



Análisis gompertziano de la mortalidad por cáncer de pulmón en España, 1968-1995

J. Llorca Díaz / M. D. Prieto Salcedo / M. Delgado Rodríguez.

Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria.

Correspondencia: Javier Llorca. Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Avda. Cardenal Herrera Oria s/n. Santander

Recibido: 23 de diciembre de 1997
Aceptado: 21 de septiembre de 1998

(Gompertzian analysis of mortality due to lung cancer in Spain, 1968-1995)

Resumen

Objetivo: Analizar la tendencia de la mortalidad por cáncer de pulmón en España desde 1968 hasta 1995, distinguiendo los efectos debidos a factores ambientales y competitivos.

Métodos: Se ajustan por edad las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón utilizando la población estándar mundial. Se realiza un análisis gráfico de edad-periodo-cohorte. Mediante el análisis longitudinal gompertziano se cuantifica el efecto de los factores ambientales y competitivos que influyen en la mortalidad por cáncer de pulmón.

Resultados: La mortalidad por cáncer de pulmón en España aumentó desde 1968 hasta 1995 en los varones; en las mujeres permaneció aproximadamente constante hasta 1989 y desde entonces se aprecia un suave pero continuado aumento. El análisis edad-periodo-cohorte muestra un efecto de cohorte en los varones pero no detecta ningún efecto en las mujeres. El cáncer de pulmón en España es una enfermedad gompertziana, con punto de intersección en los 66 años para los varones y 76 para las mujeres. Los factores competitivos han permanecido aproximadamente constantes en los varones mientras que los factores ambientales han aumentado a lo largo de todo el período. En cambio, en las mujeres los factores competitivos han disminuido hasta 1992, provocando un descenso en las tasas de mortalidad por debajo de los 76 años; mientras que los factores ambientales han permanecido aproximadamente constantes.

Conclusiones: Se sugiere que la evolución de los factores ambientales es responsable de la mayor parte de los cambios en la mortalidad por cáncer de pulmón en los varones y que los avances en el tratamiento han tenido una influencia escasa. En las mujeres, causas competitivas, probablemente el aumento de la mortalidad por cáncer de mama, han evitado un aumento en la mortalidad por cáncer de pulmón.

Palabras clave: Análisis edad-periodo-cohorte. Cáncer de pulmón, mortalidad, riesgos competitivos.

Summary

Objective: To analyse lung cancer mortality trend in Spain from 1968 to 1995, distinguishing effects due to environmental and competing factors.

Methods: Age-standardised mortality rates from lung cancer are estimated using a world standard population. A graphical analysis of age, period, and cohort effects is made. Environmental and competing factors influencing in lung cancer mortality are quantify mediant the Gompertzian longitudinal analysis.

Results: Lung cancer mortality increased from 1968 to 1995 in Spanish men; in women, it rests nearly constant to 1989 but a light increase is shown from 1989 on. A cohort effect in men is appreciated but no detectable effect in women is shown by the age, period, and cohort analysis. Lung cancer in Spain is a Gompertzian disease with intersection point in 66 years for men and 76 years for women. Competing factors remained constant and environmental factors increased in men throughout the studied period. However, competing factor decreased in women to 1992, causing a decrease in mortality rates under 76 years; environmental factors remain constant in women.

Conclusions: The evolution of environmental factors is responsible of the main part of changes in lung cancer mortality in men, and treatment improvements have had a little influence. In women, competing risks, probably the increase in breast cancer mortality, have prevent a increase in lung cancer mortality.

Introducción

El cáncer de pulmón (CP), que era una causa rara de muerte a comienzos de siglo, es la principal causa de muerte debida al cáncer en los varones en la mayoría de los países indus-

trializados, incluida España^{1,2}. En las mujeres, la mortalidad por CP también ha aumentado de forma importante, llegando a superar a la del cáncer de mama en Estados Unidos desde 1987; sin embargo, en las mujeres españolas no se ha producido este aumento y la mortalidad por CP ocupa el último lugar en un es-

tudio que compara la mortalidad por diferentes cánceres en 46 países.³ Una cuestión a dilucidar es la medida en que la mortalidad por CP se ve influida por cambios en los hábitos de vida, en los tratamientos y en la mortalidad por otras enfermedades.⁴ Por ejemplo, la mortalidad por cardiopatía isquémica está disminuyendo en España desde 1975⁵ y es posible que una parte del aumento en la mortalidad por CP sea debida a ese descenso en la cardiopatía isquémica. La función de Gompertz ha sido ampliamente utilizada en demografía como un descriptor de la relación entre la edad y la supervivencia,⁶⁻⁹ pero su uso se ha extendido a otros campos, incluyendo biología evolucionista¹⁰, crecimiento tumoral¹¹, análisis coste-efectividad^{12,13} y biología del desarrollo.¹⁴ En los últimos años ha aparecido el análisis longitudinal gompertziano¹⁵⁻¹⁹ que ha sido aplicado a tumores y otras causas de muerte con la finalidad de diferenciar los cambios en los factores genéticos, ambientales y competitivos, pero hasta el momento no se ha publicado ningún trabajo que distinga los riesgos competitivos de los ambientales en el CP en España. El objetivo de este estudio es determinar si la mortalidad por CP sigue una dinámica gompertziana y, mediante el análisis longitudinal gompertziano, separar los factores genéticos, ambientales y competitivos que influyen en su evolución.

Métodos

El número de muertes para cada grupo quinquenal de edad y sexo, por CP en España desde 1968 hasta 1994, se obtuvo de las sucesivas ediciones del Movimiento Natural de la Población Española²⁰. Para el año 1995 la misma información fue obtenida de la página web del Instituto Nacional de Estadística. La población española en cada año, para cada grupo quinquenal de edad y sexo, se obtuvo por interpolación exponencial entre las poblaciones censales²¹ y de las poblaciones calculadas por el Instituto Nacional de Estadística²².

La tasa de mortalidad por CP se ajustó por edad utilizando la población estándar mundial.

Se realizó un análisis de edad-período-cohorte utilizando el método de superficies de Jolley y Giles²³. Estos autores emplean un método similar a un mapa topográfico con edad y año de muerte como ordenadas en el que se trazan líneas que conectan puntos con aproximadamente iguales tasas de mortalidad interpoladas a las que llaman «isotanas» (utilizaremos la expresión más natural «isotasas»). La principal ventaja de este método es la identificación visual de los tres efectos estudiados en una sola gráfica; su principal inconveniente es que no cuantifica los efectos detectados. No se han empleado métodos cuantitativos en el análisis edad-período-cohorte porque, como es sabido, ado-

leen del problema de no identificabilidad: para un conjunto de datos dado hay infinitas soluciones y para elegir entre ellas es necesario fijar arbitrariamente ciertas asunciones²⁴⁻²⁶. Para realizar este análisis empleamos el programa Mathematica^c versión 2.0 para Windows.²⁷

Las tasas de mortalidad específicas por edad de 25 años en adelante, correspondientes a cada año de 1968 a 1995, han sido ajustadas por regresión lineal a la función descrita por Gompertz²⁸. El modelo gompertziano asume una relación exponencial entre la edad y las tasas de mortalidad ($R_x = R_0 e^{\alpha x}$), donde R_x es la tasa de mortalidad a la edad x ; R_0 es la tasa de mortalidad teórica existente al nacer; y e es la base del logaritmo natural. Esta relación se procesa más fácilmente si adopta una transformación logarítmica (ecuación 1).

$$\ln R_x = \ln R_0 + \alpha x \quad (1)$$

Si el coeficiente de correlación r obtenido es próximo a uno y los residuos de la regresión son independientes y se distribuyen como una normal de media cero y varianza constante, se puede asumir que la relación es lineal y, por lo tanto, gompertziana. Se obtiene así un conjunto de rectas —una por cada año de 1968 a 1995— que están determinadas por dos coeficientes: la pendiente α y el término independiente $\ln R_0$ (como siempre, el término independiente es el valor de la ordenada cuando $x = 0$; es decir, es la mortalidad teórica al nacer. Esta mortalidad es, en realidad, una extrapolación fuera del rango de edad analizado —25 años y mayores— y no debe considerarse una tasa de mortalidad en sentido estricto).

El segundo paso consiste en analizar longitudinalmente la evolución temporal de las rectas obtenidas en el paso primero. Para ello se estudia la manera en que los cambios en $\ln R_0$ condicionan los cambios en α . El significado biológico de esta evolución viene dado por la modificación de Strehler y Mildvan (ecuación 2)²⁹.

$$B = \frac{\alpha}{\ln(K/R_0)} \quad (2)$$

La interpretación de Strehler y Mildvan de estos parámetros es: K es la agregación de los factores ambientales que influyen de forma prolongada a lo largo de la vida en la aparición de la CP. Por ejemplo, K mide cambios en factores como el tabaco que actúa de manera uniforme a lo largo de muchos años de exposición y eleva la mortalidad específica en todas las edades. Una vez conocidos B y R_0 , K puede calcularse por sustitución en la ecuación 2.

R_0 es la suma de dos tipos de factores: los riesgos de mortalidad competitivos y los factores ambientales independientes de la edad que influyen puntualmente sobre la mortalidad por CP. Por ejemplo, un riesgo competitivo de muerte sería una enfermedad que aumen-

tara en mortalidad a edades tempranas pero no a edades tardías; esto provocaría un descenso en la mortalidad por CP en las edades tempranas; en cambio, un nuevo tratamiento puntual no curativo del CP que se aplique a edades tempranas disminuirá la mortalidad por CP en esas edades pero, al retrasar —pero no evitar— la muerte por CP provocará un incremento en la mortalidad por CP en edades más avanzadas.

Finalmente, B es la suma de los factores genéticos que influyen en la aparición de la CP y en un período de tiempo tan corto como el considerado puede tomarse como constante. Para su cálculo pueden utilizarse dos sistemas: 1) se calcula la recta de regresión de α sobre $\ln R_0$, entonces $-B$ es el coeficiente de la recta³⁰, y 2) para cada año N se calcula la pendiente que indica el cambio de α como función de $\ln R_0$, mediante la ecuación 3^{31,32}; B es la mediana de los B_N así obtenidos. Este segundo método debe utilizarse cuando la correlación entre α y $\ln R_0$ no es suficientemente elevada.

$$-B_N = \frac{\alpha_{N+1} - \alpha_N}{\ln R_{0(N+1)} - \ln R_{0(N)}} \quad (2)$$

En este caso, el intervalo de confianza de B viene dado por (Estadístico muestral de orden $m - \lambda_{\alpha/2} n/2$, estadístico muestral de orden $m + \lambda_{\alpha/2} n/2$), donde m es la mediana muestral, n es el número de observaciones y $\lambda_{\alpha/2}$ es el valor normal para $\alpha/2$ ³³.

Cuando se presenta una correlación lineal elevada entre α y $\ln R_0$, entonces las rectas obtenidas para cada año se intersectan en un punto de abscisa $1/B$ que es la edad a la que las tasas de mortalidad específicas han permanecido aproximadamente constantes. Como se muestra en la figura 1, este punto de intersección tiene utilidad en la interpretación de las tendencias de mor-

talidad: un descenso en $\ln R_0$ provoca un descenso en las tasas de mortalidad en todas las edades por debajo del punto de intersección y un aumento en todas las edades por encima de dicho punto; por lo tanto, si el punto de intersección es alto, un descenso en $\ln R_0$ originará una disminución en casi todas las tasas de mortalidad; mientras que si el punto de intersección es bajo, al descender $\ln R_0$ aumentará la mortalidad en casi todas las edades.

Resultados

La figura 2 muestra la evolución de la mortalidad por CP estandarizada por edad; los resultados de varones y mujeres se presentan en distinto eje para que puedan apreciarse con detalle los cambios producidos en las mujeres. En los varones (eje de la izquierda) la tasa de mortalidad aumenta a lo largo de todo el período. En las mujeres se aprecia que las tasas son aproximadamente estables hasta 1989; sin embargo, desde 1989 hasta 1995 se produce un incremento suave pero constante.

La figura 3 es una proyección de las tasas de mortalidad específicas por edad (eje X) y año (eje Y). Para interpretar la figura, cuanto más clara es la escala de grises, mayor es la mortalidad. Las isotasas son las líneas límite entre dos niveles de gris y las líneas blancas oblicuas son las cohortes de nacimiento. Las isotasas se desvían hacia menores edades a medida que pasan los años. Esto se interpreta como un incremento en la mortalidad: las últimas cohortes de nacimiento tienen una mayor tasa de mortalidad en cualquier edad. Obsérvese, por ejemplo, la mortalidad a los 70 años de edad; para ello hay que recorrer de abajo a

Figura 1. Interpretación de los parámetros de la función de Gompertz (ejemplo hipotético): al disminuir R_0 (factores competitivos) desciende la mortalidad por debajo del punto de intersección y asciende por encima de éste. El punto de intersección tiene abscisa $1/B$ (factores genéticos) y ordenada K (factores ambientales).

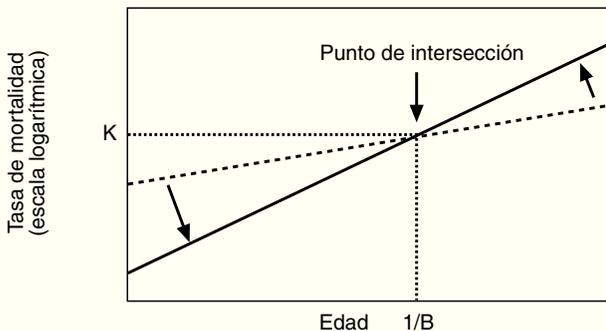


Figura 2. Mortalidad por cáncer de pulmón. Tasas estandarizadas por edad, varones (eje izquierdo) y mujeres (eje derecho). España, 1968-1995.

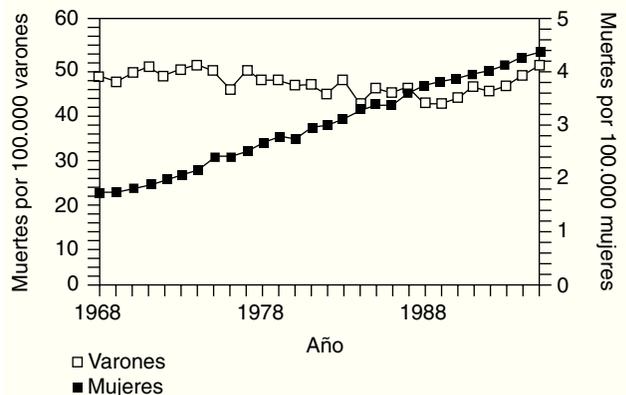


Figura 3. Análisis edad-período-cohorte en varones. Niveles de gris más claro indican mayor mortalidad. Las líneas continuas que separan diferentes niveles de gris son las isotasas. Las líneas diagonales blancas corresponden a las cohortes de nacimiento.

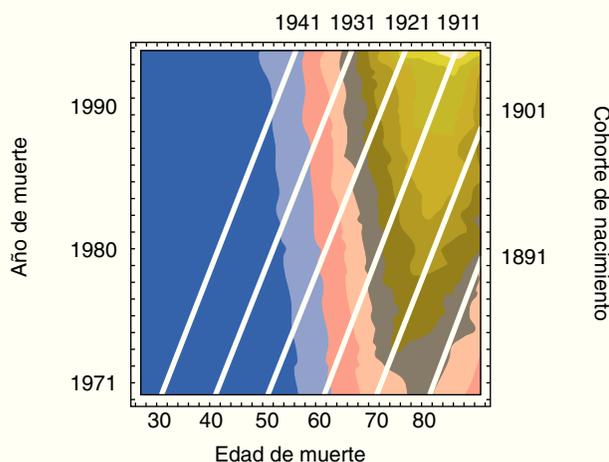
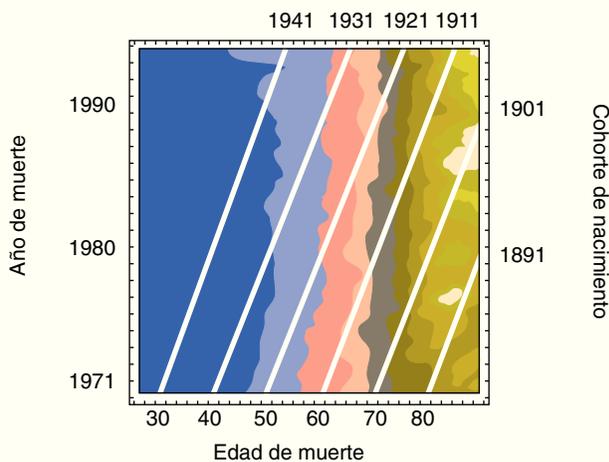


Figura 4. Análisis edad-período-cohorte en mujeres. Niveles de gris más claro indican mayor mortalidad. Las líneas continuas que separan diferentes niveles de gris son las isotasas. Las líneas diagonales blancas corresponden a las cohortes de nacimiento.



arriba una línea vertical que arranque de la abscisa=70. Puede verse cómo esa línea pasa de niveles de gris más oscuro (menor mortalidad) a niveles más claros (mayor mortalidad). Lo mismo ocurre en cualquiera de las edades consideradas.

Para analizar el período de muerte, considérese por ejemplo el año 1980. Para ello debe recorrerse el gráfico de izquierda a derecha siguiendo una línea horizontal de ordenada 1980. Puede observarse un pico de mortalidad cerca de los 80 años (nivel más claro) a partir del cual la mortalidad disminuye; este fenómeno es común a todos los años considerados pero el pico tiende a desplazarse hacia la derecha (edades más elevadas) en los últimos años. Un efecto de período, de producirse, provocaría un cambio de dirección de las isotasas en el mismo año; tal efecto no puede observarse en nuestra figura.

Finalmente, para analizar cada cohorte de nacimiento debe seguirse de abajo a arriba la línea blanca oblicua correspondiente a la cohorte. En cualquiera de ellas la mortalidad aumenta con la edad sin mostrar un pico definido.

En las mujeres, **figura 4**, las isotasas se desvían hacia la derecha (mayor edad) mostrando un descenso en la tasa de mortalidad en mujeres jóvenes, mientras que en edades avanzadas las isotasas son aproximadamente verticales.

En los varones, el coeficiente de correlación entre la edad y el logaritmo de la tasa de mortalidad específica por edad fue mayor de 0,91 y significativo ($p < 0,001$) en todos los años (**tabla 1**). En las mujeres, r fue mayor de 0,93 y significativo ($p < 0,001$) en todo el período (**tabla 2**). Por lo tanto, la mortalidad por CP se

ajusta al modelo transversal de Gompertz y puede procederse a su análisis longitudinal.

En la modificación de Strehler y Mildvan, $Ln R_0$ se interpreta como la suma de los factores competitivos que influyen en la mortalidad por edades; su evolución permite conocer si los cambios en alguna otra causa de muerte están modificando las tasas de mortalidad específicas por CP. La **figura 5** y las **tablas 1 y 2** muestran la evolución de $Ln R_0$. En los varones, los valores de $Ln R_0$ se mantienen estables hasta 1992 ($Ln R_0 = -2,6268$ en 1968 y $Ln R_0 = -2,4302$ en 1992), pero en los últimos años se produce un incremento paulatino. En cambio, en las mujeres se aprecia un descenso rápido desde 1968 ($Ln R_0 = -2,5873$) hasta 1992 ($Ln R_0 = -3,7374$) y un aumento desde entonces.

La correlación entre α y $Ln R_0$ fue $-0,99$ en las mujeres por lo que B —el componente genético de la mortalidad por CP— se estimó como el opuesto de la pendiente de la recta de regresión: $B = 0,0131$ (IC 95%: $0,0125 - 0,0137$); por lo tanto, el punto de intersección se encuentra en la edad de 76,3 años. En cambio, en los varones el coeficiente de correlación fue $-0,71$ por lo que B fue estimado como la mediana de las pendientes calculadas con la ecuación 3, con el resultado $B = 0,0151$ (IC 95%: $0,0135 - 0,0161$), con punto de intersección a los 66,2 años.

$Ln K$ indica la suma de los factores ambientales que influyen sobre la mortalidad por CP a lo largo de la vida. La evolución de $Ln K$ se muestra en la **figura 5**. En los varones puede apreciarse un aumento lineal durante todo el período, mientras que en las mujeres $Ln K$ se mantiene aproximadamente constante.

Tabla 1. Ajuste de los datos a la función Gompertz (varones)

Año	α	Ln R ⁰	r*
1968	0,1074	-2,6268	0,96
1969	0,1090	-2,7205	0,95
1970	0,1120	-2,8859	0,95
1971	0,0912	-1,8946	0,92
1972	0,0636	-2,2555	0,92
1973	0,1001	-2,4173	0,92
1974	0,0991	-2,3029	0,93
1975	0,1030	-2,4307	0,93
1976	0,0968	-2,0195	0,93
1977	0,0938	-1,7685	0,93
1978	0,1023	-2,2745	0,92
1979	0,0994	-2,0180	0,92
1980	0,1006	-2,1029	0,94
1981	0,1029	-2,1771	0,93
1982	0,1008	-2,0406	0,93
1983	0,1032	-2,1502	0,94
1984	0,1133	-2,7907	0,91
1985	0,1056	-2,2373	0,94
1986	0,1070	-2,3420	0,93
1987	0,1056	-2,1890	0,93
1988	0,1059	-2,1305	0,93
1989	0,1096	-2,3759	0,92
1990	0,1068	-2,1837	0,92
1991	0,1130	-2,5697	0,92
1992	0,1111	-2,4302	0,92
1993	0,1047	-1,9552	0,91
1994	0,1016	-1,6989	0,92
1995	0,1013	-1,6450	0,92

*: Todos los valores de r son significativos con $p < 0,001$.

Tabla 2. Ajuste de los datos a la función Gompertz (mujeres).

Año	α	Ln R ⁰	r*
1968	0,0807	-2,5873	0,97
1969	0,0753	-2,2467	0,96
1970	0,0786	-2,4313	0,96
1971	0,0805	-2,4383	0,93
1972	0,0759	-2,4508	0,95
1973	0,0851	-3,0291	0,96
1974	0,0784	-2,5665	0,95
1975	0,0835	-2,9184	0,94
1976	0,0891	-3,3763	0,94
1977	0,0797	-2,6098	0,97
1978	0,0817	-2,8181	0,96
1979	0,0938	-3,6378	0,95
1980	0,0857	-3,0841	0,96
1981	0,0854	-3,0867	0,95
1982	0,0925	-3,5816	0,96
1983	0,0843	-2,9644	0,98
1984	0,0941	-3,7872	0,96
1985	0,0932	-3,5972	0,97
1986	0,0860	-3,1100	0,97
1987	0,0926	-3,5621	0,96
1988	0,0895	-3,4450	0,97
1989	0,0893	-3,3899	0,96
1990	0,0895	-3,3854	0,95
1991	0,0941	-3,6427	0,93
1992	0,0948	-3,7374	0,93
1993	0,0889	-3,2862	0,93
1994	0,0855	-3,0292	0,91
1995	0,0783	-2,4623	0,94

*: Todos los valores de r son significativos con $p < 0,001$.

Discusión

El estudio se ha limitado al período de 1968 a 1995 que corresponde al período de vigencia de las revisiones 8.^a y 9.^a de la Clasificación Internacional de Enfermedades, con la finalidad de tener mayor homogeneidad en el diagnóstico. La mortalidad por CP, ajustada por edad, continúa aumentando en los varones españoles, al contrario de lo que está ocurriendo en otros países desarrollados. Esta tendencia se ha explicado como un efecto de cohorte,³⁴ lo que se confirma en nuestro estudio. En las cohortes más recientes no hay ningún signo que muestre un cambio de tendencia. La mortalidad en mujeres continúa siendo baja en relación a otros países desarrollados pero en los últimos seis años ha iniciado un ascenso; aunque seis años forman un período corto para extraer una conclusión definitiva, es probable que este aumento indique el comienzo de la epidemia de CP en las mujeres en España. El análisis edad-período-cohorte no permite extraer ninguna conclusión en las mujeres.

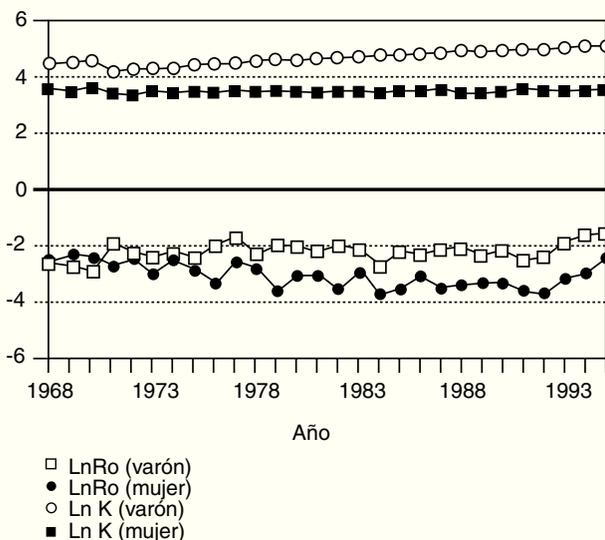
En el CP, la mortalidad específica por edad varía ex-

ponencialmente con la edad desde 1968. Por lo tanto, el análisis longitudinal gompertziano permite estudiar en qué medida los cambios en la mortalidad han sido ocasionados por factores genéticos, competitivos o ambientales.

El valor de B mide la influencia genética sobre la mortalidad y se interpreta como el porcentaje de pérdida de vitalidad ocasionada por la edad. En los varones ha resultado ser de 1,51% al año y en las mujeres de 1,31%. El inverso de este valor es la edad a la que la mortalidad específica ha permanecido aproximadamente constante durante todo el período (punto de intersección de las rectas que indican la relación entre el logaritmo de la mortalidad específica y la edad).

Los factores ambientales (K) que influyen en el CP están aumentando desde 1968 en los varones, mientras que en las mujeres se mantienen constantes. En este contexto, cuando se habla de factores ambientales deben entenderse incluidos factores como tabaquismo, tratamientos médicos prolongados, modo de vida, etc. Aunque el análisis de Gompertz no permite el estudio de factores específicos sino sólo la generación de hipótesis, nuestros resultados sugieren que las

Figura 5. Evolución de $\ln R_0$ y $\ln K$. R_0 es la suma de dos tipos de factores: los riesgos de mortalidad competitivos y los factores ambientales independientes de la edad que influyen puntualmente sobre la mortalidad por cáncer de pulmón. Por ejemplo, un riesgo competitivo de muerte sería una enfermedad que aumentara en mortalidad a edades tempranas pero no a edades tardías (o viceversa); esto provocaría un descenso de la mortalidad por cáncer de pulmón en las edades tempranas; en cambio, un nuevo tratamiento puntual del cáncer de pulmón que prolongara la supervivencia pero no evitara la muerte, disminuiría la mortalidad por CP en edades tempranas pero la aumentaría en edades tardías. K es la agregación de los factores ambientales que influyen de forma prolongada a lo largo de la vida en la mortalidad por cáncer de pulmón, por ejemplo: el tabaco o tratamientos curativos.



mejoras en el tratamiento del CP, aunque han producido un aumento en la supervivencia a los cinco años desde el 8 al 14%,³⁴ no han ocasionado un aumento suficientemente importante en el porcentaje de pacientes curados de esta enfermedad³⁵ como para compensar el incremento del tabaquismo. La tendencia reciente a disminuir la prevalencia de tabaquismo y el número de

cigarrillos fumados por los varones y aumentar en las mujeres³⁶⁻³⁸ no debe producir efectos destacables en la mortalidad por CP hasta pasados algunos años debido al largo período de inducción de la enfermedad.

Sin embargo, estos no son los únicos factores que han influido en los cambios en la mortalidad. R_0 es un indicador de la influencia competitiva (por ejemplo, otras enfermedades que pueden causar la muerte y compiten con el CP). Hasta 1992 el valor de R_0 ha permanecido aproximadamente constante en los varones lo que indica que los cambios en la mortalidad por CP no se deben a cambios en la mortalidad por otras causas. En cambio, en las mujeres, R_0 ha disminuido hasta 1992. Esto implica que los cambios en otras causas de muerte pueden ser responsables de descensos en la mortalidad por CP por debajo del punto de intersección (76 años), lo que ha evitado que en las mujeres españolas se produzca un aumento en la mortalidad por CP como debía esperarse con el aumento de la prevalencia de tabaquismo. Por ejemplo, la mortalidad por cáncer de mama se incrementó fuertemente durante este mismo período pero el aumento fue proporcionalmente más intenso en los grupos de edad de 55 a 79 años (incrementos entre el 47 y el 63%) que en los grupos posteriores (incrementos del 44%)³⁴. La hipótesis de los riesgos competitivos de muerte³⁹⁻⁴¹ sugiere que este aumento en las muertes por cáncer de mama ha modificado a la baja (esto es: ha disminuido o ha evitado un aumento) las tasas de mortalidad por CP sobre todo en esos grupos de edad situados por debajo del punto de intersección (76 años).

En el único estudio sobre CP llevado a cabo con la misma metodología⁴² se observó una tendencia poco marcada al descenso de R_0 tanto en los varones como en las mujeres de Estados Unidos. No obstante, debe destacarse que las tendencias en la mortalidad por CP en EE.UU. son muy diferentes a las españolas: en los varones se ha iniciado un descenso en 1991 mientras en las mujeres la mortalidad está aumentando rápidamente desde mediados de los sesenta.³

Bibliografía

1. Beckett WS. Lung cancer. Epidemiology and etiology of lung cancer. Clin Chest Med 1993;14:1-15.
2. Bolúmar F, Vioque J, Cayuela A. Changing mortality patterns for major cancers in Spain, 1951-1985. Int J Epidemiol 1991;20: 20-5.
3. Landis SH, Wingo PA, Bolden S, Murray T. Cancer Statistics, 1998. CA Cancer J Clin 1998;48:6-29.
4. Cole P, Rodu B. Declining cancer mortality in the United States. Cancer 1996;78:2045-8.
5. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Graciani A, Hernández Vecino R, Rey Calero J. Trends in ischaemic heart disease mortality and its determinants in Spain, 1940-1988. Eur J Public Health 1995;5:50-5.
6. Dolejs J. The extension of Gompertz law's validity. Mech Ageing Dev 1997;99:233-44.

7. Lee ET, Go OT. Survival analysis in public health research. Annu Rev Public Health 1997;18:105-34.
8. Bassukas ID. Use of the recursion formula of the Gompertz survival function to evaluate life-table data. Mech Ageing Dev 1996;89:155-63.
9. Olshansky SJ, Carnes BA. Ever since Gompertz. Demography 1997;34:1-15.
10. Mueller LD, Rose MR, Nusbaum TJ. The Gompertz equation as a predictive tool in demography. Exp Gerontol 1995;30:553-69.
11. Ryygaard K, Spang-Thomsen M. Quantitation and Gompertzian analysis of tumor growth. Breast Cancer Res Treat 1997;46:303-12.
12. Messori A. Survival curve fitting using the Gompertz function: a methodology for conducting cost-effectiveness analyses on mortality data. Comput Methods Programs Biomed 1997;52:157-64.
13. Messori A, Tendi E, Trallori G, Costantini M. Cost effective-

ness of adjuvant intraportal chemotherapy in patients with colorectal cancer. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:269-74.

14. Akahoshi M, Yano K, Seto S, Shimaoka K, Nakashima E, Carter RL, Soda M. Correlation between systolic blood pressure and physical development in adolescence. *Am J Epidemiol* 1996;144:51-8.

15. Riggs JE. Longitudinal Gompertzian analysis of adult mortality in the U.S., 1900-1986. *Mech Ageing Dev* 1990;54:235-47.

16. Riggs JE, Schochet SS. Rising mortality due to Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis: A manifestation of the competitive nature of human mortality. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1007-12.

17. Riggs JE, Chen K. Longitudinal Gompertzian analysis of non-Hodgkin's lymphoma mortality in the U.S., 1979-1988: demonstration of the environmental basis for rising overall mortality. *Mech Ageing Dev* 1993;67:65-78.

18. Riggs JE, Myers EJ. Defining the impact of prevention and improved management upon stroke mortality. *J Clin Epidemiol* 1994;47:931-9.

19. Imaizumi Y. Longitudinal analysis of mortality from breast cancer in Japan, 1950-1993: fitting Gompertz and Weibull functions. *Mech Ageing Dev* 1996;88:169-83.

20. Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población Española, 1968-1994. Madrid: INE.

21. Instituto Nacional de Estadística. Anuario Estadístico de España Año 1993. Madrid: INE;1994.

22. Instituto Nacional de Estadística. Evolución de la Población Española en el período 1961-1978. Madrid: INE;1980.

23. Jolley D, Giles GG. Visualizing age-period-cohort trend surfaces: a synoptic approach. *Int J Epidemiol* 1992;21:178-82.

24. Osmond C, Gardner MJ. Age, period, and cohort models. Non-overlapping cohorts don't resolve the identification problem. *Am J Epidemiol* 1989;129:31-5.

25. Holford TR. Understanding the effects of age, period and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Pub Health* 1991;12:425-57.

26. Lee WC, Ruey SL. Autoregressive age-period-cohort models. *Stat Med* 1996;15:273-81.

27. Wolfram S. *Mathematica: a system for doing mathematics by computer*. Reading Mass: Addison-Wesley Publishing Company; 1991.

28. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the

law of human mortality. *Phil Trans Roy Soc* 1825;115:513-85.

29. Strehler BL, Mildvan AS. General theory of mortality and aging. *Science* 1960; 132:14-21.

30. Riggs J. Longitudinal Gompertzian analysis of stroke mortality in the U.S. 1955-1986: declining stroke mortality is the natural consequence of competitive deterministic mortality dynamics. *Mech Ageing Dev* 1990;55:235-43.

31. Riggs J. Longitudinal Gompertzian analysis of cervical cancer mortality in the U.S., 1962-1987: a method of quantitatively demonstrating changing environmental influences upon deterministic mortality dynamics. *Mech Ageing Dev* 1992;63:117-29.

32. Prieto MD, Llorca J, Delgado-Rodríguez M. Longitudinal Gompertzian and Weibull analyses of adult mortality in Spain (Europe), 1900-1992. *Mech Ageing Dev* 1996;90:35-51.

33. Sixto Ríos. *Métodos estadísticos*. 2.^a ed. Madrid: Ediciones del Castillo; 1977.

34. 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: Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Epidemiología; 1992.

35. Friedberg JS, Kaiser LR. Epidemiology of lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1997;9:56-9.

36. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de tabaquismo. Madrid, MSC;1978.

37. Equipo Coordinador de la Encuesta. Encuesta Nacional de Salud, 1993. *Rev San Hig Pub* 1994;68:121-78.

38. Takkouche B, Gestal-Otero JJ. The epidemiology of lung cancer: review of risk factors and Spanish data. *Eur J Epidemiol* 1996;12:341-9.

39. Cornfield J. The estimation of the probability of developing a disease in the presence of competing risks. *Am J Pub Health* 1957;47:601-7.

40. Chiang CL. Competing risks in mortality analysis. *Annu Rev Public Health* 1991;12:281-307.

41. Rothenberg RB. Competing mortality and progress against cancer. *Epidemiology* 1994;5:197-203.

42. Riggs J. Longitudinal Gompertzian analysis of lung cancer mortality in the U.S., 1968-1986. Rising lung cancer mortality is the natural consequence of competitive deterministic mortality dynamics. *Mech Ageing Dev* 1991;57:1-14.