencionados y para profundizar el estudio del efecto de la exposición a arsénico sobre el riesgo de cáncer de próstata, se llevó a cabo un estudio caso-control con el fin de establecer asociaciones entre la ocurrencia de la enfermedad y la exposición a factores de riesgo medidos a nivel individual. Las mediciones de la concentración de arsénico en el agua que los individuos utilizaban habitualmente para beber y preparar los alimentos, evidenciaron que en los departamentos General San Martín, Río Cuarto y Juárez Celman, los niveles de este contaminante superan los 10 µg/L, valor límite establecido por la legislación en vigencia, en un 90% de los individuos. No se observaron diferencias significativas en las mediciones entre casos y controles.

Cuando se analizó el origen del agua consumida habitualmente se observó que el 73% de los casos y el 58% de los controles de esta zona utilizaron agua de pozo en algún momento de su vida y que el tiempo de exposición a esta fuente de agua fue más prolongado en los casos (28,96 años \pm 20,33) que en los controles (20,23 años \pm 14,13). Estos hallazgos presentan cierta similitud con lo hallado por Bates *et al*, (2004) quienes desarrollaron un estudio caso-control en la Provincia de Córdoba con la finalidad de analizar la posible relación dosis-respuesta entre la ingesta de arsénico y el riesgo de cáncer de vejiga. Sus resultados no evidenciaron asociación, a pesar de que estudios previos, de diseño ecológico,

habían mostrado que las altas concentraciones de arsénico en el agua se asociaban a tasas de mortalidad por cáncer de vejiga más elevadas. Sin embargo, cuando analizó el consumo de agua de pozo como medida de exposición, se encontró un riesgo 2,5 veces mayor en sujetos que consumieron de agua de pozo por más de 50 años y que eran además fumadores (Bates *et al.*, 2004). Estos resultados, en cierta medida, aportan evidencia acerca del prolongado periodo de exposición necesario para el desarrollo de este tipo de patologías.

Además de la evidencia epidemiológica que alude al arsénico como importante factor promotor del cáncer, numerosas investigaciones otorgan fundamento acerca de los mecanismos moleculares a través de los cuales este tóxico incrementa el riesgo de desarrollar tumores malignos. Se sugiere que la plausibilidad biológica de la carcinogénesis inducida por arsénico está dada por un incremento del estrés oxidativo, daño genotóxico, anomalías cromosómicas y mecanismos epigenéticos que alteran la metilación del ADN (Ren *et al.*, 2011).

Estudios experimentales *in-vitro* han mostrado que el arsénico puede provocar transformaciones malignas en células epiteliales de próstata humana y favorecer la progresión tumoral (Achanzar *et al.*, 2002). El arsénico inorgánico es absorbido en el tracto gastrointestinal, distribuido a todo el organismo a través de la circulación y en algunos tejidos es transformado por metilación (NRC, 2001). La carcinogénesis puede resultar de aberraciones cromosómicas relacionadas a procesos de hipometilación global del ADN genómico que contribuye a la sobreexpresión de protooncogenes, factores de crecimiento y genes relacionados a la proliferación de células cancerosas, invasión y metástasis. Los hallazgos referidos a la hipometilación del ADN genómico inducida por arsénico en células prostáticas humanas indican que este puede ser un posible factor que contribuye al desarrollo de tumores malignos en poblaciones expuestas a arsénico (Stirzaker *et al.*, 2004; Benbraim-Talla y Waalkers, 2008).

Además de los contaminantes naturalmente presentes en la Provincia de Córdoba, la población se halla expuesta a otras sustancias nocivas para la salud cuya presencia en el ambiente deriva de la actividad agropecuaria. Uno de los objetivos de esta Tesis fue valorar la exposición ambiental a plaguicidas y su asociación con la distribución de la ocurrencia de cáncer de próstata en el territorio provincial. Las tasas de incidencia de cáncer de próstata fueron entonces calculadas por pedanía y por departamento a partir de los datos suministrados por el Registro de Tumores de la Provincia de Córdoba, para el año 2007. Considerando el crecimiento que la actividad agrícola ha manifestado en nuestro país y dada la necesidad de lograr una medida de exposición por un período prolongado, es que el índice de exposición a plaguicidas propuesto en este trabajo, fue construido a partir de la cantidad

de hectáreas sembradas de los cultivos que utilizan los plaguicidas en estudio desde el año 1997 hasta el 2007, permitiendo así estimar una exposición de 10 años hasta el momento al que refiere la incidencia de la enfermedad. Esta consideración resulta fundamental en el estudio de los factores causales de enfermedades como el cáncer, ya que existe con frecuencia un intervalo de varios años entre la primera exposición al carcinógeno y la aparición clínica de la enfermedad (La Vecchia *et al.*, 1998).

Los resultados mostraron que la exposición a cipermetrina se asocia positivamente a la ocurrencia de cáncer de próstata, mientras que para el glifosato y Ópera no se hallaron resultados significativos. La cipermetrina es un piretroide utilizado como insecticida que se aplica en nuestra provincia en los cultivos de soja, maní, maíz, sorgo, trigo, avena, cebada y centeno. La exposición a este insecticida puede ocurrir por inhalación o contacto dérmico, y en menor medida por consumo a través de residuos contenidos en los alimentos. La cipermetrina, como otros piretroides, actúa sobre los insectos provocando la muerte por parálisis del sistema nervioso (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2003).

Existe aún limitada información acerca de los efectos sobre la salud tanto de los aplicadores de piretroides como de la población general que se halla expuesta debido a su uso generalizado en el ámbito doméstico. Estudios en mamíferos han encontrado un potencial efecto carcinogénico en hígado (Price *et al.*, 2007), daño del ADN en linfocitos (Gabbianelli *et al.*, 2004), disrupción endócrina (Chen *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2005) y genotoxicidad (Tisch *et al.*, 2002).

Se han propuesto algunos mecanismos moleculares de carcinogenicidad tales como la reducción de una enzima involucrada en la degradación del aminoácido triptófano, lo que puede conducir a la acumulación sucesiva de productos intermedios del metabolismo del triptófano (el-Toukhy *et al.*, 1989) y la inhibición de la comunicación intercelular vía uniones Gap, cuya composición proteica tiene la función de regular el crecimiento y la diferenciación celular, por lo que la desregulación de la misma podría ser un paso importante en la carcinogénesis (Leithe *et al.*, 2006).

El uso de piretroides en relación al riesgo de varios tipos de cáncer ha sido estudiado en el Agricultural Health Study. Entre los resultados obtenidos se observó un riesgo incrementado de cáncer de próstata en aplicadores con historia familiar de la enfermedad que reportaron aplicar piretroides en animales (RR: 2,38 IC95% 1,34-4,25), aunque no se encontró asociación en los sujetos sin antecedentes familiares de cáncer de próstata (Alavanja *et al.*, 2003). Análisis posteriores de este estudio encontraron un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer de próstata en sus manifestaciones más agresivas asociado a insecticidas organofosforados (fonofos, malation y terbufos) y

organoclorados (aldrín) (Koutros *et al.*, 2013). Se ha sugerido que los compuestos organofosforados presentan una acción genotóxica (Choudhary *et al.*, 2008) y que los organoclorados actúan como disruptores endócrinos que se acumulan y persisten en tejido adiposo lo que aportaría una base de perturbación endócrina que incrementa el riesgo de carcinogénesis prostática (Diamanti-Kandarakis *et al.*, 2009).

En la presente investigación, la exposición a plaguicidas fue medida a nivel poblacional, sin embargo hasta el momento, no se cuentan con datos que permitan establecer una asociación con el riesgo de la enfermedad a nivel individual. Por ello, a modo de aproximación a la exposición a plaguicidas se consideró la actividad ocupacional de los individuos como medida de exposición. Se encontró que los trabajadores agropecuarios tienen un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de próstata en relación a aquellos que realizan trabajos de bajo riesgo. Si bien estos resultados fueron significativos, resulta indispensable profundizar el estudio de factores de riesgo relacionados a la actividad agrícola.

Uno de los ejes de trabajo del Grupo de Epidemiología Ambiental del Cáncer en Córdoba, tiene por objetivo la construcción de una escala de exposición en trabajadores agropecuarios que aplican plaguicidas y su asociación con el proceso salud-enfermedad.

Resultados preliminares de esta línea de investigación evidenciaron que la mayor proporción de los agroaplicadores terrestres que participaron del estudio (72,5%) permaneció en la tarea menos de 10 años, solo un 9% señaló una antigüedad mayor a 20 años. Respecto a la exposición vinculada a la propia tarea de aplicación de plaguicidas, solamente el 32,9%, reportó utilizar medidas de protección adecuadas mediante el uso de equipos de protección personal (ropa impermeable, guantes químicamente resistentes, careta antigas, protector de cara o anteojos y botas, lo que otorga una protección del 90% de la exposición ocurrida), y un 14,3 % manifestó no implementar el uso de ningún elemento del equipo de protección personal. Otro aspecto relacionado a la seguridad del entorno laboral es el uso de receta fitosanitaria firmada por ingeniero agrónomo. En el estudio mencionado esta medida de seguridad fue reportada sólo en el 14% de los casos (Butinof *et al.*, 2010, 2014; Fernández *et al.*, 2011).

En cuanto al análisis de las condiciones de salud de estos trabajadores, se observó una alta prevalencia de sintomatologías diversas: 47,4% expresó padecer frecuentemente síntomas irritativos en la piel y los ojos, náuseas, vómitos y molestias en el pecho, 35,5% cansancio, 40,4% dolor de cabeza y 27,6% nerviosismo o depresión. La implementación inadecuada de los equipos de protección personal se asoció a la presencia de cefaleas y síntomas irritativos ($p < 0,05$) (Fernández *et al.*, 2011).

Los resultados presentados, muestran que la manipulación de plaguicidas por parte de los agroaplicadores se asocia a procesos agudos, sin embargo el tiempo de seguimiento evaluado en esta cohorte de trabajadores resulta breve para la expresión de patologías como el cáncer. Por ello, no debe subestimarse una exposición prolongada a través del tiempo, ya que dosis acumulativas, determinadas por la concentración, frecuencia y duración de la exposición, han sido asociada a la ocurrencia de patologías crónicas en otras investigaciones (Sexton *et al.*, 1995; Alavanja *et al.*, 2013).

En el estudio caso-control llevado a cabo para analizar el riesgo de desarrollar cáncer de próstata se analizaron numerosas características bio-socio-culturales, entre ellas algunas variables relacionadas al estilo de vida de los individuos susceptibles de ser modificados, como la dieta.

Durante los últimos 200 años se han producido cambios en los métodos de producción, elaboración, almacenamiento y distribución de los alimentos como producto del desarrollo económico y los avances tecnológicos de la industria alimentaria, lo que condujo a una serie de importantes modificaciones en las preferencias alimentarias y por lo tanto en los patrones alimentarios de la población (Popkin, 2002). Esta última etapa del proceso de transición nutricional, cuyas consecuencias a largo plazo se están haciendo evidentes desde hace varias décadas, muestra entre sus características principales, una marcada tendencia al consumo elevado de grasas, carbohidratos refinados y bajo consumo de vegetales y fibra, (WHO, 2002). De esta manera, los diferentes sistemas alimentarios y los hábitos de consumo influyen en los niveles de actividad física, la estatura y composición corporal, la expectativa de vida y los patrones de enfermedad incluyendo al cáncer (WCRF, 2007).

La alimentación es una fuente importante de exposición que implica a toda la población, y que en su complejidad se manifiestan características especiales; por un lado existe evidencia acerca del rol de algunos alimentos y nutrientes para los que se presentan fuertes sospechas de su efecto promotor de la carcinogénesis, mientras que para otros existen evidencias acerca de su acción protectora, es decir que su consumo habitual en cantidades adecuadas podría disminuir el riesgo de cáncer (WCRF, 2007).

Específicamente para el cáncer de próstata, la evidencia epidemiológica ha mostrado que los lácteos, las carnes rojas y procesadas, así como patrones alimentarios caracterizados por elevadas ingestas de carnes de alto contenido lipídico, y alimentos amiláceos ejercerían un rol promotor. Contrariamente, aunque con evidencias menos convincentes aún, dietas ricas en vegetales, frutas, legumbres y pescados, disminuirían el riesgo de cáncer de próstata (Niclis *et al.*, 2012).

En el presente estudio, y dando continuidad a la línea de investigación de Epidemiología Nutricional que desarrolla el Grupo de Epidemiología Ambiental del Cáncer en Córdoba, una adherencia elevada al denominado *Patrón Tradicional* fue asociado a un incremento del riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Este patrón, caracterizado por una elevada ingesta de carnes rojas grasas, huevos, cereales y vegetales amiláceos, resultó ser el más representativo en la población estudiada debido a que fue el que explicó el mayor porcentaje de la variabilidad de los datos (Niclis, 2013). La composición de este patrón resulta coherente con la cultura alimentaria predominante en Argentina, de allí su denominación como *Patrón Tradicional*, representada por una fuerte preferencia hacia las carnes rojas acompañadas de cereales y derivados o vegetales amiláceos como la papa en preparaciones diversas (Aguirre, 2005). Otros patrones alimentarios identificados en la provincia de Córdoba mostraron en su conformación la presencia de las carnes como grupo dominante lo que reafirma la fuerte representación de este grupo de alimentos en la dieta, tanto cuando se analiza la población general como la femenina y masculina de manera independiente (Pou *et al.*, 2012, 2013, 2014; Tumas *et al.*, 2014; Andreatta *et al.*, 2010).

Numerosos estudios epidemiológicos del ámbito local e internacional han asociado la ingesta elevada de carnes a un riesgo aumentado de cáncer colorrectal (Pou *et al.*, 2012; Navarro *et al.*, 1995, 2003, 2004; WCRF, 2007), sin embargo la relación con el cáncer de próstata ha sido menos estudiada. Si bien en algunas investigaciones la asociación de este cáncer con la elevada ingesta de carnes no ha podido ser establecida (Key, 2014; Allen *et al.*, 2007; Gathirua-Mwangi y Zhang 2014), otras han encontrado un incremento del riesgo principalmente en individuos que presentan elevados consumos de carnes rojas (Sinha *et al.*, 2009; Aune *et al.*, 2009; Kolonel, 2001), carnes procesadas (De Stefani *et al.*, 2009; Park *et al.*, 2007), como así también carnes con formación de costra tostada durante el proceso de cocción a altas temperaturas (Di Mazo *et al.*, 2013; Joshi *et al.*, 2012).

Se ha sugerido que la asociación entre el consumo de carnes y un riesgo incrementado de cáncer de próstata podría deberse al importante aporte lipídico de origen animal a través de estos alimentos, lo que incrementaría los niveles de testosterona, hormona que promueve la proliferación celular, la activación de protooncogenes y la desactivación de genes de supresión tumoral (Tewari *et al.*, 2012).

Las carnes rojas son además una importante fuente de zinc, mineral esencial que también ha sido estudiado como posible modulador del riesgo de diversos tipos de cáncer, aunque su efecto sobre el riesgo de desarrollar cáncer de próstata permanece aún controvertido. El zinc es un elemento traza que forma parte de numerosas metaloenzimas, interviene en el crecimiento y la replicación celular y puede actuar como antioxidante

estabilizando las membranas de algunos tipos de células (Gray *et al.*, 2005). El tejido prostático normal, contiene las concentraciones de zinc más elevadas que cualquier otro tejido blando del cuerpo, además que secreta importantes cantidades de este mineral en el fluido prostático (Liang, 1999). Se han propuesto algunos mecanismos celulares mediante los cuales el zinc podría impedir la ocurrencia de transformaciones malignas en las células prostáticas, entre ellos la supresión del ciclo celular y apoptosis de células cancerosas, por lo tanto, se cree que la ingesta alimentaria de zinc se encuentra inversamente asociada al riesgo de cáncer de próstata (Ho *et al.*, 2011). Sin embargo, de manera contraria a esta hipótesis, otros estudios encontraron que una ingesta elevada de zinc se asocia a un mayor riesgo de padecer este cáncer, posiblemente debido a que se trata de un mineral esencial para la síntesis de testosterona (Kolonel, 2001; Zhang *et al.*, 2009).

Otro aspecto que merece ser resaltado respecto al consumo de carnes es el modo de preparación y cocción, ya que es muy frecuente el consumo de carnes cocidas a altas temperaturas. Este método de cocción puede dar lugar a la formación de aminos heterocíclicos, compuestos que son potentes carcinógenos en animales (Sugimura, 2000). Además, cuando las carnes son cocinadas a la parrilla, como se acostumbra en Argentina, la grasa que cae sobre las brasas se piroliza dando lugar al depósito de hidrocarburos aromáticos policíclicos sobre la superficie exterior de la carne, compuestos que también han sido clasificados como promotores de la carcinogénesis en modelos animales (Lauber *et al.*, 2004; Cross y Sihna, 2004). Una de las limitaciones para llevar a cabo investigaciones epidemiológicas en seres humanos referidos a la asociación entre los compuestos producidos durante la cocción y el riesgo de cáncer, es la dificultad de valorar con exactitud el grado de exposición de los individuos al consumir estos alimentos. No obstante, algunas investigaciones epidemiológicas han mostrado que el consumo de carnes asadas a la parrilla y fritas, se asocia a un riesgo incrementado de cáncer de próstata (Cross *et al.*, 2005; Sinha *et al.*, 2009).

Como fue mencionado anteriormente, otro de los grupos de alimentos que conformaron el *Patrón Tradicional* fue el de cereales y vegetales amiláceos, cuya relación con el cáncer de próstata presenta escasas evidencias aún. Se ha propuesto que existe una asociación positiva entre el riesgo de desarrollar cáncer de próstata y la elevada ingesta de este grupo de alimentos, representado por cereales como el arroz, el maíz, el trigo y sus derivados en forma de harinas refinadas y panificados o galletas incluyendo también a los vegetales amiláceos como la papa y la batata. Todos estos alimentos presentan como característica común el hecho de contener un alto contenido de almidón y bajo contenido de

fibra dietética lo que le confiere un índice glucémico elevado, característica que podría justificar el incremento de riesgo observado (Drake *et al.*, 2012; Hardin *et al.*, 2011).

El índice glucémico de los alimentos, concepto introducido por Jenkins (1981), es un criterio que permite clasificar a los alimentos según la respuesta que provocan en la curva de glucemia luego de su ingesta (Jenkins *et al.*, 1981). Así, alimentos con elevado índice glucémico son aquellos que provocan un rápido aumento de la glucemia posprandial y el consecuente estímulo de la secreción de insulina, por lo tanto, dietas ricas en alimentos de elevado índice glucémico estarían asociadas entonces a hiperglucemia, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia (Jenkins *et al.*, 2000).

Se ha sugerido que la relación con la carcinogénesis estaría vinculada a que la insulina actúa como factor de crecimiento *per se* e induce a la secreción de otros factores de crecimiento como el IGF-1 (insulin growth factor 1), el cual promueve la proliferación celular además que inhibe la apoptosis de células normales y cancerosas (Pollack, 2008). La insulina además, puede modificar el metabolismo de hormonas sexuales alterando la actividad de receptores androgénicos y la síntesis de proteínas fijadoras de hormonas sexuales, así como incrementando los niveles de estrógenos circulantes, lo que produce desbalances en el ambiente hormonal normal de la glándula prostática (Nandeesh, 2009).

En la población objeto de estudio de este trabajo, se identificó un segundo patrón alimentario denominado *Patrón Bebidas Azucaradas* debido a su carga factorial elevada para las gaseosas y jugos azucarados. Este patrón fue asociado también a un incremento del riesgo de cáncer de próstata que podría deberse al elevado índice glucémico de estas bebidas, dado que su composición se caracteriza por la alta concentración de hidratos de carbono simples, de fácil digestión y rápida absorción en el tracto gastrointestinal.

En un estudio realizado por el equipo de investigación del GEACC, este mismo patrón alimentario caracterizado por contener a las gaseosas y jugos azucarados como grupo dominante, mostró que una alta adherencia a este patrón se asocia positivamente al riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (Pou *et al.*, 2012). Cabe mencionar que este patrón no ha sido identificado como tal en otros estudios, lo que indica la particular adherencia a este patrón en la población local (Niclis *et al.*, 2012; Pou *et al.*, 2012).

Otros dos patrones alimentarios fueron identificados en la población masculina de la Provincia de Córdoba en la investigación precedente, a saber: *Patrón Típico Mesurado* y *Patrón Prudente*, caracterizados por la elevada ingesta de carnes rojas magras e infusiones el primero y de lácteos, vegetales no amiláceos y frutas el segundo. Sin embargo estos patrones no han sido incluidos en esta investigación por ser los que presentaron un menor aporte a la variabilidad de los datos y por lo tanto ser los menos representativos de la alimentación de

la población estudiada. No obstante, resulta de interés mencionar que una adherencia elevada al *Patrón Típico Medurado* resultó positivamente asociada al cáncer de próstata; es decir aquellos individuos que reportaron elevadas ingestas de carnes rojas magras e infusiones presentaron un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, el *Patrón Prudente* no mostró asociación con la patología (Niclis, 2013).

Como se ha descrito, la relación entre el consumo de los alimentos y grupos de alimentos que componen los patrones alimentarios identificados y el riesgo de cáncer de próstata, muestra plausibilidad biológica que ha sido evidenciada tanto desde estudios observacionales en seres humanos como en animales o modelos in-vitro, por lo que se puede inferir que existe sustento científico para afirmar que los escores de adherencia a los patrones, valoran adecuadamente el riesgo asociado al consumo de los alimentos dominantes.

No obstante, es fundamental considerar que el estudio de la alimentación desde el enfoque metodológico de los patrones alimentarios, permite ir más allá del efecto aislado de cada alimento, o grupo de alimentos de similares características, sobre el riesgo de la enfermedad, considerando a la alimentación como un constructo que resulta de la combinación de la totalidad de sus componentes. Así, el hecho de que existan grupos de alimentos dominantes en cada patrón, implica que otros grupos de alimentos, que podrían tener efecto contrario al dominante, se consumen en cantidades menores o nulas.

En la presente investigación el efecto de la adherencia al *Patrón Tradicional* y al *Patrón Bebidas Azucaradas* fue valorado además separadamente en fumadores y no fumadores ajustando un modelo multinivel que incluyó la edad, la ingesta energética total, la exposición ocupacional y el contenido de arsénico en el agua de bebida como covariables del primer nivel (dimensión individual) y la presencia de antecedentes familiares de cáncer de próstata como variable *cluster* o agrupamiento del segundo nivel (dimensión familiar). Se observó que una adherencia elevada al *Patrón Tradicional* no evidenció aumentar el riesgo de cáncer de próstata en individuos no fumadores; por el contrario, en el grupo de fumadores el riesgo fue casi tres veces mayor en los individuos que adhieren fuertemente a este patrón en referencia a los que presentan una baja adherencia. Asimismo, en relación al *Patrón Bebidas Azucaradas*, se encontró que una elevada adherencia ejerce un efecto promotor leve en los no fumadores mientras que en los fumadores se evidenció un efecto promotor moderado.

Resultados preliminares de este trabajo de investigación mostraron que el hábito de fumar es un modificador del efecto de la dieta sobre el riesgo de cáncer de próstata y mama. Aplicando un modelo similar al presentado en esta Tesis, se estimó el riesgo de enfermar

por cáncer de próstata o de mama en relación a la ingesta de grupos de alimentos cuya asociación con estos tipos de cáncer habían sido reportados en la literatura científica. En fumadores, se observó que una alta ingesta de carnes de alto tenor graso incrementó el riesgo de ambos tipos de cáncer, asimismo el riesgo fue mayor en individuos con mayor consumo de alimentos grasos (grasas de origen animal y aceites vegetales). Contrariamente, una ingesta moderada de vegetales no amiláceos se asoció inversamente al riesgo de desarrollar cáncer de próstata, efecto que solo se evidenció en el grupo de no fumadores (Román *et al.*, 2014). Estos resultados apoyan los hallazgos de esta Tesis ya que el *Patrón Tradicional*, cuya elevada adherencia mostró incrementar el riesgo en fumadores, está fuertemente representado por el grupo de carnes rojas de alto contenido de lípidos. Por otra parte, el hecho de que este patrón alimentario contenga como grupo dominante a los cereales y vegetales no amiláceos, hace suponer que los individuos que presentan una alta adherencia a este patrón y por lo tanto un elevado consumo de los alimentos mencionados, presentan además bajas ingestas de alimentos protectores como los vegetales no amiláceos, ricos en fibra y numerosos micronutrientes.

Las diferencias observadas entre los individuos expuestos a los tóxicos provenientes del tabaco sugieren entonces, que el hábito de fumar provoca una importante modificación del efecto de la dieta sobre el proceso carcinogénico. Se han propuesto algunos mecanismos relacionados al estado proinflamatorio ocasionado por el tabaco, existiendo una importante evidencia proveniente de estudios clínicos y epidemiológicos que han mostrado una fuerte asociación entre la inflamación y la carcinogénesis (Ray, 2007; Shacter y Weitzman, 2002; Fox y Wang, 2007; Dobrovolskaia y Kozlov, 2005).

El imbalance en los mecanismos oxidantes-antioxidantes generados por la exposición al tabaco puede promover la inflamación (Foronjy y D'Armiento, 2006), existiendo diversos mediadores del proceso inflamatorio como la histamina, serotonina, prostaglandinas, especies reactivas de oxígeno y citoquinas. Dado que las citoquinas proinflamatorias influyen el microambiente tumoral mediante la promoción del crecimiento celular y la angiogénesis, la proliferación de las células cancerosas y la progresión tumoral se ve facilitada (Foronjy y D'Armiento, 2006; Das, 2008; Karin y Greten, 2005; Karin, 2006; Comba *et al.*, 2010).

La exposición al humo del tabaco afecta además, la diferenciación de monocitos modificando su morfología y estimulando la expresión y secreción de diversas citoquinas (Lerner *et al.*, 2009). Asimismo, estos cambios también pueden perjudicar la respuesta inflamatoria de los macrófagos. Es probable que estos procesos que alteran la diferenciación de los monocitos disminuyan la contribución de los macrófagos en la defensa del huésped y

predispongan a la transformación maligna de las células (Sica y Bronte, 2007). La interferencia con la diferenciación celular de los monocitos junto con un incremento en la actividad pro-inflamatoria puede jugar un rol en la carcinogénesis ocasionada por la exposición al humo del tabaco. Por otra parte, el incremento del estrés oxidativo que generan las sustancias contenidas en el humo del tabaco, puede promover la remodelación de la cromatina facilitando la sobreexpresión de genes pro-inflamatorios (Foronjy y D'Armiento, 2006).

Por todo lo mencionado hasta aquí, el hábito de fumar, y con ello la exposición a numerosas sustancias de elevada toxicidad, promovería un estado de inflamación crónica de bajo grado que incrementa la vulnerabilidad de los individuos a otros factores de riesgo como la dieta (Das, 2010), además del efecto dañino del tabaco *per se*. Adicionalmente, es importante considerar que probablemente los no fumadores presenten hábitos alimentarios y estilos de vida en general más saludables que los fumadores (Dallongeville *et al.*, 1998).

Resulta de interés mencionar algunos aspectos contextuales respecto al hábito de fumar como aporte a una mejor comprensión de esta problemática. América Latina cuenta con una milenaria historia en relación a la exposición a este hábito. Argentina es uno de los productores de tabaco más importantes y ha pertenecido siempre a sus rutas comerciales, siendo Córdoba un punto estratégico en el transporte de esta mercancía entre los océanos Atlántico y Pacífico durante el período virreinal y después de la guerra de la Independencia, continuó como un punto central para la recolección y distribución (Assadourian y Palomeque, 2010).

Al igual que en el resto del mundo, durante el siglo XX, el fumar ganó aceptación en la población debido a la percepción de que este hábito estaba asociado con un mayor prestigio y estatus social, y en la población más joven resulta ser símbolo de madurez y rebeldía. El hábito de fumar tabaco en nuestro país, no es penado por la ley y ha sido una práctica social tolerada y económicamente accesible. Así, Argentina presenta una de las prevalencias más elevadas en cuanto al número de fumadores, ocupando el 15° lugar en el mundo (WHO, 2013).

Debido a la magnitud de esta problemática y al impacto económico que el tabaco ocasiona en los sistemas de salud y por ende en el desarrollo del país, Argentina ha implementado desde el año 2003 el Programa Nacional de Control de Tabaco que coordina actividades de control de tabaco, con importante participación de gobiernos provinciales y la sociedad civil (Ministerio de Salud de la Nación, 2003). En el año 2011 fue sancionada la Ley Nacional de Control de Tabaco que incluye ambientes 100% libres de humo, restricción

a la publicidad, patrocinio y esponsorio de tabaco y advertencias sanitarias sobre el producto.

En el año 2012, la Encuesta Mundial de Tabaquismo mostró que en Argentina el 22,3% de la población refirió consumir tabaco, siendo mayor la proporción de varones (29,6%) que la de mujeres (15,7%). Se evidenció además que la mayoría de los fumadores lo hacía diariamente en forma de cigarrillos en un promedio de 12 unidades por día. Esta encuesta mostró un descenso de un 4,9% en la prevalencia de fumadores desde el año 2009 hasta el 2012, lo que implica una disminución de 700.000 fumadores en ese período (OPS y Ministerio de Salud de la Nación, 2012).

En esta investigación, otras covariables fueron también incluidas en los modelos como variables de ajuste del primer nivel (individual), para mejorar la precisión de las estimaciones del efecto de la dieta sobre el del riesgo de cáncer de próstata: la edad, el valor energético total aportado por la dieta, el contenido de arsénico en el agua de bebida y la ocupación laboral.

Como ya se ha señalado previamente, la ocurrencia de cáncer de próstata se incrementa conforme aumenta la edad de los individuos. En el diseño de este estudio, los controles fueron seleccionados dentro de la misma faja etaria de sus respectivos casos, por lo tanto en la estimación de riesgo esta variable no evidencia efecto sobre la enfermedad. Sin embargo, resulta apropiado incluirla como variable de ajuste para evitar la posible confusión ocasionada por el mismo proceso de envejecimiento.

Del mismo modo, la ingesta energética total es una variable que en este estudio no evidenció efecto directo sobre el riesgo de cáncer. Sin embargo, tomando en consideración lo expresado por Willet y Stampfer (1998), esta variable fue incluida para ajustar el modelo evitar la posible confusión o distorsión del efecto de los nutrientes o alimentos sobre el riesgo de la enfermedad (Willet, 1998).

Asimismo el contenido de arsénico en el agua de bebida fue incluido como covariable de ajuste debido a las diferencias observadas en la concentración de este metaloide en las diferentes zonas de muestreo y a su potencial efecto sobre el riesgo de cáncer de próstata. Por último, la exposición ocupacional fue considerada también en el ajuste por ser una de las variables que evidenció mayor efecto sobre el riesgo de la patología, observándose que los trabajadores rurales que realizan tareas agrícolas presentaban un riesgo 3 veces mayor en referencia a los que realizan trabajos de bajo riesgo fuera del ámbito agropecuario. La exposición a pesticidas ligada a la actividad laboral ha sido reportado en otras investigaciones como un promotor de diversos tipos de cáncer incluyendo el cáncer de próstata (Clapp *et al.*, 2008)

Como fue mencionado anteriormente, los modelos multinivel resultan una herramienta de indudable valor para la epidemiología. Por ello, los modelos propuestos en esta investigación para la estimación del riesgo de cáncer de próstata propuso un modelo de dos niveles en el que las variables descriptas previamente (escores de adherencia a los patrones *Tradicional* y *Bebidas Azucaradas*, ingesta energética total, concentración de arsénico en agua y exposición ocupacional) fueron incluidas en el primer nivel como variables de orden individual. El segundo nivel del modelo, de orden contextual, incluyó la variable presencia/ausencia de antecedentes familiares de cáncer de próstata, siendo esta una característica de los individuos que permite su agrupación en contextos familiares diferentes. La inclusión de esta variable se justifica en la posible exposición a factores comunes en el seno de la familia, más allá de la susceptibilidad genética de sus miembros (Grönberg, 2003). Así, las estimaciones de riesgo incorporaron la variabilidad aportada por la presencia de antecedentes familiares de la enfermedad como característica de orden familiar o contextual observándose una agregación significativa ligada a esta variable.

La asociación entre los antecedentes familiares de cáncer de próstata y el riesgo de desarrollar dicha patología, ha sido ampliamente demostrada en numerosos estudios epidemiológicos (WCRF, 2007; Turati *et al.*, 2013). Asimismo en este estudio el riesgo de cáncer de próstata fue 4 veces mayor en individuos que presentaron al menos un familiar de primer grado afectado por la enfermedad en relación a aquellos que no presentaron ese antecedente familiar.

Finalmente se propuso un modelo que posibilite integrar las principales variables estudiadas en una misma formulación así como valorar a las posibles interacciones entre la dieta y la exposición a los contaminantes estudiados. El modelo propuesto incluyó los escores de adherencia a los patrones alimentarios *Tradicional* y *Bebidas Azucaradas* y los términos de interacción entre la exposición ocupacional y la concentración de arsénico en agua de bebida. En el primer nivel se incluyeron además de las variables mencionadas, otras covariables de ajuste como la edad, el índice de masa corporal como indicador del estado nutricional del individuo, la condición de ser o no fumador y el tiempo de exposición al agua de bebida habitual de la que de obtuvo la muestra para analizar el contenido de arsénico. Asimismo, se incorporó el antecedente familiar de cáncer de próstata como variable de agrupamiento del segundo nivel. No se encontró interacción entre la exposición a la dieta medido a través de los escores de adherencia a los patrones descriptos y la exposición a arsénico a través del agua, ni en relación a la exposición a plaguicidas medida a través de su variable de aproximación, el trabajo agropecuario. Sin embargo, se evidenció que la exposición simultánea a agua de bebida con niveles de arsénico superiores a 10 µg/L y al

trabajo agropecuario, presentan un efecto sinérgico que incrementa 2 veces el riesgo de desarrollar la patología.

Estos resultados ofrecen un aporte al conocimiento de los factores de riesgo para la carcinogénesis prostática, a los que la población de la Provincia de Córdoba se halla expuesta y sobre los cuales es posible actuar en aras de prevenir la creciente incidencia de esta enfermedad.

Consideraciones finales

Los aportes de este trabajo de investigación radican principalmente en el reconocimiento de algunos factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de próstata, la neoplasia maligna más frecuente en la población masculina de la Provincia de Córdoba y el país. No obstante, lejos de atribuir las causas de esta enfermedad únicamente a características individuales, se procuró analizar otros factores medidos en niveles mayores de agregación poblacional, dado que estos también forman parte de la compleja red causal de la enfermedad y por lo tanto deben ser considerados para lograr una mejor comprensión del fenómeno estudiado.

En esta Tesis se abordan aspectos inherentes al estilo de vida de los individuos sobre los cuales la propia persona tendría la capacidad de actuar para prevenir la enfermedad. Desde un enfoque epidemiológico clásico, la noción de riesgo estaría posicionada únicamente en el sujeto, suponiendo que éste tiene siempre la capacidad y posibilidad de elegir, eliminando así la perspectiva holística que permitiría vincular los particulares modos de vivir con las características contextuales. Los hábitos de vida de los individuos, tales como la adherencia a determinados patrones alimentarios, responden no solo a las preferencias y elecciones individuales, sino también a las características de la estructura social, al modelo político y económico en vigencia que impone en cierta medida las reglas de comercialización y consumo, al sentido de pertenencia a una determinada cultura, así como a las características ambientales que condicionan también las elecciones alimentarias, los modos de vivir y las formas de proteger la salud.

Existen simultáneamente otras problemáticas que exceden a la capacidad de decisión del individuo y que deberían ser objeto de reflexión por parte de los efectores de salud y el Estado, quienes deben velar por la salud de la población, ofreciendo las herramientas necesarias para alcanzar el mayor nivel posible de bienestar.

Sería indispensable entonces pensar también las responsabilidades a diferentes niveles. Esto implica asumir por una parte, el compromiso del mismo individuo en el cuidado de su salud, en tanto las prácticas de auto-cuidado representan uno de los pilares fundamentales para la prevención de enfermedades y la promoción de la salud. En este sentido, la identificación de factores de riesgo potencialmente modificables como los hábitos alimentarios, el nivel de actividad física, el estado nutricional y la adhesión a hábitos tóxicos como el tabaquismo, son elementos clave del estilo de vida sobre los cuales cada individuo puede actuar para prevenir o retrasar la ocurrencia de la enfermedad.

Asimismo, resulta inminente reflexionar acerca del rol de los profesionales de la salud en la prevención de enfermedades de creciente incidencia como el cáncer. Se trata de asumir la responsabilidad de desarrollar conocimientos, habilidades y valores humanos para dar respuesta a las problemáticas sanitarias prevalentes de una sociedad en constante proceso de transformación. En este punto cabe desatacar que durante siglos la medicina occidental se ha basado en curar o aliviar enfermedades por lo que resulta aún difícil asimilar un nuevo paradigma que posicione su énfasis en la prevención y fundamentalmente en la promoción de la salud tal como fue plasmado en la Carta de Ottawa (1986): *"La promoción de la salud consiste en proporcionar a los pueblos los medios necesarios para mejorar su salud y ejercer un mayor control sobre la misma. Para alcanzar un estado adecuado de bienestar físico, mental y social un individuo o grupo debe ser capaz de identificar y realizar sus aspiraciones, de satisfacer sus necesidades y de cambiar o adaptarse al medio ambiente. La salud se percibe pues, no como el objetivo, sino como la fuente de riqueza de la vida cotidiana."*, perspectiva que se mantuvo en las subsecuentes conferencias internacionales y a la que se incorporan nuevos lineamientos como en Sundsvall (1991) donde se reconoce que los ambientes saludables, tanto físicos como sociales, son una condición necesaria para que los distintos grupos sociales y los individuos puedan alcanzar sus expectativas y potenciar su calidad de vida.

Por último, y no menos importante, cabe mencionar la importancia del acompañamiento del Estado en materia de prevención del cáncer. Son muchos los frentes a los que las políticas públicas de una nación deben dirigirse para consolidar un sistema sanitario que garantice la vida en condiciones adecuadas para proteger la salud de sus habitantes.

En la Provincia de Córdoba se configura un particular escenario de riesgo tomando en cuenta la exposición de la población a contaminantes tanto naturales como de origen antrópico, sobre el cual el Estado tiene el deber de actuar. Así, siendo que la contaminación con arsénico y su impacto sobre la salud es una problemática reconocida en este país desde

hace un siglo, se desataca aquí la premura con que se debería garantizar a todos los sectores sociales, el acceso a agua potable que cumpla con los requisitos de bioseguridad suficientes para evitar la carga de enfermedad ocasionada por este contaminante. Asimismo, la utilización desmedida de plaguicidas en el territorio provincial, el manejo inseguro de estas sustancias, los vacíos normativos y el desconocimiento sobre los riesgos ambientales y sanitarios que implica la falta de cuidado en su uso, requiere un abordaje prioritario en la agenda de las políticas públicas y agropecuarias.

Y como última propuesta, en la que converge el desarrollo científico y tecnológico junto con las voluntades políticas, económicas y sanitarias de la sociedad en sus múltiples dimensiones, se destaca la necesidad de la planificación de políticas de salud sostenidas en el tiempo, dirigidas a la prevención del cáncer. Así, la identificación de grupos vulnerables y el diagnóstico y tratamiento oportunos resultan insuficientes si no se establecen estrategias de promoción de hábitos de vida saludables que involucren el compromiso de todos los sectores. Como ejemplos de estas estrategias pueden mencionarse los programas de control de tabaco, la creación de espacios para realizar actividad física, la promoción del consumo de alimentos saludables mediante la regulación de los precios, las publicidades y la comercialización de los mismos, los programas de educación para la salud y la educación alimentaria y nutricional, entre otros.

Estas acciones podrían contribuir a alcanzar los objetivos planteados en la Declaración Mundial del Cáncer 2013 en la que se llama a los gobiernos y responsables de las políticas de salud a implementar estrategias para disminuir la carga de esta enfermedad promoviendo la equidad e integrando el control del cáncer a la agenda de salud y desarrollo. Se estima que para 2025 habría importantes reducciones en las muertes prematuras por cáncer y mejoras sustanciales en la calidad de vida si se logra disminuir la exposición a factores de riesgo tales como el tabaco, el sobrepeso, los hábitos alimentarios poco saludables y el sedentarismo, como así también la exposición a sustancias cancerígenas presentes ya sea en el medio ambiente o en el contexto laboral de la persona. Asimismo se menciona la necesidad de implementar sistemas de vigilancia epidemiológica no solo para medir la carga de enfermedad sino para valorar el impacto de los programas de control del cáncer. Se destaca además la importancia de la inversión en educación y entrenamiento de profesionales de todas las disciplinas de la salud para lograr significativas mejoras en el control del cáncer (UICC, 2013).

Como corolario, cabe mencionar entonces que la epidemiología no puede desentenderse de su circunstancia histórica y tal como lo plantea Breilh (1998), debiera ser utilizada como instrumento que permita superar la Epidemiología de los Mínimos de

Supervivencia, la cual se basa en la lógica de medición de fenómenos que expresan la máxima resistencia gobernable de una población ante la pobreza y las privaciones, hacia una Epidemiología de las Máximas Aspiraciones para la salud integral de un pueblo. Partiendo del reconocimiento de que el objeto de estudio de la Epidemiología es siempre social, con diferentes dimensiones de análisis e integración, este trabajo aporta una evidencia más que invita a la reflexión acerca de cómo posicionarse para proyectar un modelo de salud más humano y solidario con el ambiente y con las generaciones futuras.

CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES

Con la finalidad de aportar nuevas evidencias acerca de la etiología del cáncer de próstata, la neoplasia maligna más frecuente en la población masculina de Córdoba, y brindar herramientas para el diseño de estrategias de prevención, este trabajo de investigación propuso analizar el efecto de la exposición a contaminantes ambientales sobre la ocurrencia de la enfermedad, considerando las características bio-socio-culturales y alimentarias de la población.

Los hallazgos más importantes se detallan a continuación:

Exposición global a contaminantes y su asociación con la ocurrencia de cáncer de próstata: Estudio Ecológico.

- Las regiones de la Provincia de Córdoba que presentan concentraciones de arsénico en agua subterránea superiores a 10µg/L presentaron una mayor ocurrencia de cáncer de próstata (CTI: 2,242; IC 95% 1,989-2,511).
- La exposición elevada a cipermetrina se asoció positivamente a la ocurrencia de la enfermedad (CTI: 2,518; IC 95% 0,124 - 5,092). No se encontró asociación con la exposición a glifosato y ópera.
- La variabilidad de las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón explican significativamente el patrón de distribución no aleatorio del cáncer de próstata ($p < 0,05$).
- El desarrollo socioeconómico explica significativamente la regionalización de la ocurrencia de cáncer de próstata en los departamentos de la provincia (Var: 7,191 - ES:1,273).

Exposición individual a contaminantes y su asociación con la ocurrencia de cáncer de próstata: Estudio caso-control.

- La mayor proporción de los participantes del estudio caso control reportó haber consumido agua de red durante al menos 30 años.
- El 52% de los casos y el 58% de los controles declaró haber consumido agua de pozo en algún momento de su vida. En los departamentos Gral. San Martín, Juárez Celman y Río Cuarto se observó que los casos consumieron agua de pozo durante un periodo más prolongado que los controles ($p < 0,05$).
- El 90% de los individuos residentes en los departamentos Gral. San Martín y Río Cuarto consumen diariamente agua con niveles de arsénico superiores a >10 µg/L.

No se observaron diferencias significativas en la concentración media de arsénico entre casos y controles.

- Una alta adherencia al *Patrón Tradicional* evidenció un efecto promotor leve de la patología en estudio (OR 1,82; IC95% 0,867-2,821 para el tercil III vs tercil I del score de adherencia al mencionado patrón). En los fumadores este efecto promotor es aún mayor, observándose un riesgo casi 3 veces mayor en los individuos que presentan una alta adherencia en relación a los que presentan una adherencia baja a este patrón alimentario (OR 2,86; IC95% 1,108-6,653).
- La elevada adherencia al Patrón *Bebidas Azucaradas* aumenta moderadamente el riesgo de desarrollar cáncer de próstata en los fumadores (OR: 1,83; IC 95% 1,013-3,530), mientras que en los no fumadores se observa un incremento leve del riesgo (OR 1,73; IC95% 0,636-3,395).
- Se observó un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata en aquellos individuos que desarrollan actividades laborales agropecuarias en relación a los que desarrollan trabajos de bajo riesgo (OR 3,53; IC95% 1,882-5,929). Asimismo el riesgo fue aún mayor en los fumadores (OR 4,16; IC95% 1,261-8,779).
- La exposición ocupacional a actividades agrícolas combinada con el consumo de agua con niveles de arsénico superiores a 10 µg/L, incrementa significativamente el riesgo de cáncer de próstata (OR 6,26; IC98% 1,584 - 24,786).
- En todas las estimaciones de riesgo propuestas se evidenció agregación de orden familiar vinculada a la presencia de antecedentes familiares de cáncer de próstata.

Los resultados de esta investigación exponen la necesidad de planificar estrategias de prevención del cáncer que consideren tanto las características del estilo de vida de los individuo como otros factores contextuales como la exposición ambiental y ocupacional a plaguicidas y la exposición a arsénico a través del agua de bebida.

Resulta fundamental el diseño de recomendaciones alimentarias dirigidas a la población, tendientes a aumentar la ingesta de alimentos protectores como los vegetales no amiláceos y las frutas y moderar la ingesta de carnes rojas grasas, vegetales amiláceos, jugos y gaseosas y alimentos de alto contenido lipídico. Asimismo se requiere enfatizar en las campañas de erradicación del hábito de fumar por ser este un factor de riesgo *per se* y por ser un modificador de efecto de otros factores como la alimentación.

Asimismo, este trabajo aporta conocimientos para la identificación de grupos poblacionales de alto riesgo como aquellos que residen en zonas de la provincia que presentan una elevada exposición a arsénico a través del agua y los que desarrollan tareas agropecuarias. Se requiere entonces la colaboración de los efectores del sistema de salud en

su conjunto para la implementación de medidas de prevención con énfasis en estos grupos de mayor vulnerabilidad. A la par de lo anterior, resulta fundamental el apoyo del Estado para fomentar el desarrollo de técnicas de remoción de arsénico en el agua que llega a la población para su consumo, así como el control de la exposición ocupacional a plaguicidas.

La autora de este trabajo desea manifestar la necesidad de implementar estrategias de prevención desde edades tempranas, por ser el cáncer y las enfermedades crónicas en general, un grupo de patologías de larga evolución y asociadas a la exposición a largo plazo a los factores de riesgo estudiados. Por ello, surge la inquietud de proponer como línea de investigación a futuro, iniciar el estudio de patrones alimentarios en la población infantil de la Provincia de Córdoba, para identificar las fajas etarias sobre las cuales tendría un mayor impacto la implementación de medidas de prevención y promoción de hábitos alimentarios y estilos de vida saludables.

CAPÍTULO 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Aballay LR, Díaz MP, Francisca FM, Muñoz SE. Cancer incidence and pattern of arsenic concentration in drinking water wells in Córdoba, Argentina. *Int J Environ Health Res.* 2012;22(3):220-31.
2. Achanzar WE, Brambila EM, Diwan BA, Webber MM, Waalkers MP. Inorganic arsenite-induced malignant transformation of human prostate epithelial cells. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1888-91.
3. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (ANMAT). Código Alimentario Argentino. Capítulo XII: Bebidas hídricas, agua y agua gasificada. [internet] 2007. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/alimentos/codigoa/Capitulo_XII.pdf [Consultado en febrero 2010]
4. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Pyrethrins and Pyrethroids. Atlanta GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. [internet] 2003. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp155.pdf>. [Consultado en diciembre 2013]
5. Aguirre P. Estrategias de consumo: qué comen los argentinos que comen. 1ra ed. Buenos Aires: Miño y Dávila; 2005. 283p.
6. Alavanja MC, Ross MK, Bonner MR. Increased cancer burden among pesticide applicators and others due to pesticide exposure. *Cancer J Clin.* 2013;63(2):120-4.
7. Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, *et al.* Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol.* 2003;157(9):800-14.
8. Allen NE, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Roddam AW, Rinaldi S, *et al.* Serum Insulin like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 concentrations and prostate cancer risk: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(Suppl6):1121-7.
9. Andreatta MM, Navarro A, Muñoz SE, Aballay L, Eynard AR. Dietary patterns and food groups are linked to the risk of urinary tract tumors in Argentina. *Eur J Cancer Prev.* 2010;19:478-84.
10. Armienta MA, Castro de Esparza ML, Lopez CM, Piñeiro AE, Sassone AH. Determinación de arsénico por el método: absorción atómica-generación de hidruros-FIAS. En: Litter MI, Armienta MA, Farías SS, editores. *IBEROARSEN:*

- Metodologías Analíticas para la determinación y especiación de arsénico en aguas y suelos. Buenos Aires, Argentina: CYTED; 2009. p65-77.
11. Assadourian CS, Palomeque S. Los circuitos mercantiles del “interior argentino” y sus transformaciones durante la Guerra de la Independencia (1810-1825). En Bandieri S (compiladora). La historia económica y los procesos de independencia en la América Hispana. 1ra ed. Buenos Aires: Prometeo libros; 2010. 404p.
 12. Aune D, De Stefani E, Ronco A, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M. Meat Consumption and Cancer Risk: a Case-control Study in Uruguay. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2009;10:429-436.
 13. Ayerza A. Arsenicismo regional endémico. Conferencia en la Academia de Medicina, La Prensa Médica Argentina, Buenos Aires. 1917; tomo IV, p. 170-1
 14. Bates M, Rey OA, Biggs ML, Hopenhayn C, Moore LE, et al.: Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *Am J Epidemiol.* 2004;159:381-9.
 15. Benbrahim-Tallaa L, Waalkes MP. Inorganic arsenic and human prostate cancer *Environ Health Perspect.* 2008;116(2):158-64.
 16. Benítez M, Osicka R, Jiménez M, Garro O. Arsénico total en aguas subterráneas del centro-oeste de la Provincia de Chaco. *Comunicaciones Científicas y Tecnológicas. Chaco, Argentina.* [internet] 2000. Disponible en: http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt/2000/8_exactas/e_pdf/e_033.pdf. [Consultado en marzo 2010]
 17. Bergoglio RM. Mortalidad por cáncer en zonas de aguas arsenicales de la Provincia de Córdoba, República Argentina. *Prensa Médica Argentina.* 1968; 51:994-8.
 18. Bhadauria S, Flora SJ. Response of arsenic-induced oxidative stress, DNA damage, and metal imbalance to combined administration of DMSA and monoisoamyl-DMSA during chronic arsenic poisoning in rats. *Cell Biol Toxicol.* 2007;23:91-104.
 19. Bhopal R. *Concepts of Epidemiology: an integrated introduction to the ideas, theories, principles and methods of epidemiology.* Oxford NY: Oxford University press; 2002. 317p.
 20. Bigler SA, Pound CR, Zhou X. A retrospective study on pathologic features and racial disparities in prostate cancer. *Prostate Cancer.* 2011; 2011:239460.
 21. Bray F, Guilloux A, Sankila R, Parkin DM. Practical implication of imposing a new world standard population. *Cancer Causes Control* 2002; 13:175-182.
 22. Breilh J. *Epidemiología crítica: Ciencia Emancipadora e Interculturalidad.* 1ra ed. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2003. 320p.

23. Breilh J. La sociedad, el debate de la modernidad. *Rev Bras. Epidemiol* 1998; 1(3): 207-33.
24. Brüske-Hohlfeld I. Environmental and occupational risk factors for lung cancer. *Methods Mol Biol.* 2009;472:3-23.
25. Butinof M, Lantieri MJ, Fernández R, Meyer Paz R, Blanco M, Stimolo M, et al. Condiciones de Salud de los agroaplicadores terrestres de la Provincia de Córdoba. Una descripción preliminar. *Revista de Salud Pública, Ed. Especial.* 2010. p18.
26. Butinof M, Fernández R, Lantieri MJ, Stimolo MI, Blanco M, Machado AL, et al. Pesticides and Agricultural Work Environments in Argentina. In: *Pesticides: Toxic Aspects. Argentina.* Ed. Sonia Soloneski and Marcelo Larramendy. 2014. 238 p.
27. Butler LM, Wang R, Wong AS, Koh WP, Yu WC. Cigarette smoking and risk of prostate cancer among Singapore Chinese. *Cancer Causes Control.* 2009;20:1967-74.
28. Cantor KP, Lubin JH. Arsenic, internal cancers, and issues in inference from studies of low level exposures in human populations. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007;222(3):252-7.
29. Castro de Esparza ML. Arsénico en el agua de bebida de América Latina y su efecto en la Salud Pública. *Hojas de Divulgación Técnica N° 95. CEPIS/OPS.* 2004.
30. Chen C, Wang C. Ecological correlation between arsenic level in well water and age adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res.* 1990;50:5470-75.
31. Chen CJ, Kuo TL, Wu MM. Arsenic and cancers [Letter] *Lancet.* 1988;331:414-5.
32. Chen CL, Hsu LI, Chiou HY, Hsueh YM, Chen SY, Wu MM, et al. Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *JAMA.* 2004;292:2984-90.
33. Chen H, Xiao J, Hu G, Zhou J, Xiao H, Wang X. Estrogenicity of organophosphorus and pyrethroid pesticides. *J Toxicol Environ Health.* 2002;65(19):1419-35.
34. Choudhary N, Goyal R, Joshi SC. Effect of malathion on reproductive system of male rats. *J Environ Biol.* 2008;29(2):259-62.
35. Christoforidou EP, Riza E, Kales SN, Hadjistavrou K, Stoltidi M, Kastania AN, et al. Bladder cancer and arsenic through drinking water: a systematic review of epidemiologic evidence. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2013;48(14):1764-75.
36. Clapp R, Jacobbs M, Loechler EL. Environmental and occupational causes of cancer new evidence, 2005-2007. *Rev Environ Health.* 2008;23(1):1-37.
37. Comba A, Maestri DM, Berra MA, García CP, Das UN, Eynard AR, et al. Effect of w-3 and w-9 fatty acid rich oils on lipoxygenases and cyclooxygenases enzymes and on

- the growth of a mammary adenocarcinoma model. *Lipids Health Dis.* 2010;9:112–23.
38. Council for International Organizations of Medical Sciences/World Health Organization (CIOMS/WHO). *International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects.* Ginebra; 2002.
 39. Cross AJ, Peters U, Kirsh VA, Andriole GL, Reding D, Hayes RB, Sinha R. A prospective study of meat and meat mutagens and prostate cancer risk. *Cancer Res.* 2005;65:11779-84.
 40. Cross AJ, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen.* 2004;44(1):44–55.
 41. Cunha GR, Hayward SW, Wang YZ, Ricke WA. Role of the stromal microenvironment in carcinogenesis of the prostate. *Int J Cancer.* 2003;107:1-10.
 42. Dallongeville J, Marecaux N, Fruchart JC, Amouye P. Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a meta-analysis. *J Nutr.* 1998;128:1450-7.
 43. Das UN. Can essential fatty acids reduce the burden of disease(s)? *Lipids Health Dis.* 2008; 7:9–13.
 44. Das UN. *Metabolic syndrome pathophysiology: the role of essential fatty acids.* 1ra ed. Iowa (USA): Wiley Blackwell; 2010. 284p.
 45. De Stefani E, Aune D, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Acosta G, Brennan P, Ferro G, Mendilaharsu M. Salted meat consumption and the risk of cancer: a multisite casecontrol study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10:853-857.
 46. De Stefani E, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, Aune D, Acosta G, et al. Dietary patterns and risk of advanced prostate cancer: a principal component analysis in Uruguay. *Cancer Causes Control.* 2010;21(7):1009–16.
 47. Di Maso M, Talamini R, Bosetti C, Montella M, Zucchetto A, Libra M, et al. Red meat and cáncer risk in a network of case-control studies focusing on cooking practices. *Ann Oncol.* 2013;24(12):3107-12.
 48. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30(4):293–342.
 49. Díaz M, García F, Caro P, Díaz MP. Modelos Mixtos Generalizados para el estudio de los determinantes socioeconómicos del cáncer en Córdoba, Argentina. *Estadística Int SDtat Educ Institute.* 2009;16(2):135-46.

50. Díaz MP, Corrente JE, Osella A, Muñoz SE, Aballay L. Modeling Spatial Distribution of Cancer Incidence in Cordoba, Argentina. *Applied Cancer Research*. 2010;30(2):245-52.
51. Díaz MP, Osella AR, Aballay LR, Muñoz SE, Lantieri MJ, Butinof M, *et al.* Cancer incidence pattern in Cordoba, Argentina. *Eur J Cancer Prev*. 2009;18(4):259-66.
52. Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, *et al.* Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(Suppl 1):160-6.
53. Diez Roux AV. La necesidad de un enfoque multinivel en epidemiología. *Región y Sociedad*. 2008;20(2):77-91.
54. Dobrovolskaia MA, Kozlov SV. Inflammation and cancer: when NF-kappaB amalgamates the perilous partnership. *Curr Cancer Drug Targets*. 2005;5:325-44.
55. Dos Santos Silva, I. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. *Cancer Epidemiology: Principles and Methods*. Lyon, France: IARC Publications; 1999. [internet] Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/cancerepi/CancerEpi.pdf>. [Consultado en diciembre 2013].
56. Drake I, Sonestedt E, Gullberg B, Ahlgren G, Bjartell A, Wallstrom P, *et al.* Dietary intakes of carbohydrates in relation to prostate cancer risk: a prospective study in the Malmo Diet and Cancer cohort. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:1409-18.
57. Edefonti V, Decarli A, La Vecchia C, Bosetti C, Randi G, Franceschi S, Dal Maso L, Ferraroni M. Nutrient dietary patterns and the risk of breast and ovarian cancers. *Int J Cancer* 2008;122(3):609-13.
58. El-Toukhy MA, Ebied SA, Hassan AA, el-Sewedy SM. In vivo studies on the effect of some insecticides on the hepatic activities of L-tryptophan 2,3-dioxygenase and pyridoxal phosphokinase of male mice. *J Environ Sci Health*. 1989;24(3):265-76.
59. Environmental Protection Agency (EPA). List of Drinking Water Contaminants and MCLs. Arsenic in Drinking Water. [internet] United States: Environmental Protection Agency. [Última actualización: 17/Sep/2013, Consultado en Feb/2013]. Disponible en: <http://water.epa.gov/lawsregs/rulesregs/sdwa/-arsenic/index.cfm>
60. Ezzati M, Lopez AD. Regional, disease specific patterns of smoking-attributable mortality in 2000. *Tob Control*. 2004; 13(4):388-95.
61. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, *et al.* GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11

- [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
62. Fernández R, Butinof M, Lantieri MJ, Stimolo MI, Blanco M, Machado AL, Díaz MP. Condiciones de Salud de los Aplicadores de Plaguicidas de la Provincia de Córdoba, Argentina. Un Aspecto del Impacto de la Agriculturización en la Provincia. Libro de Resúmenes de las XI Jornadas Argentinas de Estudios de Población, Ciudad de Neuquén, Argentina. 2011.
 63. Ferreccio C, Gonzalez C, Milosavjlevic V, Marshall G, Sancha AM, Smith AH. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology*. 2000;11, 673-9.
 64. Foronjy R, D'Armiento J. The Effect of Cigarette Smoke-derived Oxidants on the inflammatory Response of the Lung. *Clin Appl Immunol Rev*. 2006;6(1): 53-72.
 65. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest*. 2007;117:60-9.
 66. Francisca FM, Carro Pérez ME. Assesment of natural arsenic in groundwater in Cordoba Province, Argentina. *Environ Geochem Health*. 2009;31:673-82.
 67. Frankel S, Smith GD, Donovan J, Neal D. Screening for prostate cancer. *Lancet*. 2003;361(9363):1122-8.
 68. Frenk J, Bobadilla JL, Stern C, Frejka I, Lozano R. Elementos para una teoría de la transición en salud. *Salud Pública de México*. 1991;33:448-62.
 69. Gabbianelli R, Nasuti C, Falcioni G, Cantalamessa F. Lymphocyte DNA damage in rats exposed to pyrethroids: effect of supplementation with vitamins E and C. *Toxicology*. 2004;203(1-3):17-26.
 70. Gann P. Risk factors for prostate cancer. *Rev Urol*. 2002;4 Suppl 5:S3-S10
 71. Gathirua-Mwangi WG, Zhang J. Dietary factors and risk for advanced prostate cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2014;23(2):96-109.
 72. Goldstein H, Browne WJ, Rasbash J. Multilevel modelling of medical data. *Stat Med*. 2002;21(21):3291-315.
 73. Gordis L. *Epidemiology*. 4ta ed. Philadelphia (USA): Elsevier/Saunders; 2009. 416p.
 74. Goyenechea M. Sobre la nueva enfermedad descubierta en Bell Ville. *Rev. Med de Rosario*. 1917;(7):485.
 75. Gray MA, Centeno JA, Slaney DP, Ejnik JW, Todorov T, Nacey JN. Environmental exposure to trace elements and prostate cancer in three New Zealand ethnic groups. *Int J Environ Res Public Health*. 2005;2(3):374-84.
 76. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet*. 2003; 361(9360):859-64.

77. Hardin J, Cheng I, Witte JS. Impact of consumption of vegetable, fruit, grain, and high glycemic index foods on aggressive prostate cancer risk. *Nutr Cancer*. 2011;63(6):860-72.
78. Hecht SS. Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Langenbeck's Arch Surg*. 2006;391(Suppl 6):603-13.
79. Hinwood AL, Jolley DJ, Sim MR. Cancer incidence and high environmental arsenic concentrations in rural populations: Results of an ecological study. *Int J Environ Health Res*. 1999;9(2):131-41.
80. Ho E, Beaver LM, Williams DE, Dashwood RH. Dietary factors and epigenetic regulation for prostate cancer prevention. *Adv. Nutr*. 2011;2:497-510.
81. Hopenhayn Rich C, Biggs ML, Smith AH. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Córdoba, Argentina. *Int J Epidemiol*. 1998; 27:561-9.
82. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Fuchs A, Bergoglio R, Tello EE, Nicolli H, *et al*. Bladder cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Epidemiology*. 1996;7:117-24.
83. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13(1):3-9.
84. Hughes MF, Beck BD, Chen Y, Lewis AS, Thomas DJ. Arsenic Exposure and Toxicology: A Historical Perspective. *Toxicol Sci*. 2011;123(2):305-32.
85. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación. Análisis de la Situación del Cáncer en Argentina. [internet] Buenos Aires, Argentina 2014. [Consulta Jun/2014] Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>
86. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemical to humans. Vol 23. Some metals and metallic compounds. [internet] Lyon, France 1980. [Consulta Mar/2012] Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol142-/mono23.pdf>.
87. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 83. Tobacco smoke and involuntary smoking. [internet] Lyon, France 2004. [Consulta: Abr/2013] Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/mono83.pdf>
88. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 84. Some drinking-water disinfectants and

- contaminants, including arsenic. [internet] Lyon, France 2004. [Consulta: Abr/2013]
Disponibile en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/-Monographs/vol84/mono84.pdf>
89. Jenkins DJ, Axelsen M, Kendall CW, Augustin LS, Vuksan V, Smith u. Dietary fiber, lente carbohydrates and the insulin resistant diseases. *Br J Nutr.* 2000; 83: Suppl 1: S157–63.
 90. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:362-6.
 91. Johnson RA, Wichern DW. *Applied Multivariate Statistical Analysis.* 6th ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall; 2002. 733p.
 92. Joshi AD, Corral R, Catsburg C, Lewinger JP, Koo J, John EM. Red meat and poultry, cooking practices, genetic susceptibility and risk of prostate cancer: results from a multiethnic case-control study. *Carcinogenesis.* 2012;33(11):2108-18.
 93. Kac G, Sichieri R, Petrucci Gigante D. *Epidemiologia Nutricional.* 1ra ed. Río de Janeiro (Brasil): Fiocruz/Atheneu; 2007. 579p.
 94. Karin M, Greten FR. NF- κ B: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(10):749–59.
 95. Karin M. Nuclear factor- κ B in cancer development and progression. *Nature.* 2006;441:431–6.
 96. Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res.* 2014;202:39-46.
 97. Kim IY, Han SY, Kang TS, Lee BM, Choi KS, Moon HJ, *et al.* Pyrethroid insecticides, fenvalerate and permethrin, inhibit progesterone-induced alkaline phosphatase activity in T47D human breast cancer cells. *J Toxicol Environ Health A.* 2005;68(23–24):2175–86.
 98. Kleinbaum DG, Sullivan KM, Barker ND. *A Pocket Guide to Epidemiology.* New York, 2007. Springer 281p.
 99. Kolonel LN. Fat, meat and prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001;23(1):72-81.
 100. Koutros S, Beane Freeman LE, Lubin JH, Heltshe SL, Andreotti G, *et al.* Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol.* 2013;177(1):59–74
 101. Krieger N. *Epidemiology and Social Sciences. Towards a Critical Reengagement in the 21st Century.* *Epidemiol Rev.* 2000;22(1):155-63.

102. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional. 7ma Ed. España: Elsevier; 2005. 1517 p.
103. La Vecchia C, Negri E, Levi F, Decarli A, Boyle P. Cancer Mortality in Europe: Effects of age, cohort of birth and period of death. *Eur J Cancer* 1998;34:118-141.
104. Lantieri MJ, Meyer Paz R, Butinof M, Fernández RA, Stimolo MI, Díaz MP. Exposición a plaguicidas en agroaplicadores terrestres de la provincia de Córdoba, Argentina: factores condicionantes. *Agriscientia* 2009; 26(2):43-54.
105. Lantieri MJ, Butinof M, Fernández R, Stimolo MI, Blanco M, MP Díaz. Work Practices, Exposure Assessment and Geographical Analysis of Pesticide Applicators in Argentina. En: Stoytcheva M (Ed). *Pesticides in the Modern World - Effects of Pesticides Exposure*. InTech, 2011. Disponible en: <http://www.intechopen.com/articles/show/title/work-practices-exposure-assessment-and-geographical-analysis-of-pesticide-applicators-in-argentina> [Consulta: Mar/2013].
106. Latarjet M, Ruiz Liard A. Anatomía Humana. 4ta ed. Buenos Aires, Argentina: Panamericana; 2004. p 869.
107. Lauber SN, Ali S, Gooderham NJ. The cooked food derived carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b] pyridine is a potent oestrogen: a mechanistic basis for its tissue-specific carcinogenicity. *Carcinogenesis*. 2004;25(12):2509-17.
108. Leithe E, Sirnes S, Omori Y, Rivedal E. Downregulation of gap junctions in cancer cells. *Crit Rev Oncog*. 2006;12(3-4):225-56.
109. Lerner L, Weiner D, Katz R, Reznick AZ, Pollack S. Increased pro-inflammatory activity and impairment of human monocyte differentiation induced by in vitro exposure to cigarette smoke. *J Physiol Pharmacol*. 2009; 60(5):81-6.
110. Lewis DR, Southwick JW, Ouellet-Hellstrom R, Rench J, Calderon RL. Drinking water arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Environ Health Perspect*. 1999;107:359-65.
111. Litter M. La problemática del arsénico en la Argentina: El HACRE. *SAEGRE Rev*, 2010; 18(2): 5-10.
112. 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):920-28.
113. Merlo J, Chaix B, Yang M, Lynch J Rstam L. A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: linking the statistical concept of clustering to the idea of contextual phenomenon. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59(6):443-9.

114. Meza, MM, Kopplin MJ, Burgess JL, Gandolfi AJ. Arsenic drinking water exposure and urinary excretion among adults in the Yaqui Valley, Sonora, Mexico. *Environ Res.* 2004;96(2):119-26.
115. Ministerio de Agricultura Ganadería y Pesca. Sistema Integrado de Información Agropecuaria. MAGyP Estimaciones agrícolas por departamento. [Consulta: May/2013]. Sistema Integrado de Información Agropecuaria. Programa de Servicios Agrícolas Provinciales. Ministerio de Agricultura Ganadería y Pesca de la Nación. Argentina, 2013. Disponible en: <http://www.sii.gov.ar/series>
116. Ministerio de Educación de la Nación. Atlas Educativo de la República Argentina. Zonas de concentración de arsénico. [internet] Argentina, 2013. Ministerio de Educación de la Nación. Subsecretaría de Planeamiento Educativo. Programa Nacional Mapa Educativo. [Consulta: Dic/2013]. Disponible en <http://www.mapaeducativo-.edu.ar/Atlas/Arsenico>
117. Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Control de Tabaco. [internet] Disponible en : <http://www.msal.gov.ar/tabaco/>
118. Ministerio de Salud de la Nación. Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable. La problemática de los agroquímicos y sus envases, su incidencia en la salud de los trabajadores, la población expuesta y el ambiente. Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable. 1ra ed. Buenos Aires, Argentina: OPS AAMMA; 2007. 312 pp.
119. Morales KH, Ryan L, Kuo TL, Wu MM, Chen CJ. Risk of internal cancers from arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect.* 2000;108(7):655–661.
120. Morgenstern H. Ecologic Studies in Epidemiology: Concepts, Principles and Methods. *Annu Rev Public Health.* 1995;16:61-81.
121. Nandeesha H. Insulin: a novel agent in the pathogenesis of prostate cancer. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(2):267–72.
122. National Research Council (NRC). Arsenic in Drinking Water: Update. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
123. National Research Council (NRC). Environmental Epidemiology. Volume 2. Washington DC: National Academy Press; 1997.
124. Navarro A, Cristaldo PE, Andreatta MM, Díaz MP, Muñoz SE, Lantieri MJ, *et al.* Atlas de Alimentos. Córdoba: Editorial Universidad Nacional de Córdoba; 2007. 86 p.
125. Navarro A, Cristaldo PE, Díaz MP, Eynard AR. Atlas fotográfico para cuantificar el consumo de alimentos y nutrientes en estudios nutricionales epidemiológicos en Córdoba, Argentina. *Rev Fac Cienc Méd Córdoba.* 2000;57(1):67-74.

126. Navarro A, Díaz MP, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR. Characterization of meat consumption and risk of colorectal cancer in Córdoba, Argentina. *Nutrition*. 2003;19(1):7-10.
127. Navarro A, Muñoz SE, Eynard AR. Diet feeding habits and risk of colorectal cancer in Córdoba, Argentina. *J Exp Clin Cancer Res*. 1995;14:287-91.
128. Navarro A, Muñoz SE, Lantieri MJ, Diaz MP, Cristaldo PE, de Fabro SP, Eynard AR. Meat cooking habits and risk of colorectal cancer in Cordoba, Argentina. *Nutrition*. 2004;20:(10)873-7
129. Navarro A, Osella AR, Guerra V, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR. Reproducibility and Validity of a Food-Frequency Questionnaire in Assessing Dietary Intakes and Food Habits in Epidemiological Cancer Studies in Argentina. *J Exp Clin Cancer Res*. 2001;20(3):203-8.
130. Navoni JA, De Pietri D, García S, Villaamil Lepori EC. Riesgo sanitario de la población vulnerable expuesta al arsénico en la provincia de Buenos Aires, Argentina. *Rev Panam Salud Pública* 2012;31(1):1-8.
131. Niclis C, Díaz MP, Eynard AR, Román MD, La Vecchia C. Dietary habits and prostate cancer prevention: a review of observational studies by focusing on South America. *Nutr Cancer*. 2012;64(1):23-33.
132. Niclis C, Pou S, Bengió RH, Osella AR, Díaz MP. Prostate cancer mortality trends in Argentina 1986-2006: an age-period-cohort and joinpoint analysis. *Cad. Saúde Pública*. 2011;27(1):123-30.
133. Niclis C. Cáncer de próstata y su relación con los patrones alimentarios en Córdoba: Construcción de Indicadores de Riesgo. Tesis de doctorado, Marzo 2013.
134. Nicolli H, Bundschuh J, Blanc MC, Tujchneider O, Panarello H, Dapeña C, *et al*. Arsenic and associated trace elements in groundwater from the Chaco-Pampean plain, Argentina, Results from 100 years of research. *Sci Total Environ*. 2012;429:36-56.
135. Omran AR. The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. *Milbank Mem Fund Q*. 1971;49(4):509-38.
136. Organización Mundial de la Salud (OMS). Arsenic and arsenic compounds. Environmental Health Criteria 224. International Programme on Chemical Safety. [internet] 2001. [Consulta: 04/2013] Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc224.htm>
137. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer. Nota descriptiva N° 297. [internet] 2014. [Consulta Mar/2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>

138. Organización Mundial de la Salud (OMS). Guías para la calidad del agua potable. Volumen 1. Aspectos químicos. [formato digital] 2006. [Consulta: Dic/2013]. Disponible en: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev-/es/
139. Organización Panamericana de la Salud. Ministerio de Salud de la Nación. Encuesta Mundial de Tabaquismo en Adultos. [internet] 2012. [Consulta Mar/2014]. Disponible en http://www.msal.gov.ar/tabaco/images/stories/info-equipos-de-salud/pdf/2013-09_encuesta-tabaquismo-adultos-25-junio.pdf
140. Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Fat and meat intake and prostate cancer risk: The Multiethnic Cohort Study. *Int J Cancer* 2007;121:1339-1345.
141. Peyrano M, Gigena J, Muñoz SE, Lantieri M, Eynard AR, Navarro A. A computer software system for the analysis of dietary data in cancer epidemiological research. 17th International Cancer Congress, Monduzzi Editore; 1998. p. 381-384.
142. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(12):915-28.
143. Popkin BM. An overview on the nutrition transition and its health implications: the Bellagio meeting. *Public Health Nutr*. 2002; 5(1A):93-103.
144. Pou SA, Díaz MP, Osella AR. Applying multilevel model to the relationship of dietary patterns and colorectal cancer: an ongoing case-control study in Córdoba, Argentina. *Eur J Nutr*. 2012; 51(6):755-64.
145. Pou SA, Niclis C, Aballay L, Tumas N, Román MD, Muñoz SE, *et al.* Cancer and its association with dietary patterns in Córdoba, Argentina. *Nutr Hosp*. 2014;24(3):618-28.
146. Pou SA, Osella AR, Díaz MP. Bladder cancer mortality trends and patterns in Córdoba, Argentina (1986-2006). *Cancer Causes Control* 2011. 22(3):407-15.
147. Pou SA, Niclis C, Eynard AR, Díaz MD. Dietary patterns and risk of urinary tract tumors: a multilevel analysis of individuals in rural and urban contexts. *Eur J Nutr*. 2013. PMID: 24292744.
148. Price RJ, Walters DG, Finch JM, Gabriel KL, Capen CC, Osimitz TG, *et al.* A mode of action for induction of liver tumors by pyrethrins in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;218(2):186-95.
149. Rabe-Hesketh S, Skrondal A, Pickles J. Generalized multilevel structural equation modelling. *Psychometrika*. 2001;69(2):167-90.
150. Rabe-Hesketh S, Skrondal A. multilevel and longitudinal modeling using Stata. 2da ed. Texas (USA): Stata Press; 2008. 562p.

151. Rahman MM, Ng JC, Naidu R. Chronic exposure of arsenic via drinking water and its adverse health impacts on humans. *Environ Geochem Health*. 2009;31(Suppl 1):189-200.
152. Ray LB. Inflammation and tumor progression. *Sci STKE* 2007; 394:tw246.
153. Reedy J, Wirfalt E, Flood A, Mitrou PN, Krebs-Smith SM, Kipnis V, *et al*. Comparing 3 dietary pattern methods-cluster analysis, factor analysis, and index analysis-with colorectal cancer risk: The NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol*. 2010;171(4):479-87.
154. Registro Provincial de Tumores de Córdoba (RPTC). Informe sobre cáncer en la Provincia de Córdoba 2004-2009. Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Editorial de la Provincia de Córdoba. Córdoba, 2013.
155. Ren X, McHale CM, Skibola CF, Smith AH, Smith MT, Zhang L. An emerging role for epigenetic dysregulation in arsenic toxicity and carcinogenesis. *Environ Health Perspect*. 2011;119(1):11-9.
156. Rivara MI, Cebrián M, Corey G, Hernandez M, Romieu I. Cancer risk in an arsenic-contaminated area of Chile. *Toxicol Ind Health*. 1997;13(2-3):321-38.
157. Román MD, Niclis C, Tumas N, Díaz MP Osella AR, Muñoz SE. Tobacco smoking patterns and differential food effects among smokers and nonsmokers in Córdoba, Argentina. *Eur J Cancer Prev*. 2014;23(4):310-8.
158. Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. 2da ed. Philadelphia (USA): Lippincott- Raven; 1998. 737 p.
159. Santamaría-Ulloa C. El impacto de la exposición a plaguicidas sobre la incidencia de cáncer de mama: Evidencia de Costa Rica. *Población y Salud en Mesoamérica* 2009;7(1):1-43.
160. Sexton K, Callahan MA, Bryan EF, Saint CG, Wood WP. Informed decisions about protecting and promoting public health: rationale for a National Human Exposure Assessment Survey. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 1995;5(3):233-56
161. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology*. 2002;16:217-26.
162. Sica A, Bronte V. Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1155-66.
163. Singh N, Kumar D, Sahu AP. Arsenic in the environment: effects on human health and possible prevention. *J Environ Biol*. 2007;28(2):359-65.

164. Sinha R, Park Y, Graubard BI, Leitzmann MF, Hollenbeck A, Schatzkin A, *et al.* Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States. *Am J Epidemiol.* 2009;170(9):1165-77.
165. Skrondal A, Rabe-Hesketh S. Generalized latent variable modeling: Multilevel, longitudinal and structural equation models. Boca Raton, Florida: Chapman & Hall; 2004. 528p.
166. Smith A, Hoppenhayn-Rich C, Bates M, Goeden HM, Hertz-Picciotto I, Duggan HM, *et al.* Cancer risk from arsenic in drinking water. *Environmental Health Perspectives,* 1992;97:259-67.
167. Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs ML. 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.
168. Smith AH, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Liaw J, von Ehrenstein O, *et al.* Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to arsenic in utero and in early childhood. *Environ. Health Perspect.* 2006;114(8):1293-6.
169. Soria EA, Eynard AR, Bongiovanni GA. Modulation of early stress-related biomarkers in cytoplasm by the antioxidants silymarin and quercetin using a cellular model of acute arsenic poisoning. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;107(6):982-7.
170. Steinmaus C, Yuan Y, Bates MN, Smith AH. Case-control study of bladder cancer and drinking water arsenic in the western United States. *Am J Epidemiol.* 2003; 158:1193-201.
171. Stirzaker C, Song JZ, Davidson B, Clark SJ. Transcriptional gene silencing promotes DNA hypermethylation through a sequential change in chromatin modifications in cancer cells. *Cancer Res.* 2004;64:3871-7.
172. Sugimura T. Nutrition and dietary carcinogens. *Carcinogenesis.* 2000;21(3):387-95.
173. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology. Beyond the basics.* 2da ed. USA: Jones and Bartlett Publishers; 2007. 489 p.
174. Tello EE. Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico (HACRE), sus manifestaciones clínicas. Imprenta de la Universidad de Córdoba. Argentina. 1951.
175. Tewari R, Rajender S, Natu SM, Dalela D, Goel A, Goel MM, *et al.* Diet, obesity and prostate health. Are we missing the link? *J Androl.* 2012;33(5):763-76.
176. Tisch M, Schmezer P, Faulde M, Groh A, Maier H. Genotoxicity studies on permethrin, DEET and diazinon in primary human nasal mucosal cells. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2002;259(3):150-3.

177. Tomita LY, Roteli-Martins CM, Villa LL, Franco EL, Cardoso MA. Associations of dietary dark-green and deep-yellow vegetables and fruits with cervical intraepithelial neoplasia: modification by smoking. *Br J Nutr.* 2011;105(Suppl 6):928-37.
178. Tumas N, Niclis C, Aballay LR, Osella AR, Díaz MP. Traditional dietary pattern of South America is linked to breast cancer: an ongoing case-control study in Argentina. *Eur J Nutr.* 2014;53(2):557-66.
179. Turati F, Edefonti V, Bossetti C, Ferraroni M, Malvezzi M, Franceschi s, *et al.* Family history of cancer and the risk of cancer: a network of case-control studies. *Ann Oncol.* 2013;24(10):2651-6.
180. Union for International Cancer Control (UICC). World Cancer Declaration 2013. [internet] 2013. [Consulta: Mar/2014]. Disponible en: <http://www.uicc.org/world-cancer-declaration>
181. Van Maele-Fabry G, Willems JL. Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004;77(8):559-70
182. Waters JL, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Albanes D. Cigarette smoking and prostate cancer in a Prospective US Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(Suppl 9):2427-35.
183. Weichenthal S, Moase C, Chan P. A Review of Pesticide Exposure and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study Cohort. *Environ Health Perspect.* 2010; 18(8):1117-25.
184. Wild CP. The role of cancer research in noncommunicable disease control. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(14):1051-8.
185. Willet W. Nutritional Epidemiology. Monographs in epidemiology and Biostatistics. Volume 30. 2da ed. New York: Oxford University Press; 1998. 514p.
186. Wilson K, Giovannucci E, Mucci LA. Lifestyle and dietary factors in the prevention of lethal prostate cancer. *Asian J Androl.* 2012;14(3):365-74.
187. Woodward Mark. Epidemiology. Study Design and Data Analysis. Boca Raton, Florida: Chapman & Hall/CRC; 1999. 699 p.
188. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer. A Global Perspective. Washington DC: AIRC; 2007. 517p
189. World Health Organization (WHO). Major causes of death. WHO Media Centre 2014. [internet] 2014. [Consulta en Jun/2014] Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2.html>

190. World Health Organization (WHO). Global Database on Body Mass Index. BMI classification [internet] 2006. Disponible en: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. [Consulta en: Sep/2013]
191. World Health Organization (WHO). Globalization, Diets and Noncommunicable Diseases. Ginebra, Suiza: WHO; 2002.
192. World Health Organization (WHO). Preventing chronic diseases: WHO Global Report. Ginebra, Suiza: WHO; 2005.
193. World Health Organization (WHO). Report on the global tobacco epidemic, 2009: implementing smoke-free environments. [internet] 2009. [Consulta May/2014] Disponible en: <http://www.who.int/tobacco/mpower/2009/en/index.html>.
194. Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, Chen CJ. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am J Epidemiol*. 1989;130:1123-32.
195. Zhang Y, Coogan PF, Palmer JR, Strom BL, Rosenberg L. Vitamin and mineral use and risk of prostate cancer: The Case-Control Surveillance Study. *Cancer Causes Control* 2009;20(5):691-8.
196. Zu K, Giovannucci E. Smoking and aggressive prostate cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control* 2009;20(10):1799-810.

ANEXOS

Anexo I: Consentimiento Informado



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS ESCUELA DE NUTRICIÓN

Córdoba, Febrero de 2009.

A mí,, durante la presente entrevista, se me ha explicado que se realizará un estudio sobre la relación entre la exposición a contaminantes naturales y de origen antrópico como el arsénico y los plaguicidas, y la presencia de cáncer en la Provincia de Córdoba. Para ello se entrevistará a un grupo de personas con la patología y a otro de personas sanas, que habiten regiones de la provincia con diferente contenido de arsénico en el suelo y actividad agrícola. La encuesta recabará datos generales (como nacionalidad, sexo, edad, hábito de fumar, etc), sobre hábitos alimentarios y sobre la exposición a posibles contaminantes desde cinco años atrás a la fecha.

Posteriormente, se me ha solicitado mi Declaración Voluntaria y Consentimiento para que se realice una encuesta, siempre que cumpla con el requisito de ser mayor de edad.

Se me ha dado a conocer que este estudio se hace por primera vez a nivel provincial, y que se realiza para identificar posibles factores de riesgo de origen ambiental y alimentario que se relacionen con la aparición de cáncer.

Se me ha dado a conocer que la finalidad de este estudio es servir para el diseño de políticas públicas de salud, como pueden ser campañas de educación alimentaria-nutricional, para la prevención del cáncer, redundando en beneficio de la comunidad.

Como también hago constar que se me informó que los factores ambientales y alimentarios pueden jugar un rol importante en la prevención de las enfermedades crónicas, como lo es el cáncer. Dentro de los distintos tipos de tumores, se investiga acerca del cáncer colo-rectal, próstata, mama y tumores de urotelio (localizados en las vías urinarias), los cuales se considera que pueden estar asociados a la exposición a contaminantes y al consumo frecuente de distintos componentes de los alimentos. Estas asociaciones pueden estudiarse, en la etapa de análisis, a partir de los datos recolectados con la encuesta, mediante técnicas matemático-estadísticas.

Entiendo que los individuos estudiados no reciben remuneración por parte de los investigadores, realizándose por ambas partes con acuerdo y libertad, y que puedo abandonar el estudio, o suspender mi participación, cuando así lo desee.

Se me ha informado que mi participación en este estudio no implica ningún tipo de riesgo para mi salud.

Se me ha informado y entiendo cómo los datos de estudio de mi persona serán mantenidos en confidencialidad.

Acepto la realización de una encuesta, la cual implica solamente responder a las preguntas del encuestador.

Conozco la importancia de este estudio y su proyección hacia la prevención si fuese posible, por lo que me complace que una vez concluido, los datos resultantes puedan ser difundidos y publicados para ayudar a la humanidad, en especial los más desfavorecidos.

.....
Iniciales del entrevistado

"PATRONES ALIMENTARIOS Y CONTAMINANTES AMBIENTALES ASOCIADOS AL CÁNCER DE PROSTATA EN CÓRDOBA" Estudio epidemiológico - Córdoba - Argentina.

Una vez escuchado y leído la explicación de este estudio digo en consentimiento voluntario:

1.- Confirmando que he leído y comprendido la hoja suplementaria de información para el encuestado con fecha Febrero de 2009 para el estudio mencionado, y que he tenido oportunidad de formular preguntas.

Si

Iniciales:

No

2. Entiendo que mi participación es voluntaria y que tengo libertad de retirarme del mismo cuando lo desee.

Si

Iniciales:

No

3.- Se me ha informado y entiendo cómo los datos de estudio de mi persona serán mantenidos en confidencialidad.

Si

Iniciales:

No

4.- Acepto participar en el estudio mencionado.

Si

Iniciales:

No

INDIVIDUO ENCUESTADO

FIRMA:.....

ACLARACIÓN:

DNI:

FECHA:

HORA:

TESTIGO INDEPENDIENTE

FIRMA:.....

ACLARACIÓN:

DNI:

FECHA:

HORA:

PERSONA QUE OBTUVO EL CONSENTIMIENTO

FIRMA:.....

ACLARACIÓN:

DNI:

FECHA:

HORA:

DATOS DEL INVESTIGADOR

FIRMA:.....

ACLARACIÓN:

DNI:

FECHA:

HORA:

Anexo II : Formulario de Encuesta



USO INTERNO
No llenar los datos de estos recuadros

Ingresada Controlada Corregida
 Fecha _____ Fecha _____ Fecha _____

FORMULARIO

Los datos son confidenciales y están resguardados por el secreto estadístico

1- Institución Código

2- Encuesta N° Fecha

3- Tiempo de duración 4- Entrevistador Código

5- N° de historia clínica

6- Diagnostico

7- Código del paciente

8- Nacionalidad del paciente Años de residencia

9- Nacionalidad del padre

10- Nacionalidad de la madre

11- Nacionalidad de la abuela materna Paterna

12- Nacionalidad abuelo materno Paterno

13- Edad 14- Fecha de nacimiento

15- Sexo F M 16- Estado civil S C D V

17- Color de piel o tes Blanca Trigueña Otra

18- Color de cabello Rubio Castaño Negro o muy oscuro

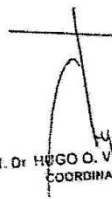
19- Color de ojos Claros Oscuros

20- Datos antropométricos

¿Cuánto pesa actualmente? _____

¿Cuál era su peso habitual hace 5 años atrás? _____

¿Cuánto mide? _____


 Prof. Dr. HUGO O. VILARRODONA
 COORDINADOR

ESTA HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE
 12 FOLIOS HA SIDO APROBADA POR EL C.I.E.I.S.
 POLO HOSPITALARIO EL 13.FEB.2006

21- Domicilio actual- Calle y número

Barrio

Teléfono

Localidad

22-Residencia/s anterior/es:

¿Vivió en otro departamento de la Provincia de Córdoba anteriormente? SI NO

¿Cuál?..... ¿Cuánto tiempo?..... (en años)

23- Agua de beber habitual o para infusiones:

¿Tomaba agua de red? SI NO ¿Durante cuánto tiempo?.....

¿Tomaba agua de pozo? SI NO ¿Durante cuánto tiempo?

¿Le agregaba gotas de lavandina al agua? SI NO ¿Durante cuantos años?

Cantidad de líquidos: _____ cm²

24- Ocupación:

a) ¿Trabaja actualmente?

b) ¿Cuántas ocupaciones tiene? 1 empleo 2 ó mas

c) ¿En qué trabaja o trabajaba?

Ocupación principal _____ Años de antigüedad

Ocupación secundaria _____ Años de antigüedad

d) ¿Tiene empleados a su cargo? SI NO

¿Cuántos? De 1 a 5 más de 5

e) Trabajo o trabaja en industrias de colorantes, pinturas, textil, plástico, caucho, cuero, herbicidas, automotor, químicos, carbón?

SI NO ¿Cuál?..... ¿Cuántos años?.....

¿Cuántas horas/día?.....

¿Trabajaba al aire libre? SI NO ¿Cuántos años?..... ¿Cuántas horas/día?.....

¿Qué tarea realizaba?.....

¿Le realizaba examen físico pre-ocupacional? SI NO

ESTA HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE
 LOS FOLIOS HA SIDO APROBADA POR EL C.I.E.I.S.
 POLO HOSPITALARIO EL 13.FEB.2008

Prof. Dr. HUGO O. VILARRODONA
 COORDINADOR

ENC.		3
------	--	---

f) ¿Tiene obra social?

Situación Ocupacional A B C D E
(Marcar con un círculo)

25-Nivel Socioeconómico.

Cantidad de aportantes en el hogar 1 2 a 3 4

Conexión a internet: SI NO

Computadora: SI NO

Tarjeta de débito: SI NO

Cantidad de autos (menos de 15 años de antigüedad):.....

26-Situación Educacional: ¿Qué estudios ha realizado? (marcar con una X)

a) Sin instrucción	<input type="checkbox"/>	<u>Estrato social</u>	
b) Primaria incompleta	<input type="checkbox"/>	Alto	<input type="checkbox"/>
c) Primaria Completa	<input type="checkbox"/>	Medio/Alto	<input type="checkbox"/>
d) Secundaria Incompleta	<input type="checkbox"/>	Medio	<input type="checkbox"/>
e) Secundaria Completa	<input type="checkbox"/>	Bajo	<input type="checkbox"/>
f) Terciaria ó Universitaria	<input type="checkbox"/>	Carenciado	<input type="checkbox"/>

27- Considerando la actividad física que realizaba en su trabajo y en su tiempo libre ¿Cómo la clasificaría?

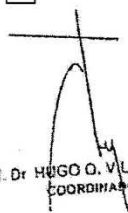
I.	M	I
----	---	---

¿Cuál/es?.....

28- ¿Tuvo o ha tenido alguna de estas enfermedades?

	NO	
• Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Pólipos intestinales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Enfermedades del hígado (Hepatitis, cirrosis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Gota	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Cálculos de vesícula biliar (y otros problemas de vesícula)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Tumores benignos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Tumores malignos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Ulcera estomacal y/o duodenal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Grasas y/o colesterol elevado en sangre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Localización.....
.....
Mes.....Año.....
Diagnóstico.....


Prof. Dr. HUGO O. VILARRODONA
COORDINADOR

ESTA HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE
AL FOLIOS HA SIDO APROBADA POR EL C.I.E.I.S.
POLO HOSPITALARIO EL 13.FEB.2008

ENC.		4
------	--	---

	NO	SI
• Enfermedades de la piel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Enfermedad de Chagas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Hipertensión crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Insuficiencia renal crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Asma crónico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Lastimaduras crónicas que no curan (Fistulas, osteomielitis crónica)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedades del aparato urinario		
*Actualmente, ¿Orina con sangre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*¿Cistitis o ardor al orinar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*¿Cuántas veces en su vida? _____ ¿y al año? _____		
*Litiasis (cálculos)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*¿Infecciones crónicas de vías urinarias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Ha ido al odontólogo el último año?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*¿Le encontró manchas blancas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*¿Usa dentadura postiza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/> ¿Le irrita la boca? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Cuántos años hace que usa dentadura postiza? _____		
¿Tiene o ha tenido dificultad para tragar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*¿Desde hace cuantos meses? _____		
¿Otras enfermedades?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Cuál?.....		

29- ¿Algún pariente cercano (abuelo, padre, madre, hermanos, hijos) ha tenido tumores malignos o cáncer?
 SI NO NO SE

En caso de que la respuesta sea afirmativa: ¿Quién? _____
 ¿De qué tipo? _____

30- ¿Fuma Ud.? SI NO ¿Cuántos años hace que fuma?
 ¿Qué fuma? C P O ¿Con filtro? SI NO
 ¿Cuántos fuma por día? Rubios _____ Negros _____
 ¿Inhala el humo? SI NO

ESTA HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE
 LA FOLIOJA HA SIDO APROBADA POR EL C.I.E.I.S.
 POLO HOSPITALARIO EL 13 FEB 2008

Prof. Dr. HUGO O. VILARRODONA
 COORDINADOR

¿Fumaba Ud.? SI NO ¿Cuántos años fumo?

¿Qué fumaba? C P O

¿Cuántos fumaba por día? Rubios _____ Negros _____

¿Inhala el humo? SI NO

¿Cuántas veces por día fumaba pipa?

¿Cuántos gramos tenía el paquete? ___ ¿Cuántos días le duraba el paquete? ___

Quando fuma o fumaba,

*¿Acostumbra/ba a tener la pipa o el cigarrillo siempre en los labios? SI NO

*Habitualmente ¿Retiene/retenía el humo en la boca? SI NO

31- Hace 5 años atrás o más... Ud.

- A) ¿Estaba acostumbrado/a a tomar laxantes o purgantes habitualmente? SI NO
- B) ¿Estaba acostumbrado/a a tomar analgésicos y antipiréticos (antifebriles) habitualmente?
SI NO ¿Qué marca?.....
- C) ¿Tomaba habitualmente suplementos vitamínicos y/o minerales? SI NO
¿Qué marca?..... ¿Cuántos años?.....
- D) ¿Usaba habitualmente edulcorantes artificiales? SI NO
¿Qué marca?..... ¿Cuántos años?.....
- E) ¿Tomaba habitualmente infusiones muy calientes? SI NO ó ¿muy frías? SI NO
- F) ¿Sigue o seguía alguna alimentación especial por razones de salud, religiosas u otros motivos?
SI NO

Si la respuesta es afirmativa, indicar el motivo: _____

¿Durante cuantos años? _____

F. 1.) ¿Podría decirnos 2 de sus comidas preferidas?

1- Nombre _____

Principales ingredientes y forma de cocción _____

¿Cuántas veces a la semana la consumía? _____

ESTA HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE
A. FOLIOS HA SIDO APROBADA POR EL C.I.E.I.S.
POLO HOSPITALARIO EL 13 FEB 2006

Prof. Dr. HUGO O. VILARRODONA
COORDINADOR

2- Nombre _____

Principales ingredientes y forma de cocción _____

¿Cuántas veces a la semana la consumía? _____

F. 2.) ¿Cuántas comidas realizaba al día? (marcar con una X)

-Desayuno

-Merienda

-Media mañana

-Cena

-Almuerzo

-Otras

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FISICA (Versión Adaptada)

Piense en todas las actividades intensas que usted realizó hace... años atrás o más. Las actividades intensas se refieren a aquellas que implican un esfuerzo físico intenso y que lo hacen respirar mucho más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizaba durante por lo menos 10 minutos seguidos.

1. Hace... años atrás o más, ¿Cuántas veces por semana realizaba actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?
.....días por semana
Ninguna actividad física intensa Vaya a la pregunta 3

 2. Habitualmente, ¿Cuánto tiempo en total dedicaba a una actividad física intensa en uno de esos días?
.....horas por día
.....minutos por día
No sabe/No está seguro
-

Piense en todas las actividades moderadas que usted realizó hace... años atrás o más. Las actividades moderadas son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado que lo hacen respirar algo más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizaba durante por lo menos 10 minutos seguidos.

3. Hace... años atrás o más, ¿Cuántas veces por semana realizaba actividades físicas moderadas tales como transportar pesos livianos, andar en bicicleta a velocidad regular o jugar dobles de tenis? No incluya caminar
.....días por semana
Ninguna actividad física moderada Vaya a la pregunta 5

 4. Habitualmente, ¿Cuánto tiempo en total dedicaba a una actividad física moderada en uno de esos días?
.....horas por día
.....minutos por día
No sabe/No está seguro
-

Piense en el tiempo que usted dedico a caminar hace... años atrás o más. Esto incluye caminar en el trabajo o en la casa, para trasladarse de un lugar a otro o cualquier otra caminata que usted podría hacer solamente para la recreación, el ejercicio o el ocio.

5. ¿Cuántas veces por semana realizaba caminata de por lo menos 10 minutos seguidos?
.....días por semana
Ninguna caminata Vaya a la pregunta 7

 6. Habitualmente, ¿Cuánto tiempo en total dedicaba a caminar en uno de esos días?
.....horas por día
.....minutos por día
No sabe/No está seguro
-

La última pregunta es acerca del tiempo que paso usted sentado, habitualmente, durante los días hábiles hace... años atrás o más. Esto incluye el tiempo dedicado al trabajo, en la casa, en una clase, y durante el tiempo libre. Puede incluir el tiempo que paso sentado ante un escritorio, visitando amigos, leyendo, viajando en ómnibus, o sentado o recostado mirando televisión.

7. Hace... años atrás o mas ¿Cuánto tiempo solía pasar sentado durante un día hábil?
.....horas por día
.....minutos por día
No sabe/No está seguro

ENCUESTA ALIMENTARIA

COD.	¿Qué alimentos consumía habitualmente?.. ALIMENTOS Tipos de cocción	N	¿Con que frecuencia?...			¿Qué cantidad?...			Observaciones
			Días/ Mes	Días/ Sem.	Veces /Día	P	M	G	
L908	LECHE DESCREMADA								
L554	LECHE ENTERA								
L832	YOGUR ENTERO								
L243	YOGUR DESCREMADO								
L768	QUESO MANTECOSOS								
L557	QUESO SEMI-DURO (Tipo Senda)								
L135	QUESO DE RALLAR								
L380	QUESO RALLADO								
L578	RICOTTA								
H500	HUEVO FRITO								
H380	HUEVO ENTERO								
C672	CARNE MAGRA HERVIDA								
C698	CARNE MAGRA PLANCHA C/C								
C052	CARNE MAGRA PLANCHA S/C								
C406	CARNE MAGRA PARRILLA C/C								
C804	CARNE MAGRA PARRILLA S/C								
C731	CARNE MAGRA HORNO C/C								
C269	CARNE MAGRA HORNO S/C								
C002	CARNE FRITA C/C								
C096	CARNE FRITA S/C								
C402	CARNE GRASA HERVIDA								
C851	CARNE GRASA PLANCHA C/C								
C554	CARNE GRASA PLANCHA S/C								
C908	CARNE GRASA PARRILLA C/C								
C832	CARNE GRASA PARRILLA S/C								
C089	CARNE GRASA HORNO C/C								
C803	CARNE GRASA HORNO S/C								
C001	CARNE GRASA FRITA C/C								
C067	CARNE GRASA FRITA S/C								
C822	PUCHERO HERVIO C/ CARACU								
C336	PUCHERO HERVIO S/ CARACU								
C161	ASADO DE TIRA-COSTILLA/PARRILLA C/C								
C621	ASADO DE TIRA-COSTILLA/PARRILLA S/C								
C192	MOLLEJA PARRILA C/C								
C927	MOLLEJA PARRILLA S/C								
C284	LENGUA HERVIDA								
C886	CHINCHULIN PARRILA C/C								
C282	CHINCHULIN PARRILA S/C								
C881	SESOS HERVIDOS								

Prof. Dr. HUGO O. VILARRODONA
COORDINADOR

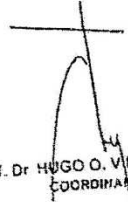
ESTA HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE
ALUMNOS HA SIDO APROBADA POR EL C.I.E.I.S.
POLO HOSPITALARIO EL 13.FEB.2006

COD.	ALIMENTOS Tipos de cocción	N	Días/ Mes	Días/ Sem.	Veces /Día	P	M	G	Observaciones
C243	CHORIZO HERVIDO (GUIZO)								
C254	CHORIZO PARRILA C/C								
C472	CHORIZO PARRILA S/C								
C768	MORCILLA								
C557	SALCHICHA PARRILERA HERVIDA								
C835	SALCHICHA PARRILERA PARRILLA C/C								
C566	SALCHICHA PARRILERA PARRILLA S/C								
C135	SALCHICHA DE VIENA HERVIDA								
C607	CERDO HERVIDO								
C075	CERDO PLANCHA C/C								
C993	CERDO PLANCHA S/C								
C174	CERDO PARRILLA C/C								
C788	CERDO PARRILLA S/C								
C262	CERDO HORNO C/C								
C654	CERDO HORNO S/C								
C618	GALLINA C/PIEL HERVIDA								
C350	GALLINA S/PIEL HERVIDA								
C396	POLLO C/PIEL HERVIDO								
C518	POLLO S/PIEL HERVIDO								
C854	POLLO C/PIEL PLANCHA C/C								
C500	POLLO C/PIEL PLANCHA S/C								
C353	POLLO S/PIEL PLANCHA C/C								
C465	POLLO S/PIEL PLANCHA S/C								
C359	POLLO C/PIEL PARRILLA C/C								
C218	POLLO C/PIEL PARRILLA S/C								
C659	POLLO S/PIEL PARRILLA C/C								
C403	POLLO S/PIEL PARRILLA S/C								
C144	POLLO C/PIEL HORNO C/C								
C663	POLLO C/PIEL HORNO S/C								
C616	POLLO S/PIEL HORNO C/C								
C732	POLLO S/PIEL HORNO S/C								
C865	POLLO C/PIEL FRITO C/C								
C219	POLLO C/PIEL FRITO								
C573	POLLO S/PIEL FRITO C/C								
C946	POLLO S/PIEL FRITO S/C								
P339	PESCADO GRASO PLANCHA C/C								
P338	PESCADO GRASO PLANCHA S/C								
P944	PESCADO GRASO PARRILLA C/C								
P503	PESCADO GRASO PARRILLA S/C								
P004	PESCADO GRASO FRITO C/C								
P314	PESCADO GRASO FRITO S/C								

Prof. Dr. HUGO O. VILARRODONA
COORDINADOR

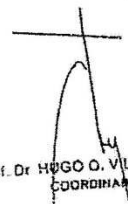
ESTA HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE
ALUMNOS HA SIDO APROBADA POR EL C.I.E.I.S.
POLO HOSPITALARIO EL 13.E.E.2006

COD.	ALIMENTOS Tipos de cocción	N	Días/ Mes	Días/ Sem.	Veces /Día	P	M	G	Observaciones
P388	PESCADO MAGRO HERVIDO								
P669	PESCADO MAGRO PLANCHA C/C								
P469	PESCADO MAGRO PLANCHA S/C								
P319	PESCADO MAGRO PARRILLA C/C								
P939	PESCADO MAGRO PARRILLA S/C								
P568	PESCADO MAGRO HORNO C/C								
P399	PESCADO MAGRO HORNO S/C								
P005	PESCADO MAGRO FRITO C/C								
P153	PESCADO MAGRO FRITO S/C								
P724	ATUN Y CABALLA								
P383	SARDINA EN ACEITE								
C017	BONDIOLA								
C380	SALAMIN								
C578	JAMON CRUDO								
C388	JAMON COCIDO-PALETA								
C105	MORTADELA								
C724	SALCHICHON								
C383	SALAME MILAN								
C306	PANCETA-TOCINO FRITO C/C								
C379	PANCETA-TOCINO HERVIDO (guiso)								
C242	QUESO DE CERDO								
V698	ACELGA OTRA COCCION								
V118	ACHICORIA								
V318	AJO COCIDO								
V145	AJO CRUDO								
V822	ALCAUCL OTRA COCCION								
V282	APIO CRUDO								
V426	ARVEJAS FRESCAS O EN LATA								
V406	BATATA OTRA COCCION								
V804	BERENJENA OTRA COCCION								
V889	BERRO CRUDO								
V017	BROCOLI OTRA COCCION								
V231	CALABAZA O CALABACIN OTRA COCCION								
V927	CEBOLLA CRUDA								
V562	CEBOLLA FRITA								
V972	CEBOLLA OTRA COCCION								
V953	CHAUCHA OTRA COCCION								
V629	CHOCLO OTRA COCCION								
V242	COLIFLOR OTRA COCCION								
V243	ESPARRAGO OTRA COCCION								
V862	ESPINACA OTRA COCCION								
V580	LECHUGA								


 Prof. Dr. HUGO O. VILARRODONA
 COORDINADOR

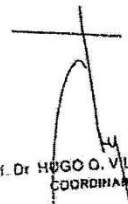
ESTA HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE
 ALUMNOS HA SIDO APROBADA POR EL C.I.E.I.S.
 POLO HOSPITALARIO EL 13.EEB.2006

COD.	ALIMENTOS Tipos de cocción	N	Días/ Mes	Días/ Sem.	Veces /Día	P	M	G	Observaciones
V016	PAPA FRITA								
V078	PAPA OTRA COCCION								
V404	PEPINO CRUDO								
V947	PIMIENTO CRUDO								
V638	PIMIENTO OTRA COCCION								
V089	RABANITO CRUDO								
V573	REMOLACHA OTRA COCCION								
V803	REPOLLO CRUDO								
V748	REPOLLO OTRA COCCION								
V041	TOMATE CRUDO								
V746	TOMATE OTRA COCCION								
V938	ZANAHORIA CRUDA								
V310	ZANAHORIA OTRA COCCIO								
V192	ZAPALLITO OTRA COCCION								
V269	ZAPALLO OTRA COCCION								
F211	ANANA (crudo)								
F926	ANANA CONSERVA								
F337	BANANA (cruda)								
F254	CIRUELA (cruda)								
F605	CIRUELA OTRA COCCION								
F472	DAMASCO (crudo)								
F432	DURAZNO (crudo)								
F273	DURAZNO OTRA COCCION								
F665	FRUTILLA (cruda)								
F077	KIWI (crudo)								
F208	LIMON (crudo)								
F675	MANDARINA (cruda)								
F434	MANZANA (cruda)								
F735	MANZANA OTRA COCCION								
F242	MELON (crudo)								
F867	NARANJA (cruda)								
F594	PERA (cruda)								
F556	PERA OTRA COCCION								
F377	POMELO (crudo)								
F453	SANDIA (cruda)								
F804	UVA (cruda)								
N371	MANI								
N375	NUEZ								
N711	ALMENDRA								


 Prof. Dr. HUGO O. VILARRODONA
 COORDINADOR

ESTA HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE
 12 FOLIOS HA SIDO APROBADA POR EL C.I.E.I.S.
 POLO HOSPITALARIO EL 13 FEB 2006

COD.	ALIMENTOS Tipos de cocción	N	Días/ Mes	Días/ Sem.	Veces /Día	P	M	G	Observaciones
V016	PAPA FRITA								
V078	PAPA OTRA COCCION								
V404	PEPINO CRUDO								
V947	PIMIENTO CRUDO								
V638	PIMIENTO OTRA COCCION								
V089	RABANITO CRUDO								
V573	REMOLACHA OTRA COCCION								
V803	REPOLLO CRUDO								
V748	REPOLLO OTRA COCCION								
V041	TOMATE CRUDO								
V746	TOMATE OTRA COCCION								
V938	ZANAHORIA CRUDA								
V310	ZANAHORIA OTRA COCCIO								
V192	ZAPALLITO OTRA COCCION								
V269	ZAPALLO OTRA COCCION								
F211	ANANA (crudo)								
F926	ANANA CONSERVA								
F337	BANANA (cruda)								
F254	CIRUELA (cruda)								
F605	CIRUELA OTRA COCCION								
F472	DAMASCO (crudo)								
F432	DURAZNO (crudo)								
F273	DURAZNO OTRA COCCION								
F665	FRUTILLA (cruda)								
F077	KIWI (crudo)								
F208	LIMON (crudo)								
F675	MANDARINA (cruda)								
F434	MANZANA (cruda)								
F735	MANZANA OTRA COCCION								
F242	MELON (crudo)								
F867	NARANJA (cruda)								
F594	PERA (cruda)								
F556	PERA OTRA COCCION								
F377	POMELO (crudo)								
F453	SANDIA (cruda)								
F804	UVA (cruda)								
N371	MANI								
N375	NUEZ								
N711	ALMENDRA								


 Prof. Dr. HUGO O. VILARRODONA
 COORDINADOR

ESTA HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE
 LA FOLIOS HA SIDO APROBADA POR EL C.I.E.I.S.
 POLO HOSPITALARIO EL 13.FEB.2006

COD.	ALIMENTOS Tipos de cocción	N	Días/ Mes	Días/ Sem.	Veces /Día	P	M	G	Observaciones
M052	CARAMELOS								
M940	CHOCOLATES								
M698	GOLOSINAS (ALFAJOR-TURRON)								
M554	HELADOS								
M426	MANTECOL								
B468	APERITIVOS								
B803	BEBIDAS ESPIRITUOSAS								
B406	CERVEZA								
B044	GINEBRA								
B600	GRAPPA								
B804	VINO								
B703	WHISKY								
B851	AMARGO SERRANO								
B731	GASEOSAS								
B269	JUGOS PARA DILUIR AL 20%								

--

Describir otro/s alimento/s o bebida/s de consumo habitual que no figure/n en el listado (ACLARAR):

COD.	ALIMENTOS Tipos de cocción	N	Días/ Mes	Días/ Sem.	Veces /Día	P	M	G	Observaciones

Sub-total

Total

Prof. Dr. **HUGO O. VILARRODONA**
COORDINADOR

ESTA HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE
A. FOLIOS HA SIDO APROBADA POR EL C.I.E.I.S.
POLO HOSPITALARIO EL 13 FEB 2008

Anexo III: Aprobación Comité de Ética

*Hospital
Nacional de
Clínicas*

Comité de ética

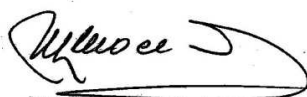
1. DATOS Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

1	Título de la Investigación:	Estudio de Contaminantes Naturales y de Origen Antrópico Asociados al Cáncer en Córdoba
2	Institución donde se llevará a cabo el estudio	Hospital Nacional de Clínicas
3	Autoridad Responsable de la Institución	Prof. Dr. Soria
4	Investigador responsable:	Lic. María Dolores Román

2. RESOLUCIÓN FINAL

En la reunión de fecha 18 de Junio de 2009 el Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas de la U.N.C. de Córdoba ha aprobado según consta en Libro de Actas del Comité la realización de un Estudio de Contaminantes Naturales y de Origen Antrópico Asociados al Cáncer en Córdoba.

En dicho estudio no hay intervención en pacientes, El estudio cumple las disposiciones provinciales y nacionales referidas a los requisitos que salvaguardan los derechos de los pacientes.



FRANCESC ANDÚZAR MONTRULL
TITULAR CATEDRA DE
FARMACOLOGIA APLICADA



Anexo IV: Registro Provincial de Investigación en Salud

ANEXO II



REGISTRO PROVINCIAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD (RePIS)

Registro de Investigadores

Gobierno de Córdoba
Ministerio de Salud

N° DE INSCRIPCIÓN
345
FECHA: 27-5-09

I. DATOS PERSONALES	
Apellido y Nombre:	Román, María Dolores
D.N.I.:	28.270.690
Fecha de Nacimiento:	30/07/1980
Domicilio:	Cabo Contreras N° 870 - B° General Bustos - Córdoba
Nacionalidad:	Argentina
Código Postal:	5001
Correo Electrónico:	doloresroman@gmail.com
Teléfonos:	(0351) 156008764 - (0351) 4735050
Centro de investigación donde desarrolla sus actividades:	CONICET (Beca de Postgrado Tipo I)

II. PREPARACIÓN ACADÉMICA FORMAL (del más reciente al más antiguo)			
AÑO	UNIVERSIDAD	PAIS	GRADO ACADÉMICO
2008	Universidad Nacional de Córdoba	Argentina	Licenciada en Nutrición

III. EXPERIENCIA EN INVESTIGACIÓN EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS	
Título del Trabajo:	
Lugar en que se realizó:	
Estado en que se encuentra (En curso, terminado, publicado, etc)	
Título del Trabajo:	
Lugar en que se realizó:	
Estado en que se encuentra (En curso, terminado, publicado, etc)	
Título del Trabajo:	
Lugar en que se realizó:	
Estado en que se encuentra (En curso, terminado, publicado, etc)	



ANEXO II


Título del Trabajo:	
Lugar en que se realizó:	
Estado en que se encuentra (En curso, terminado, publicado, etc)	

IV. CARRERA DE INVESTIGADOR CIENTIFICO	
CONICET	Beca de Postgrado Tipo I
Agencia Córdoba Ciencia	
Otros (Especificar y describir)	
Categoría máxima alcanzada	

V. PRESENTACIONES EN CONGRESO (solo las 5 mas relevantes)
Muñoz, SE; Román, MD ; Roqué, FI; Navarro, A; Díaz, P. Micronutrients intake and cancer: Protective or promoters? A challenge for risk estimation. Aprobado para presentación oral en el XVIII Congreso Mundial de Epidemiología. VII Congreso Brasileiro de Epidemiología. Organizado por: International Epidemiological Association (IEA). Porto Alegre, Brasil. 20 al 24 de Setiembre de 2008.

VI. PUBLICACIONES ORIGINALES (Sólo indexadas en el index medicus [Medline] y encontrándose entre los primeros 6 autores.

La información de este formulario tiene carácter de declaración jurada por lo que no se aceptarán inscripciones manuales ni enmiendas.


 Firma Investigador

María Dolores Román
 Lic. en Nutrición
 M.P. 2568

15 de Mayo de 2009
 Sello Fecha

Instrucciones para los investigadores:

- El Investigador debe presentar ante el REPIS este formulario por duplicado debidamente fechado, firmado y sellado.
- El formulario debe ser completado en computadora.
- Usted podrá "insertar filas" cuando así lo necesite usando el Word.



Gobierno de Córdoba
Ministerio de Salud

REGISTRO PROVINCIAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD (RePIS)

Registro de Investigaciones en Salud

N° DE INSCRIPCIÓN
1056

Deberán ser registradas todas aquellas investigaciones en seres humanos que se realicen en el ámbito de la Provincia de Córdoba, de carácter experimental u observacional que impliquen o no nuevos métodos de prevención, diagnóstico, tratamiento y /o rehabilitación.

I. PATROCINANTE	
Identificación del Patrocinante de la Investigación:	No se cuenta con Patrocinante.
Carácter:	Público <input type="checkbox"/> Privado <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>
Domicilio Legal:	No corresponde.

II. TÍTULO	
Título de la Investigación incluyendo el N° de enmienda si lo tiene	Contaminantes naturales y de origen antrópico asociados al cáncer en Córdoba
Número	--
Nombre abreviado	Relación cáncer-contaminantes ambientales, Córdoba.
Especialidad Vinculada	Epidemiología. Contaminación. Nutrición.
Nombre de la Droga en Estudio	No corresponde
Consentimiento Informado (Versión y Fecha)	Versión 1, Febrero de 2009

III. INVESTIGADOR	
Nombre Investigador Responsable	María Dolores Román
Domicilio	Cabo Contreras N° 870 - B° General Bustos - Córdoba.
Teléfono/s	(0351) 156008764 - 4735050
Mail	doloresroman@gmail.com
Nro. de Inscripción	345

IV. TIPO DE INVESTIGACIÓN (marcar con cruz lo que corresponda)			
Descriptivo	<input type="checkbox"/> Descriptivo simple	Observacional	<input type="checkbox"/> de Cohortes
	<input type="checkbox"/> Descriptivo correlacional		<input checked="" type="checkbox"/> de Casos y Controles
	<input type="checkbox"/> Descriptivo longitudinal		
Experimental	<input type="checkbox"/> Ensayo clínico no farmacológico,		
	<input type="checkbox"/> Ensayo clínico farmacológico con grupo control con placebo.		
	<input type="checkbox"/> Ensayo clínico farmacológico con grupo control con otros fármacos.		
	<input type="checkbox"/> Ensayo clínico farmacológico sin grupo control.		
FASE DEL ESTUDIO	--	Otros (Describir):	--

V CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO (marcar lo que corresponda, pueden ser varias marcas)	
<input type="checkbox"/>	Investigación en Genética humana
<input type="checkbox"/>	Investigación en Reproducción Humana
<input type="checkbox"/>	Estudios Farmacológicos en Fase I o II
<input type="checkbox"/>	Estudios Clínicos con Vacunas (cualquier Fase)
<input type="checkbox"/>	Investigaciones consideradas de alto riesgo
<input type="checkbox"/>	Nuevos procedimientos aún no descriptos y/o validados en la literatura (aún en Fase IV)
<input type="checkbox"/>	Investigación con grupos vulnerables, (niños, embarazadas, ancianos, pacientes psiquiátricos, discapacitados, poblaciones marginales, prisioneros, etc.)
<input type="checkbox"/>	Investigaciones coordinadas desde el extranjero o con participación extranjera
<input type="checkbox"/>	Estudios que incluyen envío de material biológico al extranjero

MINISTERIO DE SALUD
REGISTRO PROVINCIAL DE INVESTIGACIONES EN SALUD
04-9-9
REGISTRADO
N°/056 FIRMA: *[Firma]*

Anexo V: Clasificación del Nivel Socio-económico

Situaciones ocupacionales:

Situación ocupacional A:

1. Profesionales universitarios.
2. Dirigentes de empresas.
3. Funcionarios públicos superiores y oficiales de las fuerzas armadas y de seguridad.
4. Directores y gerentes de comercio.
5. Directores, jefes de administradores de campo.
6. Rentistas.
7. Técnicos y ocupaciones asimiladas cuando son patronos.
8. Comerciantes propietarios, con más de 5 empleados.
9. Propietarios de hoteles, bares, restaurantes, con más de 5 empleados.
10. Jubilados en alguna de estas categorías.

Situación ocupacional B:

1. Directores y profesores de nivel secundario.
2. Directores y maestros de nivel primario y jardín de infantes.
3. Jefes de compras, jefes de ventas, supervisores de ventas.
4. Técnicos y ocupaciones asimiladas, cuando son trabajadores por cuenta propia.
5. Propietarios de comercios que tienen hasta 5 empleados.
6. Propietarios de hoteles, bares y restaurantes que tienen hasta 5 empleados.
7. Propietarios o poseedores de explotaciones agrícolas que tienen hasta 5 empleados.
8. Propietarios de pequeños talleres e industrias hasta 5 empleados.
9. Propietarios de vehículos de transporte, patronos.
10. Jubilados en alguna de estas categorías.

Situación ocupacional C:

1. Jefes de correo, empleados de oficinas, de estaciones de servicios de transporte y comunicaciones.
2. Empleados de contabilidad, cajeros, operadores de máquinas de computación.
3. Agentes de bolsa, cambio, seguros, venta de publicidad, inmobiliarios, comisionistas, agentes compradores, despachantes de aduana, gestores, martilleros públicos,

rematadores, tasadores, representantes de fábricas, vendedores de comercio, visitadores médicos.

4. Jefes de conserjería de hotel, de cocina, maitres.
5. Suboficiales de las fuerzas armadas y de seguridad.
6. Trabajadores especializados de los servicios.
7. Capataces en actividades agrícolas, forestales y pesqueras.
8. Jefes de plantas industriales, supervisores, capataces, jefes de mantenimiento, encargados de turno.
9. Técnicos y ocupaciones asimiladas cuando son asalariadas.
10. Propietarios de comercio, cuando no tienen empleados (y por lo tanto son trabajadores por cuenta propia).
11. Propietarios o poseedores de explotaciones agrícolas, cuando son trabajadores por cuenta propia o trabajan solamente con familiares.
12. Propietarios de pequeños talleres o industrias cuando son trabajadores por cuenta propia o trabajan con familiares.
13. Propietarios de vehículos de transporte, trabajadores por cuenta propia.
14. Obreros especializados con obra social.
15. Religiosos.
16. Jubilados en alguna de estas categorías.

Situación ocupacional D:

1. Carteros, mensajeros, guardas de trenes y telegrafistas.
2. Obreros especializados sin cobertura social.
3. Empleados administrativos públicos y privados, archiveros, empleados de oficinas de viajes, mecanógrafos, recepcionistas, taquígrafos, teletipistas, telefonistas, secretarias.
4. Conductores de vehículos de transporte.
5. Obreros agropecuarios especializados con cobertura social.
6. Peones agropecuarios con cobertura social.
7. Peones no agropecuarios con cobertura social.
8. Personal de servicio doméstico con cobertura social.
9. Otros trabajadores de los servicios con cobertura social.
10. Trabajadores por cuenta propia en actividades agrícolas que cuentan con cobertura social.

11. Jubilados en alguna de estas categorías.

Situación ocupacional E:

1. Obreros agropecuarios sin cobertura social.
2. Peones agropecuarios sin cobertura social.
3. Peones no agropecuarios sin cobertura social.
4. Personal de servicio doméstico sin cobertura social.
5. Otros trabajadores de los servicios sin cobertura social.
6. Trabajadores por cuenta propia en actividades agrícolas que no cuentan con cobertura social.
7. Desocupados.
8. Personas sin ocupación regular.

Grado de instrucción:

1. Sin instrucción: todos aquellos jefes de hogar que nunca concurrieron a la escuela primaria, junto con aquellos que habiendo comenzado a cursarla aprobaron como máximo segundo grado.
2. Primaria incompleta: todos los jefes de hogar que habiendo aprobado como mínimo el tercer grado de la escuela primaria no alcanzaron a terminarla.
3. Primaria completa: aquellos jefes de hogares familiares que terminaron la escuela primaria sin ingresar a la secundaria.
4. Secundaria incompleta: aquellos jefes de hogar que habiendo ingresado a la escuela secundaria, no terminaron este nivel.
5. Secundaria completa: todos aquellos jefes de hogar que han completado los estudios secundarios y no han iniciado estudios universitarios o terciarios.
6. Universitaria o terciaria: aquellos jefes de hogar que han iniciado y/o terminado estudios de nivel superior.

ESTRATO	SITUACIÓN OCUPACIONAL	GRADO DE INSTRUCCIÓN
ALTO	A	3- Primaria completa 4- Secundaria incompleta 5- Secundaria completa 6- Universitaria o terciaria
	B	6- Universitaria o terciaria
MEDIO – ALTO	A	1- Sin instrucción 2- Primaria incompleta
	B	3- Primaria completa 4- Secundaria incompleta 5- Secundaria completa
	C	6- Universitaria o terciaria
MEDIO	B	1- Sin instrucción 2- Primaria incompleta
	C	3- Primaria completa 4- Secundaria incompleta 5- Secundaria completa
	D	6- Universitaria o terciaria
BAJO	C	1- Sin instrucción 2- Primaria incompleta
	D	1- Sin instrucción 2- Primaria incompleta 3- Primaria completa 4- Secundaria incompleta 5- Secundaria completa
	E	3- Primaria completa 4- Secundaria incompleta 5- Secundaria completa
CARENCIADO	E	1-Sin instrucción 2-Primaria incompleta

Anexo VI: Publicaciones Científicas

- **Román MD**, Niclis C, Tumas N, Díaz MP, Osella AR, Muñoz SE. Tobacco smoking pattern and differential food effects on prostate and breast cancer among smokers and non smokers in Córdoba, Argentina. Eur J Cancer Prev. 2014;23(4):310-8.
- Pou SA, Niclis C, Aballay L, Tumas N, **Román MD**, Muñoz SE, Becaria Coquet J, Díaz MP. Cáncer y su asociación con patrones alimentarios en Córdoba, Argentina. Nutr Hosp. 2014; 29(3):618-28.