



Original breve

## El cáncer de pulmón como marcador de tabaquismo: relación con la mortalidad por cáncer no pulmonar

Mónica Pérez-Ríos<sup>a,b,c,\*</sup>, Bruce Leistikow<sup>d</sup> y Agustín Montes<sup>a,b</sup><sup>a</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Compostela, Santiago de Compostela, España<sup>b</sup> CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España<sup>c</sup> Servicio de Epidemiología, Dirección Xeral de Saúde Pública, Consellería de Sanidade, Santiago de Compostela, España<sup>d</sup> Department of Public Health Sciences, University of California, Davis, CA, USA

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 10 de junio de 2007

Aceptado el 11 de junio de 2008

On-line el 13 de mayo de 2009

## Palabras clave:

Cáncer de pulmón

Mortalidad

Tabaquismo

## RESUMEN

**Objetivo:** Valorar el papel del tabaquismo, empleando como *proxy* la mortalidad por cáncer de pulmón, en la mortalidad por otros cánceres (excluyendo el de estómago).

**Métodos:** Análisis de series temporales de mortalidad por cáncer en los hombres españoles (1970-2003) para valorar la posible asociación entre cáncer de pulmón y los cánceres «no pulmón-no estómago» (NPNE). Para evitar el efecto de posibles autocorrelaciones se aplicó la regresión Prais-Winsten.

**Resultados:** Las tasas anuales de mortalidad por cánceres NPNE están linealmente relacionadas con la mortalidad por cáncer de pulmón en el período 1970-2003, con una pendiente de la recta de 1,07, intervalo de confianza del 95% de 0,98-1,17 y  $R^2$  de 0,97.

**Conclusiones:** Las variaciones de las tasas de mortalidad por cánceres NPNE pueden ser modeladas en función de los cambios en las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón en el período estudiado. Los resultados presentados parecen mostrar una posible asociación entre el tabaquismo y los cánceres NPNE.

© 2007 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Lung cancer as an index of tobacco exposure: association with non-lung cancer mortality

## ABSTRACT

**Objective:** To assess the possible role of tobacco smoke in non-lung cancer (excluding stomach cancer) using changes in lung cancer mortality rates as a proxy for tobacco exposure.

**Methods:** A time series analysis of cancer mortality was performed to evaluate the possible association between changes in mortality rates for lung cancer and for non-lung, non-stomach cancer (NLNS) from 1970 to 2003 in Spanish males. To avoid problems with autocorrelation, Prais-Winsten regression was applied.

**Results:** Changes in NLNS cancer death rates showed a parallel trend with lung cancer death rates in the study period, with an adjusted slope of 1.07, 95% CI of 0.98-1.17, and  $R^2$  of 0.97.

**Conclusion:** Variation in NLNS cancer death rates can be accurately modelled as a function of changes in lung cancer death rates for the study period, suggesting a possible association between tobacco exposure and NLNS cancers.

© 2007 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Keywords:

Lung cancer

Mortality

Smoking

### Introducción

En España, el consumo de tabaco constituye desde hace tiempo un importante problema de salud pública, especialmente en los varones, tanto por las prevalencias de consumo de años atrás como por, décadas después, las altas tasas de mortalidad por cánceres relacionados causalmente con el tabaquismo. En los

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: monica.perez.rios@usc.es (M. Pérez-Ríos).

hombres españoles, la prevalencia de consumo en 1945 era del 42,5%, y alcanzó su punto máximo, del 59,3%, en 1980<sup>1</sup>.

El informe del *Surgeon General* de Estados Unidos publicado en 2004<sup>2</sup> estableció una relación causal entre el consumo de tabaco y ocho tipos de cáncer. A pesar de que en el desarrollo del cáncer de pulmón influyen otros factores, como la exposición al asbesto, al radón o la ocupación, el tabaco es su factor de riesgo más importante. El cáncer de pulmón se ha considerado un marcador de epidemia tabáquica<sup>3</sup> y se ha utilizado como *proxy* de prevalencia de consumo en la estimación de la mortalidad atribuida<sup>4</sup>.

En distintas poblaciones<sup>5–8</sup> se ha observado, a partir del estudio de series temporales de mortalidad por cáncer, una fuerte relación temporal entre cáncer de pulmón, empleado como *proxy* de consumo de tabaco, y los cánceres «no pulmón-no estómago» (NPNE).

El principal objetivo de este estudio fue valorar la relación temporal entre las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón, empleado como *proxy* del tabaquismo, y las tasas de mortalidad por cánceres NPNE en los hombres españoles en el período comprendido entre 1970 y 2003 a partir del análisis de series temporales de mortalidad.

## Métodos

### Población en estudio

En el análisis se ha incluido la mortalidad por cáncer, excepto por cáncer de estómago, en hombres. La mortalidad por cáncer para el período comprendido entre 1970 y 2003 se obtuvo de la base de datos de mortalidad de la OMS<sup>9</sup>. Las tasas de mortalidad se ajustaron por edad empleando como estándar la población europea. Las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón se emplearon como indicador de tabaquismo. Este indicador integra los efectos del consumo actual de tabaco, los efectos acumulados, los sinérgicos y la exposición al humo ambiental.

### Análisis estadístico

Para estudiar la relación entre consumo de tabaco y mortalidad por cáncer NPNE se ajustó un modelo de regresión lineal simple, siendo las variables dependiente e independiente, respectivamente, las tasas de mortalidad por cáncer NPNE y pulmón, con las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón como *proxy* de consumo de tabaco. El resultado del test de Durbin-Watson<sup>10</sup> fue 0,67, lo que sugería la posible presencia de autocorrelación. Por lo tanto, para obtener el coeficiente de correlación y la

pendiente de la recta de regresión ajustada por la posible autocorrelación se aplicó la regresión Prais-Winsten<sup>11</sup>. El modelo de Prais-Winsten es un modelo de regresión lineal en el cual las variables son dependientes del tiempo, los errores están correlacionados y se asume que siguen un proceso autorregresivo de primer orden. En el caso univariado, el modelo se especifica del modo siguiente:

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 x_t + u_t$$

en donde el término de error  $u_t$  sigue un proceso autorregresivo AR(1):

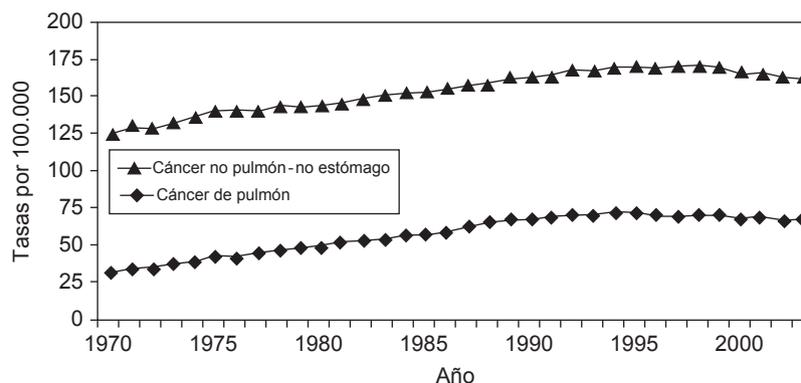
$$u_t = \rho u_{t-1} + e_t$$

y los errores  $e_t$  son independientes e idénticamente distribuidos  $N(0, \sigma^2)$ .

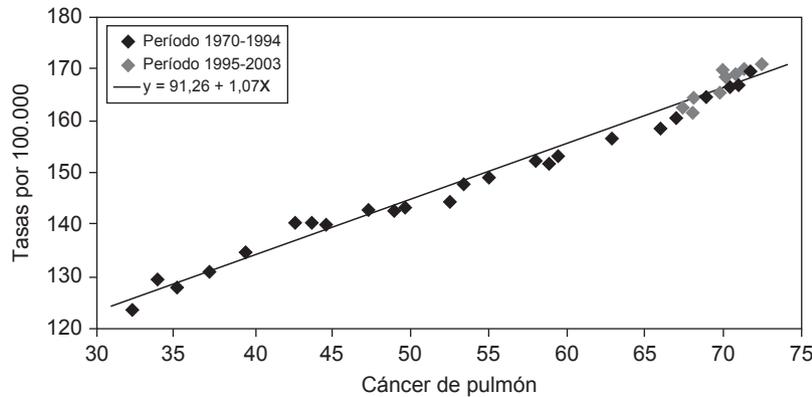
## Resultados

Las tasas de mortalidad por cáncer NPNE y las de cáncer de pulmón en los varones españoles en el período estudiado se muestran en la *figura 1*. En ella se observa que en España se produjeron aumentos importantes de las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón y por cánceres NPNE entre 1970 y 1995 (porcentaje de cambio anual del 3,3% y 1,3%, respectivamente), seguidos de un ligero descenso en los últimos años de la serie.

La *figura 2* representa las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón en el eje de abscisas frente a las tasas de mortalidad por cánceres NPNE en ordenadas. La pendiente estimada del modelo de regresión Prais-Winsten no difiere significativamente de 1 (1,07; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,98–1,17), lo que confirma la evolución paralela de las dos tasas de mortalidad en el período estudiado, como se observaba en la *figura 1*. En el período 1970–1995, de tendencia creciente en las tasas, se obtiene un resultado similar; sin embargo, en el período 1995–2003, en el cual se observa un ligero descenso en la mortalidad, la pendiente estimada de la recta de regresión es significativamente mayor que 1 (2,03; IC95%: 1,36–2,70), y esto indica que la mortalidad por cáncer de pulmón se reduce a un ritmo ligeramente más lento que la mortalidad por cánceres NPNE. La carga de tabaquismo, asimilada a la mortalidad por cáncer de pulmón, explica un 97% de la variabilidad en las tasas de mortalidad por cánceres NPNE. Esta relación se observa tanto en el período 1970–1995 ( $R^2 = 0,97$ ), en el cual las tasas de mortalidad por cánceres NPNE aumentaron, como cuando descendieron entre 1995 y 2003 ( $R^2 = 0,98$ ). El estadístico de Durbin-Watson toma en todos los casos un valor próximo a 2, por lo que no hay evidencia de autocorrelación de primer orden en los residuos de los modelos ajustados.



**Figura 1.** Mortalidad por cáncer de pulmón y cáncer «no pulmón-no estómago» (NPNE) en los hombres españoles. Tasas anuales por 100.000 ajustadas a la población europea, durante el período 1970–2003.



**Figura 2.** Modelo de regresión Prais-Winsten de la mortalidad por cáncer «no pulmón-no estómago» sobre la mortalidad por cáncer de pulmón en los hombres españoles, durante el período 1970-2003.

## Discusión

El tabaquismo, empleando como *proxy* la mortalidad por cáncer de pulmón, explica la mayor parte de la variabilidad que se ha producido en la mortalidad por cánceres NPNE en los hombres entre 1970 y 2003 en España. A pesar de la importancia de la relación temporal encontrada, estos resultados deben tomarse con cautela, ya que los estudios ecológicos pueden tener importantes limitaciones. En estos diseños, estudios de series temporales, la unidad de estudio es el grupo, por lo que los resultados no se pueden inferir a individuos y además es difícil controlar la confusión, lo que puede provocar que se obtengan resultados sesgados. Para minimizar estos problemas se incluyeron en el análisis temporal datos de más de tres décadas, con lo cual es menos probable que una variable confusora esté actuando durante un período de tiempo tan prolongado. Otra de las posibles limitaciones consiste en que en este análisis se está estudiando la mortalidad en todos los grupos de edad, si bien cuando se estima la mortalidad atribuida a factores de riesgo como consumo de tabaco o alcohol se fija un límite inferior en la edad a partir de la cual se realiza el análisis, que para el caso del tabaco suelen ser los 35 años. Este hecho no es importante en nuestro estudio, ya que sólo el 1% (689 muertes) de las muertes por cáncer en España en 2005 ocurrieron en menores de 35 años y el 0,32% en el caso del cáncer de pulmón. Otra limitación se debe al hecho de que en este estudio se asume que el consumo de tabaco produce la muerte a la misma edad que otras causas, y éste es un criterio conservador, ya que se sabe que un porcentaje muy importante de las muertes atribuidas a su consumo son prematuras. El principal factor de riesgo en el desarrollo del cáncer de pulmón es el consumo de tabaco, pero no es el único.

Otra posible limitación se encuentra en el análisis de los datos de mortalidad desde 1970, ya que no se han tenido en cuenta las variaciones en la clasificación internacional de enfermedades (CIE) ocurridas en el período. No nos parece un problema importante porque la razón de comparabilidad entre las distintas CIE es, en casi todas las causas de muerte aquí analizadas, próxima a 1.

Destaca el hecho de que este análisis se haya restringido al estudio de la relación entre el cáncer de pulmón y el resto de los cánceres excluyendo el de estómago, una de cuyas localizaciones, el cardias, está asociada causalmente con el consumo de tabaco<sup>2</sup>. La exclusión del análisis se debe a que durante el período de estudio (1970-2003) la prevalencia de otros factores de riesgo asociados a este cáncer, como son el consumo de salazones y la presencia de *Helicobacter pylori*, disminuyeron de manera importante en todo el mundo<sup>2</sup>. Esto ocasionó la disminución de su riesgo basal y el descenso de la mortalidad<sup>12</sup>.

La mortalidad por cáncer de pulmón como *proxy* de consumo de tabaco ya se había utilizado antes en España<sup>13</sup>, y los autores lo calificaban como un buen indicador de prevalencia, aunque destacaban que estaba sujeto a una cierta confusión residual. En el presente estudio, la mortalidad por cáncer de pulmón actúa como *proxy* de tabaquismo, lo cual no hace referencia sólo a su consumo sino también a la exposición al humo de tabaco ambiental y a otras exposiciones o consumos breves u olvidados que hayan podido producirse.

A la vista de los resultados, podría ser plausible que los mismos efectos que tiene el consumo de tabaco en el desarrollo de la epidemia tabáquica de cáncer de pulmón pudieran contribuir simultáneamente en la variación de la mortalidad por cánceres NPNE, mientras no varíen de manera importante los factores de riesgo de estos cánceres durante el período en estudio. La sinergia entre los factores de riesgo o los estilos de vida que influyen en el desarrollo de los procesos cancerígenos podría ser una de las explicaciones para estos resultados, si bien no se debe olvidar la importancia de la concurrencia temporal de otros factores de riesgo precipitantes de la mortalidad, como por ejemplo las olas de calor o las epidemias de gripe.

En resumen, los resultados obtenidos en este trabajo apoyan hallazgos previos<sup>5-8</sup> y establecen la relación temporal entre el cáncer de pulmón y los cánceres NPNE en los hombres españoles durante los 34 años estudiados.

## Agradecimientos

A Soly Santiago por su importante ayuda en la aplicación de los métodos estadísticos. A Alberto Ruano por la lectura crítica de las diferentes versiones del manuscrito y por sus aportaciones.

## Bibliografía

1. Fernández E, Schiaffino A, García M, et al. Prevalencia de consumo de tabaco en España entre 1945 y 1995. Reconstrucción a partir de encuestas nacionales de salud. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:14-6.
2. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the surgeon general. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004 (accessed 5 December 2007). Disponible en: [http://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/sgr\\_2004/chapters.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/sgr_2004/chapters.htm).
3. López A, Collishaw N, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control*. 1994;3:242-7.
4. Peto R, López AD, Boreham J, et al. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet*. 1992;339:1268-78.
5. Leistikow B. Lung cancer rates as an index of tobacco smoke exposures: validation against black male approximate non-lung cancer death rates, 1969-2000. *Prev Med*. 2004;38:511-5.

6. Leistikow BN, Chen M, Tsodikov A. Tobacco smoke overload and ethnic, state, gender, and temporal cancer mortality disparities in Asian-Americans and Pacific Islander-Americans. *Prev Med.* 2006;42:430–4.
7. Leistikow BN, Tsodikov A. Cancer death epidemics in United States Black males: evaluating courses, causation, and cures. *Prev Med.* 2005;41:380–5.
8. Park HY, Leistikow B, Tsodikov A, et al. Smoke load/cancer death rate associations in Korea females, 1985–2004. *Prev Med.* 2007;45:309–12.
9. World Health Organization [base de datos en Internet]. The World Health Organization's Mortality Database [accedido en 15 Feb 2007]. Disponible en: <http://www.ciesin.columbia.edu/IC/who/MortalityDatabase.html>.
10. Durbin J, Watson G. Testing for serial correlation in least-squares regression. *Biometrika.* 1951;38:159–71.
11. Prais S, Winsten C. Trend estimating an serial correlation. Chicago: Cowles Comission Discussion Paper, nº 383; 1954.
12. López-Abente G, Pollán M, Escolar A, et al. Atlas de mortalidad por cáncer y otras causas en España, 1978–1992. 2ª ed. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2001.
13. López-Abente G, Aragonés N, Ramis R, et al. Municipal distribution of bladder cancer mortality in Spain: possible role of mining and industry. *BMC Public Health.* 2006;6:17.