

LA CONTRIBUCIÓN DEL TABACO Y DE OTROS HáBITOS DE VIDA A LA MORTALIDAD POR CÁNCER DE PULMÓN EN ESPAÑA DE 1940 A 1988

Fernando Rodríguez Artalejo / Ramón Hernández Vecino / Auxiliadora Graciani / José Ramón Banegas / Juan del Rey Calero

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid

Resumen

Dado que se dispone de suficientes evidencias sobre la relación causal entre la exposición al tabaco y la mortalidad por cáncer de pulmón, nos hemos propuesto cuantificar dicha relación en la población española en el periodo 1940 a 1988, a través de métodos observacionales. Para ello se ha realizado un estudio de series temporales con datos agregados. La información sobre la mortalidad por cáncer de pulmón y la exposición al tabaco y a otras variables potencialmente predictoras de esta enfermedad se ha elaborado a partir de estadísticas oficiales. El análisis de los datos se ha realizado por métodos gráficos y de regresión lineal múltiple.

Se ha observado que tanto la mortalidad por cáncer de pulmón como el consumo de tabaco, de lípidos y el nivel de riqueza han aumentado en España de forma muy importante a lo largo del periodo de estudio. Una vez controlado el efecto de la ingesta de lípidos y de alcohol, por cada gramo *per capita* y día de aumento en el consumo de tabaco desde 1940 hasta la actualidad se ha producido, tras 15 años de exposición, un aumento cercano al 19% en la mortalidad por cáncer de pulmón en España.

Se concluye que el creciente consumo de tabaco en el periodo estudiado ha contribuido sustancialmente a la epidemia de cáncer de pulmón experimentada en la población española en dichos años. Este hecho proporciona evidencias adicionales en las que basar los programas de lucha antitabáquica en España.

Palabras clave: Cáncer de pulmón. Tabaco. Mortalidad. Métodos epidemiológicos. Factores de riesgo.

THE CONTRIBUTION OF TOBACCO SMOKING AND OTHER LIFESTYLE TO THE LUNG CANCER MORTALITY IN SPAIN FROM 1940 TO 1988

Summary

Because the causal relationship between tobacco smoking and lung cancer has been clearly established, we have set out to measure its magnitude among the Spanish population in the time period 1940-1988 using observational methods. To do so, we have carried a time series study of ecological data. Information on lung cancer mortality, tobacco smoking and other potential predictors of lung cancer has been elaborated from official statistics. Data analysis has been performed by graphical methods and multiple linear regression techniques.

Lung cancer mortality, tobacco smoking, total lipid intake and the Spanish wealth, as measured by national per caput income and gross domestic product, have increased very importantly over the study period. After controlling for the effect of lipids and alcohol intake, for every gram/per caput/day of increase in tobacco smoking in the period 1940-1988, there has been a 19% increase in lung cancer mortality with a 15 years lag.

We conclude that tobacco smoking has fueled the lung cancer epidemic in Spain during the study period. This finding provides additional arguments for the implementation of tobacco control programmes in our country.

Key Words: Lung cancer. Smoking. Mortality. Epidemiologic methods. Risk factors.

Correspondencia: Dr. Fernando Rodríguez Artalejo. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid. Avda. Arzobispo Morcillo, s/n. 8029 Madrid

Este artículo fue *recibido* el 21 de enero de 1994 y fue *aceptado* tras revisión el 2 de septiembre de 1994.

Fuentes de financiación: Este trabajo se ha financiado parcialmente con la ayuda del FIS 93/0319.

Introducción

En España, el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón fue el responsable de más de 13.000 fallecimientos en el año 1989 y en la actualidad representa la primera causa de mortalidad debida al cáncer en los varones^{1,2}.

El hábito de fumar es una de las causas directas de cáncer de pulmón tal como ha sido demostrado por numerosos estudios³. Otras sustancias, a las que estamos expuestos en los interiores de las viviendas o con motivo de la actividad laboral, tienen también un efecto carcinógeno sobre el pulmón. Entre ellas, las que están mejor comprobadas son la exposición al radón y al asbesto⁴. El efecto de la ingesta de grasas y, en mucho menor grado, el del consumo de alcohol en la patogénesis del cáncer de pulmón también se ha puesto de manifiesto en diferentes tipos de estudios^{5,6}.

Por todo lo anterior, este trabajo pretende estimar la magnitud de la contribución del consumo de tabaco a la evolución de la mortalidad por cáncer de pulmón en España desde 1955 a 1988, ajustando por el efecto de otros potenciales determinantes como la ingesta de grasas, alcohol y la presencia de variables socioeconómicas ligadas a los hábitos de vida y las condiciones de trabajo. En la situación actual, en la que ya hay mucha información disponible sobre las causas del cáncer de pulmón a nivel individual, este estudio es útil para contrastar hipótesis relativas a la prevención y control de la mortalidad por esta enfermedad a nivel poblacional. En concreto, es especialmente relevante por cuanto la verificación de estas hipótesis puede requerir estudios, alguno incluso de intervención, con tamaños muestrales imposibles de alcanzar con los recursos habitualmente disponibles. Asimismo, y para la situación concreta de España, los resultados de este estudio pueden constituir un nuevo argumento en el que basar los programas de lucha antitabáquica en nuestra población.

Sujetos y métodos

El número de muertes por cáncer de pulmón en España para el periodo 1955 a 1988 se ha obtenido, por grupos de edad y para cada sexo, del tomo III del Movimiento Natural de la Población correspondiente a cada año⁷. Para los dos últimos años de la serie la información se obtuvo de la publicación Defunciones por causa de muerte en España⁸. Las rúbricas de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) utilizadas han sido: 162-163 correspondientes a la

sexta y séptima revisión de la CIE^{9,10} para el periodo de tiempo que va desde 1955 a 1967, y la rúbrica 162 de la octava y novena revisión de la CIE para el periodo 1968 a 1988^{11,12}. El tamaño de la población española en cada año se ha obtenido de estimaciones del INE para el periodo 1960 a 1988^{7,8}. Para el periodo de 1955 a 1959 se ha calculado a partir de interpolaciones geométricas de los censos de población de 1950 y 1960. Por último, las tasas fueron estandarizadas por el método directo usando tasas específicas de sexo y edad en grupos quinquenales desde los 45 a los 75 y más años, y la población mundial como estándar.

La información sobre el consumo de tabaco se ha obtenido a partir de las ventas de cigarrillos, cigarros y picadura de tabaco recogidas en las Memorias Anuales de Tabacalera SA¹³ para el periodo 1940 a 1988. El consumo de tabaco se ha expresado en gramos *per capita* y día, utilizando como denominador la población española de ambos sexos de 15 o más años. Esta medida tiene en cuenta los cambios que se han producido en el peso del tabaco en los cigarrillos y cigarros a lo largo del periodo de estudio. En concreto, el contenido medio de tabaco de los cigarrillos ha descendido desde 1,03 gramos en 1940 hasta 0,95 gramos en 1988 (reducción del 8% en 48 años). Por el contrario, el contenido medio de tabaco en los cigarros ha aumentado de 5,30 gramos en 1940 hasta 7,80 gramos en 1988 (aumento del 47% en 48 años).

La información sobre el consumo de lípidos, expresada en gramos *per capita* y día para el total de la población española en el periodo 1940 a 1988, se ha obtenido a partir de hojas de balance elaboradas por nosotros para cada uno de los principales alimentos de la dieta española que contienen grasas en cantidades apreciables. En concreto, los alimentos considerados han sido las carnes, pescados, huevos, leche y derivados, y aceites y otras grasas animales. Para ello se ha seguido la metodología de FAO¹⁴, y se han identificado y extraído datos de la mayoría de las fuentes disponibles sobre el tema en España¹⁵⁻³⁰. Las hojas de balance estiman la cantidad de alimentos disponibles para el consumo humano a nivel nacional a partir de información sobre la producción, comercio exterior, variación de stocks, pérdidas en el procesado, y los usos industriales y agrícolas (semillas, alimentación animal) de los alimentos. La información sobre el consumo de alimentos ha sido posteriormente transformada en estimaciones de la ingesta de grasa, aplicándole tablas estándar de composición de alimentos³⁰⁻³². El consumo de bebidas alcohólicas ha sido considerado como el de un alimento más y ha sido igualmente obtenido a partir de hojas de balance usando las

Figura 1. Tasa de mortalidad por cáncer de pulmón (1955-1988) estandarizada por sexo y edad en personas de 45 o más años (•) y consumo de tabaco *per capita* y día en personas de 15 o más años (1940-1988)(-) en España

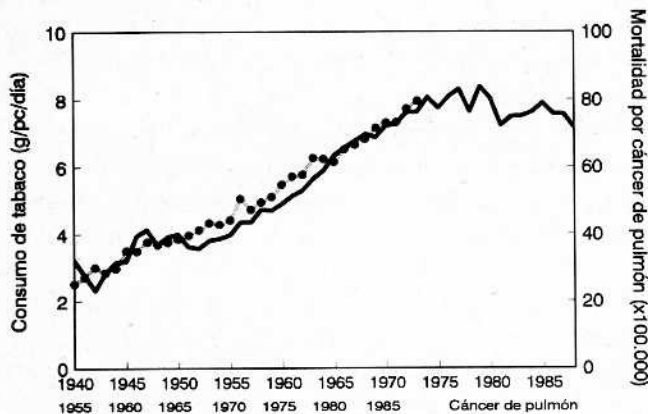
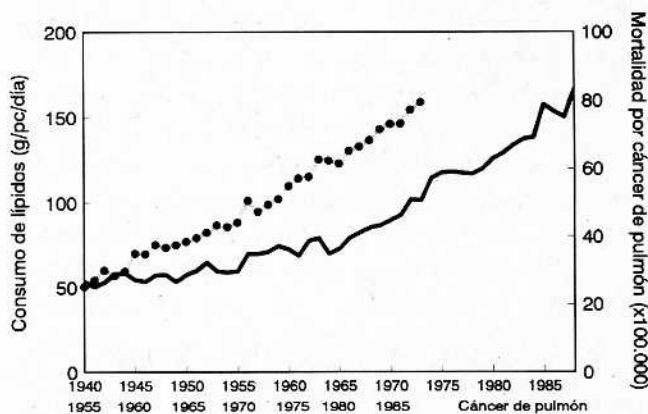


Figura 2. Tasa de mortalidad por cáncer de pulmón (1955-1988) estandarizada por sexo y edad en personas de 45 o más años (•) y consumo de lípidos *per capita* y día (1940-1988) (-) en España



mismas fuentes. A partir de dichas bebidas se ha estimado la ingesta de alcohol de los españoles asumiendo que la proporción volumétrica de alcohol puro en el vino, la cerveza y las bebidas destiladas era respectivamente 0,12, 0,04 y 0,40³³. El consumo de alcohol se ha expresado en gramos *per capita* y día calculados a partir de la población española de ambos sexos de 15 o más años.

Por último, se ha obtenido información sobre las tendencias en la riqueza de los españoles para el periodo 1940 a 1988, estimadas a partir del producto interior bruto (PIB) y de la renta *per capita*, a partir de publicaciones oficiales^{29,34} y de una comunicación personal de la Subdirección General de Planificación del Ministerio de Economía y Hacienda. Estas tendencias se han expresado en millones de pesetas constantes usando toda la población española como denominador de la razón.

La medida de la contribución de los hábitos de vida a la mortalidad por cáncer de pulmón en España de 1955 a 1988 se ha realizado a través de métodos gráficos y modelos matemáticos. Así, se ha representado frente al tiempo calendario la mortalidad por cáncer de pulmón y sus principales determinantes, todos ellos medidos con periodicidad anual, con el fin de identificar las relaciones existentes entre ellos a nivel de la población española. Posteriormente las relaciones encontradas se han resumido y cuantificado a través de modelos de regresión lineal múltiple, en los que la variable dependiente es el logaritmo decimal de la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón expresada en muertes por 100.000, y las independientes son los determinantes de la misma descritos anteriormente. En estos modelos «b_i» es el coeficiente de regresión de cada variable indepen-

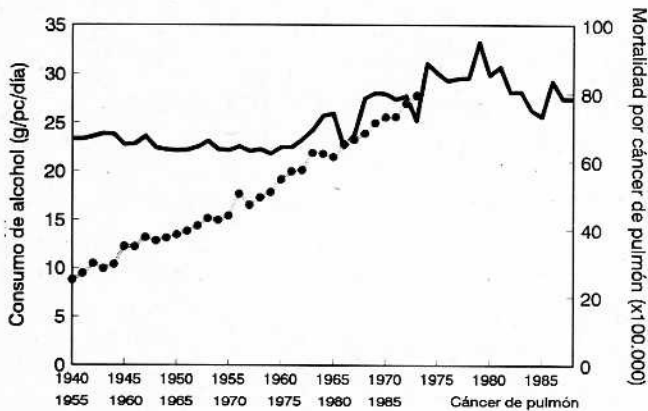
diente, y 100(antilog b_i-1) mide el cambio porcentual en la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón por cada cambio en una unidad de la variable independiente, ajustando por la contribución de las demás a la mortalidad por cáncer de pulmón³⁵. Por último, se ha examinado la adecuación de los modelos a los datos por métodos gráficos y pruebas estadísticas³⁶. El análisis estadístico fue realizado con el procedimiento REG del sistema informático SAS³⁷.

Resultados

Las figuras 1 a 4 muestran que en España la mortalidad por cáncer de pulmón, estandarizada por edad y sexo en personas de 45 o más años, ha experimentado una elevación epidémica en el periodo 1955 a 1988. Este ascenso se antecede, al menos durante quince años, y acompaña de un aumento en el consumo de tabaco, en la ingesta de lípidos, y en la renta nacional y el PIB. Sin embargo no se asocia de forma clara e importante a cambios en la ingesta de alcohol (Fig. 3).

Con el objeto de cuantificar las asociaciones identificadas gráficamente se ajustó un modelo cuyas variables independientes fueron el consumo de tabaco, la ingesta de lípidos, la ingesta de alcohol, y la renta nacional o el PIB. Sin embargo, la presencia de multicolinealidad importante, y el hecho de que ni la renta ni el PIB alcanzasen la significación estadística, aconsejó que en los modelos que finalmente se especificaron nos restringiéramos a las tres variables que son potenciales determinantes inmediatos del cáncer de pulmón: consumo de tabaco, ingesta

Figura 3. Tasa de mortalidad por cáncer de pulmón (1955-1988) estandarizada por sexo y edad en personas de 45 o más años (•) y consumo de alcohol *per capita* y día en personas de 15 o más años (1940-1988) (-) en España



de lípidos e ingesta de alcohol. Esta decisión se basó además en consideraciones relativas a las hipótesis de estudio. Ya que la potencial acción de la riqueza de un país, medida por ejemplo a partir del PIB, puede estar parcialmente mediada por las variables biológicas del modelo, la presencia de éstas en el mismo no permite medir toda la contribución del PIB a la mortalidad por cáncer de pulmón. Este hecho, junto a que el tabaco es la principal variable de interés proporcionó una razón añadida para omitir el PIB en los siguientes análisis.

A partir de aquí construyeron dos modelos:

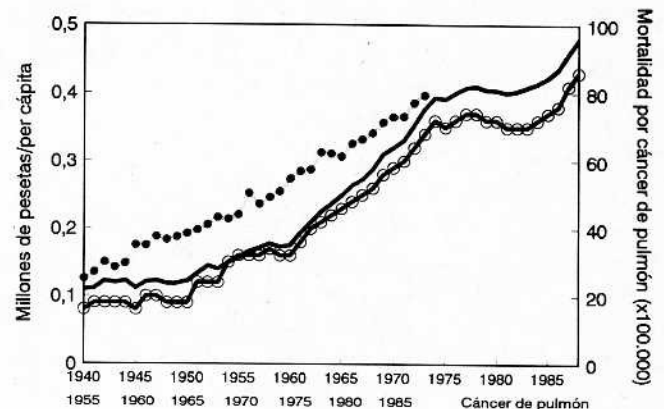
a) Uno primero, en el que se estudia la relación sincrónica de todas las variables.

b) Un segundo, en el que se incluye un retardo (tiempo de latencia) de 15 años de la relación de las variables independientes sobre la mortalidad del cáncer de pulmón.

Los resultados de ambos modelos son consistentes, aunque la relación entre el consumo de tabaco y la mortalidad por cáncer de pulmón es de mayor magnitud cuando se considera un tiempo de latencia de 15 años para el efecto del tabaco y el resto de los predictores. Por ello, y porque la consideración de un tiempo medio de latencia de al menos una década está sustentado por la literatura epidemiológica, describiremos a partir de ahora sólo los resultados del segundo modelo.

Las tres variables introducidas en el modelo se asocian de forma significativa a los cambios en la mortalidad por cáncer de pulmón en España de 1955 a 1988, aunque la ingesta de alcohol lo hace de forma negativa (Tabla 1). Por ello, y teniendo en cuenta los resultados del análisis gráfico y que además las evidencias de la literatura externas a

Figura 4. Tasa de mortalidad por cáncer de pulmón (1955-1988) estandarizada por sexo y edad en personas de 45 o más años (•) y renta nacional *per capita* (-) y producto interior bruto *per capita* en millones de pesetas constantes (□) (PIB) (1940-1988) en España



nuestros datos no son suficientes para concluir que el alcohol se relaciona causalmente con el cáncer de pulmón, esta observación no será elaborada con mayor detalle en el resto del trabajo.

El resultado más relevante (Tabla 1) es que cada aumento de un gramo *per capita* y día en el consumo de tabaco desde 1940 hasta 1988 se ha asociado, tras 15 años de exposición, a un incremento del 19,1% en la mortalidad por cáncer de pulmón en España. Asimismo este análisis sugiere que un aumento de un gramo por persona y día de la ingesta total de lípidos se ha asociado a un incremento del 0,7% de la mortalidad por cáncer de pulmón (Tabla 1).

El ajuste del modelo a los datos observados es significativo ($F(3,30):136,564$; $p < 0,0001$) y el conjunto de predictores explica casi el 93% de la variabilidad del logaritmo de la mortalidad a lo largo del periodo de estudio (R^2 ajustado: 0,9249). Los errores residuales presentan cierta autocorrelación de primer grado (Durbin-Watson: 0,91; α 0,37) pero en conjunto se distribuyen sin otro patrón claro (figura no presentada) y con media cero. Sólo hay una observación cuyo error residual supera dos veces la desviación estándar de la distribución de los mismos. Sin embargo la reestimación del modelo excluyendo esta observación no produce modificaciones relevantes en los coeficientes de regresión.

Discusión

La mayoría de los países desarrollados han experimentado un ascenso epidémico de la mortali-

Tabla 1. Relación entre la mortalidad por cáncer de pulmón (x100.000) y el consumo de tabaco (g/per capita/día), la ingesta de lípidos (g/per capita/día) y la ingesta de alcohol (g/per capita/día) ajustada por sexo y edad en personas de 45 o más años

Análisis de la varianza					
Fuente	GL	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	Valor F	Significación
Modelo	3	0,63501	0,21167	136,564	0,0001
Residual	30	0,04650	0,00155		
Total	33	0,68151			

R²: 0,9318

R² ajustado: 0,9249

Test Durbin-Watson: 0,91; ϕ primer orden: 0,37

Valores estimados					
Fuente	GL	Estimador b _i	Error estándar	Test de Student	Significación
Intercepto	1	1,4746	0,1049	14,054	0,0001
Tabaco*	1	0,0759	0,0125	6,043	0,0001
Lípidos**	1	0,0030	0,0013	2,241	0,0326
Alcohol	1	-0,0155	0,0050	-3,096	0,0042

* 100(antilog b_i-1) = 19,1% para el tabaco

** 100(antilog b_i-1) = 0,7% para los lípidos

GL: Grados de libertad. Intercep.: Ordenada en el origen. Test de Student: Parámetro dividido por su error estándar.

dad por cáncer de pulmón^{38,39}. Este ascenso ha afectado a todos los grupos de edad, especialmente en los varones. Este fenómeno, independientemente de que pueda asociarse a un efecto cohorte, es compatible entre los varones con un efecto periodo^{2,40}. Este efecto puede explicarse a su vez por la introducción en un momento en el tiempo, y con su aumento a lo largo del mismo, de uno o varios factores de riesgo que se extendieran a amplios segmentos de la población. Esta observación y muchas otras evidencias acumuladas a lo largo de los últimos cincuenta años sugieren que uno de estos factores es el tabaco³.

La cuantificación de la contribución del consumo de tabaco en la población española a los cambios en la mortalidad por cáncer de pulmón ha de basarse en al menos dos piezas de información externas a nuestros datos. Primero, el conocimiento *a priori* de la existencia de una relación causal entre el tabaco y el desarrollo de cáncer de pulmón. Las evidencias sobre tal relación son numerosísimas³. En segundo, el conocimiento del tiempo de inducción de los efectos del tabaco sobre la aparición del cáncer de pulmón. Las evidencias que podemos encontrar en la literatura sugieren un tiempo medio de latencia que se encontraría probablemente entre 10 y 20 años⁴¹.

Para ajustar la acción del tabaco por el efecto de otras variables potencialmente predictoras del cáncer de pulmón hemos contemplado la ingesta de lípidos totales y de alcohol. Ya que no hay otros predictores conocidos del cáncer de pulmón de amplia distribución en la población española, excepto la ingesta de vitamina A y otros antioxidantes^{6,42} para los que todavía no disponemos de información sobre su tendencia temporal, y los factores socio-económicos que están también ligados a los hábitos de vida, podemos asumir que la relación obtenida, un aumento significativo del 19,1% de la mortalidad por esta enfermedad por cada gramo de tabaco *per capita* y día consumido, constituye una estimación razonable de la contribución del tabaco a la mortalidad por cáncer de pulmón en España en el periodo de 1955 a 1988.

En cuanto a la relación de la mortalidad por cáncer de pulmón con la ingesta de lípidos totales, nuestros resultados sugieren que un aumento de un gramo *per capita* y día de lípidos se asociaría a un incremento de un 0,7% en la mortalidad por esta enfermedad. Dado que existe cierta controversia en la literatura sobre la naturaleza de esta relación, nosotros no podemos concluir a partir de nuestros resultados que la relación cuya magnitud hemos medido sea causal. Relaciones similares se pueden

encontrar en la mayoría de los países desarrollados pues en muchos de ellos tanto la mortalidad por cáncer de pulmón como la ingesta de lípidos medida a partir de las hojas de balance han aumentado sustancialmente en las últimas décadas^{43,44}.

Sin embargo, estas relaciones son en la práctica controvertidas. En primer lugar, porque si la tendencia en el consumo de lípidos totales se mide a través de técnicas de encuesta individual es posible observar en algunos países, como en Estados Unidos, que la evolución es descendente, cuando esa misma evolución medida por hojas de balance es ascendente⁴⁵. En segundo lugar, porque los resultados de correlaciones poblacionales internacionales no son consistentes. Mientras Kesteloot y cols.⁴⁶, Wynder y cols.⁴⁷ y Kolonel y cols.⁴⁸ concluyen que tal relación es cierta, Hursting y cols.⁴⁹ no consiguen demostrarlo.

En cuanto al alcohol, éste ha demostrado su asociación con ciertos tipos de cáncer, sobre todo con los del tracto digestivo superior⁵⁰. En el caso de la relación alcohol y cáncer de pulmón los estudios que se han llevado a cabo no han sido concluyentes aunque sí se ha observado la existencia de algún tipo de asociación⁵¹⁻⁵³.

Nuestros resultados sobre el tabaco y el cáncer de pulmón complementan y son consistentes con los de estudios previos realizados en España². Su principal aportación estriba en identificar y medir la relación entre el tabaco y cáncer de pulmón a lo largo de una serie más larga de años, y en ajustar esa medida por el efecto de otros hábitos de vida potencialmente predictores del cáncer de pulmón. Asimismo, nuestro estudio aumenta la plausibilidad de estimaciones previas de la mortalidad por cáncer de pulmón atribuible al tabaco en España⁵⁴ y de otros ejercicios de medida de los beneficios de la lucha antitabáquica a lo largo del tiempo en nuestro país⁵⁵.

La principal limitación de este trabajo es no haber considerado la relación de estudio en cada uno de los dos sexos, por no ser posible obtener información anual sobre el consumo de tabaco, lípidos y alcohol desagregada entre varones y mujeres en el periodo 1940-1988. Esto hubiera sido relevante porque la tendencia de mortalidad por cáncer de pulmón entre los varones ha sido creciente a lo largo de todo el periodo de estudio, mientras que la mortalidad entre las mujeres se ha mantenido esencialmente estable⁴⁰. A pesar de ello, hemos de destacar que los resultados obtenidos son esencialmente aplicables a los varones, por cuanto sus tasas de mortalidad son de 3 a 12 veces superiores a las de las mujeres a lo largo del periodo de estudio. De forma similar el consumo de tabaco entre los varones ha sido tradicionalmente muy superior al de las mujeres, quienes sólo recientemente se han incorporado a este hábi-

to. Aun así, en la actualidad la prevalencia tabáquica entre los varones todavía duplica a la de las mujeres⁵⁶.

En cuanto a la calidad de las fuentes de información, queremos señalar que las cifras de ventas de tabaco procedentes de Tabacalera S.A. constituyen un estimador razonable de su consumo por la población nacional española, por cuanto prácticamente todo el tabaco vendido se destina a ello. Asimismo, aunque aproximadamente un 20% del tabaco introducido en el mercado español lo es a través del contrabando, se estima que esa misma cantidad es la consumida por los numerosos turistas y transeúntes extranjeros que visitan España (Comunicación personal del Gabinete de Prensa de Tabacalera S.A.). En relación a las hojas de balance alimentario, constituyen la única fuente disponible de información alimentaria con periodicidad anual en España en el periodo de estudio y constituyen un instrumento habitual para la descripción de la dieta del conjunto de una población o un país^{57,58}.

En cuanto a la metodología general del estudio, ha de señalarse que tratándose de un estudio ecológico no incurre en la conocida falacia ecológica. Esto es así porque las inferencias que se realizan a partir del mismo atañen sólo al conjunto de la población española y no a los componentes de la misma considerados individualmente^{59,60}. Es más, los abordajes ecológicos son los únicos que de forma directa pueden estudiar los determinantes del cáncer de pulmón a nivel poblacional.

Finalmente, tras examinar los resultados obtenidos y a la luz de las hipótesis previas y la literatura científica sobre el tema, son dos los hechos de carácter general destacables. En primer lugar, este trabajo constituye uno de los primeros esfuerzos realizados en nuestro país para reconstruir de forma sistemática la historia de los determinantes del cáncer de pulmón, desde 1940 hasta la actualidad. En segundo lugar, los resultados de este estudio son esencialmente compatibles con el conocimiento actual de la etiología del cáncer de pulmón, y apoyan las actuaciones de control del hábito tabáquico como las más adecuadas para el control de la mortalidad por esta enfermedad en España.

Apéndice

Los autores pueden proporcionar, previa petición de los interesados, datos sobre el consumo de los alimentos individuales incluidos en las hojas de balance, así como información sobre los detalles de la metodología de su obtención.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. *Defunciones según la causa de muerte 1989. Tomo I. Resultados básicos*. Madrid: INE, 1993.
2. Vioque J, Bolumar F. Trends in mortality from lung cancer in Spain, 1951-80. *J Epidemiol Commun Health* 1987; 41: 74-8.
3. US Department of Health, Education, and Welfare. *Smoking and health: A report of the advisory committee to the Surgeon General of the Public Health Service*. DHEW (PHS) 79-500066. Washington, DC: US Govt Print Off, 1979.
4. Alderson M. *Occupational cancer*. Boston: Butterworths, 1986: 166-7.
5. Miller AB, Risch HA. Diet and lung cancer. *Chest* 1989; 96(Supl): 8s-9s.
6. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Diet and lung cancer. A review of the epidemiologic evidence in humans. *Arch Intern Med* 1987; 147: 157-60.
7. Instituto Nacional de Estadística. *Movimiento natural de la población española 1955-1986. Tomo III. Defunciones según las causas de muerte*. Madrid: INE, 1958-1991.
8. Instituto Nacional de Estadística. *Defunciones según la causa de muerte 1987, 1988. Tomo I. Resultados básicos*. Madrid: INE, 1991, 1992.
9. World Health Organization. *International statistical classification of diseases, injuries and causes of death*. 6th Revision. Geneva: WHO, 1951.
10. World Health Organization. *International statistical classification of diseases, injuries and causes of death*. 7th Revision. Geneva: WHO, 1957.
11. World Health Organization. *International statistical classification of diseases, injuries and causes of death*. 8th Revision. Geneva: WHO, 1967.
12. World Health Organization. *International statistical classification of diseases, injuries and causes of death*. 9th Revision. Geneva: WHO, 1977.
13. Tabacalera S.A. *Memorias, 1940-1988*. Madrid: Tabacalera S.A., 1941-1989.
14. Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Food balance sheets, 1975-77. Average, and per caput food supplies, 1961-65 average, 1967 to 1977*. Rome: FAO, 1980.
15. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. *Anuario Estadístico de la Producción Agraria, 1940-1971*. Madrid: MAPA, 1941-1972.
16. Dirección General de Aduanas. *Estadística de Comercio Exterior, 1940-1988*. Madrid: Ministerio de Economía y Hacienda, 1941-1989.
17. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. *El producto neto de la agricultura española, 1950-1973*. Madrid: MAPA, 1960-1974.
18. Instituto Nacional de Estadística. *Estadística Industrial, 1958-1977*. Madrid: INE, 1960-1980.
19. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. *Anuario Estadístico de la Producción Ganadera, 1961-1972*. Madrid: MAPA, 1962-1973.
20. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. *Anuario de Estadística Agraria, 1972-1988*. Madrid: MAPA, 1973-1989.
21. Instituto Nacional de Estadística. *Encuesta Industrial, 1978-1988*. Madrid: INE, 1984-1992.
22. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. *Anuario de Pesca Marítima, 1980-1988*. Madrid: MAPA, 1981-1989.
23. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. *Boletín mensual de estadística. Balance de aprovisionamiento de productos agrarios*. Madrid: MAPA, 1990.
24. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. *Manual de Estadística Agraria 1991*. Madrid: MAPA, 1992.
25. Instituto Lácteo Español. *Guía de las industrias lácteas españolas*. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas, ILE, 1992.
26. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. *Anuarios Lácteos, 1989 y 1990*. Madrid: CSIC, 1990-1991.
27. Instituto de Reforma de Estructuras Comerciales. *La comercialización del vino*. Madrid: IREC, 1984.
28. Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Yearbook of Food and Agricultural Statistics, 1947-1986*. Washington: FAO, 1947-1986.
29. Instituto Nacional de Estadística. *Anuario Estadístico de España, 1940-1988*. Madrid: INE, 1941-1989.
30. Organization for Economic Co-operation and Development. *Food consumption statistics. Food composition, calories and nutrients*. Paris: OECD, 1991.
31. Paul AA, Southgate DAT, McCance and Widdowson's. *The composition of foods*. London: HMSO, 1988.
32. Soucci SW, Fachmann W, Kraut H. *Food composition and nutrition tables, 1981-82*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1981.
33. Regional Office for Europe. World Health Organization. *International Statistics on Alcoholic Beverages*. Copenhagen: WHO, 1977.
34. Banco Bilbao-Vizcaya. *Informe económico*. Madrid: BBV, 1970, 1984, 1990.
35. Kleinman JC. State Trends in Infant Mortality, 1968-83. *Am J Public Health* 1986; 76: 681-7.
36. Chatterjee S, Price B. *Regression Analysis by Example*. New York: John Wiley and Sons, 1977.
37. SAS Institute Inc. SAS. Cary, NC: SAS Institute Inc., 1986.
38. The cancer epidemic: fact or misinterpretation? [editorial]. *Lancet* 1992; 340: 399-400.
39. Parkin DM. Trends in lung cancer incidence worldwide. *Chest* 1989; 96(Supl): 5S-7S.
40. López-Abente Ortega G, Pollán Santamaría M, Ruiz Tovar M, Jiménez Rodríguez M, Vázquez Vizoso F. *La mortalidad por cáncer en España, 1952-1986. Efecto de la edad, de la cohorte de nacimiento y del período de muerte*. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, 1992.
41. Armenian HK, Lilienfeld AM. The distribution of incubation periods of neoplastic diseases. *Am J Epidemiol* 1974; 99: 92-100.
42. Kardinaal AFM, van't Veer P, Kokl FJ y cols. EURAMIC Study: Antioxidants, myocardial infarction and breast cancer. Design and main hypotheses. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47(Supl 2): S64-S72.
43. Epstein FH. The relationship of Lifestyle to International Trends in CHD. *Int J Epidemiol* 1989; 18 (Supl 1): s203-9.
44. Sasaki S, Horacek M, Kesteloot H. An ecological study of the relationship between dietary fat intake and breast cancer mortality. *Prev Med* 1993; 22: 187-202.
45. Crane NT, Lewis CJ, Yetley EA. Do Time Trends in Food Supply Levels Reflect Survey Estimates of Macronutrient Intake? *Am J Public Health* 1992; 82: 862-6.
46. Kesteloot H, Lesafre E, Joosens JV. Dairy Fat, Saturated Animal Fat, and Cancer Risk. *Prev Med* 1991; 20: 226-36.
47. Wynder EL, Herberty JR, Kabat GC. Association of dietary fat and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 631-7.
48. Kolonel LN, Hankin JH, Lee J, et al. Nutrient intakes in relation to cancer incidence in Hawaii. *Br J Cancer* 1981; 44: 332-9.

49. Hursting SD, Thornquist M, Henderson MM. Types of Dietary fat and the Incidence of Cancer at Five Sites. *Prev Med* 1990; 19: 242-53.
50. Driver HE, Swann PF. Alcohol and human cancer (revisión). *Anticancer Res* 1987; 7: 309-20.
51. Potter JD, Sellers TA, Folsom AR. Beer and lung cancer in older women: the Iowa Women' Health Study (abstract). *Am J Epidemiol* 1990; 132: 784.
52. Bandera EV, Freudenheim JL, Graham S y cols. Alcohol consumption and lung cancer in white males. *Cancer Causes Control* 1992: 361-69.
53. Hebert JR, Kabat GC. Implications for cancer epidemiology of differences in dietary intake associated with alcohol consumption. *Nutr Cancer* 1991; 15: 107-19.
54. González J, Rodríguez Artalejo F, Martín Moreno JM, Banegas JR, Villar F. Muertes atribuible al consumo de tabaco en España. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 15-8.
55. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Martín Moreno JM, González Enríquez J, Villar F. Proyección del impacto del hábito tabáquico sobre la salud de la población española y de los beneficios potenciales de su control. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 644-9.
56. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Encuesta Nacional de Salud*. Madrid: MSC, 1989.
57. Sabaté J. Estimación de la ingesta dietética: métodos y desafíos. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 738-40.
58. Cameron ME, Van Staveren WA (dirs). *Manual on Methodology for Food Consumption Studies*. Oxford: Oxford University Press, 1988.
59. Feinleib M, Leaverton PE. Ecological Fallacies in Epidemiology. En: Massé L, Leaverton P (dirs). *Health Information Systems*. Berlin: Praeger, 1984; 33-61.
60. Morgenstern H. Uses of ecological analysis in epidemiologic research. *Am J Public Health* 1982; 72: 1336-43.

